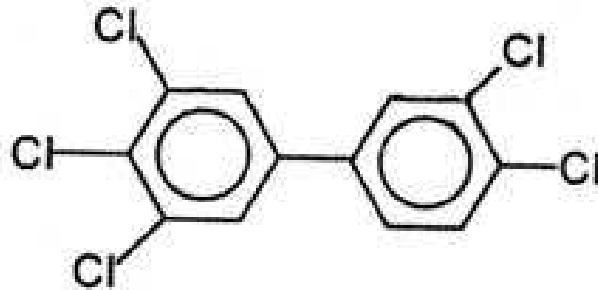


ENDOKRINNÍ DISRUPCE

AKTIVACE AhR A NUKLEÁRNÍCH RECEPTORŮ

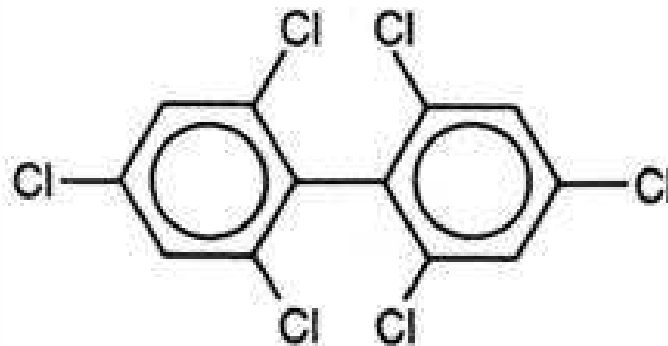
- Aktivace AhR (indukce CYP1A1/1A2/1B1; modulace bun. cyklu, apoptózy, imunosuprese, syndromy dioxinové toxicity)
- Xenobiotika jako estrogeny / antiestrogeny
- Xenoandrogeny / antiandrogeny
- Peroxisomální proliferátory
- Xenobiotika modulující thyroideální funkce

PCB - ENDOKRINNÍ DISRUPTORY



3,4,5,3',4'-pentachlorobifenyl
(PCB)

Koplanární PCB: induktory AhR („dioxin-like compounds“); efekty také na thyroidní funkce (kompetitivní vazba na thyroid binding protein); antiestrogenita (efekty na ER-dependentní genovou expresi, indukce hydroxylace estradiolu)



2,2',4,4',6,6'-Hexachlorobiphenyl
(Not coplanar)

Nekoplanární PCB:

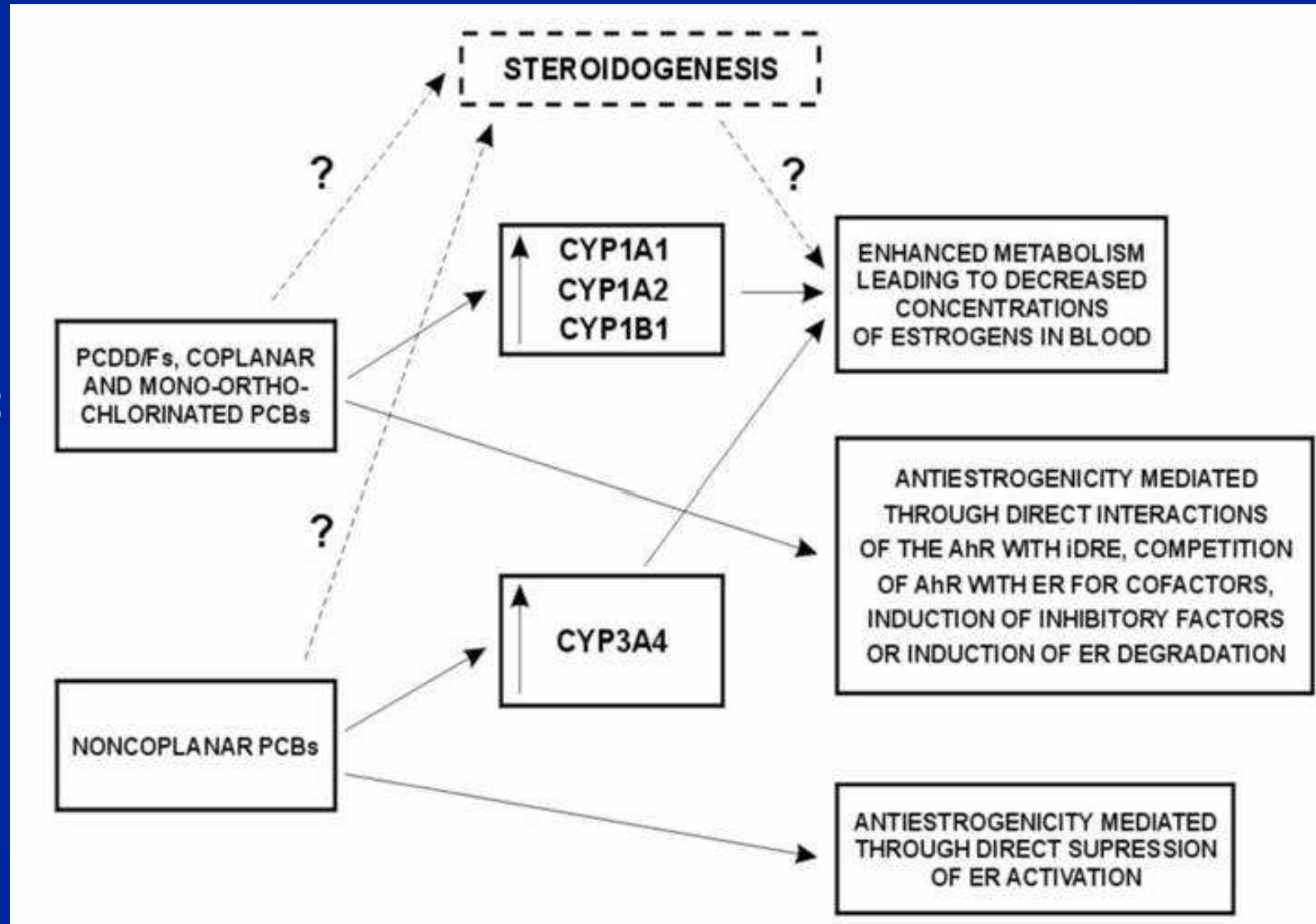
- nízkomolekulární kongenery mají estrogení aktivitu;
- prevalentní výšechlorované PCB jsou antiestrogení a antiandrogení;
- vazba na thyroid binding protein;
- vazba na RyR (neurotoxicita)

PCB – (ANTI)ESTROGENITA

vliv na biosyntézu?

