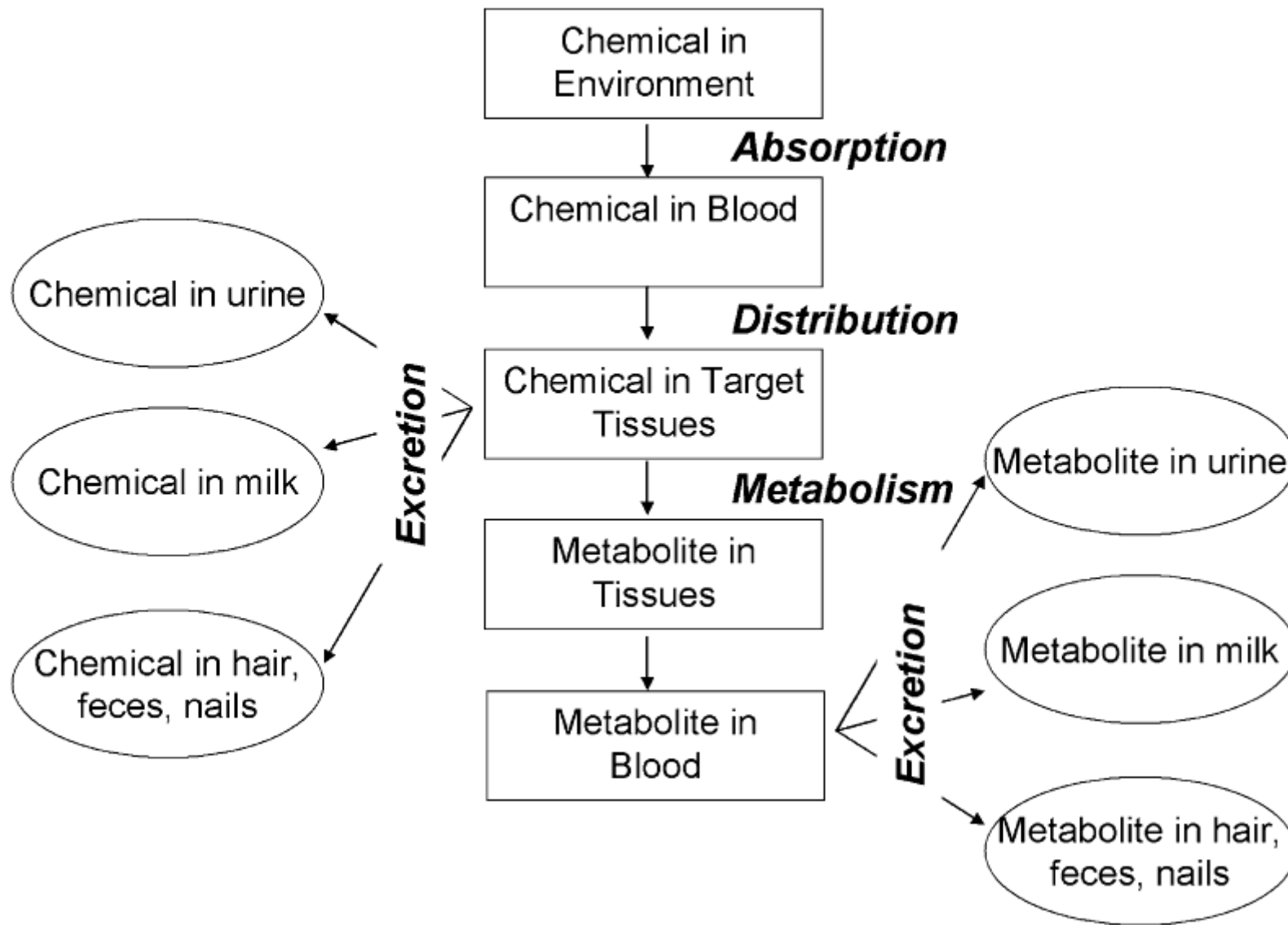


MONITORAGGIO BIOLOGICO

MONITORAGGIO BIOLOGICO

1. determinare quale xenobiotico entra nell'organismo e a quale concentrazione
2. determinare la prevalenza di una popolazione con livelli superiori a quelli noti per causare tossicità
3. stabilire il *range* di riferimento
4. valutare l'efficacia delle misure adottate per ridurre l'esposizione
5. determinare se i livelli di esposizione sono più elevati in certi gruppi piuttosto che in altri
6. definire l'andamento temporale nei livelli di esposizione
7. stabilire delle priorità per la ricerca sugli effetti per la salute



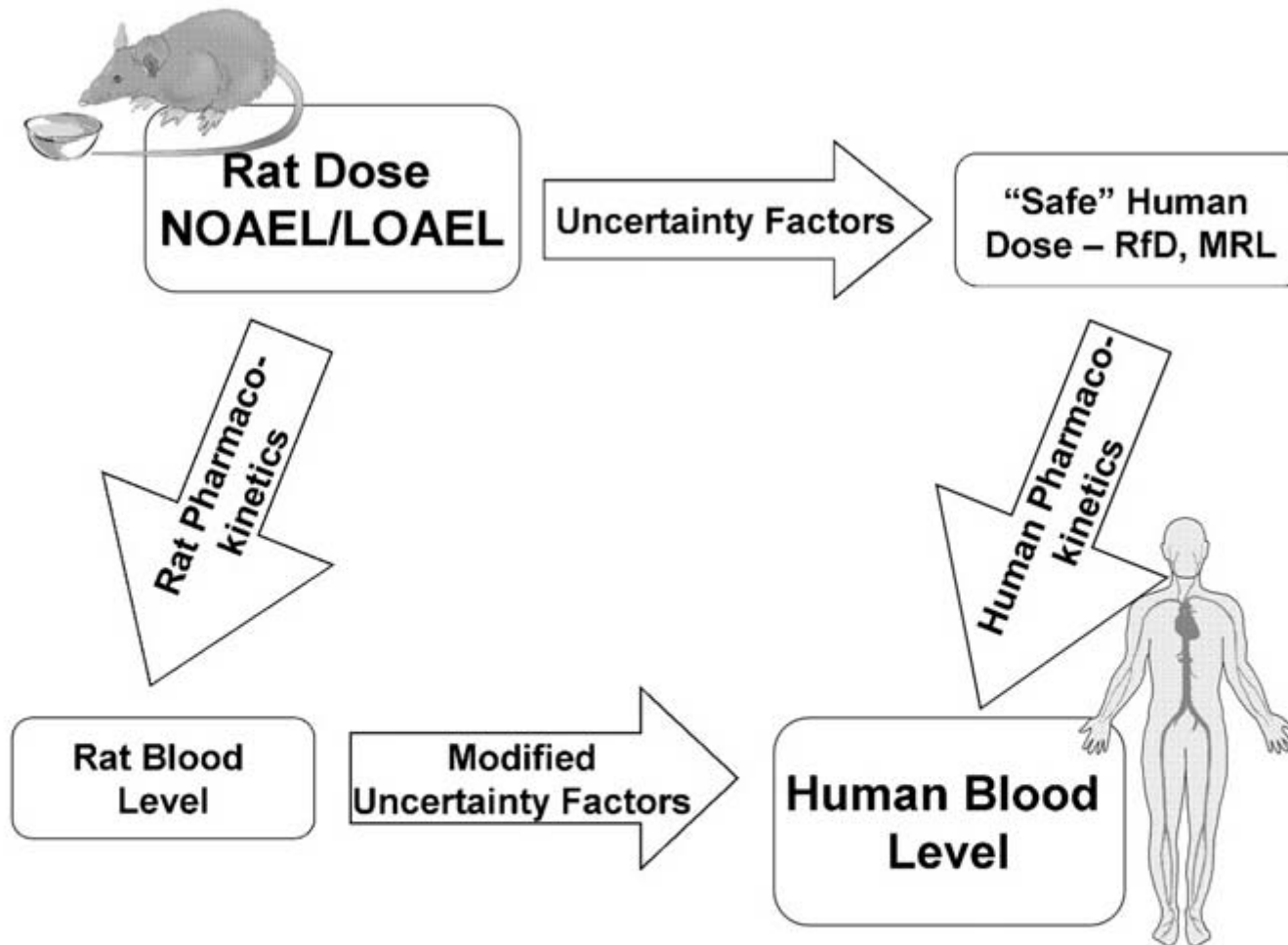


Fig. 7. Laboratory-derived NOAELs and LOAELs can be converted to BEs for human blood or other media concentrations through at least two pathways.

