

Introduzione alla tossicologia di metalli e non metalli

- 1. Il cromo: un elemento essenziale in tracce**
- 2. Tossicità dell'arsenico**
- 3. Aspetti rilevanti della chimica e tossicologia di Cd, Hg e Pb**
- 4. Biometilazione del mercurio**
- 5. Terapie per intossicazione di questi elementi**

CROMO: elemento essenziale in tracce

Il Cr è ampiamente distribuito nella biosfera (1 ppm in piante marine), idrosfera (0.3 ppb nell'acqua del mare, 6 volte più del Fe) e crosta terrestre (100 ppm, 21° posto fra tutti gli elementi).

Il suo principale minerale è la cromite, FeOCr_2O_3 , uno spinello con Cr(III) in un intorno ottaedrico e Fe(II) in un intorno tetraedrico.

Il Cr(II) è un forte riducente in soluzione acquosa: non è stabile in presenza di aria, venendo ossidato a Cr(III).

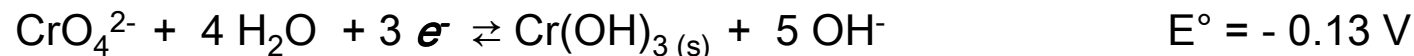
Cr(VI) esiste solo come CrO_3 (acido cromico, $\text{pK}_{a1} = -0.6$, $\text{pK}_{a2} = 5.9$); CrO_4^{2-} e $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$

A pH fisiologico Cr(VI) esiste principalmente come ione cromato

I composti di Cr(VI) sono forti agenti ossidanti in ambiente acido:



ma molto meno forti in ambiente basico, dove esiste lo ione cromato:



Cr(III) forma complessi ottaedrici, cineticamente inerti alla sostituzione. $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ esiste solo in ambiente acido ($\text{pK}_a = 4.29$): a pH più alti precipita formando specie polinucleari.

Cr è usato negli acciai inossidabili (molto resistente alla corrosione chimica), nella concia delle pelli, produzione di coloranti, pitture, conservanti del legno, sbiancanti, detergenti, etc.

Il cromato di piombo (“giallo cromo”) viene usato nella segnaletica stradale.

Virtualmente tutti i cibi e le bevande contengono Cr in variabili quantità, in particolare il lievito di birra e il pepe nero.

Il vino e le birra possono contenere fino a 300-450 ng di Cr/mL.

Cr è distribuito uniformemente nei tessuti umani, ma la sua concentrazione è 2-3 volte maggiore nei polmoni.

Il contenuto totale di Cr nell'uomo è circa 5-10 mg

Cr è un elemento in tracce essenziale per l'uomo e gli animali (dieta: 50-200 µg/giorno) agendo come attivatore dell'insulina (l'ormone più importante per la assunzione e l'utilizzo del glucosio)

Studi condotti su animali indicano che Cr(VI) è assimilato molto più rapidamente che il Cr(III)

^{51}Cr (emette raggi γ , $t_{1/2}$ 27.7 giorni) è stato ampiamente usato nella ricerca medica come mezzo di marcatura di cellule in vivo.

Cr(VI) è facilmente assimilato dagli eritrociti, nei quali si lega specificatamente all'emoglobina.

Tossicità del cromo

Gli effetti tossici derivanti dall'esposizione ad elevati livelli di Cr sono noti da 200 anni: un caratteristico sintomo di esposizione cronica a Cr(VI) è la perforazione del setto nasale.

Nonostante il Cr sia compreso fra i 25 elementi essenziali, la sua tossicità pone problemi seri in molte aree.

Attualmente la ricerca è orientata al recupero di aree contaminate da cromati utilizzando le piante per la riduzione a Cr(III), molto meno tossico.

Cr(OH)₃ è una sostanza pochissimo solubile.

Cr(VI) è altamente tossico e carcinogeno. L'esposizione causa irritazione della pelle, dell'intestino, e può portare a forme tumorali nei polmoni.

I dati di genotossicità indicano che Cr(VI) è *genotossico* in quanto, nel corso della sua riduzione a Cr(III) all'interno della cellula, forma specie intermedie di Cr(V) e Cr(IV) altamente tossiche nei confronti del DNA.

Studi recenti indicano che Cr è *teratogeno* negli animali (causa cioè la formazione di anomalie congenite)

Proprietà chimiche e tossicologiche dell'As

E' un elemento con proprietà metalliche e non metalliche, presente in piccola quantità sulla crosta terrestre (1.8 ppm, 51° posto).

Minerali comuni sono i solfuri (realgar, As_4S_4 ; orpimento As_2S_3) e l'arsenolite (As_2O_3)

E' anche presente in rocce vulcaniche, nei basalti (0.06-113 mg/kg), nei graniti; rocce sedimentarie possono contenere fino all'1.5% di As

Il principale uso del metallo (produzione 40000 ton./anno) è come componente di leghe con il Pb (piccole quantità di As migliorano le proprietà delle batterie al Pb; nei pallini da caccia, l'aggiunta di As al Pb fuso aumenta la tensione superficiale del liquido permettendo di ottenere delle sfere) e nell'industria dei semiconduttori (es., GaAs).

Composti di As trovano largo uso in agricoltura come erbicidi (es. NaMeHAsO_3 , $\text{Na}_2\text{MeAsO}_3$); l'acido arsenico, $\text{AsO}(\text{OH})_3$, è usato nel processo della raccolta del cotone.

As e i suoi composti (arsina, AsH_3 , acido arsenioso, H_3AsO_3 , e arsenico H_3AsO_4) sono tutte sostanze molto tossiche. [“la cantarella” usata dai Borgia si ritiene fosse il triossido di arsenico (As_2O_3)]. La più piccola dose letale di As trovata nell'uomo è stata di 130 mg.