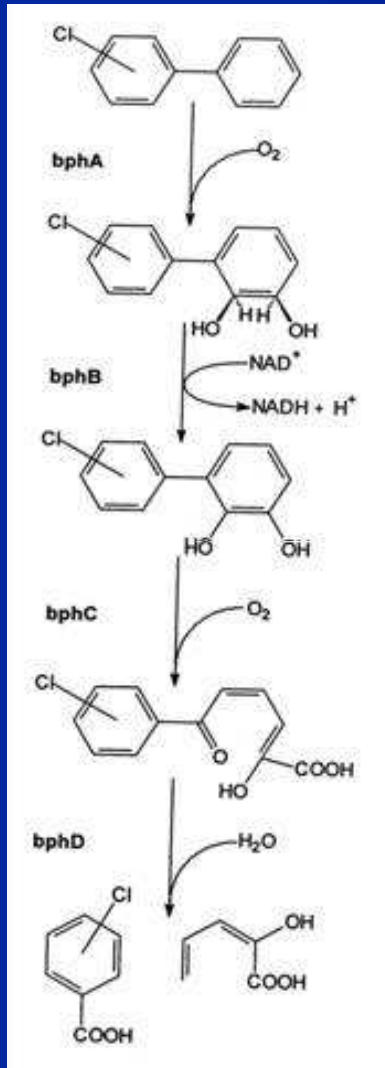
zvýšení metabolismu E2 = inaktivace hormonu

aktivace/ suprese ER



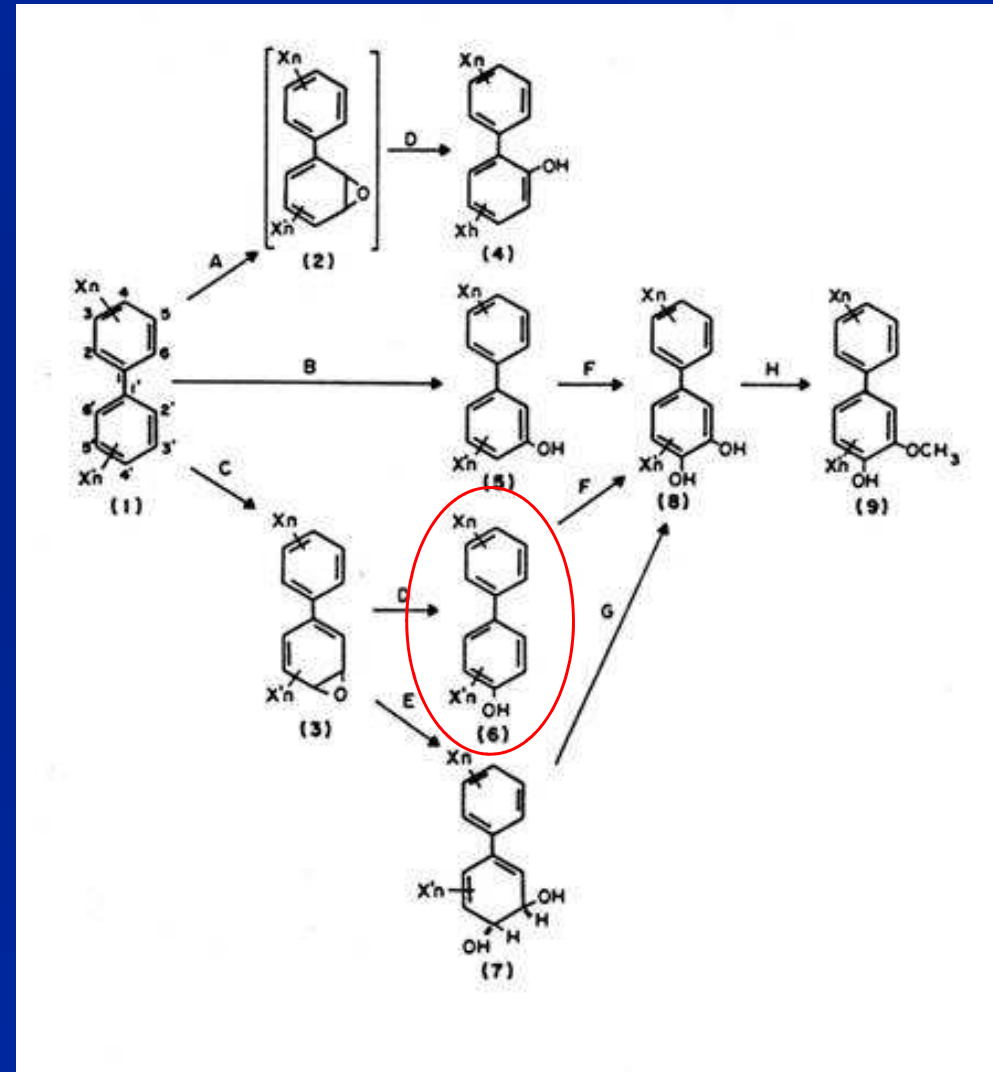
METABOLISMUS POLYCHLOROVANÝCH BIFENYLŮ (PCB)

Mikrobiální degradace



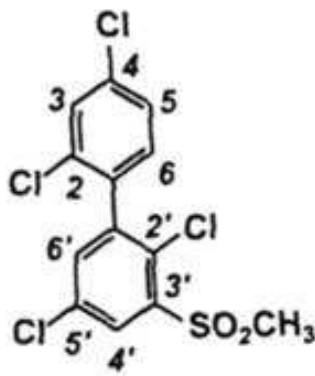
Metabolismus u vyšších živočichů: oxidativní metab. (hl. cesta C, D; alternat. A, D); NIH posun chlóru

Výšechlorované OH-PCB jsou antiestrogenní

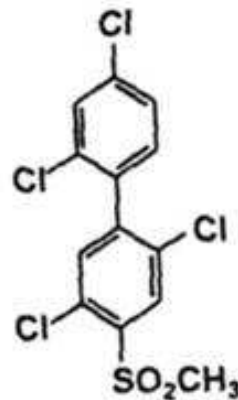


METABOLITY POLYCHLOROVANÝCH BIFENYLŮ (PCB) – 2. FÁZE

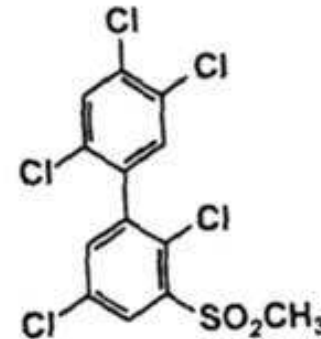
Methylsulfonyl-PCB – také toxicky významné (vazba na GR, modulace 2. fáze metabolismu estradiolu aj. efekty)



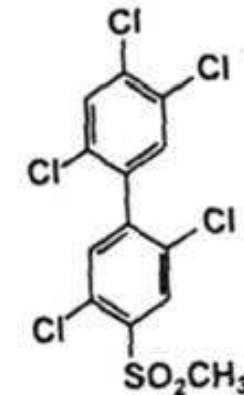
3'-MeSO₂-2,2',4,5'-tetrachlorobiphenyl
(3'-MeSO₂-CB49)



4'-MeSO₂-2,2',4,5'-tetrachlorobiphenyl
(4'-MeSO₂-CB49)



3'-MeSO₂-2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl
(3'-MeSO₂-CB101)