MONITORAGGIO BIOLOGICO

TEST DI DOSE

TEST DI RISPOSTA

TEST DI SUSCETTIBILITÀ

Tabella 2. Significato di alcuni biomarcatori (coppie metallo-matrice)

Elemento	Emivita	Matrice	Tipo di Esposizione
Alluminio	8-14 ore 42 giorni	urina siero	recente cronica
Antimonio	95 ore	urina	recente
Arsenico	2-4 giorni	urina	recente
Berillio	1-60 giorni	urina	recente
Cadmio	7 ore 1-3 mesi	urina sangue	recente
Cobalto	24 ore	urina	recente
Cromo	2-3 giorni 25-35 giorni	urina sangue	recente
Mercurio	1-3 mesi 1-3 giorni/1-3 mesi	urina sangue	recente-cronica cronica
Piombo	1-2 mesi	sangue	recente
Platino	< 24 ore	urina	recente
Tallio	alcuni giorni	urina	recente
Uranio	15 giorni	urina	recente

Concentration Adjustment of Spot Samples in Analysis of Urinary Xenobiotic Metabolites

Andrea Trevisan, MD

Biological monitoring of cadmium exposure: reliability of spot urine samples

Andrea Trevisan, Giampaolo Nicoletto, Stefano Maso, Guiseppa Grandesso, Alexander Odyne, and Livia Secondin

Int Arch Occup Environ Health (2001) 74: 63–67

© Springer-Verlag 2001

SHORT COMMUNICATION

Mariella Carrieri · Andrea Trevisan
Giovanni Battista Bartolucci

Adjustment to concentration-dilution of spot urine samples: correlation between specific gravity and creatinine

Int. J. Environ. Res. Public Health **2014**, *11*, 7036–7044; doi:10.3390/ijerph110707036

OPEN ACCESS

International Journal of
**Environmental Research and
Public Health**
ISSN 1660-4601
www.mdpi.com/journal/ijerph

Article

Reliability of Urinary Excretion Rate Adjustment in Measurements of Hippuric Acid in Urine

Annamaria Nicolli, Federica Chiara, Alberto Gambalunga, Mariella Carrieri, Giovanni Battista Bartolucci and Andrea Trevisan *

Receiver operating characteristic (ROC)

7 dicembre 1941



Receiver operating characteristic (ROC)

		actual value		total
		<i>p</i>	<i>n</i>	
prediction outcome	<i>p'</i>	True Positive	False Positive	<i>P'</i>
	<i>n'</i>	False Negative	True Negative	<i>N'</i>
total		<i>P</i>	<i>N</i>	

TP rate (true positive rate)= **sensitivity**= **recall**= $TP/P = TP/(TP+FN)$

FP rate (false positive rate)= $FP/N = FP/(FP+TN)$

accuracy= $(TP+TN)/(P+N)$

specificity= $TN/(FP+TN) = 1-FP \text{ rate}$

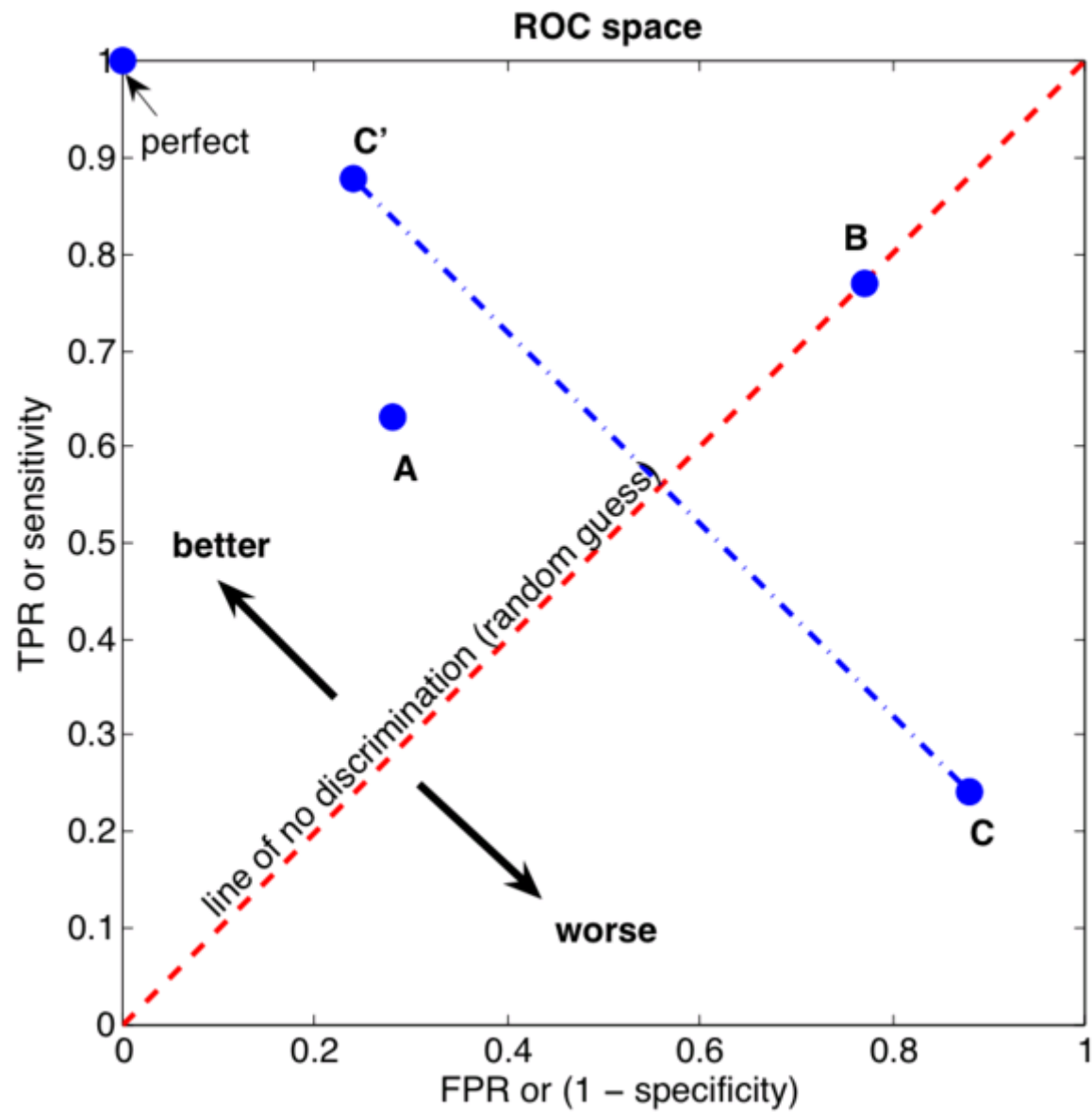
PPV (positive predictive value)= **precision**= $TP/(TP+FP)$

NPV (negative predictive value)= $TN/(TN+FN)$

FD rate (false discovery rate)= $FP/(FP+TP)$

MCC (Matthews correlation coefficient)= $(TP \times TN - FP \times FN) / \sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}$

F1 score= $2/(1/precision + 1/recall)$



SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

Suscettibilità: età
sesso
etnia
stato di salute
stato nutrizionale
terapie concomitanti
fattori genetici