Il contenuto di As nell'acqua potabile non deve superare il limite di 20 $\mu\text{g/L}$

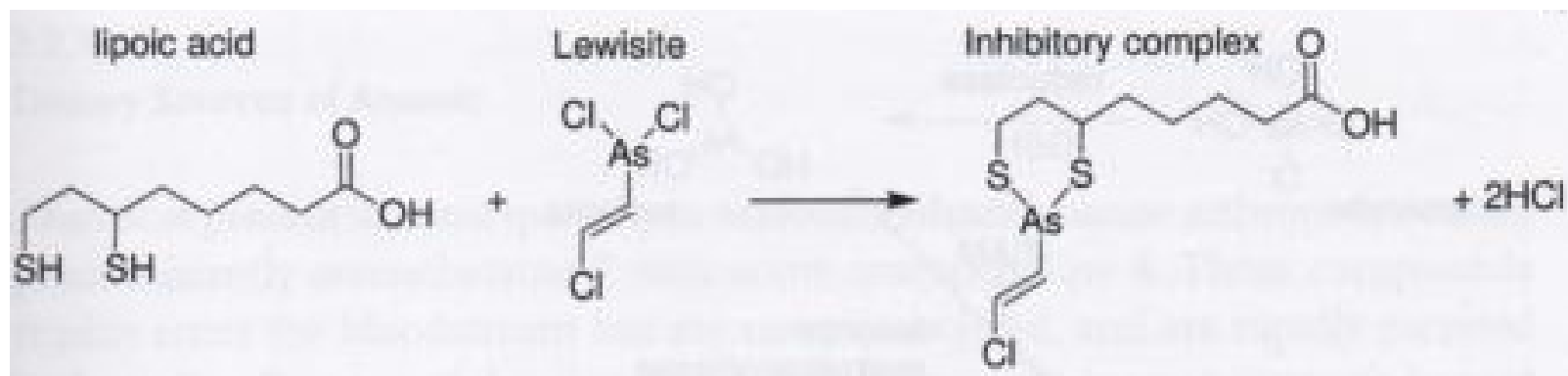
Il contenuto di As nel corpo umano è in media 0.3 ppm e la fonte principale è l'alimentazione.

Tossicologia chimica dell'arsenico

Le basi chimiche di tale tossicità sono legate alla grande affinità di As(III) nei confronti dello zolfo.

L'arsenico si lega ai gruppi SH dell'acido lipoico presente in enzimi quali la *piruvato deidrogenasi* (enzima dello stadio finale della *glicolisi*, ovvero del processo citosolico che trasforma il glucosio in 2 molecole di piruvato).

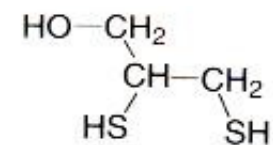
Questo spiega anche gli effetti letali del gas LEWISITE ($C_2H_2AsCl_3$) usato nella I^a guerra mondiale



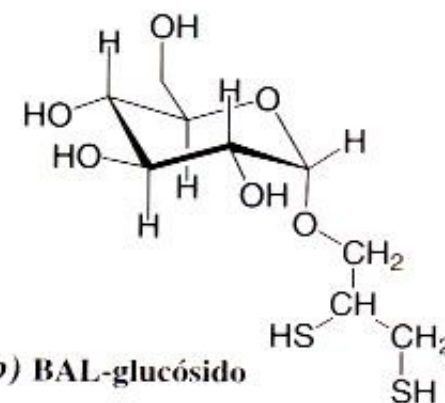
Un antidoto è la *British Anti-Lewisite* o **BAL** (2,3-dimercaptopropanolo), (**a**).

Esso stesso è un composto con molti effetti collaterali, in parte diminuiti con l'uso di un suo derivato contenente una molecola di glucosio (**b**) che ne modifica la solubilità.

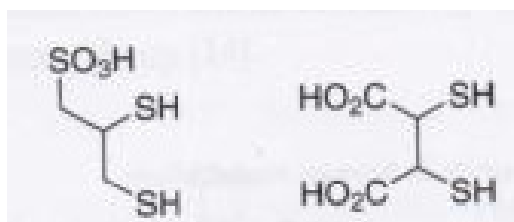
Queste molecole reagendo con As formano un anello a 5 membri, più stabile di quello a 6 che si forma nella reazione con l'acido lipoico



(a) BAL



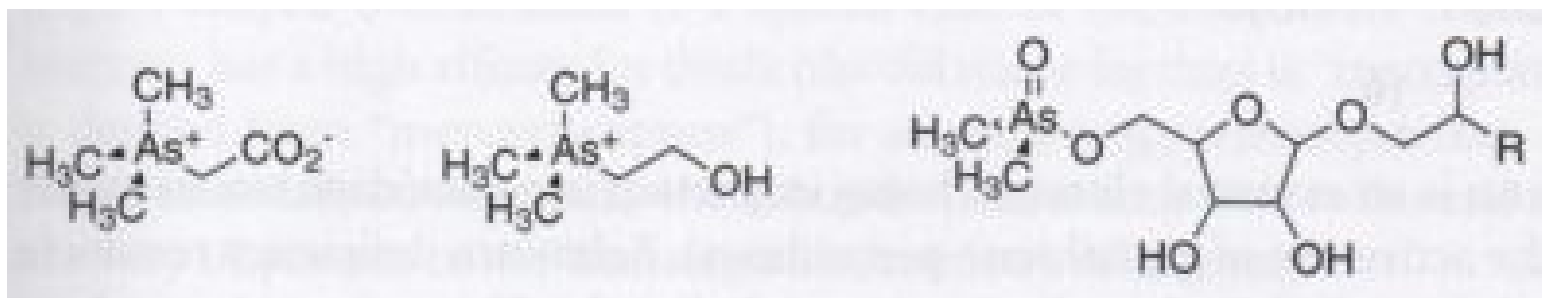
(b) BAL-glucósido



Altri antidoti sono il derivato dell'acido solfonico 2,3-dimercaptopropano e l'acido 2,3-dimercaptosuccinico

Fonti di As nella dieta

As è presente in quantità non trascurabili nei pesci (fino a 0,02% in peso nelle aragoste), ad es. come arsenobetaina, arsenocolina. Questi composti entrano facilmente nel sangue ma non sono metabolizzati e quindi sono escreti nell'urina.



