

PESTICIDI



... NELLA PUNTATA PRECEDENTE:

- INSETTICIDI
 - TUTTI (O QUASI) SONO NEUROTOSSICI
 - LA MAGGIOR PARTE NON SONO SPECIE SPECIFICI
 - L'EVENTUALE SPECIFICITÀ È DOVUTA A DIFFERENZE NELLA DETOSSIFICAZIONE
 - ALCUNI (ORGANOFOSFATI) SONO RESPONSABILI DI UN GRAN NUMERO DI AVVELENAMENTI NELL'UOMO

ERBICIDI

Sostanza in grado di uccidere o di danneggiare severamente le piante erbacee.

Scarsa tossicità acuta.

Tossicità cronica (mutagenesi, cancerogenesi, neurotossicità) ?

Tossicità acuta (DL₅₀) dei più comuni erbicidi

Tabella 22-12. Erbicidi: classi, nomi comuni e tossicità acuta

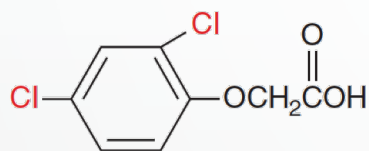
CLASSE CHIMICA	NOME GENERICO	NOME COMMERCIALE	DL ₅₀ ORALE (mg/Kg)
Acetanilidi		Alaclor	1200
		Metolaclor	2780
Amidi	3,4-Dicloropropionanilide	Propanil	
Acidi arilalifatici	Acido 2-Metossi-3,6-diclorobenzoico	Dicamba	3500
	Acido 3-Amino-2,5-diclorobenzoico	Cloramben	5000
Carbamati	Isopropil carbanilato	Propham	5000
	4-cloro-2-butinil- <i>m</i> -cloro carbanilato	Barban	600
Dinitroaniline	<i>a,a,a</i> -Trifluoro-2,6-dinitro- <i>N,N</i> -dipropil- <i>p</i> -toluidina	Trifluralin	10000
Nitrili	2,6-Diclorobenzonitrile	Diclobenil	270
	4-Idrossi-3,5-diidobenzonitrile	Ioxinil	110
Uree sostituite	3-(<i>p</i> -clorofenil)-1,1-dimetilurea	Monuron	3000
	3-(3,4 diclorofenil)-1,1-dimetilurea	Diuron	
Triazine	2-cloro-4-(etilamino)-6-(isopropilamino)-S-triazina	Atrazina	1000
	2-cloro-4,6-bis (etilamino)-S-triazina	Simazina	1000

Table 22-17

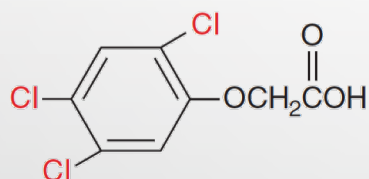
Some Mechanisms of Action of Herbicides

MECHANISM	CHEMICAL CLASSES (EXAMPLE)
Inhibition of photosynthesis	Triazines (atrazine), substituted ureas (diuron), uracils (bromacil)
Inhibition of respiration	Dinitrophenols
Auxin growth regulators	Phenoxy acids (2,4-D), benzoic acids (dicamba), pyridine acids (picloram)
Inhibition of protein synthesis	Dinitroanilines
Inhibition of lipid synthesis	Aryloxyphenoxypropionates (diclofop)
Inhibition of specific enzymes	
• Glutamine synthetase	Glufosinate
• Enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthetase	Glyphosate
• Acetalase synthase	Sulfonylureas
Cell membrane disruptors	Bipyridyl derivatives (paraquat)

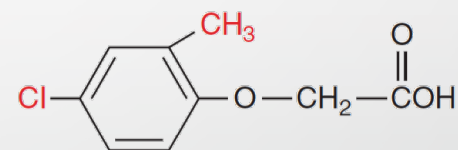
ACIDI CLOROFENOSSIACETICI



2,4-D (2,4-dichlorophenoxy)acetic acid



2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxy)acetic acid



MCPA [(4-chloro-a-tolyl)oxy]acetic acid

Gruppo carbossilico attaccato ad un anello aromatico sostituito con cloro o gruppi metile

Sono analoghi delle AUXINE

Figure 22-16. Structures of three chlorophenoxy acid herbicides.

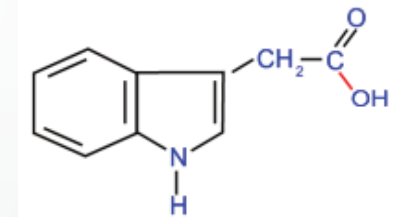
AUXINE

Ormoni necessari per le piante a foglia larga, non per l'erba

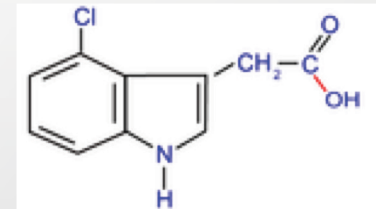
Effetti fisiologici

- Crescita acida per distensione delle pareti cellulari
- Fototropismo
- Gravitropismo
- Crescita delle radici laterali
- Divisione cellulare delle cellule del meristema apicale radicale
- Ramificazione dei vasi
- Induzione sintesi dell'etilene

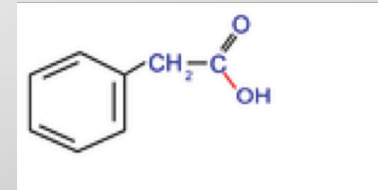
Acido indolacetico



Acido cloroindolacetico



Acido fenilacetico



- 2,4-D è uno dei più utilizzati al mondo
 - Controllo delle erbacce nelle coltivazioni di mais e grano
 - Silvicoltura
 - Cura dei prati
- 2,4,5-T è stato ritirato →