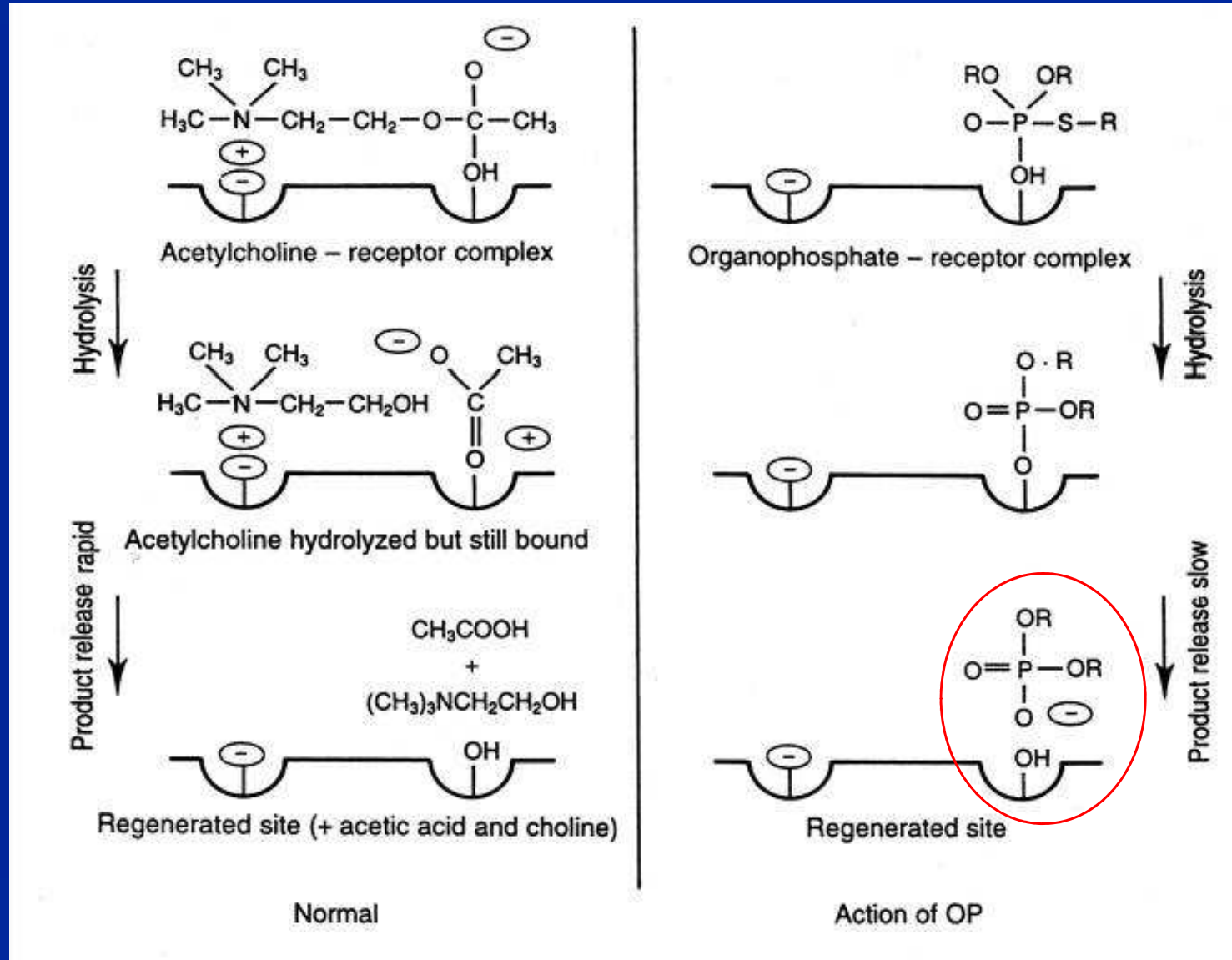
4'-MeSO₂-2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl
(4'-MeSO₂-CB101)

NEUROTOXICITA

- ☛ Inhibice acetylcholinesteráz (např. karbamáty, organofosfáty, ...)
- ☛ Interakce s ryanodyne receptorem (RyR) - modulace Ca^{2+} - dependentních enzymů, receptorů, transkripčních faktorů (např. nekoplanárními PCB)
- ☛ Modulace uvolňování dopaminu (řada farmak, ale i environmentálních kontaminantů)
- ☛ Poruchy diferenciací, růstu nervové tkáně (inhibice GJIC, další interakce)

NEUROTOXICITA: inhibice AChE

Zpomalení
regenerace
vazebného místa
receptoru



IMUNOTOXICITA

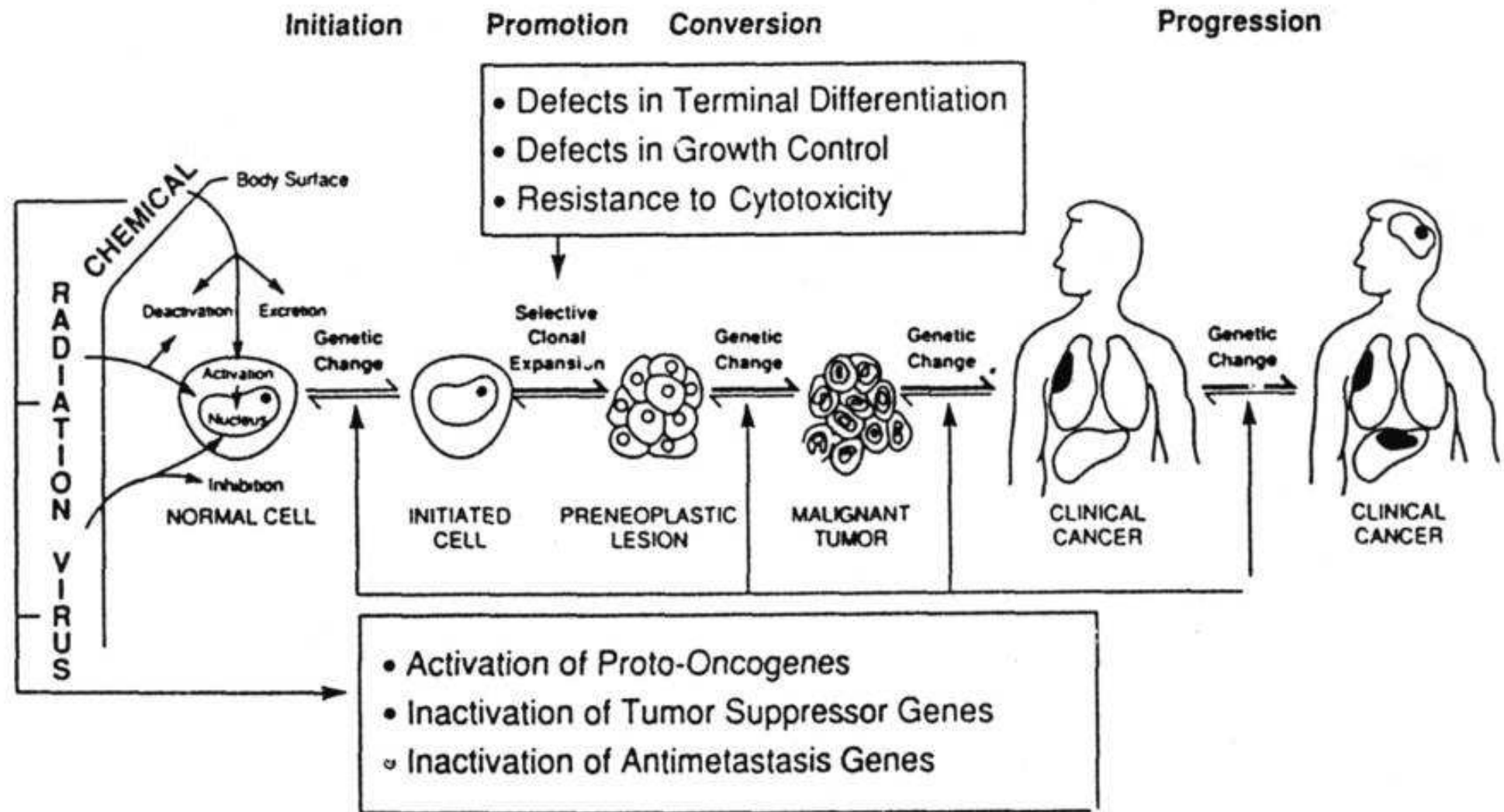
- Obecně mohou být po expozici xenobiotiky porušeny všechny typy humorální a buněčné imunity
- Apoptóza vede k supresi krevních buněk (příklad: benzo[a]pyren je cytotoxický v relativně nízkých koncentracích)
- Suprese funkce a hmotnosti thymu (dioxiny, koplánárními PCB aj. AhR agonisty)
- Poruchy indukce protilátkové odpovědi a další mechanismy