Alghe marine, d'altra parte, contengono degli arsenozuccheri che invece vengono metabolizzati e quindi presentano una potenziale tossicità.

E' stato studiato l'effetto dell'ingestione di grandi quantità di alghe da parte di pecore (in Scozia) che si cibano prevalentemente di un tipo di alghe, che contengono 0,01% di As nel prodotto secco. Nonostante l'ingestione giornaliera di As sia 1000 volte più alta di quella considerata tossica per l'uomo, questi animali non mostrano segni di avvelenamento (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 337).

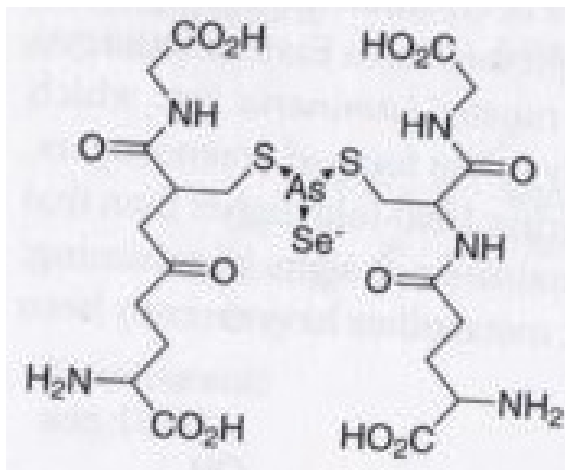
Piccole quantità di As nell'acqua potabile in alcune regioni del Bangladesh hanno creato grossi problemi di avvelenamento cronico (malattie della pelle che possono degenerare in forme tumorali e quindi a morte).

Un aspetto strano di questo avvelenamento cronico è che una parte della popolazione non è colpita, pur bevendo la stessa quantità della stessa acqua contaminata.

In altre parti del mondo (es. Sud America), livelli anche maggiori di As nell'acqua potabile, sembrano non avere effetti evidenti sulla popolazione.

Ciò è stato interpretato con la contemporanea deficienza di Selenio nella dieta.

Se è un elemento essenziale per l'uomo e altri mammiferi (per es. è presente nel sito attivo della *glutathione perossidasi*). Una deficienza di questo elemento è responsabile della malattia di Keshan, (provincia Cinese in cui è stata osservata questa malattia per la prima volta) che ha sintomi (cardiomiopatia) simili a quelli osservati in Bangladesh in persone sofferenti di avvelenamento di As.



Osso-anioni di As e Se, somministrati separatamente, mostrano sostanzialmente la stessa tossicità.

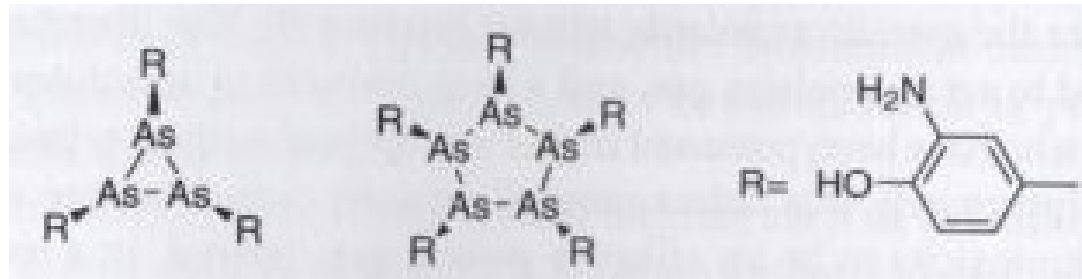
Quando vengono somministrati contemporaneamente la loro tossicità si annulla!

Il fenomeno è legato alla formazione dell'anione selenobis(S-glutathionil)arsinio (*J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4637).

L'arsenico in medicina

I composti organici di As sono più tossici per i microrganismi che per l'uomo: su questa base, alcuni composti di As hanno trovato uso in medicina.

Uno dei primi prodotti chemioterapici, il *Salvarsan* (1908), fu usato per trattare la sifilide (malattia batterica) e la tripanosomiasi (malattia parassitaria)



Altri composti di As vengono usati per trattare le infezioni di filaria e, recentemente, As_2O_3 è stato usato per trattare alcune forme di leucemia (*Oncologist* **2001**, 6, 4).

D'altra parte la soluzione di Fowler, un "tonico" ampiamente usato in passato, conteneva 10 mg di arsenito per litro. (Darwin stesso prese questo "medicamento" per anni).

E' interessante notare che finora As ha mostrato solo effetti *mutageni* e *teratogeni* in animali da esperimenti: non è stato possibile indurre tumori maligni, nonostante l'impiego di svariati composti, con differenti modi di somministrazione.

Aspetti rilevanti della chimica del Cd

Cd: 0.16 ppm; (Zn 76 ppm; Hg 0.08). Si trova in natura, analogamente ai congeneri, come solfuro ed è un prodotto della tecnologia dello zinco

Si usa per: ricoprire altri metalli (la *cadmiatura* del ferro è preferita alla zincatura perché più resistente alla corrosione); nelle batterie, nei pigmenti (CdS, giallo di Cd); come stabilizzante di plastiche (PVC); nelle barre di controllo della fissione nucleare (elevato assorbimento di neutroni)

[Kr]4d¹⁰5s²; **N.O.** +II; La sua chimica è simile a quella dello Zn

Gli alogenuri, NO₃⁻, SO₄²⁻, ClO₄⁻ e acetato sono solubili in H₂O;

Cd²⁺: si idrolizza significativamente in acqua;

forma un gran numero di composti di coordinazione (con N.C. da 2 a 8) aventi spesso stereochimiche tetraedriche e ottaedriche

è un acido di Lewis *border line*

Tossicologia del Cd

Tutti i composti di Cd sono tossici: il fumo è una fonte di intossicazione

La vita media del metallo nell'uomo è molto alta (10-30 anni) e il suo accumulo può essere molto importante, anche per ingestioni modeste.