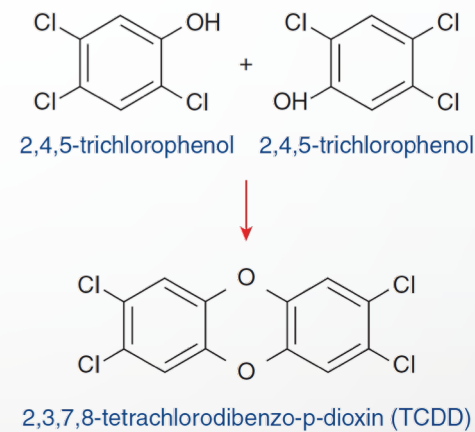


Figure 22-17. Formation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) during the synthesis of 2,4,5-T because of reaction between two molecules of 2,4,5-trichlorophenol.

- Agent Orange (50:50 n-butyl estere di 2,4-D:2,4,5-T) utilizzato durante la guerra del Vietnam → 47µg/g di TCDD
 - Effetti a lungo termine???

- LD50 2,4-D: 300-2000 mg/kg nei roditori
 - (i cani sono più sensibili → minore clearance renale)
- Rapidamente assorbito
 - Sali ed esteri dissociano o idrolizzano facilmente in-vivo
- Lega albumina; non accumula nei tessuti

- Avvelenamento nell'uomo: ingestione di dosi superiori a 300 mg/kg
 - Vomito, bruciore di bocca, dolore addominale, ipotensione, miotonia, coma
- L'esposizione cutanea è la principale via di intossicazione involontaria
 - L'assorbimento è però del 2-10% → avvelenamento acuto raro

TRATTAMENTO:

- Alcalinizzazione delle urine:
 - Con le urine a $\text{pH} \geq 7.5$ la frazione non ionizzata si riduce a 0.0017% →
 - Riduzione di 300 volte della frazione riassorbibile

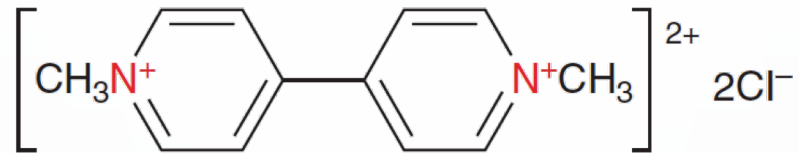
URINE pH	RENAL CLEARANCE (mL/min)	HALF-LIFE (h)
5.10–6.5	0.28	219
6.55–7.5	1.14	42
7.55–8.8	9.60	4.7



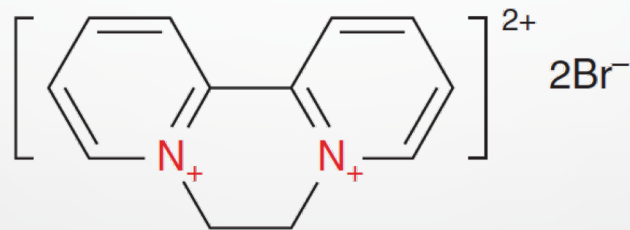
● Meccanismo di tossicità

- Danno alle membrane cellulari
- Interferenza con i *pathway* metabolici che necessitano di Acetil-CoA
- Alterazione della fosforilazione ossidativa

DERIVATI DIPIRIDILICI



Paraquat
1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium ion
(dichloride)



Diquat
6,7-dihydrodipyridol (1,2-α:2',1'α)
pyrazidinium (dibromide)

Figure 22-18. Structures of the bipyridyl herbicides paraquat and diquat, marketed as the dichloride and dibromide salts, respectively.

• PARAQUAT (1882)

- 1933: scoperta delle proprietà ossidoriduttive
- 1962: utilizzo come erbicida (granuli o soluzione acquosa)
- Erbicida di contatto molto efficace e veloce
 - È stato usato in frutteti e piantagioni, o per il controllo delle erbacce in genere
- Il Paraquat ha una delle più alte tossicità tra gli erbicidi

- LD50 = 100mg/kg nel ratto (conigli e scimmie sono più sensibili)
- Più tossico per via intraperitoneale → LD50 10-20 mg/kg nel ratto
 - Non assorbito efficacemente nel tratto gastrointestinale
- Assorbimento per via cutanea (pelle intatta) minimo
- Esposizione inalatoria non possibile (non fa vapori)
- Accumula nel polmone (6-10 volte più concentrato rispetto al plasma) e nel rene
- Escreto soprattutto immodificato nelle urine

Meccanismo d'azione: Inibitori della fotosintesi per contatto

- La sede di azione del paraquat sono i **cloroplasti**.
- Gli elettroni liberi del fotosistema reagiscono con lo ione paraquat, producendo un radicale libero. L'ossigeno riconverte rapidamente il radicale libero producendo dei superossidi.
- I superossidi attaccano gli acidi grassi insaturi della membrana aprendo rapidamente un varco nella membrana per disintegrare i tessuti cellulari. La reazione ione paraquat/radicale libero si ripete ciclicamente producendo quantità aggiuntive di superossido fino a esaurire gli elettroni liberi.

