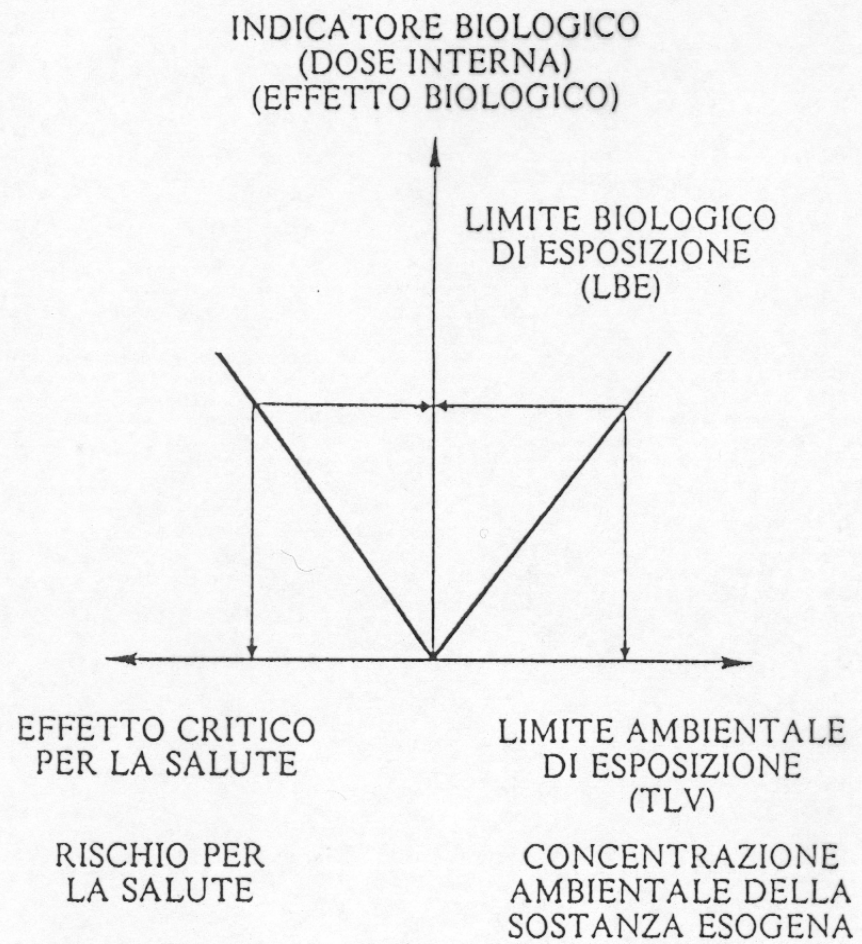


## Utilizzazione dei dati di monitoraggio biologico

- a livello individuale: valutazione del livello di esposizione in funzione dei valori di riferimento e dei valori limite biologici “health based”;
- a livello di gruppo: valutazione dei livelli di esposizione in funzione delle diverse mansioni lavorative e dei valori limite biologici correlati al valore limite di soglia od a valori guida “tecnici”.



Da Colombi A. et al., 1989

# ***Obiettivi del monitoraggio biologico***

Integrare i dati forniti dal monitoraggio ambientale al fine di ottenere una valutazione più completa dello stato di salute del lavoratore e della sua “interazione” con l’ambiente di lavoro.

***Il monitoraggio biologico mira ad ottenere indicazioni precoci e preferibilmente reversibili sull’esposizione, la suscettibilità e gli effetti biologici secondari a quel fattore di rischio.***

# ***Cenni di tossicocinetica***

## ***XENOBIOTICO:***

- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Eliminazione

# ***Assorbimento***

Le sostanze xenobiotiche possono essere assorbite per vie differenti:

- polmonare
- cutanea
- gastrointestinale

l'assorbimento dipende da alcune regole fondamentali quali:

- 1) proprietà chimico-fisiche delle sostanze tossiche (solubilità nei lipidi, grado di ionizzazione, dimensioni molecolari)
- 2) forze che determinano il movimento delle sostanze attraverso membrane (filtrazione, pinocitosi, diffusione passiva, trasporto attivo)

# ***Distribuzione***

Attraverso la fase di assorbimento la sostanza raggiunge il sangue e per mezzo di ***proteine plasmatiche*** e di altri componenti quali eritrociti, leucociti, ecc. si distribuisce nei diversi distretti dell'organismo. Il legame con le proteine plasmatiche deve essere reversibile per permettere il rilascio della sostanza. Se le sostanze non vengono rilasciate vuol dire che non si distribuiscono.