- geni di suscettibilità
- protooncogeni

MECCANISMI MOLECOLARI CHE DEFINISCONO IL POLIMORFISMO GENETICO

- ◆ assenza del gene che codifica l'enzima
- ◆ perdita o danneggiamento nell'espressione genica a causa di mutazioni nella parte regolatrice del gene
- ◆ montaggio scorretto del pre-mRNA a causa di mutazioni al confine introne-esone
- ◆ mutazioni a livello di aminoacidi non critici con modificazione dell'attività enzimatica
- ◆ mutazioni a livello di aminoacidi critici con inattivazione enzimatica

	GSH	GST	GTK	CYP
m	23.3±0.5	86.9±2.5	17.2±0.4	0.084±0.002
cm	23.2±1.8	85.5±2.6	17.6±0.3	0.023±0.005
m+t	26.9±0.6	99.6±2.2	27.3±0.7	0.084±0.001
cm+t	26.1±1.9	94.5±2.5	25.5±0.7	0.063±0.006
m+e	37.0±0.7	59.0±3.4	18.4±0.3	0.026±0.006
cm+e	33.2±1.2	57.8±3.7	18.3±0.5	0.020±0.002
f	29.7±1.5	64.1±2.8	17.8±0.3	0.034±0.002
cf	23.7±0.8	67.2±2.8	16.7±0.3	0.029±0.003
f+t	29.9±2.1	66.9±3.1	22.4±0.7	0.074±0.002
cf+t	24.7±0.6	61.5±3.2	22.9±0.7	0.052±0.005
f+e	34.9±0.6	54.3±1.2	18.2±0.3	0.018±0.003
cf+e	32.2±0.8	50.7±2.3	18.3±0.3	0.026±0.002

LA PRIMA OSSERVAZIONE NELLE DIFFERENZE
SESSUALI NELLA RISPOSTA AI FARMACI FU
L'OSSERVAZIONE CHE I **RATTI FEMMINA**
RICHIEDEVANO SOLTANTO LA META' DI UNA DOSE
DI AMOBARBITAL PER L'INDUZIONE DEGLI EFFETTI
ANESTETICI E LA DURATA D'AZIONE DI ALCUNI
BARBITURICI (AMOBARBITAL E PENTOBARBITAL)
ERA PIU' PROTRATTA NELLE FEMMINE.

RATTI

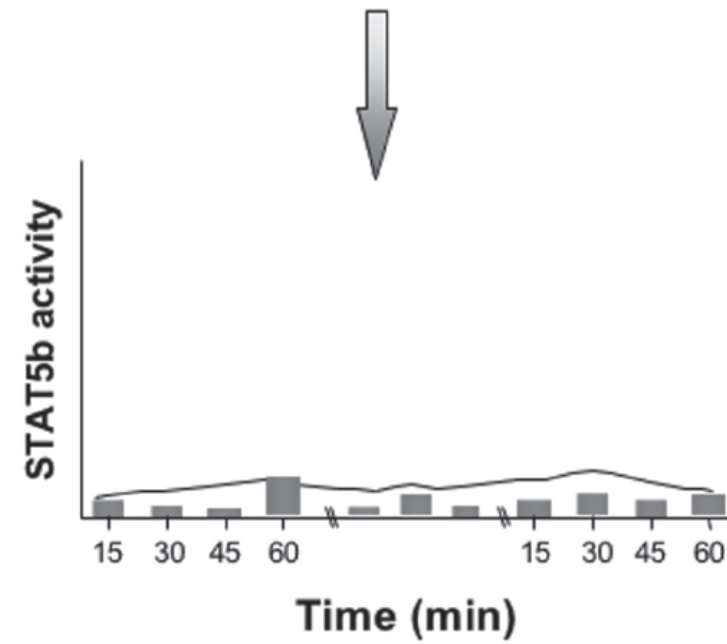
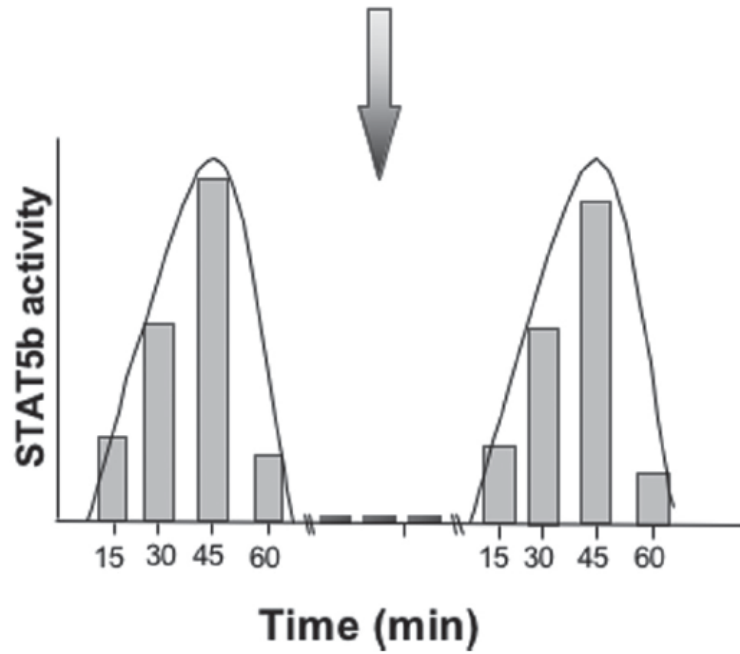
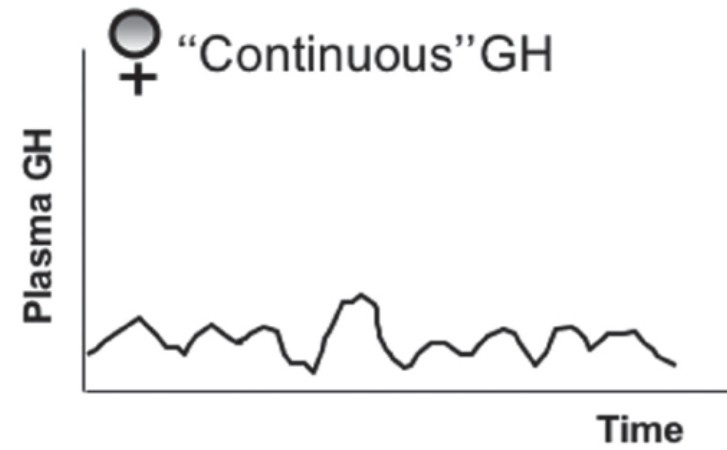
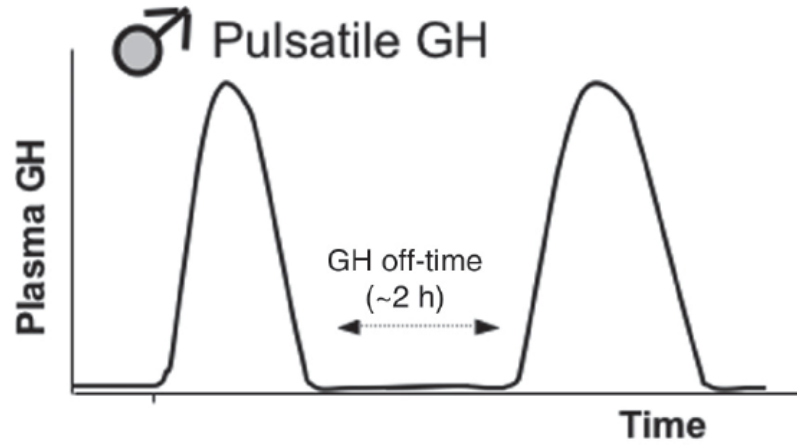
CYP2C11 SPECIFICO MASCHI

CYP2C12 SPECIFICO FEMMINE

CYP2A1 PREDOMINANTE FEMMINE

IMPORTANZA DEL GH (GROWTH HORMONE)

IL DIMORFISMO SESSUALE NELLA SECREZIONE DEL GH E' IL
MAGGIORE DETERMINANTE ORMONALE NELL'ESPRESSIONE
SESSO-DIPENDENTE DEI CITOCROMI P-450 EPATICI



BASI MOLECOLARI

IL GH SI LEGA AL RECETTORE (GHR) CHE PORTA AD UNA SUA MODIFICA CONFORMAZIONALE E L'ATTIVAZIONE DELLA TIROSINA CHINASI CHE CATALIZZA LA FOSFORILAZIONE DELLA TIROSINA DI VARIE PROTEINE CELLULARI TRA CUI IL GHR E LA FAMIGLIA DELLE PROTEINE STAT (**signal transducer and activator proteins**) IN PARTICOLARE LA STAT5b

STAT5b

PROTEINA COINVOLTA NELL'APOPTOSI, NELLO SVILUPPO DELLE ghiandole MAMMARIE E NEL DIMORFISMO SESSUALE DEI CITOCROMI P-450 EPATICI.