CHEMICKÁ KARCINOGENEZE:

ZÁKLADNÍ KONCEPT

- **Mnohastupňový proces** vývoje rakoviny, komplexní interakce genetických, genotoxických a epigenetických (negenotoxických) faktorů. Základní fáze karcinogeneze:
 - 1) iniciace;
 - 2) promoce;
 - 3) progrese, metastáze
- **Faktory ovlivňující mutagenitu/genotoxicitu a karcinogenitu:**
 - 1) genetické predispozice („susceptibility“);
 - 2) environmentální faktory (chemické kontaminanty, nutriční vlivy), kombinace 1 + 2;
 - 3) suprese imunologických funkcí;
 - 4) neznámé faktory

CHEMICKÁ KARCINOGENEZE



CHEMICKÁ KARCINOGENEZE

- ❖ **GENOTOXICKÉ KARCINOGENY** reagují s DNA a ireversibilně pozměňují genom (bodové mutace, změny v chromosomální struktuře, zlomy, výměny sesterských chromatid, klastogeny); interakce chemických látek s DNA:alkylace, oxidativní poškození nukleotidů, interkalace → **INICIACE**; mutace DNA repair, onkogenů (ras, myc aj.) a tumor-supresorových genů (např. p53) - genů kontrolujících buněčný cyklus a proliferaci (PAHs, nitro-PAHs, NNK aj. nitrososlouč.
- ❖ **NEGENOTOXICKÉ KARCINOGENY** modulují signální transdukci na postranlační úrovni - pozměněna proliferace a diferenciace, inhibována apoptóza → především působí ve fázi **PROMOCE** karcinogeneze (dioxiny, PCB, OCP, azbest, křemenný prach, keramická vlákna, kovové ionty, např. Co, Mn, Ni, Cr, Be)
- ❖ **KOKARCINOGENY** - samy nejsou nutně karcinogenní, potencují aktivitu karcinogenu

SUSCEPTIBILITA

- polymorfismus CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2E1, GSTM1, NQO1, NAT aj. genů biotransformačních enzymů;
- DNA repair; mutace v tumor-supresorových genech;
- otázka etnik, pohlaví, věku;
- komplexní vlivy spolu s nutričními návyky (včetně mikronutrientů, vitamínu, PUFA aj.).

molek.
biologické
metody,
epidemiolog.
studie

ENVIRONMENTÁLNÍ EXPOZICE

- kouření;
- chemické zatížení vzduchu (prach, PAHs, volatilní karcinogeny);
- kontaminovaná potrava (pesticidy, persistetní látky, napůř. PCB, dioxiny);
- pracovní prostředí (PAHs, chemické výroby, cytostatika aj.)

stanovení
„interní“
dávky
(kotinin, PCB,
1-OH-pyren),
stanovení
„molekulární“
dávky (DNA- a protein.
adukty s PAHs,
oxidativní
poškození)

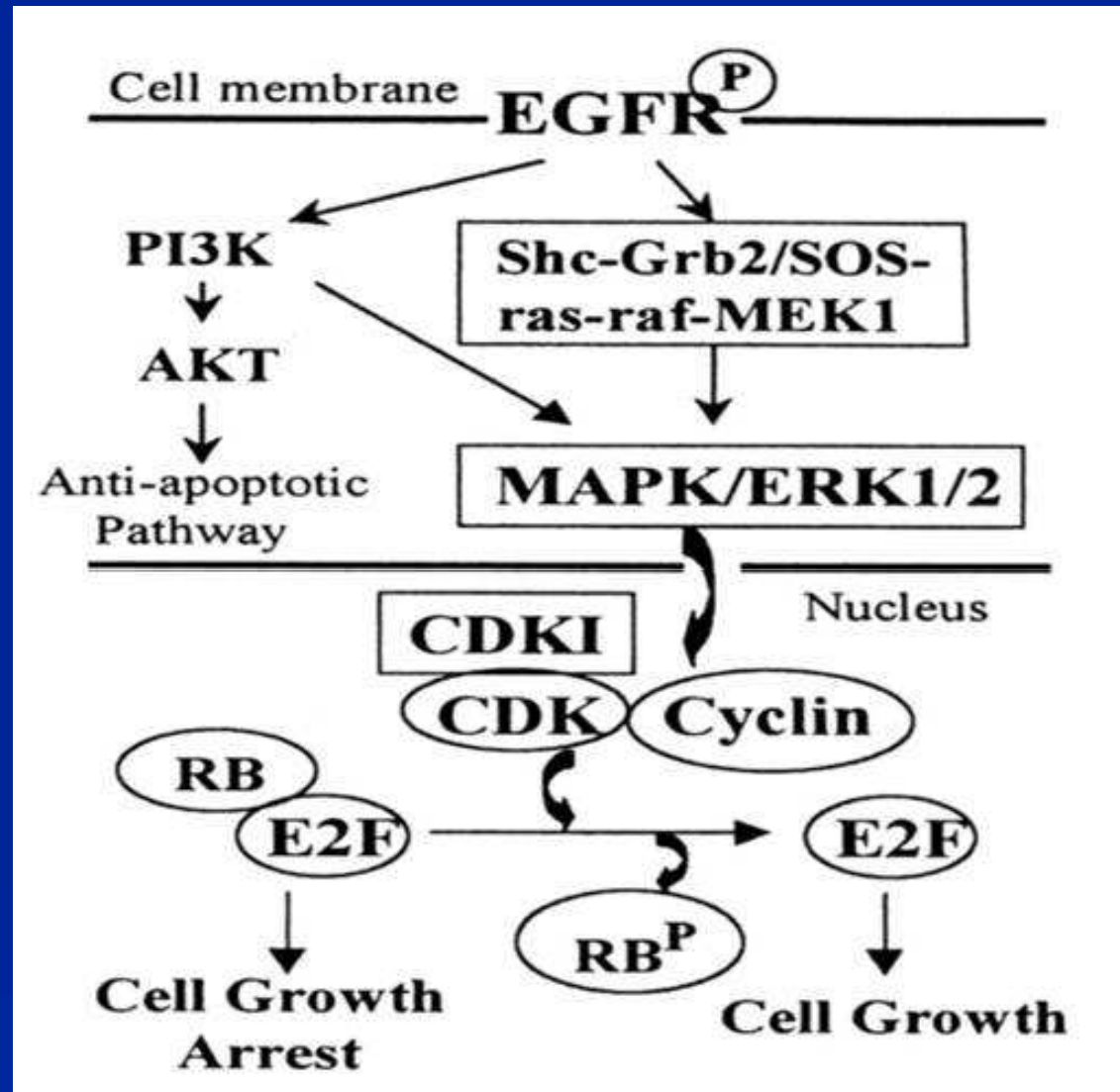
PREKLINICKÉ EFEKTY

- chromos. aberace, genové mutace, aktivace onkogenů, inaktivace tumor. supresor. genů, komponenty bun. cyklu

