



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Základy toxikologie -neorganová toxicita

Jiří Novák



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Toxikokinetika vs. toxikodynamika

Toxikokinetika – „co dělá organizmus s xenobiotikem“
určuje počet molekul xenobiotika, které dosáhnou
cíle působení

Adsorpce (přechod přes tělesné bariéry)

Distribuce (transport v těle)

Metabolizace (biotransformace)

Exkrece (zachycení a vyloučení z těla)

Toxikodynamika – „co dělá látka s organizmem“
určuje počet „receptorů“, které mohou s
xenobiotikem interagovat

vazba na „receptor“

interakce s receptorem

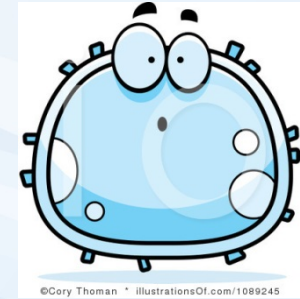
vyvolání toxických účinků

toxické působení na různých úrovních

- **Molekulární toxikologie**



- **Neorgánová toxikologie (buněčná/ funkční)**



- **Orgánová toxikologie**



- **Toxicita na úrovni jedince**



- **Toxicita na úrovni populace**

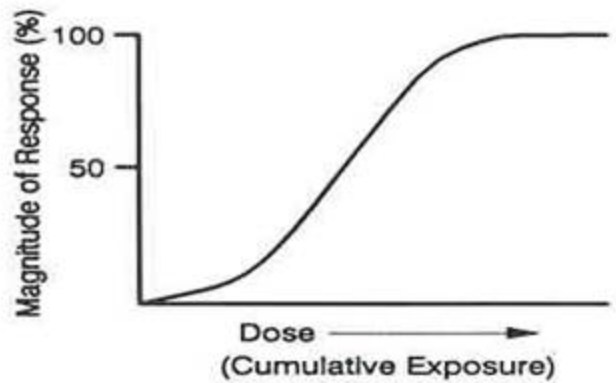
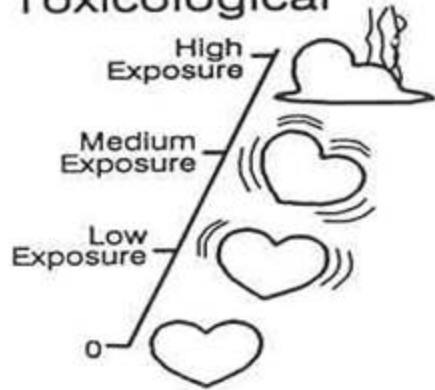


- **Vývojová toxicita**

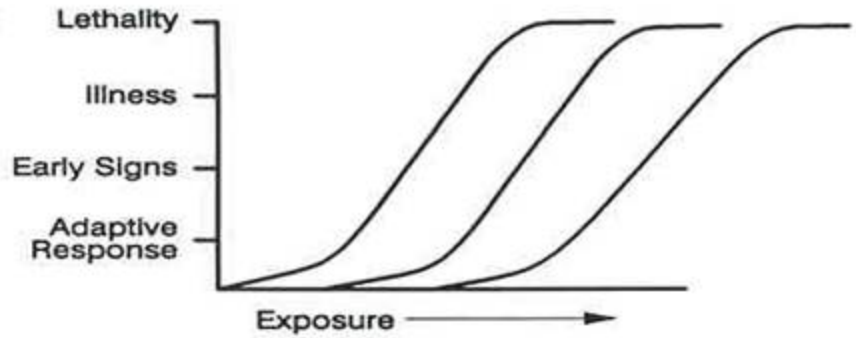
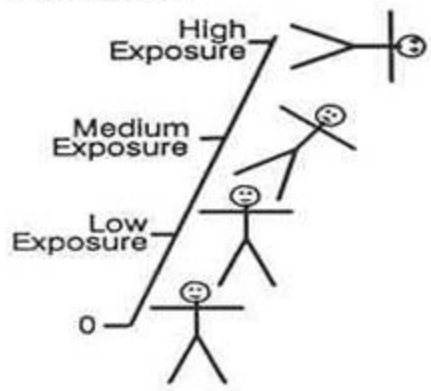