L'ATTIVITA' E' MAGGIORE NEI RATTI MASCHI, E' ABOLITA DALL'IPOFISECTOMIA ED E' STIMOLATA DALLA SOMMINISTRAZIONE INTERMITTENTE, MA INIBITA DA QUELLA CONTINUA, DI GH NEI RATTI MASCHI IPOFISECTOMIZZATI E STIMOLATA DALL'INFUSIONE CONTINUA NELLE FEMMINE IPOFISECTOMIZZATE.

Parameter	Reference adult male	Reference adult female	Reference pregnant female
Bodyweight (kg) ^a	78	68	72.5
Height (cm) ^a	176	162	162
Body surface area (cm ²)	18 000	16 000	16 500
Total body water (L)	42.0	29.0	33.0
Extracellular water (L)	18.2	11.6	15.0
Intracellular water (L)	23.8	17.4	18.8

Table III. Physiological parameters that influence absorption

Parameter	Physiological difference	Pharmacokinetic impact
Gastric pH	Acidity M > F > pregnant F ^[12]	Altered absorption of acid/bases depending on specific drug ionization. In pregnancy, there is decreased absorption of weak acid
Gastric fluid flow	M > F ^[12]	Higher absorption in men
Intestinal motility	M > F > pregnant F ^[12]	Higher absorption in men
Gastric emptying	M > F > pregnant F ^[12]	Increased absorption and gastric hydrolysis in men
Dermal hydration	Increased in pregnant F	Altered absorption in pregnant F
Dermal thickness	M > F	Absorption decreased in men
Body surface area	M > pregnant F > F ^[12]	Absorption increased when body surface area is larger
Skin blood flow	Increased in pregnant F ^[12]	Absorption increased
Pulmonary function	M > pregnant F > F	Pulmonary exposure increased in men
Cardiac output ^a	M > pregnant F > F ^[12]	Absorption increased in men

a Normalized for body surface area.

F = females; **M** = males.

TABLE 1: Suggested reasons for sex differences in adverse event reporting.

Reason for sex difference	Pharmacological reason	Pharmacological factors
Women are overdosed	Pharmacokinetics	Sex differences in volume of distribution Sex differences in protein binding of drugs Sex differences in transport, phase 1, and phase 2 metabolism
Women are more sensitive	Pharmacodynamics	Sex differences in drug targets (i) receptor number (ii) receptor binding (iii) signal transduction following receptor binding
Women are prescribed multiple medications	Drug-drug interactions	Drug-drug induced alterations Pharmacokinetics Pharmacodynamics

TABLE 4.2 Effect of Sex on Metabolism of Drugs and Other Substrates Catalyzed by Human Hepatic Microsomes

Drug	Reaction	Effect	References
Aminopyrine	N-demethylation	M = F	41
Chlorzoxazone	6-Hydroxylation	M = F	42
Coumarin	7-Hydroxylation	M = F	42
Dextromethorphan	O-demethylation	M = F	42
Diclofenac	4'-Hydroxylation	M = F	42
Erythromycin	N-demethylation	F > M (1.2-fold)	43
7-Ethoxyresorufin	O-demethylation	M = F	42
Ifosfamide	N-dechloroethylation	F > M (2.2-fold)	44
Lauric acid	12-Hydroxylation	M = F	42
S-mephenytoin	N-demethylation	F > M (7.8-fold) ^a	37
		M = F ^{b,c}	37
		M = F ^d	42
		4'-Hydroxylation	M = F
Nicotine	C-oxidation	M = F	45
S-oxazepam	Glucuronidation	M > F (1.7-fold)	46
Paclitaxel	6 α -Hydroxylation	M = F	42
Testosterone	6 β -Hydroxylation	M = F	42

^aHispanic.

^bAfrican-American.

^cCaucasian.

^dSamples from Hispanics, African-Americans, and Caucasians.

Chang & Waxman, 2012

Adjusted geometric means with 95% confidence intervals in ng/mL for selected metabolites of volatile organic compounds (VOC) by gender for those aged ≥ 20 years. Data from National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012.*

Parent VOC	Abbreviated metabolite name**	Gender		p
		Males	Females	
Acrylamide	AAMA	59.7 (55.5–64.1)	59.1 (54.3–64.4)	0.87
	GAMA	16.5 (15.2–18)	19.1 (17.7–20.6)	0.02
Acrylonitrile	CYMA	11.7 (10.3–13.2)	12.4 (10.5–14.8)	0.54
Benzene	MU	84.7 (74.4–96.6)	81.8 (72.6–92.1)	0.69
1-Bromopropane	BPMA	5.3 (4.6–6.1)	5.3 (4.4–6.4)	0.98
1,3-Butadiene	DHBMA	278.8 (265–293.3)	275.3 (255.5–296.6)	0.74
Propylene oxide	2HPMA	66.3 (58.2–75.6)	76.8 (64.8–91)	0.15
Styrene	MA	192.3 (181.7–203.5)	193.7 (174.4–215)	0.88
Xylene	2MHA	48 (40.9–56.3)	48.5 (42–55.9)	0.93
	3MHA + 4MHA	274 (241.7–310.7)	317.1 (286–351.7)	0.08

* For metabolites for which gender had statistically significant interaction with smoking status, the results are presented in Table X and in Table Y when gender was involved in a statistically significant interaction with race/ethnicity.

** AAMA = N-acetyl-S-(2-carbamoyl-ethyl)-L-cysteine, GAMA = N-acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-L-cysteine, CYMA = N-acetyl-S-(2-cyanoethyl)-L-cysteine, MU = trans, trans-muconic acid, BPMA = N-acetyl-S-(n-propyl)-L-cysteine, DHBMA = N-acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine, MA = mandelic acid, 2MHA = 2-methylhippuric acid, 3MHA + 4MHA = 3-methylhippuric acid + 4-methylhippuric acid.

Table 1

Values of PAH Accumulation by Renal Cortical Slices and AST Release into the Incubation Medium in Control (C) and DCP-Treated (T) Renal Cortical Slices of Naive Male and Female and Castrated Male Rats, Pretreated or Not with Testosterone

	PAH (S/M)	AST ($\mu\text{mol}/100 \text{ mg}$ of tissue)
Male		
C	32.14 \pm 0.63	0.82 \pm 0.04
T	15.23 \pm 3.95*	1.94 \pm 0.36*
T% C	47	234
Male + testosterone		
C	32.87 \pm 1.46	1.00 \pm 0.03
T	17.72 \pm 2.95*	2.24 \pm 0.56*
T% C	54	224
Castrated male		
C	33.02 \pm 3.42	0.87 \pm 0.01
T	28.04 \pm 4.10	1.36 \pm 0.04*
T% C	85	156
Castrated male + testosterone		
C	35.49 \pm 1.10	0.90 \pm 0.06
T	26.93 \pm 2.12*	1.54 \pm 0.24*
T% C	76	171
Female		
C	34.93 \pm 2.34	0.94 \pm 0.10
T	32.41 \pm 3.01	1.46 \pm 0.20*
T% C	93	154
Female + testosterone		
C	35.53 \pm 7.11	0.78 \pm 0.04
T	21.89 \pm 1.50*	1.51 \pm 0.19*
T% C	62	194

*Statistically significant difference from correspondent control group ($P \leq 0.05$).