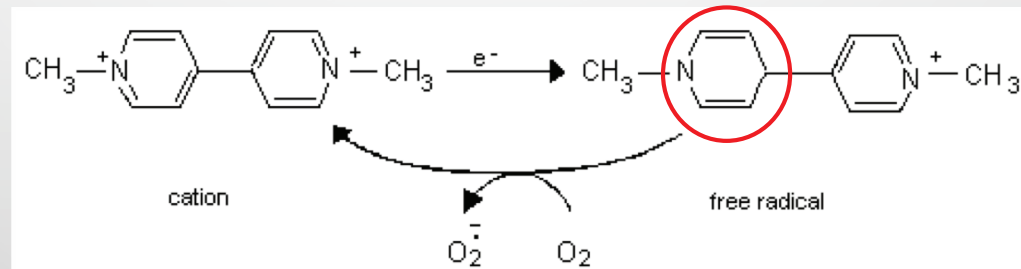
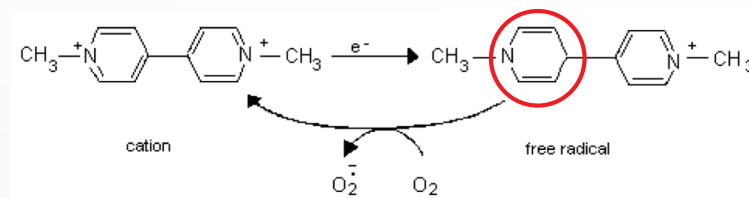
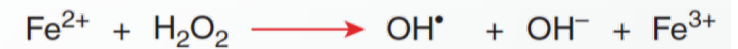


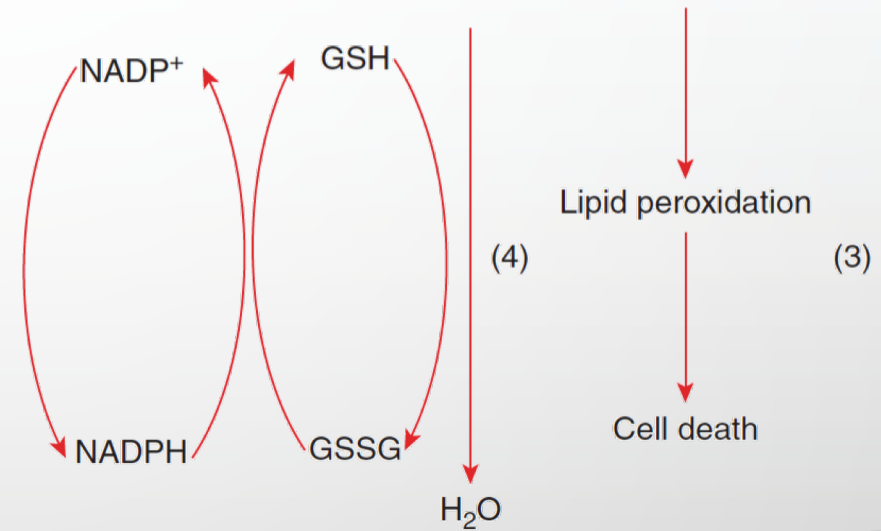
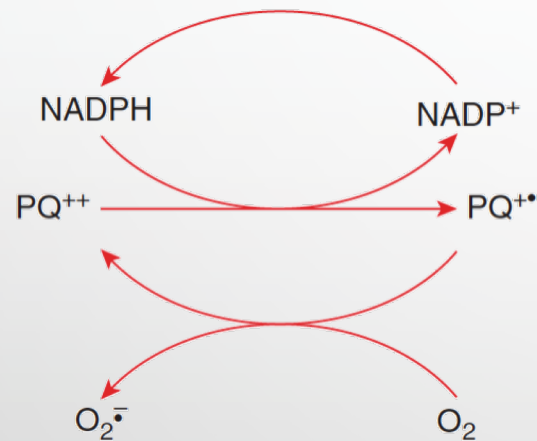
Figure 22-19. Mechanism of toxicity of paraquat. (1) Redox cycling of paraquat utilizing NADPH; (2) formation of hydroxy radicals leading to lipid peroxidation (3); (4) detoxication of H_2O_2 via glutathione reductase/ peroxidase couple, utilizing NADPH. (Modified from Smith, 1987, with permission from Palgrave Macmillan.)



(2)



(1)



- L'esposizione acuta a dosi letali induce la morte in 2-5 giorni
 - Il danno all'epitelio alveolare comincia nelle prime 24h
 - Nei successivi giorni si sviluppano aree dove l'epitelio è completamente perso
 - Edema alveolare, infiltrato infiammatorio e morte per anossia
- Alla fase distruttiva, segue quella proliferativa, con estesa fibrosi
 - I sopravvissuti alla prima fase possono morire settimane dopo l'esposizione per perdita della funzionalità polmonare

20-30mg/kg → avvelenamento lieve

30-50mg/kg → fibrosi polmonare

≥50mg/kg → edema polmonare, insufficienza renale ed epatica, morte

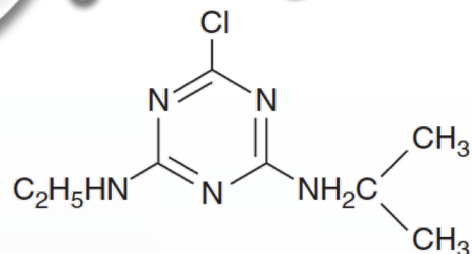
TRATTAMENTO:

- L'unico trattamento possibile è la rimozione del paraquat ingerito (emesi, purghe)
- Gli avvelenamenti sono dovuti ad ingestione di soluzioni concentrate
 - Per prevenire l'evento accidentale → dagli 80', colorante blu + sostanza emetica

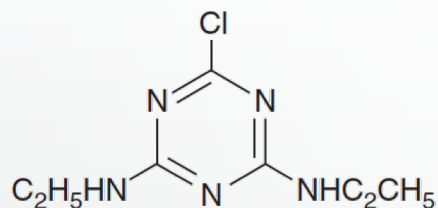
DIQUAT

- LD50 = 200 mg/kg nel ratto
- Non accumula e non è tossico per il polmone
- Tossicità per l'occhio → induce cataratta in modo dose e tempo dipendente