La dose letale è 350 mg

Nelle intossicazioni croniche, i reni sono l'organo critico ma si osserva anche osteoporosi.

Nel 1955 si ebbe una intossicazione collettiva (Toyoma, Giappone) dovuta al consumo di riso contaminato con H₂O di irrigazione avente un contenuto elevato di Cd (associata ad una dieta deficiente di Ca)

Il Cd, una volta ingerito, entra rapidamente nel sangue, dove si complessa con l'albumina del plasma.

Nelle cellule epatiche induce la sintesi di metionina che lega il metallo molto efficacemente (il complesso [Cd- MT] ha $\log \beta = 25.5$)

Cd(II) interferisce con la biochimica del Ca (raggio ionico : 0.95 Cd²⁺, 1.00 Å Ca²⁺), anche se Cd²⁺ è un acido di Lewis più debole di Ca²⁺.

Dati sull'uomo (e su animali) indicano che il Cd è particolarmente *cancerogeno* in seguito ad inalazione (mezzo molto efficiente per ingerirlo) o per iniezione localizzata.

Aspetti della chimica di *Hg* di rilevanza biologica

La tensione di vapore di Hg dipende fortemente dalla T (a 20 °C, **14 mg/m³**) ed è un metallo leggermente solubile in H₂O (0.035 mg/L, a 25 °C) e in solventi organici (in diossano 7.0 mg/L)

Rispetto alla chimica dei congeneri, mostra differenze significative: per es. è un metallo poco riducente: $E^\circ (\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}) = 0.85 \text{ V}$ $E^\circ: (\text{Zn}^{2+}/\text{Zn}) = - 0.76 \text{ V}; (\text{Cd}^{2+}/\text{Cd}) = - 0.40 \text{ V}$

Forma composti con *N.O.* +I stabili: forma la specie bimetallica diamagnetica **Hg₂²⁺**;

Qualunque ossidante che può formare Hg(II), in presenza del metallo in eccesso, produce la specie di Hg(I) la quale è termodinamicamente stabile rispetto alla disproporzione:



In presenza di anioni che formano composti di Hg(II) insolubili si favorisce la disproporzione.

Per es S²⁻ forma HgS che è una delle sostanze meno solubili ($K_{PS} = 10^{-54}$): non si conosce, pertanto, il solfuro di Hg(I)

Anche HgO è poco solubile. Eccetto il fluoruro, gli alogenuri di Hg(II) sono composti molecolari, poco solubili in H₂O, nella quale rimangono come HgX₂.

Ad es. HgCl₂ è più solubile in solventi organici che in acqua. In presenza di Cl⁻ la solubilità di HgCl₂ in acqua aumenta per la formazione di [HgCl₃]⁻ e [HgCl₄]²⁻

I sali tipici (nitrato, solfato e perclorato) sono solubili in acqua, nella quale formano il catione $[\text{Hg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ che si idrolizza più estesamente di Zn(II) e Cd(II):



Hg^{2+} forma composti di coordinazione con molti tipi di leganti.

I complessi con N.C. 2 e stereochimica lineare abbondano come in nessun altro elemento

Hg^{2+} è un acido di Lewis molto *soft*, con alta affinità per leganti con atomi donatori S

A differenza di Zn e Cd, Hg forma composti organometallici (RHgX e R_2Hg), stabili in ambiente naturale e pericolosamente tossici.

I dialchilderivati di Hg sono più volatili dei corrispondenti monoalchili e CH_3HgCl è più volatile rispetto a Hg metallico (**76 mg Hg/m³**, a 25 °C)

Il metilmercurio(II), MeHg^+ , ha causato uno dei casi più importanti di intossicazione di composti metallici (baia di Minamata, 1953-60), come risultato della discarica di residui industriali di una fabbrica che usava HgCl_2 e HgSO_4 quali catalizzatori per la produzione di cloruro di vinile e acetaldeide.

Più recentemente (1972, Iraq) l'uso di farina contaminata con fungicidi *organomercurici*, usati per trattare il grano destinato alla semina, causò il ricovero in ospedale di 6350 persone (459 morirono).

Biometilazione del mercurio

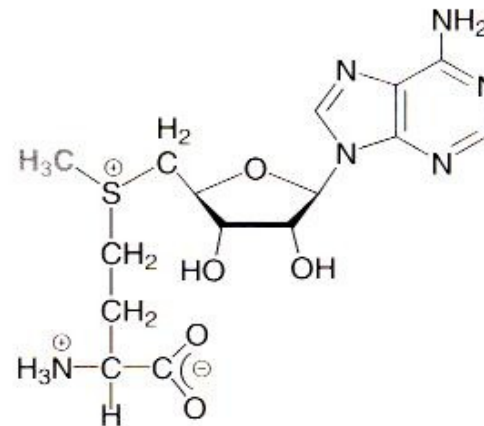
Jensen (1969) osservò per la prima volta che batteri anaerobici che si sviluppano in sedimenti marini o lacustri possono generare derivati organomercurici attraverso un processo di biometilazione del metallo.

Si conoscono due composti che funzionano abitualmente come agenti metilanti *in vivo*:

la **metilcobalamina** (*MeCbl*) e la **S-adenosilmetionina** (*SAM*)

SAM si ottiene quale prodotto di degradazione della metionina, per reazione con ATP. Questo ione solfonio è un importante agente metilante in biologia (trasferisce gruppi CH_3^+ , metilando per esempio As, Se e altri metalli).