La distribuzione è un equilibrio costantemente mutevole per l'interferenza della biotrasformazione e dell'eliminazione delle sostanze, e diverso per ogni sostanza.

# ***Metabolismo***

Il metabolismo tende a trasformare la sostanza chimica da liposolubile a idrosolubile per essere meglio eliminata dai due principali sistemi escretori: l'urinario e il biliare. I processi di biotrasformazione possono condurre ad una disattivazione della sostanza o talvolta ad una attivazione della stessa con formazione di un metabolita più tossico (es. il 2,5-esanedione, prodotto della biotrasformazione dell'n-esano, è il responsabile della neurotossicità che deriva dall'esposizione al solvente).

- Il metabolismo si svolge nelle cellule di tutto l'organismo, ma in particolare nella cellula epatica. I distretti cellulari interessati sono il reticolo endoplasmico liscio, il citoplasma, i mitocondri, i lisosomi e il nucleo.
- Alcune sostanze non vengono metabolizzate, in quanto particolarmente stabili. Tale stabilità è dovuta a:
  - alta polarità (molto idrosolubili per cui vengono escrete)
  - alta volatilità (rapidamente eliminate)

# ***Metabolismo***

Durante il metabolismo le sostanze xenobiotiche vanno in gran parte incontro ad una biotrasformazione (I fase) e ad una coniugazione (II fase):

- ***Reazioni di I fase*** o metabolica propriamente detta: trasformano la sostanza in un'altra molecola, di natura diversa, che può assumere caratteristiche tossicologiche non presenti nella sostanza di origine. Tali reazioni avvengono sia a livello microsomiale (citocromo P-450) che extramicrosomiale, e comprendono reazioni di ossidazione, riduzione ed idrolisi.
- ***Reazioni di II fase*** o di coniugazione: avvengono tra il metabolita (prodotto di biotrasformazione) della sostanza ed un coniugante endogeno. Il risultato è un metabolita più idrosolubile che viene rapidamente escreto con le urine. Le principali reazioni di coniugazioni sono: glucurono-coniugazione, coniugazione con solfato, sintesi di amidi, sintesi di acidi mercapturici, metilazione, coniugazione di substrati anloghi, formazione di tiocianati.



# ***Eliminazione***

L'entità e la rapidità di tale processo dipendono dalla concentrazione ematica e dalla distribuzione della sostanza xenobiotica. Se la sostanza è presente solo nel plasma verrà eliminata più rapidamente di un'altra che è invece distribuita anche nei liquidi extra ed intracellulari.

Il legame con le proteine plasmatiche non rallenta l'eliminazione della sostanza legata poiché è reversibile: la quota legata si trova in costante equilibrio con quella libera.

Maggiore influenza viene esercitata dai legami che si stabiliscono tra la sostanza ed i componenti cellulari che possono costituire un ostacolo all'escrezione, determinando accumulo nell'organismo.

# ***Eliminazione***

Principali vie di escrezione:

- renale
- biliare
- polmonare
- gastroenterica
- saliva
- latte
- liquor
- unghie e capelli

# ***Cenni di tossicodinamica***

La sostanza tal quale o un metabolita può legarsi in modo reversibile o irreversibile con diverse strutture biologiche e dar luogo a una serie di trasformazioni che si possono concludere con la comparsa di alterazioni, le quali preludono allo sviluppo, in una fase precoce, di lesioni precliniche e, in una fase più avanzata, a lesioni cliniche.

# ***Indicatori biologici***

- ***Indicatori di esposizione***
- ***Indicatori di dose biologicamente efficace***
- ***Indicatori di effetto***
- ***Indicatori di suscettibilità***

## ***Indicatori di esposizione***

Indica la dose di tossico effettivamente assorbita dal soggetto esposto, mediante la misura della concentrazione della sostanza stessa o di un suo metabolita nei fluidi biologici.

# ***Indicatori di dose biologicamente efficace***

Indicano la piccola o minima frazione di xenobiotico che, generalmente dopo attivazione metabolica, si è legata ad un bersaglio *critico* (es. addotti al DNA nell'organo bersaglio per i cancerogeni genotossici) o *non critico* (es. addotti all'emoglobina per composti epato o nefrotossici) per la tossicità.

# ***Indicatori di effetto***

Permette di identificare una alterazione precoce e reversibile a livello dell'organo bersaglio (***effetto critico***, es. protoporfirine eritrocitarie) o che precedono la comparsa del danno clinicamente rilevabile (***effetto preclinico***, es. microproteinuria)