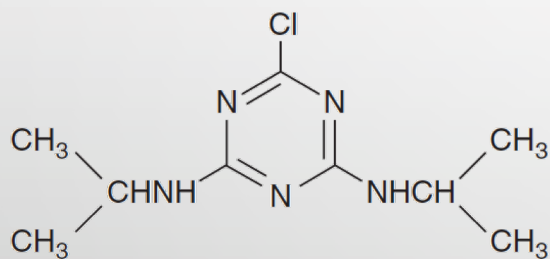
TRIAZINE



Atrazine
2-chloro-4(ethylamino)-6-(isopropylamino)-s-triazine



Simazine
2-chloro-4,6(ethylamino)-s-triazine



Propazine
2-chloro-4,6 bis(isopropylamino)-s-triazine

- Erbicidi estensivamente utilizzati da oltre 30 anni
- Inibiscono la fotosintesi

Meccanismo delle triazine

- Si legano al sito del Q_B (PQ)
- inibiscono la fotosintesi
- la pianta sbianca

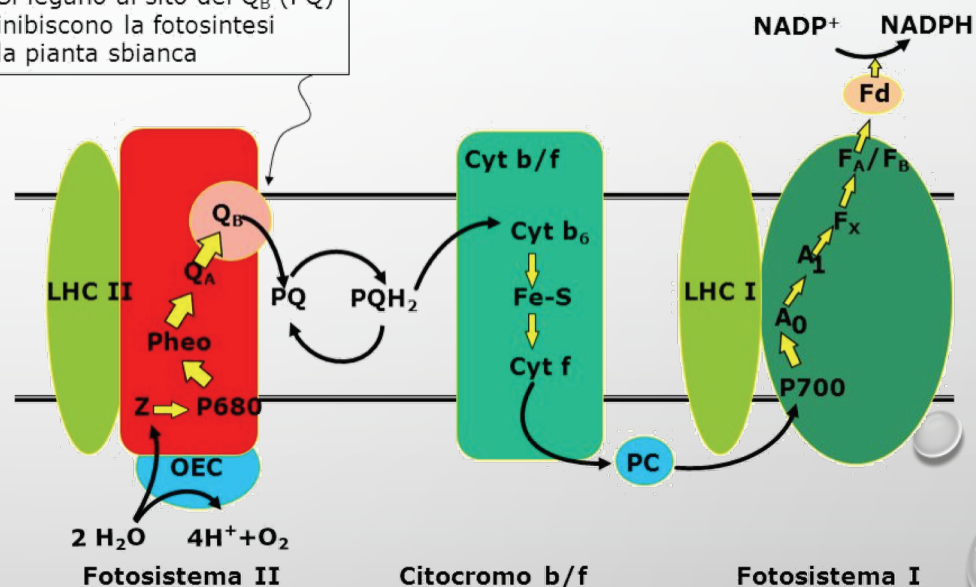


Figure 22-21. Structures of triazine herbicides.

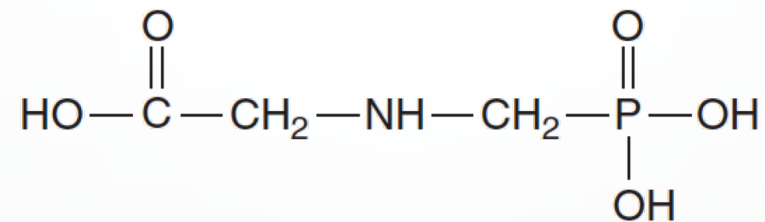
Atrazina

- LD50 orale e cutanea = 1-2 g/kg
- Atrazina è cardi tossico nel cane (usato come base per NOAEL)
- Cancerogenicità:
 - Tumori mammari solo in ratte Sprague-Dawley (via ormone luteinizzante)
 - Possibile correlazione con tumori prostatici, non confermata

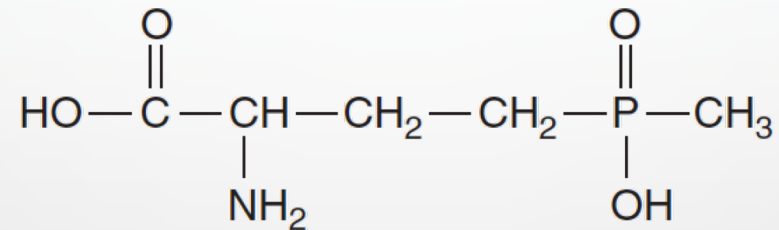
- Esposizione attraverso i cibi è molto bassa
- La contaminazione delle falde acquifere è molto comune
 - La UE ha bandito l'uso di atrazina → concentrazione nell'acqua $\geq 0.1 \text{ mg/L}$



AMINO ACIDI FOSFONOMETILATI



Glyphosate



Glufosinate

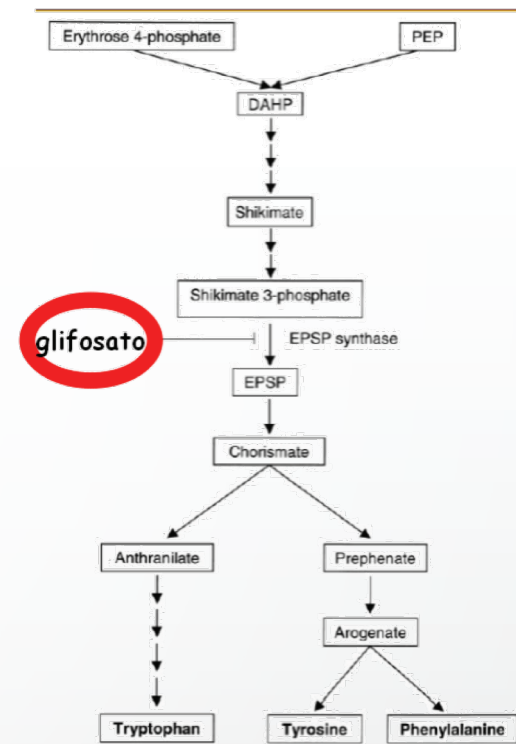
Figure 22-22. Structures of the phosphomethyl amino acids glyphosate and glufosinate. Note that although having a P=O moiety such as organophosphates, these compounds are not acetylcholinesterase inhibitors.