Hg^{2+} è uno ione elettrofilo e quindi non può essere metilato da *SAM*

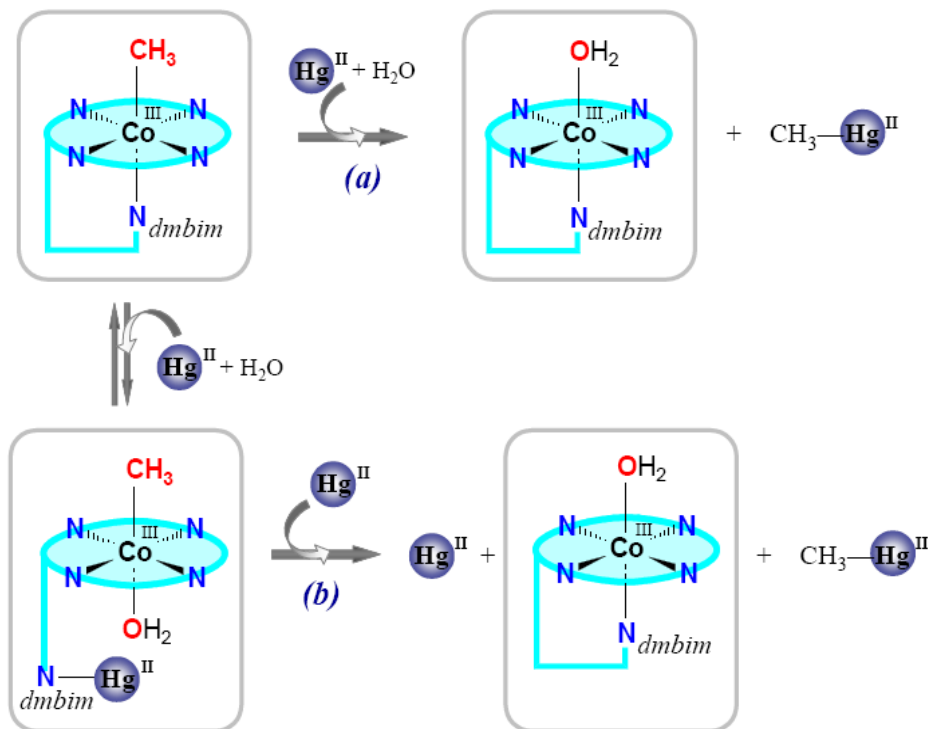


Metilazione del Hg(II)

L'unico agente metilante è la metilcobalammina (*MeCbl*): essa reagisce con acetato di Hg(II) in H₂O metilando il metallo attraverso un processo di *transmetilazione*.

Hg²⁺ realizza un attacco elettrofilico sul legame *Co-C* e può farlo con la *MeCbl* nella situazione di base “on” (percorso *a*) o di base “off” (percorso *b*).

In quest'ultimo caso, Hg(II) (che è un buon elettrofilo) si lega con la 5,6-dimetilbenzilimidazolo (dmbim) spostandolo dalla sfera di coordinazione del Co, il che genera la situazione di base “off”



La *MeCbl* in queste condizioni metila una nuova molecola di Hg(II), formando CH₃Hg⁺ e l'acquocobalammina la quale successivamente rimette in libertà lo ione Hg inizialmente coordinato a dmbim rigenerando la base “on”.

Il processo *a* è almeno 10³ volte più rapido di quello *b*, probabilmente perché la donazione di carica dall'N dell'eterociclo aumenta la densità di carica sul legame Co-C e favorendone la rottura eterolitica (CH₃⁻).

Tossicologia del mercurio

Hg(0): essendo volatile si deposita nei polmoni attraverso i quali si incorpora nell'organismo (reni e cervello).

Hg(II): viene incorporato attraverso il tratto gastrointestinale e attraverso la pelle. Gli effetti negativi dell'intossicazione acuta si mitigano rapidamente dato che la vita media del catione nell'uomo è di circa 60 giorni.

MeHg(II): i composti contenenti il catione MeHg⁺ sono fra le sostanze più tossiche, tanto per i loro effetti che per la loro incidenza osservata su intere popolazioni. Questo catione forma composti liposolubili che possono dare fenomeni di bioaccumulazione (catena alimentare). Inoltre questi composti possono attraversare facilmente la membrana emato-encefalica agendo come potenti neurotossici.

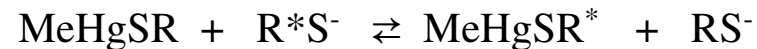
Una volta ingerito, si assorbe nel tratto intestinale come *MeHgCl*, e si accumula rapidamente nel plasma legandosi all'albumina. Questo legame non è stabile e il metallo si accumula nei reni sotto forma di complesso con glutatione e cisteina (che si formano per interscambio con l'albumina)

L'indagine condotta su ratti ha mostrato che circa il 50 % del metallo di una dose si deposita sui reni a poche ore dalla somministrazione.

Data la grande affinità del metilmercurio per i gruppi sulfidrilici (-SH), arrivato nel sangue si ripartisce fra il plasma e i globuli rossi (coordinato da gruppi tiolato).

Dato che la concentrazione di gruppi sulfidrilici nel plasma è 0.5 mM (il componente principale è la sieralbumina) mentre nei globuli rossi è circa 12-20 mM (componente principale è la emoglobina), MeHg(II) si accumula preferenzialmente negli eritrociti.

Una caratteristica aggiuntiva dei composti solforati di MeHg(II) è la loro labilità: nel sistema MeHg⁺/glutazione (a pH = 7) la velocità di interscambio attraverso il meccanismo di sostituzione nucleofila:



è estremamente elevata ($k = 5,8 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

I sali dello ione fenilmercurio, C₆H₅Hg⁺ sono usati come antimuffe nelle pitture a base di lattice, soprattutto in zone umide. Essi sono molto meno tossici dei corrispondenti derivati di metilmercurio.

Ciò che rende particolarmente insidiosi i composti organici di Hg è il fatto che possono passare molti giorni fra l'assunzione e la manifestazione dei sintomi di avvelenamento.

[Karen Wetterhahn (14/8/96) manipolando ¹⁹⁹Hg(CH₃)₂ si contaminò: solo dopo 5 mesi cominciò a manifestare difficoltà nel camminare e parlare. Dopo un mese entrò in coma e morì l'8 giugno '97]

Le basi molecolari di questa latenza non sono note.

