

X.X Mechanismy toxicity xenobiotik

Cizorodé látky působí mnoha mechanismy toxicity, které lze rozdělit podle doby expozice na akutní a chronické, podle orgánů nebo biologické funkce, které jsou ovlivněny (Tab. 1). Akutní toxicita je definována okamžitým účinkem po krátkodobé expozici (5 min. – 24 hod.) danou látkou. Chronická toxicita má typicky nižší efektivní koncentrace nebo dávky a efekty jsou často reversibilní a sledovány v delším časovém období. Ke studiu mechanismů toxicity mohou být využity nejrůznější systémy – izolovaná DNA nebo receptorový protein, buněčná organela (např. mitochondrie), definovaná buněčná populace, izolovaný orgán, celý organismus nebo populace či celé ekosystémy. Ke kvantitativnímu stanovení toxických efektů je třeba experimentální uspořádání umožňující měřit závislost dávky a odpovědi (měřeného parametru). Typickými parametry akutní toxicity jsou LD50, LC50, ED50 nebo EC50 reprezentující dávku nebo koncentraci, která způsobí mortalitu nebo jiný definovaný subletální efekt v 50% exponované populace. LD50 a ED50 jsou normalizovány na hmotnost zvířete, zatímco LC50 a EC50 jsou vyjádřeny v jednotkách koncentrace xenobiotika v růstovém médiu buněk nebo vody, ve kterém je organismus přechováván.

Hlavními mechanismy akutní toxicity jsou narkotický efekt (který je důsledkem interakcí lipid-solubilních xenobiotik s buněčnými membránami), inhibice neurotransmise v nervových aj. buňkách (např. inhibice acetylcholinesterázy, modulace transportu iontů jako jsou Ca²⁺), akutní inhibice mezibuněčné komunikace (inhibice transportu signálních molekul konexonovými kanálky), inhibice mitochondriální respirace a produkce ATP. Akutně ovšem mohou být také ovlivňovány intracelulární signální transdukce (např. kinázové nebo fosfatázové aktivity) a genová exprese. (Lze odlišovat adaptační, stresové a cytotoxické efekty.)

Hepatotoxicita je jedním z nevýznamnějších mechanismů akce xenobiotik. Všechny ze základních funkcí jater (uskladnění glykogenu a lipofilních vitaminů, metabolismus lipidů a cizorodých látek, biosyntéza proteinů) mohou být ovlivněny xenobiotiky. Různé poškození jater (akumulace tuku, buněčná nekróza a apoptóza, cholestasis, cirrhóza, chemicky indukovaná karcinogeneze) závisí na typu toxikantu a typu expozice. Typickým mechanismem je aktivace transkripčních faktorů CAR a PXR vedoucí jednak k indukci CYP2 a CYP3 enzymů a některých transportérů xenobiotik, jednak k patologické modulaci metabolismu lipidů (včetně steroidních hormonů), cukrů a aminokyselin. Metabolismus je také ovlivněn modulacemi dalších nukleárních receptorů jako jsou LXR, PPAR a RXR. Induktory těchto efektů jsou např. fenobarbital, nekoplanární PCB a další polyhalogenované

aromatické kontaminanty prostředí aj. Jedním z nejvýznamnějších mechanismů toxicity v játrech je aktivace aryluhlovodíkového receptoru AhR vedoucí k metabolické aktivaci promutagenních aromatických sloučenin, hepatotoxicitě a karcinogenezi (viz kap. XX).

Chemicky indukovaná karcinogeneze

Tab. 1 Mechanismy toxicity xenobiotik

Použitá literatura:

Timbrell J.A.: Principles of Biochemical Toxicology. Taylor & Francis, London - Washington, 1992.

Lüllmann H., Mohr K.: Farmakologie a toxikologie, Grada, 2002.