Focus

IN SINTESI

- Il **glifosato** è l'**erbicida** più usato nel mondo.
- Nel 2015, lo IARC, l'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, che fa parte dall'Oms, lo ha inserito nella lista delle sostanze "**probabilmente cancerogene**" (gruppo 2A).
- L'EFSA, l'Autorità europea per la sicurezza alimentare, ha espresso un giudizio **più rassicurante**, ma le sue valutazioni sembrano essere state **copiate** da quelle dei produttori del glifosato.
- Entro il 31 dicembre 2017 l'Unione Europea deciderà **se prorogare per 10 anni** l'autorizzazione al suo uso.
- In Italia si applica il **principio di precauzione**: si può usare, ma con molte limitazioni.

- Inibisce la 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintasi
- L'enzima non è presente nei mammiferi
- LD50 orale e cutanea = ≥ 5 g/kg → induce perdita di peso!
- Esposizione è inevitabile



- 2001-2003: 13000 casi in USA →
 - 18 casi di tossicità grave, 5 decessi
- Secondo diversi studi, l'ingestione di glifosato indurrebbe il 10-15% di mortalità
 - L'esposizione media con la dieta è del 1-3% della RfD!!!
- Studi animali suggeriscono che la tossicità della formulazione sia dovuta al surfattante POEA (polyoxethyleneamine)
 - LD50 orale= 1200mg/kg

FUNGICIDI

CARATTERISTICHE DI UN FUNGICIDA IDEALE

- **POCO TOSSICO PER LA PIANTA, MA MOLTO TOSSICO PER IL FUNGO.**
- **DEVE PENETRARE NELLE SPORE O NEL MICELIO.**
- **DEVE FORMARE UN DEPOSITO PROTETTIVO SULLA SUPERFICIE DELLA PIANTA.**

I parassiti fungini che provocano malattie (infettive), ovvero "alterazioni", deviazioni delle normali funzioni e struttura della pianta, ad esempio:

- attività fotosintetica e respiratoria
- assorbimento radicale
- alterazioni morfologiche, anatomiche e strutturali, come galle, tumori, screziature (cambiamenti di colore), gommosi (es. pesco e ciliegio), ipertrofie (bolla del pesco).

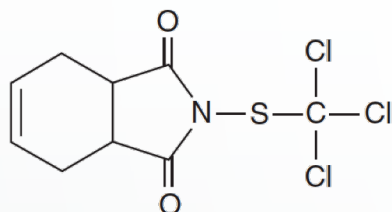
Fasi dell'attacco fungino:

- raggiungimento della pianta da parte del patogeno
- penetrazione del patogeno
- invasione del patogeno
- comparsa di sintomo ad eventuale riproduzione del patogeno

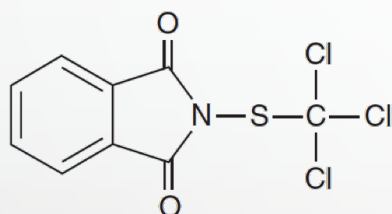
FUNGICIDI - TOSSICITÀ

- 7% DEI PESTICIDI VENDUTI, 10% DI QUELLI APPLICATI
- TOSSICITÀ ACUTA NEI MAMMIFERI È MOLTO BASSA
- MOLTE SOSTANZE SONO POSITIVE AL TEST DI MUTAGENESI /CANCEROGENESI
- SI RITIENE CHE IL 60 % DEL RISCHIO DI CANCEROGENESI DA RESIDUO ALIMENTARE SIA DOVUTO AI FUNGICIDI.

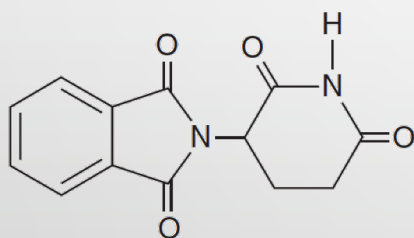
FTALAMIDI



Captan



Folpet



Thalidomide

- FUNGICIDI FOGLIARI, CONTRO LE MUFFE DELLA FRUTTA.
- POCO TOSSICI ,
POTENZIALMENTE
TERATOGENI.
- MECC. D'AZIONE: PRODUZIONE DI TIOFOSGENE CHE REAGISCE CON GRUPPI SULFIDRILICI ?

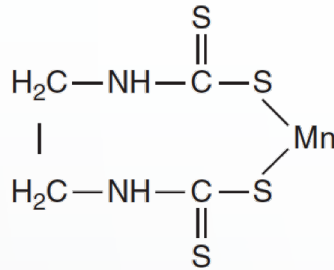


Figure 22-23. Structures of the phthalimide fungicides captan and folpet. The structure of thalidomide is also shown, although phthalimides have been shown not to be teratogenic, despite structural similarities.