Il mercurio nei cibi

La fonte principale di Hg nella dieta umana è il pesce, che contiene mercurio come derivato organico (metilmercurio). La sua concentrazione è ingrandita dalla catena alimentare: pesci più grossi (squali) hanno un contenuto più elevato di Hg.

Pesci che hanno bassi contenuti di Hg sono i salmoni e le razze, e in generale, il pesce allevato ha un contenuto inferiore di Hg rispetto a quello non allevato, della stessa specie.

[Nel Marzo 2004 la FDA (Food and Drug Administration) e la EPA (Environmental Protection Agency) hanno consigliato di non mangiare pesce più di due volte alla settimana!]

Il mercurio in medicina

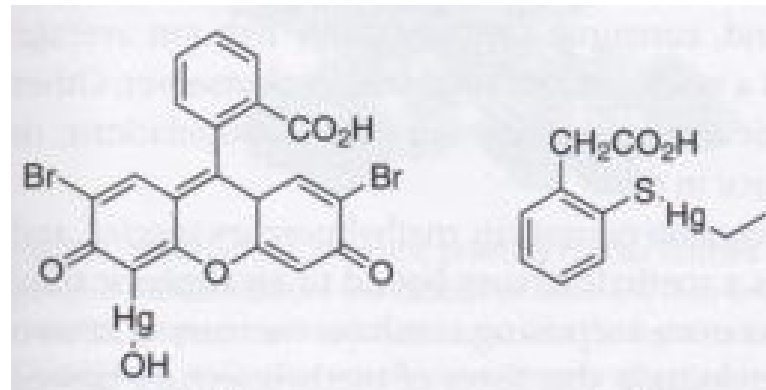
In passato è stato usato da molti anni. In forma metallica per il trattamento contro la sifilide, in miscela con lanolina e paraffina “olio grigio”. E’ stato usato come sapone sbiancante della pelle (ora in Europa è proibita la vendita). Hg_2Cl_2 era usato come disinfettante o lassativo.

Hg metallico è tuttora usato, amalgamato con Ag, per le otturazioni dentarie.

(Uno studio condotto su pecore curate con amalgami dentari contenenti ^{203}Hg ha dimostrato che Hg si disperde nel cervello, nei reni, fegato, milza).

Composti organici di Hg sono usati nella medicina moderna. Ad es. il **mercurocromo** (mercurio dibromofluoresceina) è usato come antisettico (dal 1998 è vietato negli USA).

Il **thimerosal** (l’etilmercuriotiosalicilato), fino dal 1930, viene aggiunto ai vaccini come fungicida e battericida



Chimica del Pb

Fra i metalli pesanti è il più abbondante (13 ppm); 3 dei 4 isotopi stabili (206, 207 e 208) sono il prodotto finale delle serie radioattive naturali.

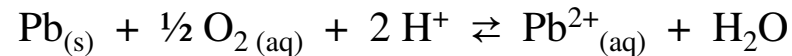
^{204}Pb , che non ha tale origine, è solo 1.4 % del totale

Minerale più importante: PbS (galena)

$[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^26p^2$; *N.O.* +IV, +II. Pb(IV) è un forte ossidante: $E^\circ (\text{Pb(IV)/Pb(II)}) = 1.7 \text{ V}$

Pb è un debole riducente: $E^\circ (\text{Pb}^{2+}/\text{Pb}) = - 0.126 \text{ V}$; in presenza di O_2 e CO_2 si passiva ricoprendosi di una pellicola di PbO e PbCO_3 .

Pb non reagisce con acqua pura ma in presenza di O_2 disciolto, anche a pH neutro, si ossida:



In presenza di acque acide, l'uso di recipienti e condutture di questo metallo può provocare una intossicazione cronica. Il processo si minimizza in presenza di acque dure, per la precipitazione di PbSO_4 e PbCO_3 .

PbO si usa per vetri e ceramiche; PbO e PbO_2 (2:1) forma l'ossido misto Pb_3O_4 usato per pitture (minio, di colore rosso, usato come antiruggine). Il bianco di piombo ($2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb(OH)}_2$) è stato usato per molto tempo come pigmento, ora sostituito da TiO_2 (meno tossico)



Pb(OH)^+ forma il catione tetranucleare $[\text{Pb}_4(\text{OH})_4]^{4+}$

Pb(II) è un acido di Lewis di frontiera: forma complessi con basi *soft* e *hard*

I sali di Pb(II) sono solubili in H₂O (perclorato, nitrato, acetato) formando Pb²⁺, [Pb((NO₃))]⁺, [Pb(OAc)]⁺

I composti di Pb(IV) hanno carattere marcatamente covalente; Pb(OAc)₄, un ossidante ampiamente usato nella sintesi organica, è un solido molecolare dove Pb ha N.C. = 8

Importanti dal punto di vista tossicologico sono i composti organometallici del Pb(IV), preparati su larga scala, ed usati come antidetonanti nelle benzine:



La fonte primaria di emissioni di Pb nell'ambiente (273000 ton nel 1980, solo negli USA) deriva dalla combustione della benzina che determina polveri di ossido finemente disperse le quali depositandosi al suolo entrano nel ciclo alimentare mediante assorbimento attraverso le radici delle piante.

Tossicologia del Pb

L'intossicazione di Pb (*saturnismo*, dal nome del metallo dato dagli alchimisti): può avvenire per via polmonare e attraverso la dieta. I derivati organometallici si incorporano per inalazione e attraverso la pelle e vengono metabolizzati a Pb inorganico nel fegato.

Una volta immesso nel sangue si distribuisce nei tessuti teneri (reni, fegato, cervello) e duri (ossa e denti). Nelle intossicazioni croniche il 90-95% del Pb si incorpora nelle ossa nelle quali viene stabilmente accumulato: nei depositi ossei la vita media del Pb è 25 anni

Nel sangue si accumula negli eritrociti (solo 1% nel plasma) e la sua vita media è ca 25 giorni.