MECHANISMY NEGENOTOXICKÝCH PROCESŮ

- ☛ interference s transdukčními signály, které kontrolují normální buněčný růst a diferenciaci (aktivace EGFR/ErbB2-ras-ERK, aktivace PKC, aktivace ER- nebo AR-dependentní buněčné proliferace, zvýšená produkce ROS aj.) – mitogenní efekt
- ☛ inhibice apoptózy - další mechanismus **PŘEŽÍVÁNÍ** transformovaných buněk
- ☛ „klasické“ epigenetické mechanismy (methylace DNA) nebo acetylace/deacetylace histonů) – de/diferenciace
- ☛ strukturní a funkční změny cytoplasmatické membrány, efekty na intercelulární komunikaci (např. inhibice GJIC) - vyvázání se z homeostatické kontroly okolních buněk, procesy související s progresí a metastázemi

PŘÍKLAD AKTIVACE BUN. PROLIFERACE (aktivací signální transdukce)

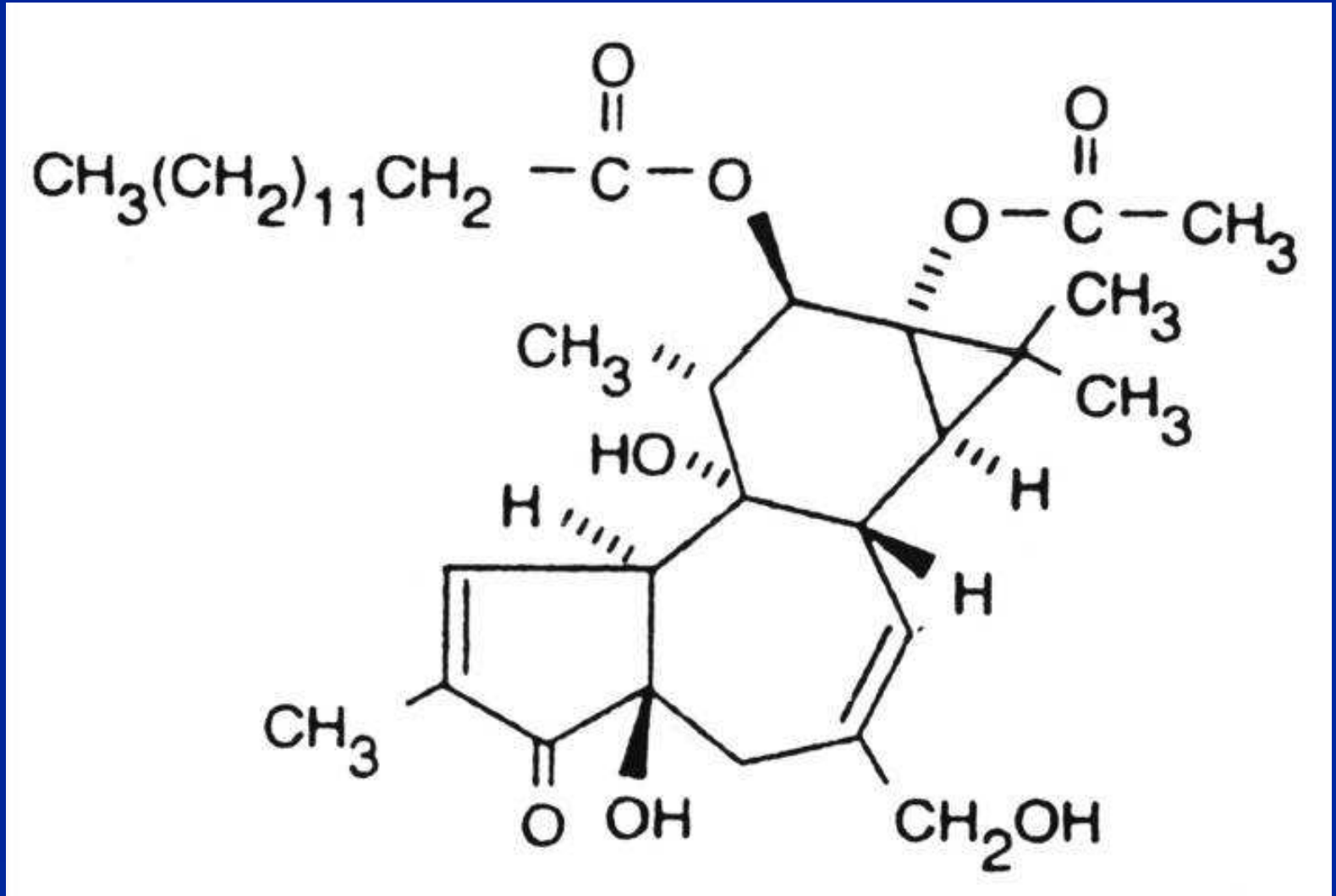


MECHANISMY NEGENOTOXICKÝCH PROCESŮ

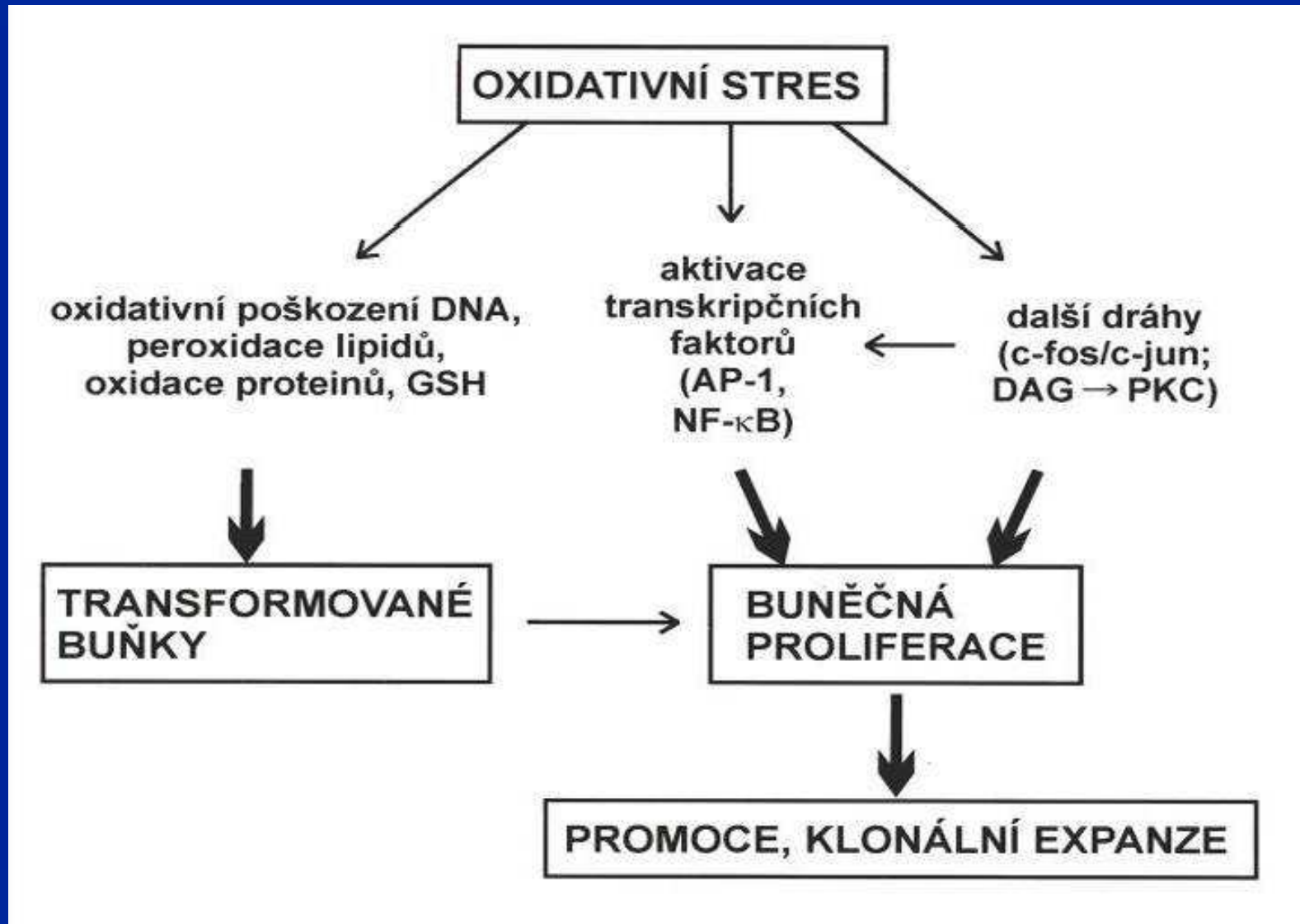
Forbolmyristát-
acetát (= PMA),
jiný název TPA
(modelový
tumor. promoter)



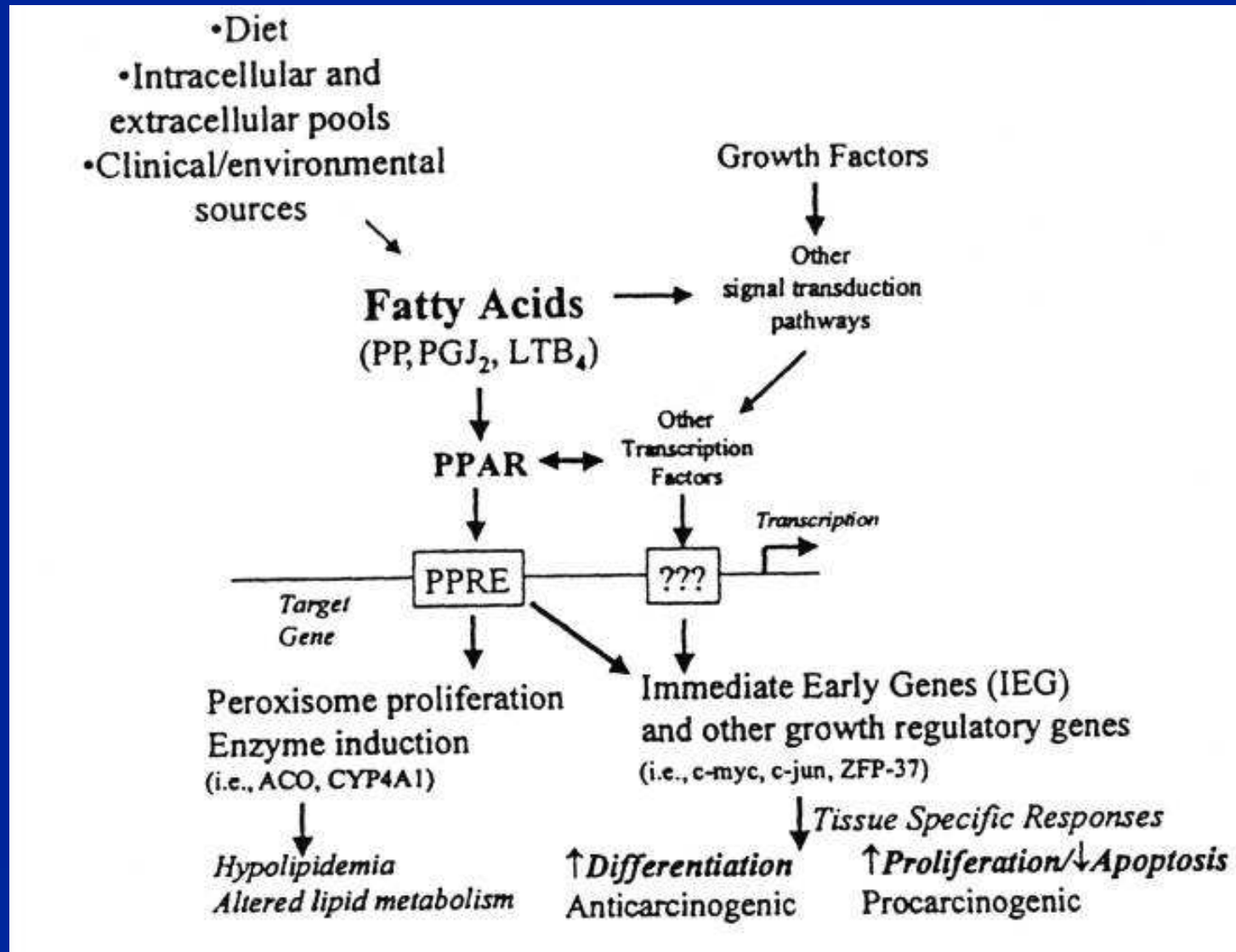
aktivace PKC-
ERK;
hyperfosforylace
Cx, inhibice GJIC