Captan e Folpet

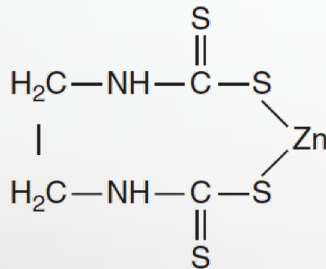
- LD50
 - orale e cutanea = $\approx 5\text{g/kg}$
 - i.p. = $40\text{-}50\text{mg/kg}$
- Potenti irritanti per gli occhi, lievi per la cute
- Producono tumori duodenali nel topo
 - Dovuto a perdita delle cellule dei villi intestinali → meccanismi compensatori di proliferazione
- Non teratogeni

DITIOCARBAMMATI



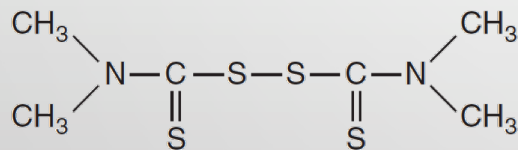
Maneb

Manganese ethylenebisdithiocarbamate



Zineb

Zinc ethylenebisdithiocarbamate



Thiram

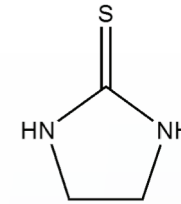
Bis(diethylthio-carbamoyl)disulfide

fungicidi di contatto fogliare,
non sistemici

- utilizzati su frutta e verdura come protettori fogliari, buona stabilità ambientale.
- bassa tossicità
 - $LD50 > 5\text{g/kg}$

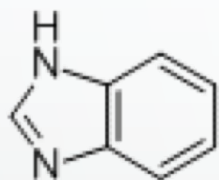
Figure 22-24. Structures of three dithiocarbamate fungicides.

- 5-7% metabolizzati a etilen-tiourea (ETU)

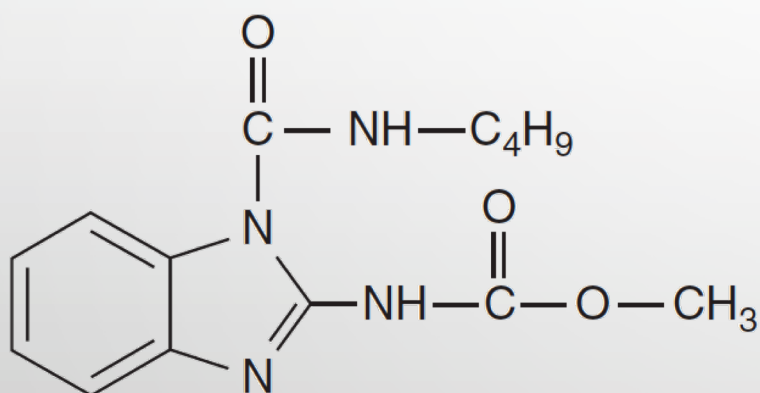


- ETU
 - Causa tumori tiroidei in topi e ratti
 - Inibisce tiroxina (T4)
 - Aumento dei livelli di TSH → ipertrofia ed iperplasia tiroidea → adenomi, carcinomi
 - Potrebbe indurre tumori epatici
- Alte dosi di ditiocarbammati inducono paralisi degli arti posteriori
 - Neurotossicità dovuta al metabolita Etilen-bis-isotiocianato solfato (EBIS)
- Esposizione cronica a Maneb correla con il parkinsonismo
 - Degenerazione del nucleo nigrostriatale
 - inibizione della funzionalità mitocondriale nei neuroni dopaminergici

DERIVATI DEL BENZIMIDAZOLO



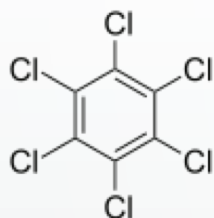
benzimidazolo



Benomyl

- Inibisce la formazione dei microtubuli
 - Blocco del fuso mitotico
- Tossicità acuta bassa, ma effetti cronici su fegato, testicoli, midollo osseo e tratto gastrointestinale
 - Tumori epatici nei topi
- Teratogeno ad alte dosi in ratti e zebrafish
 - Possibile correlazione con anoftalmia nell'uomo

ESACLOROBENZENE (HCB)



Impieghi: Antiossidante, intermedio chimico per la produzione di coloranti e nelle sintesi organiche, plastificante, **pesticida e fungicida per semi di cereali, conservante del legno**; usato anche nelle composizioni pirotecniche per usi militari.

- **Fungicida post raccolto**, alta stabilità chimica e persistenza ambientale, lento metabolismo e accumulo negli organi ad alto contenuto lipidico. E' considerato un inquinante organico persistente (pop) - **ritirato dal commercio (Convenzione di Stoccolma)**
- Provoca una malattia detta "ulcera nera" (comparsa di vesciche, cicatrici pigmentate e alopecia, fotosensibilizzazione).
- Provoca nei bambini "ulcera rosa", mortale nell'80 % dei casi.
- Epatomegalia, infiammazioni a ossa e articolazioni, tumori epatici e tiroidei nell'animale.
- Effetti teratogeni e cancerogeni negli animali
- Mecc. D'azione: induttore enzimatico e stimolazione immunitaria aspecifica?

INORGANICI

Composti del rame

La tossicità dello ione Cu^{++} è elevata e deriva dalla capacità di formare complessi. Sono impiegati come fungicidi di copertura, con azione preventiva in frutticoltura, viticoltura, orticoltura contro peronosspore, ticchiolature, bolla del pesco ecc.

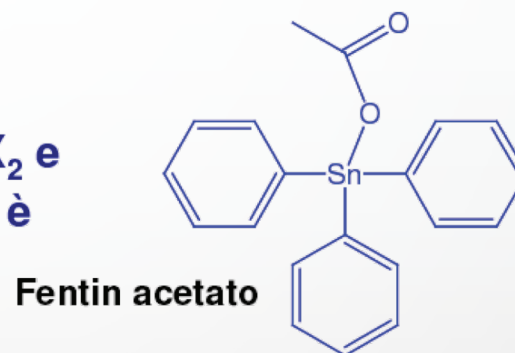
- **ossicloruri** (es: $3\text{CuO} \cdot \text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, polvere Caffaro). E' il composto più usato, come polvere o liquido colloidale (dispersione)
- **ossiduli di rame** (Cu_2O): come sospensione acquosa, soprattutto per la “concia” dei semi.
- **poltiglia bordolese**: sostanza ottenuta per reazione fra $\text{Ca}(\text{OH})_2$ e CuSO_4 .
- $3\text{Cu}(\text{OH})$

Composti del mercurio

Sono composti organometallici (ad es.: cloruri di fenilmercurio e corrispondente acetato). Sono vietati in Italia dal 1972.