Gli effetti tossici del Pb nei mammiferi si manifestano:

- interferenza nella sintesi del gruppo *eme* (la parte più sensibile è il sistema nervoso centrale)
- influenza sulla vitamina D e di conseguenza sulla *omeostasi* (uno stato stazionario) del Ca^{2+}
- lesioni renali (analogamente al Cd), induzioni di cardiopatie

Particolarmente sensibili agli effetti dannosi del Pb risultano essere le donne incinte (alterazioni del sistema nervoso del feto)

Meccanismi di tossicità

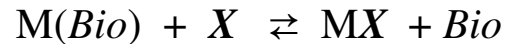
Uno degli effetti più marcati della tossicità di Pb deriva dalla inibizione della sintesi dell'eme (gruppo prostetico contenente Fe, componente essenziale di molte proteine quali emoglobina, mioglobina e citocromi)

Ciò si deve alla reazione del metallo con alcuni degli enzimi che catalizzano reazioni fondamentali della biosintesi dell'eme, in particolare l'inibizione dell'acido ***δ -amminolevulinico sintasi*** (***ALA-D***). Pb^{2+} reagisce facilmente con i gruppi -SH dell'enzima che sono fondamentali per l'attività catalitica.

L'interferenza riguarda anche la ***ferrochelatasi***, la proteina preposta alla incorporazione del Fe(II) alla protoporfirina IX

Terapie per le intossicazioni da metalli pesanti

Normalmente consiste nella somministrazione di un *agente chelante* (X) che deve localizzarsi nei compartimenti biologici dove risiede il metallo (M), deve competere con i leganti biochimici (*Bio*) per formare il complesso MX , secondo l'equazione:



Il prodotto MX deve avere caratteristiche di solubilità adatte per l'escrezione attraverso la via epatica (utilizzando la bile e le feci) o la via renale (attraverso l'urina).

Le caratteristiche di un buon antidoto (o efficienza E di un agente chelante) nei confronti di un metallo tossico M sono definite dall'espressione:

$$E = [MX]/[M]$$

dove $[MX]$ e $[M]$ sono le concentrazioni all'equilibrio del complesso formato e del metallo libero.

Ricordando che la costante di formazione del complesso MX è definita da: $\beta_{MX} = [MX]/[M][X]$,

si ricava che:

$$E = \beta_{MX} [X]$$

L'efficienza di un antidoto è tanto maggiore quanto più grande è la costante di formazione del suo complesso con il metallo da eliminare e quanto più alta è la sua concentrazione fisiologica.

Questo ultimo parametro è limitato alla solubilità dell'antidoto e dalla sua propria tossicità.

Dovendo operare *in vivo*, le costanti da considerare sono quelle apparenti o condizionali, che si calcolano tenendo conto della concentrazione effettiva dello ione metallico per effetto della presenza dei leganti biologici e della riduzione della concentrazione dell'agente chelante dovuta alla competizione di altri ioni metallici presenti nel mezzo.

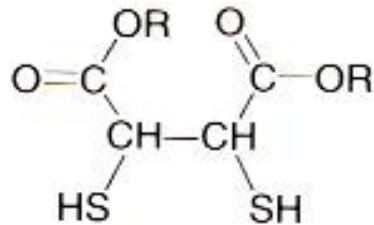
E è quindi una funzione di molte variabili

(si veda M.Jones, *J. Coord. Chem.*23 (1991), 187)

Leganti chelanti nelle terapie di intossicazioni da metalli pesanti

Un antidoto diffuso è la *British Anti-Lewisite* o **BAL** (2,3-dimercaptopropanolo) così chiamata perché usata per contrastare la *Lewisite*, un gas contenente As (usato nella I guerra mondiale).

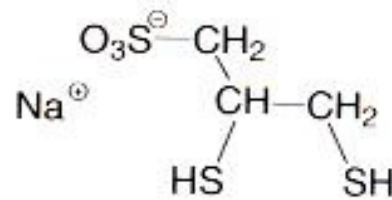
Esso stesso è un composto con molti effetti collaterali, in parte diminuiti con l'uso di un suo derivato contenente una molecola di glucosio che ne modifica la solubilità.



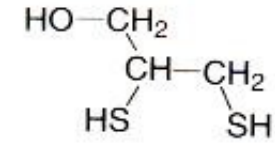
(c) R = H, DMSA

(d) R = CH₃

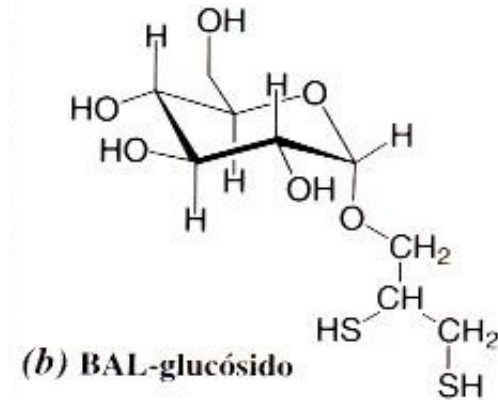
(e) R = CH(CH₃)₂



(f) DMPS



(a) BAL

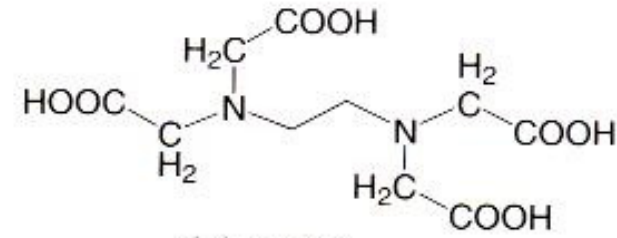


(b) BAL-glucosido

Attualmente nelle intossicazioni da Cd vengono usati derivati dell'acido succinico (2,3-dimercaptosuccinico (**DMSA**) e il 2,3-dimercaptopropano solfonato di sodio (**DMPS**))