DŮSLEDKY OXIDATIVNÍHO STRESU

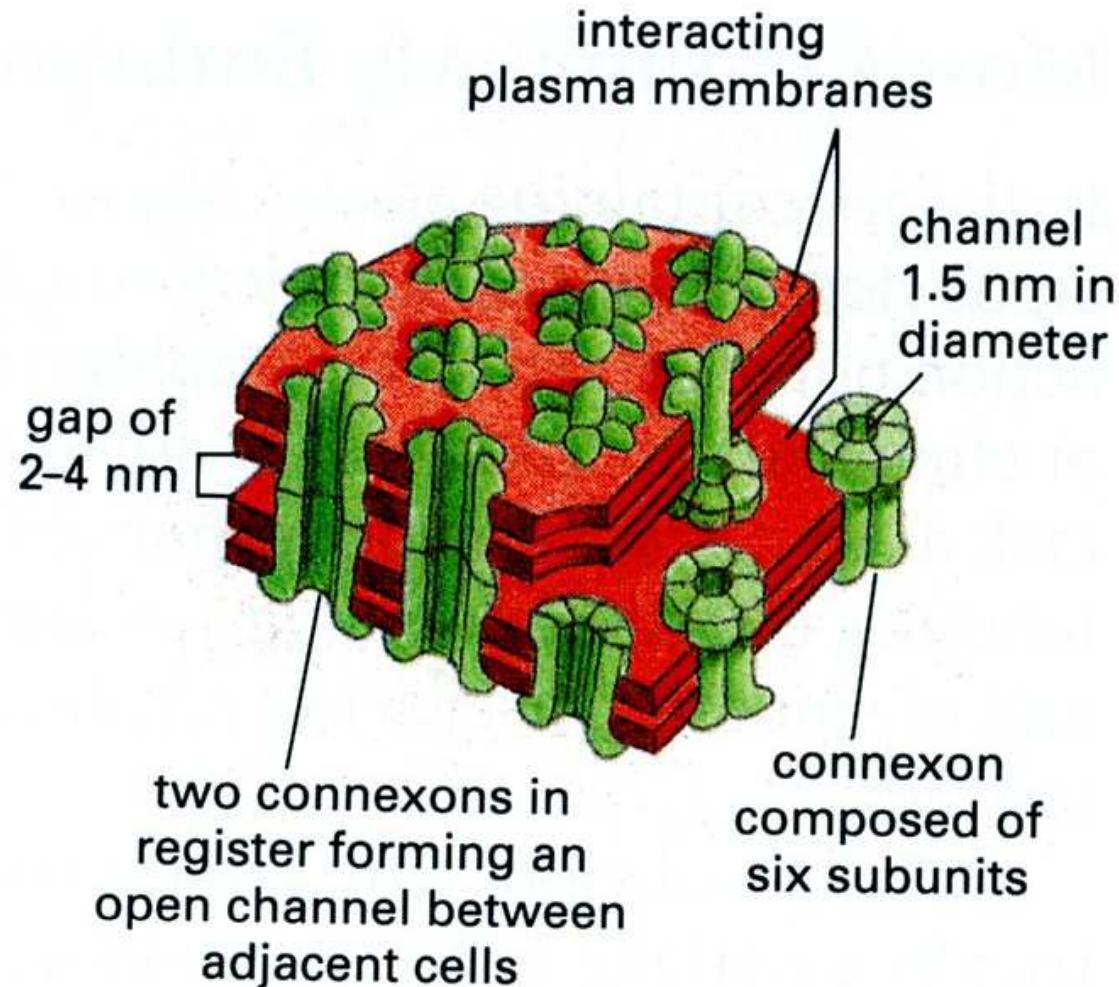


DŮSLEDKY AKTIVACE PPAR α



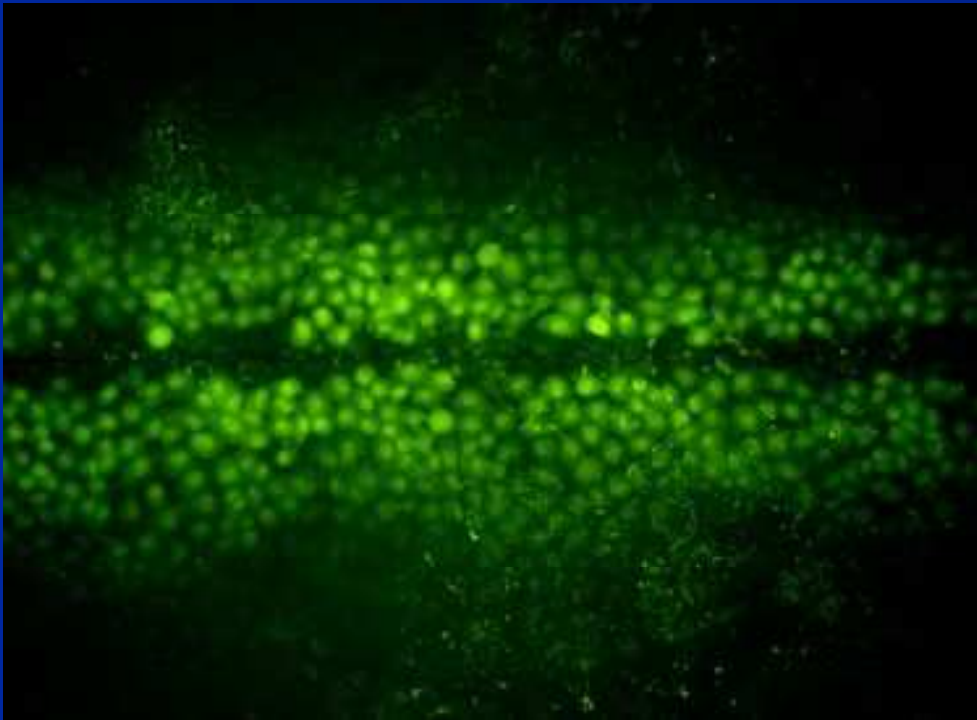
INTERCELULÁRNÍ SPOJENÍ GJIC

Základní stavební jednotkou jsou proteiny konexiny (connexin 32, 43 atd.), které tvoří hexamery (konexony); konexony sousedních buněk mohou tvořit společný kanál, kterým procházejí signální molekuly (cAMP, Ca^{2+} atd.)

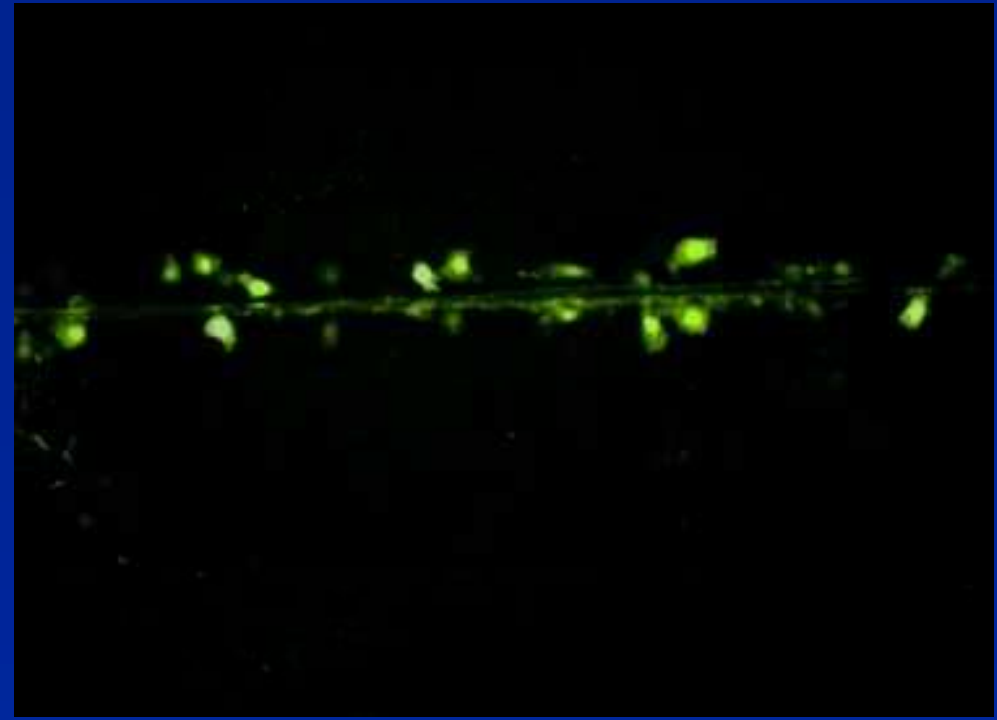


INHIBICE GJIC

(scrape-loading / dye transfer assay; prostup fluoreskující luciferové žluti monovrstvou buněk)