Composti dello stagno

Sono molecole estremamente fungitossiche, del tipo R_3SnX , R_2SnX_2 e R_3SnX (in ordine di tossicità, dove R è un radicale alchilico o arilico, e X un anione monovalente).



Zolfo

E' uno dei più antichi fitofarmaci. Impiegato nelle pratiche agricole da più di due secoli. L'azione tossica (probabilmente della sostanza allo stato elementare) è generalmente ad ampio spettro, in particolare lo zolfo è molto tossico verso la famiglia delle Erysiphaceae (Oidi). La tossicità verso le piante ad animali è invece molto bassa.

RODENTICIDI

- Sostanze utilizzate per eliminare animali indesiderati, sia per il danno economico che possono provocare che per la possibilità che essi veicolino malattie per l'uomo
- Specie animali: ratti e topi



- Tossicità specie-specifica.
- Non deve essere sgradevole al gusto della specie bersaglio.
- La morte non deve insospettire i superstiti.
- Indurre l'animale ad uscire all'aperto
- Tossicità acuta o ritardata

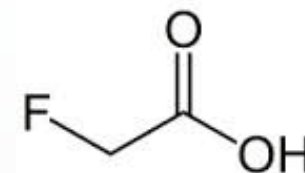
RODENTICIDI (ACUTI)

FOSFURO DI ZINCO (ZN_3P_2).



- DL_{50} Su ratto 45,7 mg/kg
- Principio attivo è la fosfina (PH_3), che si forma per idrolisi nello stomaco.
- Le esche hanno un odore repellente per altri mammiferi e contengono sostanze emetiche (*tartrato di potassio e antimonio*).
- Tossicità cellulare diffusa con necrosi delle cellule del tratto gastrointestinale.
- In caso di intossicazione occorre effettuare una rapida lavanda gastrica.

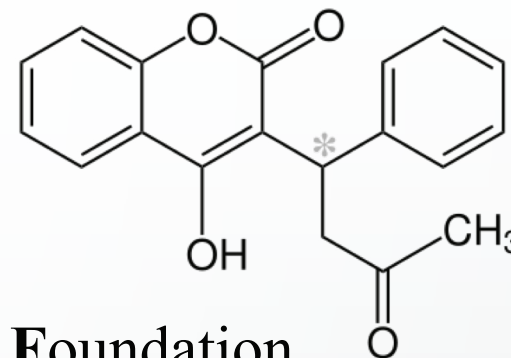
ACIDO FLUOROACETICO E SUOI DERIVATI



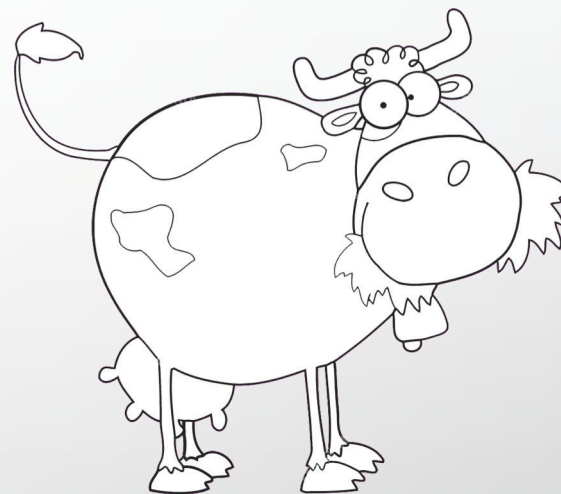
- Elevata tossicità ($DL_{50} = 0.2 \text{ mg/kg p.o. Ratto}$) per i mammiferi, meno per i pesci.
 - **Letale per l'uomo a 2-10mg/kg**
- Mecc. D'azione: inibizione di enzimi del ciclo di krebs.
- Maggiore sensibilità dei roditori in virtù della maggiore velocità metabolica.
- Intossicazione acuta: nausea vomito, tachicardia, ipotensione, convulsioni, coma e degenerazione cerebellare. NON esistono antidoti.

RODENTICIDI (RITARDATI)

ANTICOAGULANTI (WARFARIN E SUPERWARFARINE)



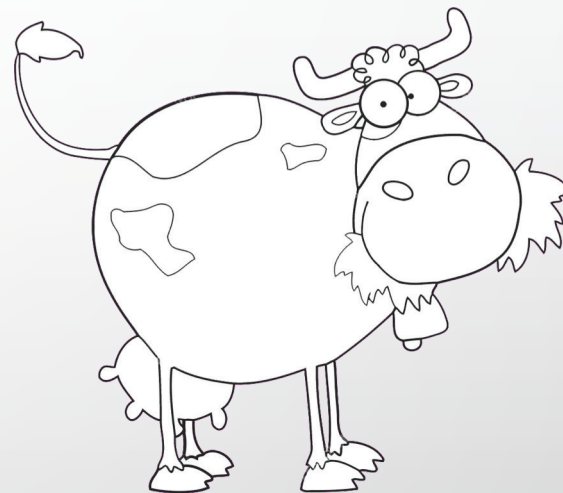
- Brevettata dalla **Wisconsin Alumni Research Foundation** nel 1948
- LD50 = 50-100 mg/kg nel ratto
 - A 90 giorni LD50 = 0.077 mg/kg!!!
- Tossicità ritardata (8-12 ore dopo l'ingestione).