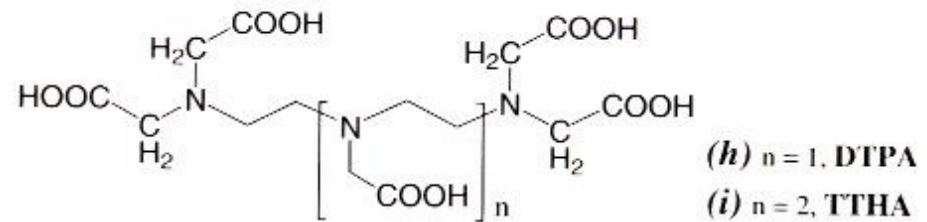
Derivati dell'EDTA

I derivati dell'EDTA (acido etilendiamminotetraacetico) formano con il Cd complessi molto stabili ($\log \beta$ ca 19)



Acido dietilentriamminopentacetico
(DTPA)

e l'acido trielentetramminoacetico
(TTHA)

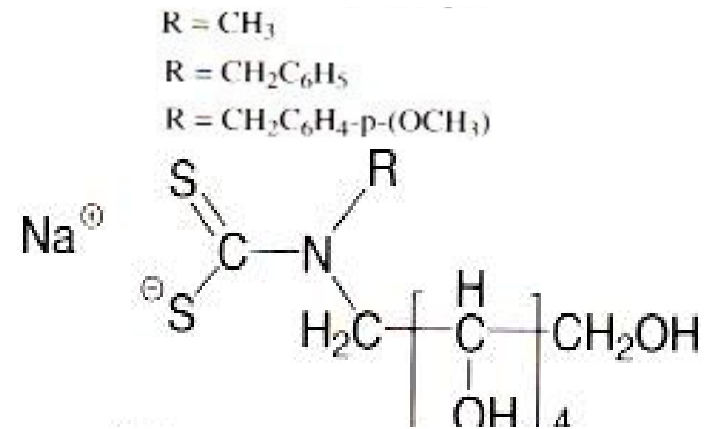
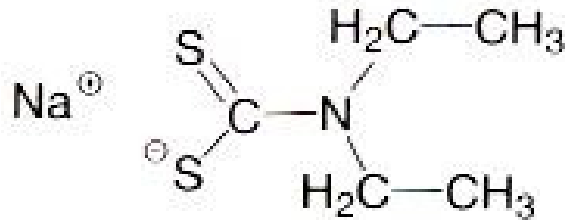


Problemi più complessi si hanno con le intossicazioni croniche, in conseguenza della formazione del complesso di Cd con la apometalotioneina che si lega al metallo in modo estremamente efficace ($\log \beta$ ca 25) all'interno delle cellule renali.

In questo caso l'antidoto deve essere in grado di attraversare la membrana cellulare, competere con la proteina per il metallo legato, e ripassare la membrana cellulare per l'eliminazione.

Ditiocarbammati

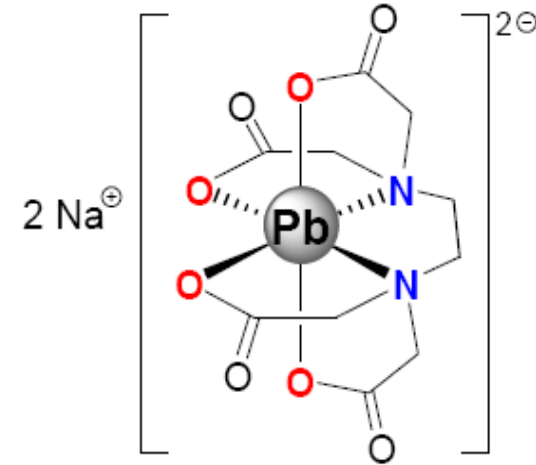
Antidoti efficaci (almeno nei confronti dei ratti) sono i derivati dell'acido ditiocarbammico quali il DDTC e suoi derivati



Terapia per le intossicazioni da piombo

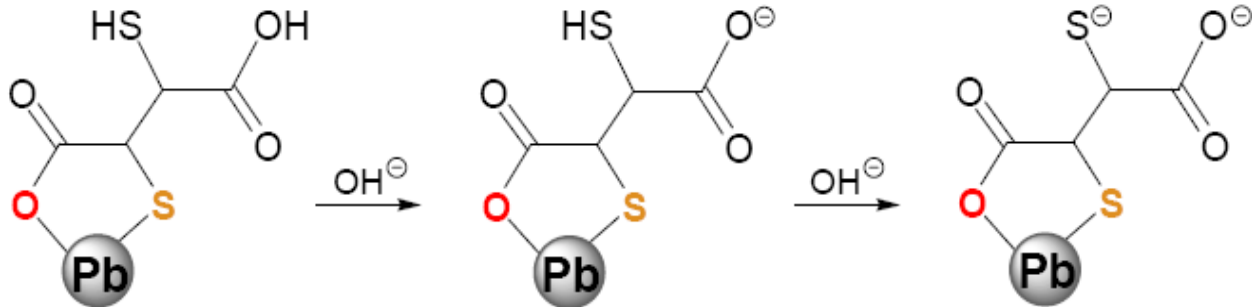
Anche Pb^{2+} (come Cd^{2+}) forma complessi molto stabili con i leganti chelanti visti in precedenza.

Per es. l'EDTA forma il complesso ottaedrico $[\text{Pb}(\text{EDTA})]^{2-}$ con $\log \beta = 18.0$, in soluzione acquosa, mentre in fase solida la coordinazione del metallo è più complessa



Con il legante **DMSA** il complesso,

$[\text{Pb}(\text{H}_2\text{DMSA})]$, è neutro e insolubile in ambiente acido



La deprotonazione a pH fisiologico dei gruppi carbossilici forma le specie ioniche $[\text{Pb}(\text{HDMSA})]^-$ e $[\text{Pb}(\text{DMSA})]^{2-}$ che sono solubili in acqua e quindi utili per i processi di disintossicazione