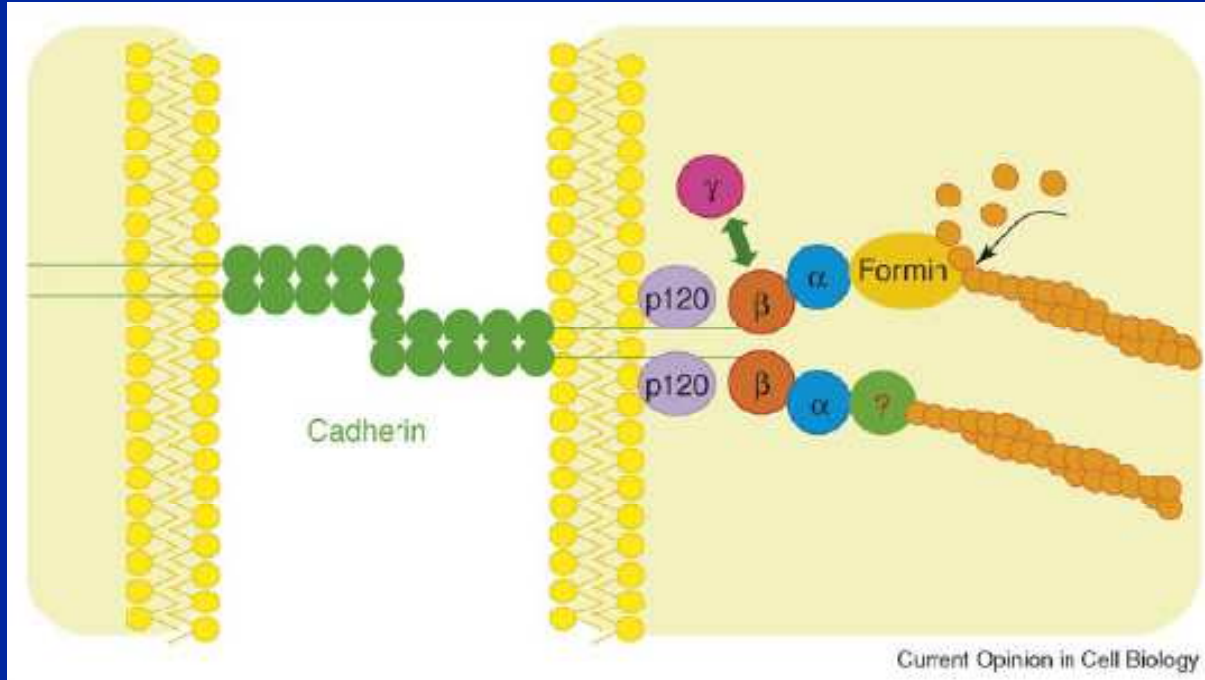


kontrola

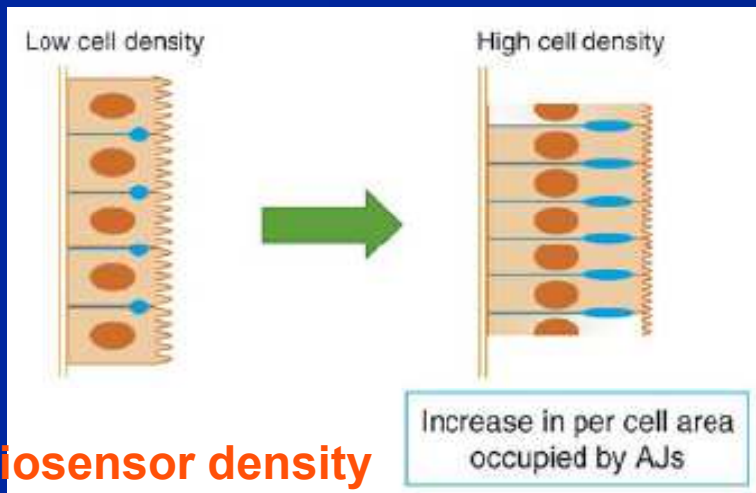
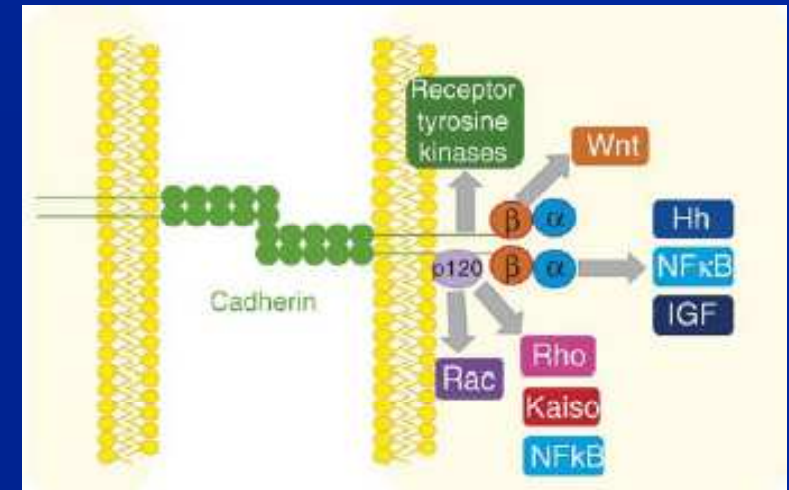


expozice TPA (produkce DAG, aktivace PKC a ERK1/2, hyperfosforylace konexinu)

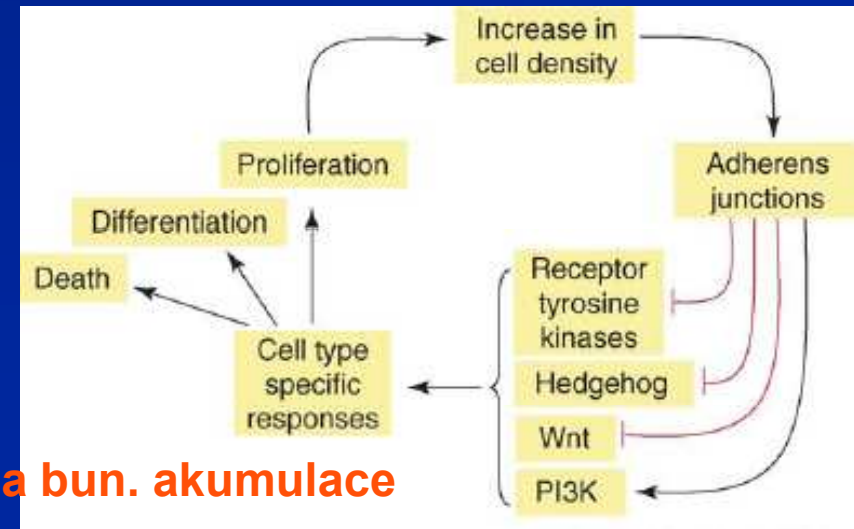
DISRUPCE ADHERENTNÍCH SPOJENÍ (ADHERENS JUNCTIONS)



signálování kateninu/cadherinu



biosensor density



kontrola bun. akumulace

DISRUPCE ADHERENTNÍCH SPOJENÍ (ADHERENS JUNCTIONS)