Note. Four rats per group were used, and assays were performed in duplicate. The results are expressed as mean \pm SD. For testosterone treatment, the rats were given testosterone (10 mg/kg s.c. in corn oil) on alternative days for 3 weeks (corn oil to other animals).

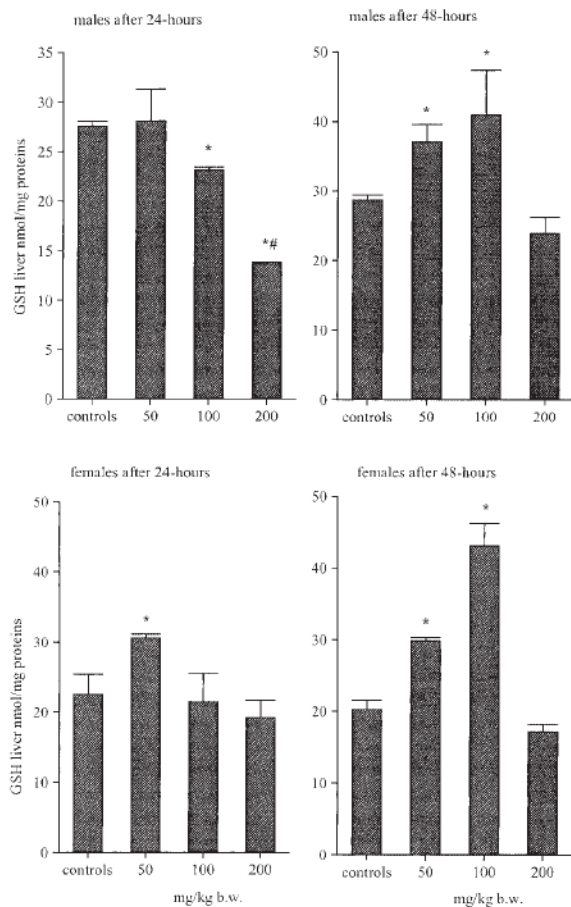


Figure 1. The GSH content in the liver of male (above) and female (below) rats 24 and 48 h after a single i.p. injection of a 50, 100 or 200 mg kg⁻¹ dose of HCBD. Values are means \pm SEM; * $P < 0.05$ with respect to control values; # $P < 0.05$ with respect to the previous dose

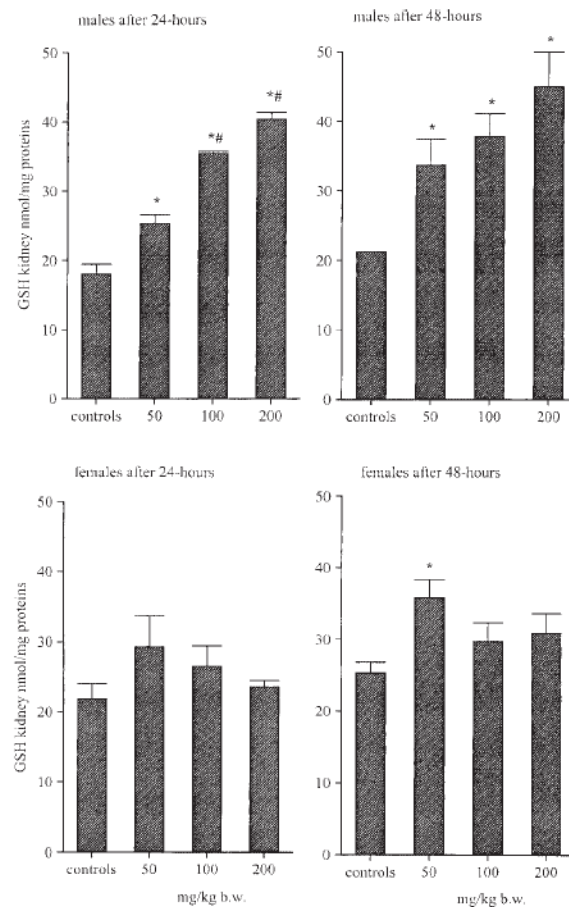


Figure 2. The GSH content in the kidney of male (above) and female (below) rats 24 and 48 h after a single i.p. injection of a 50, 100 or 200 mg kg⁻¹ dose of HCBD. Values are means \pm SEM; * $P < 0.05$ with respect to control values; # $P < 0.05$ with respect to the previous dose.

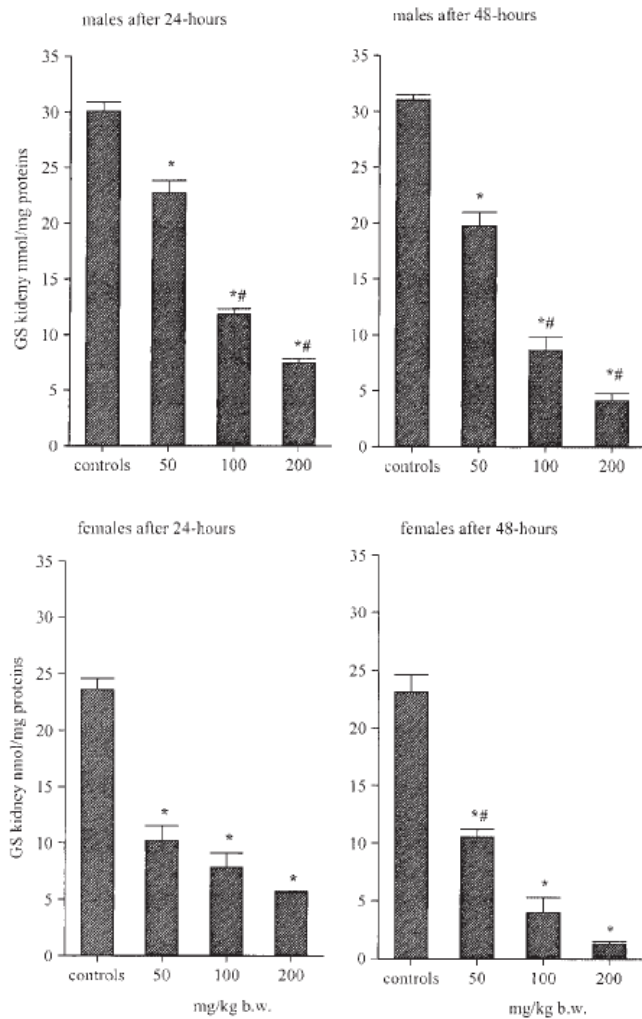


Figure 3. The GS activity in the renal tissue of male (above) and female (below) rats 24 and 48 h after a single i.p. injection of a 50, 100 or 200 mg kg⁻¹ dose of HCBD. Values are means \pm SEM; * $P < 0.05$ with respect to control values; # $P < 0.05$ with respect to the previous dose