RODENTICIDI (RITARDATI)

ANTICOGULANTI (WARFARIN E SUPERWARFARINE)

- Brevettata dalla **Wisconsin Alumni Research Foundation** nel 1948
- $LD_{50} = 50-100 \text{ mg/kg}$ nel ratto
 - A 90 giorni $LD_{50} = 0.077 \text{ mg/kg!!!}$
- Tossicità ritardata (8-12 ore dopo l'ingestione).



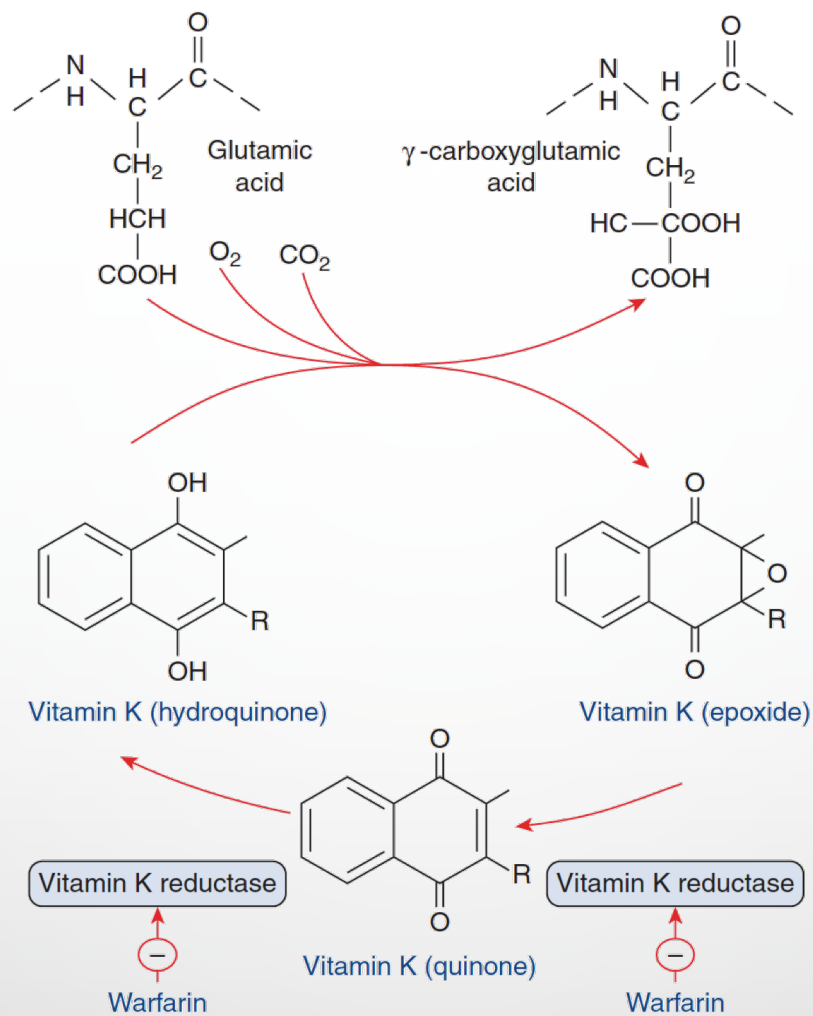


Figure 22-26. Site of action of the anticoagulant rodenticide warfarin. Reduced vitamin K (hydroquinone) serves as cofactor for the conversion of glutamic acid to γ -carboxyglutamic acid in the peptide chains of coagulation factors II, VII, IX, and X. During this reaction, vitamin K is oxidized to an epoxide that is then reduced to quinone and hydroquinone by vitamin K reductase, which is inhibited by warfarin.

Emo-coagulazione

The diagram illustrates the blood coagulation cascade, divided into two main pathways: the intrinsic pathway and the extrinsic pathway.

Intrinsic Pathway: Starts with a "difetto cellulare tessutale" (tissue cellular defect), which activates Factor III. Factor III, in the presence of Ca^{2+} , activates Factor VII to Factor VII activated. Factor VII activated then activates Factor X to Factor X activated.

Extrinsic Pathway: Starts with "contatto con superficie non endotheliale vasale" (contact with non-endothelial vascular surface), which activates Factor XII to Factor XII activated. Factor XII activated activates Factor XI to Factor XI activated. Factor XI activated, in the presence of Ca^{2+} , activates Factor IX to Factor IX activated. Factor IX activated then activates Factor X to Factor X activated.

Common Pathway: Factor X activated, along with factors V-VI, the Factor VIII complex, platelet factor 3, and Ca^{2+} , acts as the "Attivatore di protrombina" (Protrombin activator). This complex converts Protrombina I to Trombina (Thrombin).

Fibrin Formation: Trombina, in the presence of Ca^{2+} , converts Fibrinogeno to Monomeri di Fibrinogeno. These monomers then form the Rete di Fibrina (Fibrin network), which is stabilized by Factor XIII activated.

Legend:

- fattori V-VI
- complesso fattore VIII
- fattore piastrine 3
- Ca^{2+}

Source: Cc by P. Forster nc-2.5-it secondo Pschyrembel

- II (protrombina)

- VII
- IX
- X

inducono emorragie diffuse

NORBORMIDE

- Specifico per il ratto
 - LD50 = 5-10 mg/kg
 - > 2000 mg/kg nel topo
 - 1000 mg/kg sono innocui nelle altre specie
- Vaso costrizione irreversibile dei vasi sanguigni periferici, ischemia e necrosi.

