

Curva dose-risposta – Cenni

Premessa

In ambito tossicologico studi in vivo condotti sugli animali consentono di costruire sperimentalmente la cosiddetta curva dose-risposta, che è un grafico sui cui assi cartesiani vengono riportati rispettivamente, sull'asse delle ascisse la grandezza fonte di stress, (ad esempio la concentrazione della sostanza inquinante, la dose, ecc.) e sulle ordinate la risposta dell'organismo oggetto dello studio (fisiologica, biochimica).

1. Curva dose -risposta

La relazione dose-risposta risulta generalmente influenzata dal tempo e dalla modalità di esposizione (inalazione, ingestione, ecc.), dipendendo dalla complessità dei sistemi biologici caratterizzati da meccanismi non sempre noti.

Generalmente tali esperimenti vengono condotti sui ratti o sui conigli, perché meno costosi, più facili da gestire, più noti dal punto di vista del patrimonio genetico e della suscettibilità alle malattie rispetto ad altri animali.

Gli animali vengono esposti agli agenti chimici, in studio, con la stessa modalità di esposizione alla quale potrebbe sottostare un essere umano. Ad esempio, qualora si voglia valutare la tossicità degli inquinanti aerodispersi verrà preferita l'esposizione per via inalatoria.

A scopo cautelativo, al fine di rendere fattibile l'operazione di estrapolazione all'essere umano dei risultati attinenti la tossicità delle sostanze chimiche, conseguiti mediante sperimentazioni eseguite sugli animali, sarà necessaria un'operazione di adattamento degli stessi.

Di fatto verranno applicati opportuni coefficienti di sicurezza ai risultati conseguiti, per tener conto di tutti i possibili errori connessi con la sperimentazione.

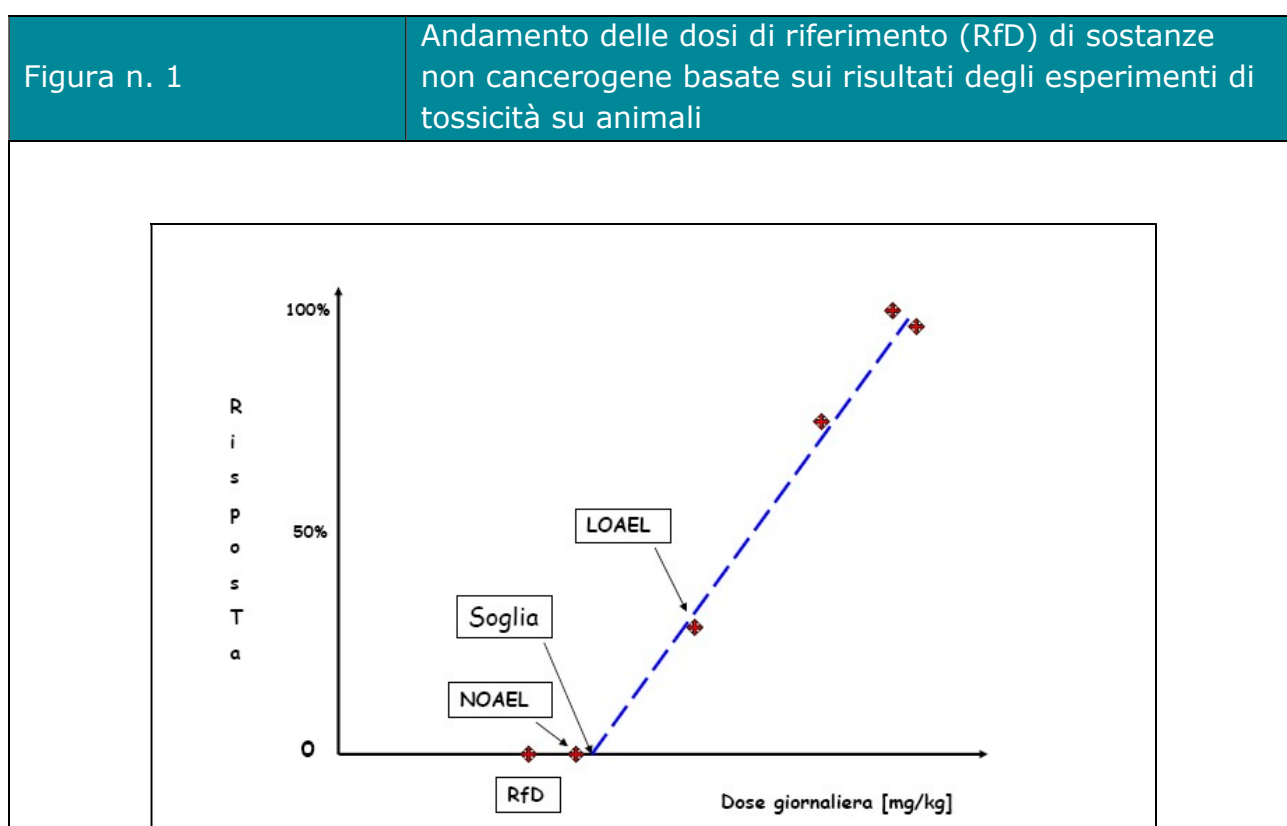
Queste sperimentazioni consentono, tra l'altro, di determinare alcuni parametri fondamentali utili per stabilire gli effetti biologici di tali agenti tra i quali:

- **NOEL** (No Observed Effect Level) corrispondente alla massima dose di sostanza somministrabile giornalmente senza la comparsa di aumenti di effetti, statisticamente o biologicamente significativi, valutati sia in frequenza che in gravità, confrontati con un gruppo di controllo;

- **NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level) corrispondente alla dose massima di sostanza somministrabile giornalmente senza la comparsa di effetti avversi, statisticamente o biologicamente significativi, valutati sia in frequenza che in gravità, rispetto ad un gruppo di controllo;
- **LOAEL** (Lowest Observed Adverse Effect Level) corrispondente alla dose minima di sostanza somministrabile giornalmente con la comparsa di effetti avversi statisticamente o biologicamente significativi valutati sia in frequenza che in gravità rispetto ad un gruppo di controllo.

Noto il NOAEL dell'agente considerato verrà determinata, la Reference Dose (RfD), che individua la dose a cui un essere umano può essere esposto giornalmente senza che insorgano effetti dannosi per la salute.

Il successivo grafico (fig. n.1) riepiloga i principali parametri sopra descritti:



Per approfondimenti sull'argomento si rimanda alla bibliografia di merito [1].

Ulteriori studi tossicologici consentono di precisare altri criteri utili a caratterizzare la pericolosità degli agenti chimici. Ad esempio in diversi casi sono stati anche valutati alcuni parametri che la vecchia normativa sulle sostanze pericolose, (per tempistica di applicazione delle direttive sulle sostanze pericolose, riferiva come:

- **DL50** (dose letale 50): rappresenta la quantità di una sostanza, per unità di peso corporeo, espresso in mg/Kg capace di provocare la morte del 50% della popolazione sperimentale in oggetto. Generalmente in questi studi vengono

specificate la specie animale, la via di somministrazione ed il tempo di osservazione sperimentale;

- **CL50** (concentrazione letale 50): rappresenta la concentrazione della sostanza in aria che provoca la morte nel 50% degli animali da esperimento, se inalata per un determinato periodo di tempo.

Di seguito, nella tabella n.1, vengono riportati i limiti delle DL50 e CL50 per i quali una sostanza o una miscela viene classificata, dalla normativa, come molto tossica, tossica, o nociva.

Tabella n.1	Definizione del livello di tossicità sulla base di DL50 e CL50.		
	DL50 orale*	DL50 cutanea**	CL50 inalatoria*
Categoria	mg / Kg	mg / Kg	mg/litro/4 ore
Molto tossiche	< 25	< 50	< 0,5
Tossiche	25 - 200	50 - 400	0,5 - 2
Nocive	200 - 2.000	400 - 2.000	2 - 20

*ratto, **ratto o coniglio

Nel caso di un'esposizione simultanea a due o più sostanze tossiche potrà insorgere un effetto additivo, sinergico oppure antagonista.

- **L'effetto additivo** insorge quando l'azione combinata di due o più composti chimici è uguale a quello della somma degli effetti individuali di ogni agente presente.
- **L'effetto sinergico** insorge quando l'effetto combinato di due o più sostanze tossiche è maggiore della somma degli effetti di ogni singola sostanza. Un tipico esempio di meccanismo sinergico si riscontra nell'interazione gas-particolato all'interno dell'apparato respiratorio. Infatti alcune sostanze tossiche adsorbite sul particolato possono penetrare nei polmoni ed agire in modo più efficace di quanto potrebbero normalmente fare se fossero inalate nella fase gassosa.
- **L'effetto antagonista** insorge quando due o più composti chimici interferiscono nelle loro mutue azioni in modo che l'effetto combinato risulti di minore entità rispetto alla somma degli effetti di ogni singolo composto. Il meccanismo dell'antagonismo viene spesso utilizzato per la messa a punto degli antidoti ai veleni. A volte, composti chimici possono determinare effetti opposti a carico della stessa funzione fisiologica che possono elidersi reciprocamente.

Per approfondimenti sull'argomento si rimanda all'articolo alla bibliografia di merito [2].

Bibliografia

- [1] ECHA, "Guidance on information and chemical safety assessment – chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health", ed alle altre guide tematiche scaricabili dal sito: <http://echa.europa.eu>
- [2] OSHA, "Chemical substances at work: facing up to the challenges" <http://osha.europa.eu/it/seminars/chemical-substances-at-work-facing-up-to-the-challenges/speech-venues/speeches/combined-exposures-to-dangerous-substances-toxicology-and-beyond>

Data di chiusura del documento: 31 agosto 2018

Conoscere il rischio

Nella sezione Conoscere il rischio del portale Inail, la Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione (Contarp) mette a disposizione prodotti e approfondimenti normativi e tecnici sul rischio professionale, come primo passo per la prevenzione di infortuni e malattie professionali e la protezione dei lavoratori. La Contarp è la struttura tecnica dell'Inail dedicata alla valutazione del rischio professionale e alla promozione di interventi di sostegno ad aziende e lavoratori in materia di prevenzione.

Per informazioni

contarp@inail.it