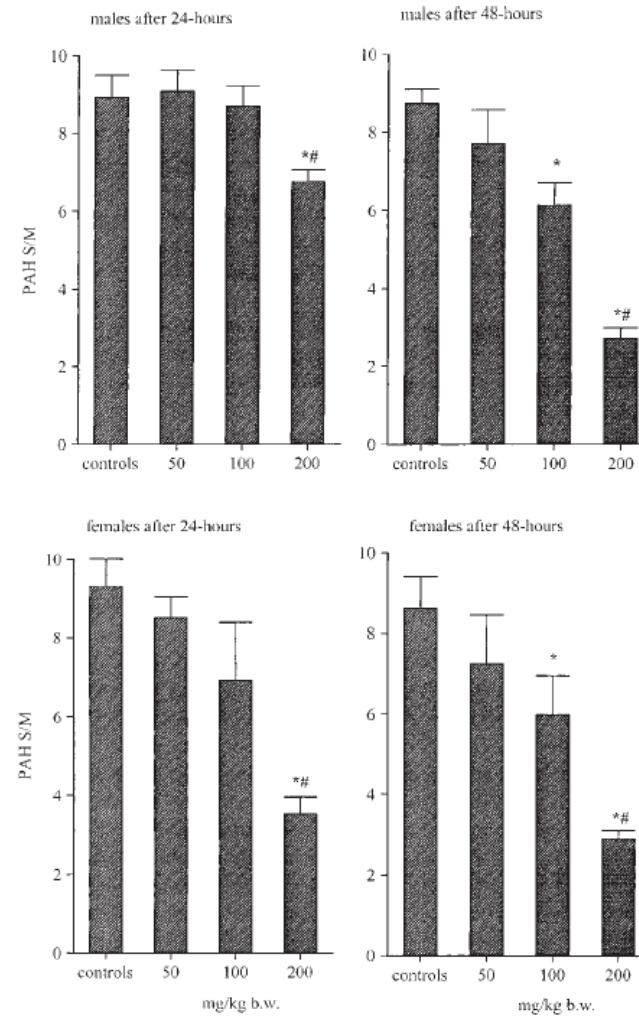


Figure 4. The PAH accumulation in renal cortical slices (ex vivo) of male (above) and female (below) rats 24 and 48 h after a single i.p. injection of a 50, 100 or 200 mg kg⁻¹ dose of HCBD. Values are means \pm SEM; * $P < 0.05$ with respect to control values; # $P < 0.05$ with respect to the previous dose

Table 2. Metal nephrotoxicity according to species, strain and sex.

Metal	Species	Strain	Prevalence of effects	Causes	Ref.
Cadmium	Rat		F > M	Differences in accumulation, ion mimicry (calcium channels)	[82,83,169]
Lead	Rat	W	M = F		[93,94]
Mercury	Rat	SD	M > F	Differences in accumulation, related to GSH pathway (luminal uptake) and transporter (Oat1 and Oat3) in basolateral membrane	[98], reviewed in [81]
Nickel	Rat	W	F > M		[99]

F: Females; M: Males; SD: Sprague-Dawley rats; W: Wistar rats.

Table 3. Halogenated hydrocarbon nephrotoxicity according to species, strain and sex.

Chemical	Species	Strain	Prevalence of effects	Causes	Ref.
CHL	Mice	Not known	M only	Different composition in Bowman's capsule	[102]
	Mice	ICR	M > F	Phosgene formation	[103,104]
TETRA	Mice	ICR	M only	Differences in CYP expression	[107]
EDB	Rat	F344	M > F		[108]
DBCP	Rat	F344	M = F		[108]
DCP	Rat	W	M > F	Differences in CYP expression	[111]
	Rat	Renal cortical slices	M > F		[110]
DCE	Mice	Swiss-Webster	M only	Testosterone regulation of metabolism	[114]
TRI	Mice	C57BL low doses	F > M	Related to β -lyase activity	[118]
	Mice	C57BL high doses	M > F	Related to β -lyase activity	[118]
	Rat	F344	M > F	Related to DCVG formation	[26]
PER	Rat	F344	M > F	Related to TCVG formation	[123]
1,3D	Rat	renal cortical slices	M > F	Differences in oxidative and conjugative metabolism	[125]
TFE	Rat	AP derived	M = F		[128]
HCBD	Rat	W	M > F	Role of CYP3A1/2 with sex-specific sulfoxidation	[135]
	Rat	W	M > F	Formation of N-ac-PCBC sulfoxide in male rats, an alternative, β -lyase-independent bioactivation pathway	[43]
	Rat	F344, AP derived, W	F > M	Differences in hepatic and renal enzymes Female rat kidney shows marked dose-related decrease in nonprotein sulfhydryl content [137]	[137,138,140]
	Mice	AP Swiss derived	M = F		[141]

1,3D: 1,3-dichloropropene; AP: Alderley Park; CHL: Chloroform; DBCP: 1,2-dibromo-3-chloropropane; DCE: 1,1-dichloroethylene; DCP: 1,2-dichloropropane; DCVG: S-(1,2-dichlorovinyl)glutathione; EDB: 1,2-dibromoethane; F: Females; F344: Fischer 344 rats; HCBD: Hexachloro-1:3-butadiene; M: Males; N-ac-PCBC: N-acetyl-S-(1,2,3,4,4-pentachlorobutadienyl)-L-cysteine; PER: Perchloroethylene; SD: Sprague-Dawley rats; TCVG: S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathione; TETRA: Carbon tetrachloride; TFE: Tetrafluoroethylene; TRI: Trichloroethylene; W: Wistar rats.

PIU' ELEVATO COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE SANGUE/ARIA
MAGGIOR MASSA GRASSA

LA GRAVIDANZA CAUSA :

AUMENTO DEL VOLUME CORRENTE (+40%) CHE PUO'
ESITARE IN UN AUMENTATO ASSORBIMENTO DEI VOCs

AUMENTO DEL VOLUME PLASMATICO (+50%) CON
DIMINUZIONE DELL'ALBUMINA E DI ALTRE PROTEINE
PLASMATICHE CHE LEGANO I FARMACI

AUMENTO DELLA GETTATA CARDIACA (+50%)

Table 2
Summary of Age- and Gender-Dependent Changes

Absorption			
Route of Exposure	Neonate/Child	Elderly	Gender
Oral			
Lipophilic	↑↓	↑↓	M=F
Water Soluble	↑↓	↑↓	M=F
Inhalation			
Lipophilic	↑	I	M=F ¹
Water Soluble	↑	I	I
Particulates	↑	I	M=F
Dermal			
Lipophilic	I	↓	I
Water Soluble	I	↓	I
Distribution			
Compound Characteristics	Neonate/Child	Elderly	Gender
Lipophilic	↑	↑	F↑
Water Soluble	↑	↓	F↓
Protein Binding	↓	↓	↑↓
Metabolism			
Metabolic Pathway	Neonate/Child	Elderly	Gender
Glutathione-S-Transferase	↓	I	I
Sulfotransferase	↑	I	I
Glucuronyl Transferase	↓	I	F≤M
P450	↓	I	M>F
Carboxylesterase	↓	I	I
Alcohol Dehydrogenase	↓	I	I

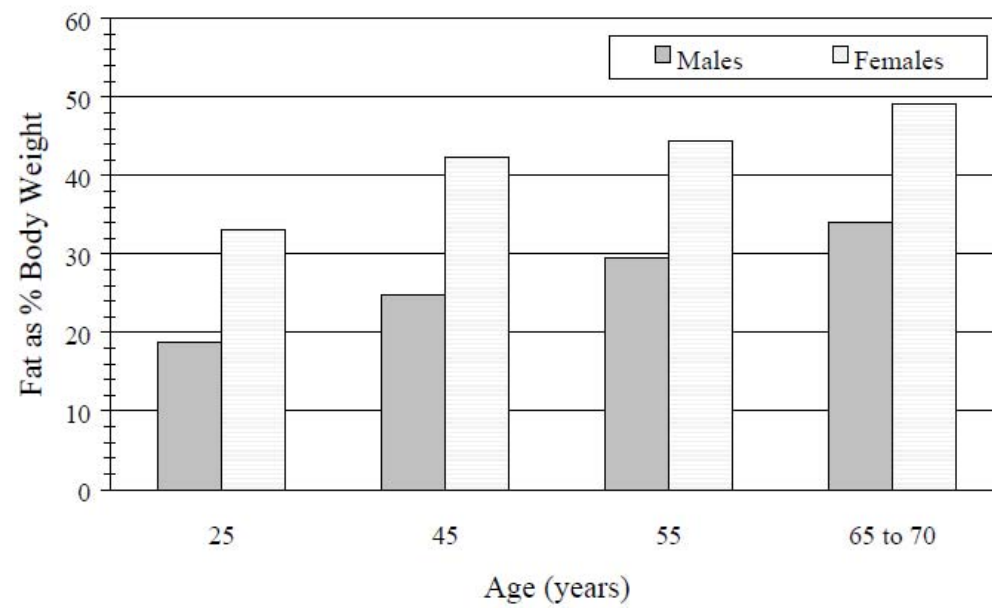
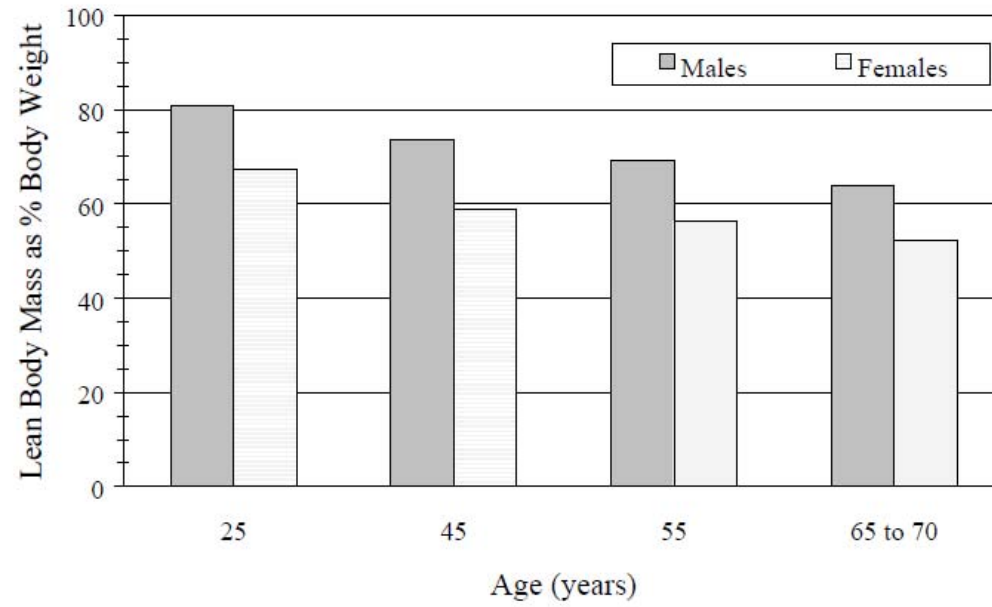
Elimination			
Compound Characteristics	Neonate/Child	Elderly	Gender
Lipophilic			
Protein binding	I	I	I
Glomerular filtration	↓	↓	M=F
Tubular secretion	↓	↓	I
Tubular re-absorption	I	I	I
Water Soluble			
Protein binding	I	I	I
Glomerular filtration	↓	↓	M=F
Tubular secretion	↓	↓	I
Tubular re-absorption	I	I	I

¹ Data for one compound, methylene chloride

↑ Higher than adult; ↓ lower than adult; ↑↓ increases and decreases demonstrated

I Insufficient data for conclusion

F Female; M=Male



DONNE CON GSTM1 NULLO HANNO UN RISCHIO
MINORE DI CONTRARRE L'ASMA, ANCHE SE
L'ESPOSIZIONE PRENATALE AL FUMO AUMENTA IL
RISCHIO DI ASMA SOPRATTUTTO NELLE FEMMINE

Wu et al, 2014

ESPOSIZIONE A PM_{2.5} COME CAUSA DI ASMA:
ASSOCIAZIONE POSITIVA SOLO NEI MASCHI

Hsu et al, 2015 in press

LIVELLI DI TOLUENE E TRICLOROETILENE NELL'ARIA
ESPIRATA MINORI NELLE FEMMINE. CIO' RIFLETTE
UNA MAGGIOR DISPOSIZIONE NEL GRASSO

ANALOGAMENTE, LE FEMMINE ASSORBONO PIU'
1,3-BUTADIENE PER VIA RESPIRATORIA

I MASCHI, A PARITA' DI DOSE, HANNO LIVELLI DI
ETANOLO EMATICO PIU' BASSI, IN PARTE DOVUTO
AL MAGGIOR METABOLISMO (ADH) DA PARTE
DELLA MUCOSA GASTRICA

Sarangajan et al, 2013

ASSORBIMENTO ORALE

ACIDITA' GASTRICA:

MASCHI	pH	1,92
FEMMINE	pH	2,59

TRANSITO NEL TRATTO GASTROINTESTINALE:

MASCHI	ore	44,8
FEMMINE	ore	91,7

ASSORBIMENTO CUTANEO

INDIFFERENTE

ASSORBIMENTO POLMONARE

DATI SONO RARI E CONTROVERSI

CI SONO ALCUNI DATI SUL PARTICOLATO:

1 μm simile

2 μm simile

3-5 μm maggior deposizione nelle femmine (+15%)

2,5 e 7,5 μm nelle donne maggior deposizione extratoracica e tracheobronchiale e minor deposizione polmonare

DISTRIBUZIONE

IL V_d DIPENDE DA 5 FATTORI

- COMPOSIZIONE CORPOREA (ACQUA, MASSA GRASSA, MASSA MAGRA)
- FLUSSO EMATICO
- COMPOSIZIONE E CONCENTRAZIONE DELLE PROTEINE PLASMATICHE
- CONCENTRAZIONE DELLE PROTEINE TISSUTALI
- pH DEI FLUIDI

LEGAME CON LE PROTEINE

ALBUMINA: ?

GLOBULINE LEGANTI ORMONI TIROIDEI: PIU'
ELEVATE NELLE DONNE (2x)

α 1-GLICOPROTEINE: ?

LIPOPROTEINE (CHILOMICRONI, HDLA, LDL): ?

LEGAME COI TESSUTI: ?

METABOLISMO

CYP3A4 CIRCA 2 VOLTE PIU' ELEVATO FEGATO DONNE

CYP2B6 2 VOLTE PIU' ELEVATO FEGATO DONNE

CAUCASICHE E 4 VOLTE PIU' ELEVATO DONNE ISPANICHE

METABOLISMO

STUDI CONDOTTI IN SOGGETTI (MASCHI E FEMMINE) CON DEFICIT DI GH HA DIMOSTRATO CHIARAMENTE CHE:

INFUSIONE: AUMENTO ATTIVITA' CYP3A

3 DOSI/DIE: RIDUZIONE ATTIVITA' CYP 3A

METABOLISMO 1a FASE

CYP 1A (IPA, AMINE AROMATICHE)

CYP1A2: ha un ruolo nell'attivazione del condensato del fumo di sigaretta
M>F (ruolo degli ormoni sessuali femminili; l'uso della pillola riduce ulteriormente l'attività)

CYP 1A2: ridotta in femmine con spiccata sensibilità alla caffeina; l'emivita della teofillina è 1,5x più bassa nel maschio

CYP 2E1: M>F (1 terzo)

ADH: M>F

F>M nella metilazione (p.e. As); le femmine eliminano circa il 3% in più di acido dimetilarsinico.

METABOLISMO 2a FASE

GST:	?
SULFOTRANSFERASI:	NO
GLUCURONILTRANSFERASI:	M>F
CONIUGAZIONE CON LA GLICINA:	M>F
ACETILAZIONE:	?

ELIMINAZIONE

NESSUNA DIFFERENZA IN:

GFR: in entrambi i sessi, dopo i 30 anni, la GFR diminuisce dello 0,66% per anno

MCST: in entrambi i sessi, dopo i 30 anni, la MCST diminuisce dello 0,62% per anno

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

- 1. Più enzimi metabolizzanti possono competere tra loro nel metabolismo di un composto, come ad esempio il NAT e il CIP che competono per il metabolismo delle amine aromatiche con una competizione diretta tra enzimi bioattivanti (CIP) e bioinattivanti (NAT)**
- 2. Più enzimi metabolizzanti possono essere coinvolti nel metabolismo di un composto, ma allo stesso stadio metabolico, come ad esempio il NAT (attivo sul composto di origine) e le GST (attive sugli intermedi reattivi)**

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

3. Più enzimi metabolizzanti possono essere coinvolti in fasi successive della bioattivazione di una sostanza. Per esempio, il benzo[a]pirene è prima metabolizzato in epossido via CYP, l'eossido è idrolizzato dall'eossido-idrolasi e di nuovo metabolizzato ad eossido via CYP. Infine, l'eossido può essere detossificato dalle GST. Un evento analogo può aver luogo anche con l'aflatossina B₁
4. Isoenzimi differenti dello stesso enzima metabolizzante possono essere coinvolti nel metabolismo di un composto, come gli antidepressivi triciclici ove CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 sono coinvolti; soggetti con deficit di CYP2C19 e CYP2D6 possono andare incontro a severe intossicazioni

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

Rapporto metabolico (rapporto tra metaboliti formati e composto di partenza)

metabolizzatori lenti

metabolizzatori veloci

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

N-ACETILTRANSFERASI (NAT)

- 1. Acetilatori lenti**
- 2. Acetilatori veloci**

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

N-ACETILTRANSFERASI (NAT)

Sono note due proteine enzimaticamente attive:

NAT1

NAT2

codificate da due geni distinti locati sul **cromosoma 8**
(metabolizzano numerose amine)

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

N-ACETILTRANSFERASI (NAT)

Gli acetilatori veloci sono ad elevato rischio di **cancro del colon** e a basso rischio di **cancro della vescica** (e viceversa) dovuto al differente metabolismo delle amine ariliche e delle amine eterocicliche.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

N-ACETILTRANSFERASI (NAT)

Gli **acetilatori lenti** formano nel fegato una maggiore quantità di metaboliti **N-idrossilaminici** che possono essere trasportati alla vescica ove il metabolismo a **ione nitrenio** porta alla formazione di addotti al DNA.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

N-ACETILTRANSFERASI (NAT)

Negli **acetilatori veloci** giocano invece un ruolo le amine eterocicliche, substrati poveri degli enzimi acetilanti epatici, ma **N-idrossilate** dal cit. P-450.

I derivati N-idrossilati possono essere trasformati nel colon in metaboliti cancerogeni **O-acetilati**.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

CITOCROMO P-450

Nell'uomo sono note:

57 forme

18 famiglie

43 sotto famiglie

Ad esempio il Cit. 2D6 annovera:

78,8% di metabolizzatori estensivi

12,1% di metabolizzatori intermedi

7,6% di metabolizzatori «poveri»

1,5% di metabolizzatori ultra-rapidi

ETNIA E VARIANTI CITOCROMO P-450

Varianti	Caucasici (%)	Africani (%)	Asiatici (%)	Arabi (%)
2C9				
*2	8-13	0	0	
*3	6-9		2-3	
2C19				
*2	13	13	23-32	14-15
*3			6-10	0-2
2D6				
*4	12-21	2	1	1-4
*10	1-2	6	51	3-9
*17	0	34		3-9
*2xN	1-5	2	0-2	10-16
3A4				
*2	2.7-4.5			
*1B	9.6	66.7	0	

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

ISOENZIMI DEL CIT. P-450

Nel metabolismo dei farmaci l'ordine di importanza è la seguente:

1. 3A
2. 2D6
3. 2C (9, 10, 18, 19)

Il 3A4 è espresso a livelli significativi nel tratto gastroenterico e ciò può spiegare la ridotta biodisponibilità di alcuni farmaci assunti per via orale.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

ISOENZIMI DEL CIT. P-450

CIP. 2C19

substrato principale: metilfenilidantoina.

Metabolizza inoltre l'omeprazolo, il diazepam, l'imipramina (metabolizzati anche dall'isoforma 2D6), il propanololo e l'esobarbital.

I metabolizzatori lenti mostrano un'ampia variabilità interetnica.

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 10.**

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

ISOENZIMI DEL CIT. P-450

CIP. 2D6

catalizza la biotrasformazione di codeina e morfina.

Oltre ai metabolizzatori lenti e veloci, è stato riconosciuto un terzo fenotipo: **metabolizzatori ultrarapidi.**

Metabolizzatori lenti sono il 7% degli europei e dei bianchi americani, ma solo il 2% dei cinesi, dei giapponesi e dei neri americani.

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 22.**

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

ISOENZIMI DEL CIT. P-450

CIP. 2E1

Enzima deputato alla biotrasformazione di numerosi composti idrofobici a basso P.M. quali gli **aromatici** (anilina, benzene), gli **alcoli**, le **aldeidi**, i **chetoni**, i **nitrili**, gli **eteri** e gli **alifatici** (alcani e alcheni).

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 10**.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

ISOENZIMI DEL CIT. P-450

CIP. 1A

E' formato da due fenotipi (1A1 e 1A2) deputati al metabolismo di precancerogeni quali gli **idrocarburi policiclici aromatici** (1A1) e le **amine aromatiche** (1A2).

Il gene 1A1 codifica l'enzima benzo[a]pirene-idrossilasi deputato al metabolismo del benzo[a]pirene, del metilbenzo[a]antracene e del 6-nitrocrisene, ma anche di substrati non cancerogeni come l'etossicumarina.

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 15**.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

ISOENZIMI DEL CIT. P-450

CIP. 2A6

Metabolizza l'aflatossina B₁, la nitrosodietilamina, e il 4-(metilnitrosoamino)-1-(3-piridil)-1-butanone.

Gioca un ruolo importante nell'idrossilazione della cumarina e nella formazione della cotinina e della nicotina.

Il gene codificante è locato sul cromosoma 19.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

ISOENZIMI DEL CIT. P-450

CIP. 2C9

Enzima chiave nel metabolismo della **warfarina**, **fenitoina**, **tolbutamide**, **acido tienilico** e di alcuni farmaci non steroidei.

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 10**. La frequenza di metabolizzatori lenti è circa dello **0,2%**.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

GLUTATIONE S-TRANSFERASI (GST)

Le GST sono composte da 7 isoenzimi di cui 5 citosolici (α , μ , π , θ e κ) e due legati alle membrane (σ e ζ).

Gli isoenzimi μ , θ e π rivestono una particolare importanza a causa del **polimorfismo genetico**.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

GLUTATIONE S-TRANSFERASI (GST)

GSTM

Circa il **50%** della popolazione caucasica ha un genotipo **GSTM1-1 assente** con una maggiore probabilità di elevati livelli di addotti del DNA per esposizione a idrocarburi policiclici aromatici.

Nei forti fumatori con genotipo **M1-1 assente** sono stati riscontrati aumenti significativi di SCE nei linfociti.

Nel polmone si trovano bassi livelli di **M1-1**, ma elevati livelli di **M3-3**, evento che pare significativo nel determinismo del rischio di cancro del polmone.

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 1**.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

GLUTATIONE S-TRANSFERASI (GST)

GSTT

Il genotipo T1-1 determina la variabilità interindividuale (coniugatori e non coniugatori) nella coniugazione di composti quali il **bromuro di metile**, il **diclorometano**, l'**ossido di etilene**, il **cloruro di metile**.

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 22**.

SUSCETTIBILITA' E POLIMORFISMI GENETICI

GLUTATIONE S-TRANSFERASI (GST)

GSTP

L'enzima è codificato da due differenti alleli: 1a e 1b.

La frequenza dell'1b è circa del 25% e i portatori di tale allele sono più soggetti al cancro della vescica e del testicolo.

Il gene codificante è locato sul **cromosoma 11**.