EXPOSURE-RESPONSE RELATIONSHIPS

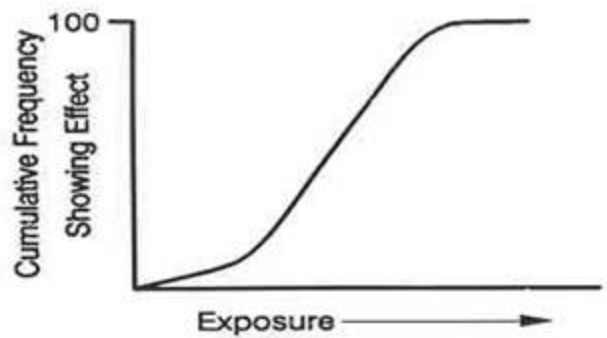
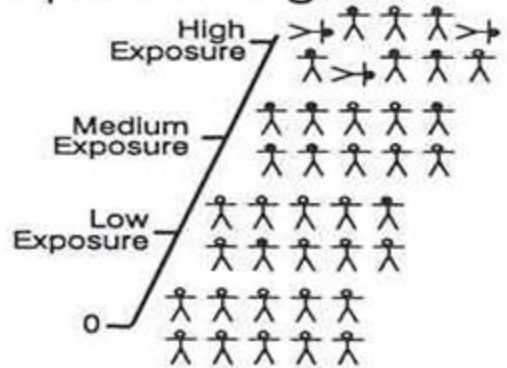
Toxicological



Clinical



Epidemiological



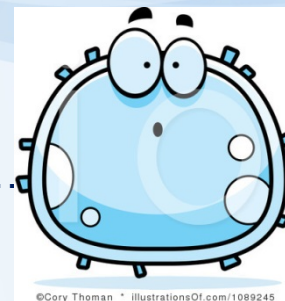
➤ Molekulární toxikologie:

- Třídy toxických látek
- Vlastnosti cílových molekul
- Typy interakcí toxických látek s cílovou molekulou



➤ Neorganová toxikologie

- Interakce s proteiny
- Vyčerpání ATP
- Ovlivnění redoxních potenciálů
- Interakce s membránami (narušení struktury, vlastností, potenciálů...)
- Interakce s DNA (genotoxicita, mutageneze, karcinogeneze,...)
- Reakce buňky na poškození



➤ Vývojová toxicita

- základní principy
- kritická období vývoje
- příklady látek

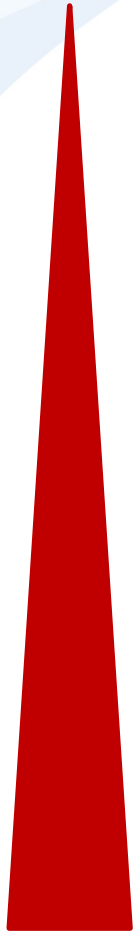


- Mechanizmy působení na molekulární úrovni
 - Ovlivnění průběhu biochemických reakcí
 - Ovlivnění průběhu biologických procesů
 - poškození buněčné struktury



Třídy toxických látek podle mechanismu účinku

TOXICITA

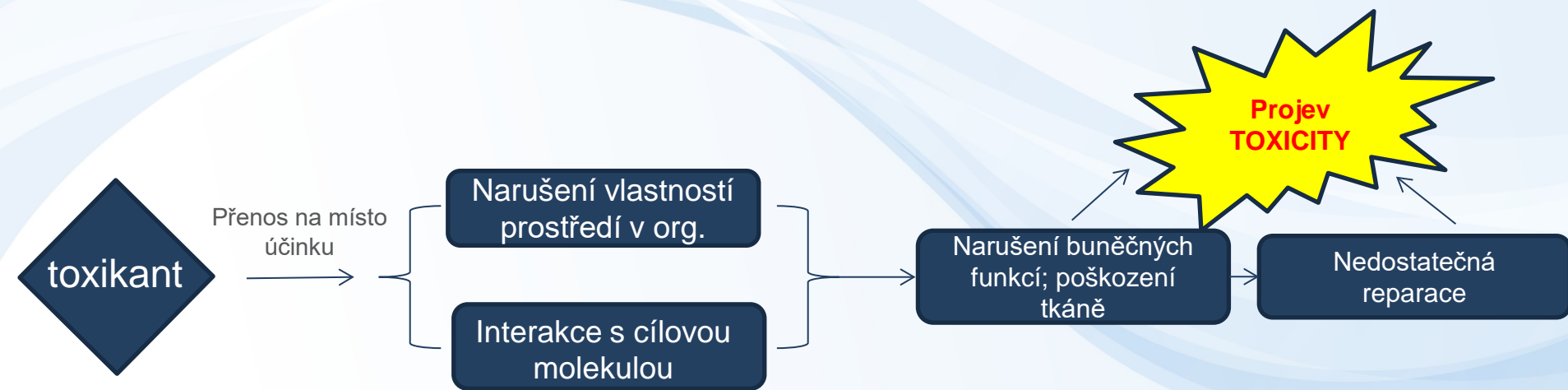


- **Třída I- nepolární narkotická toxicita** (bazální, minimální toxicita)
 - nereaktivní nepolární ($\sim K_{ow}$)
 - většina hydrofobních látek se nespecificky koncentruje v lipidickém prostředí membrán a narušuje jejich strukturu a funkci (přenos signálů, gradienty); (nejedná se o farmakologickou narkózu)
 - projevuje se v relativně vysokých koncentracích; toxicita je predikovatelná na základě $\log K_{ow}$ pro danou látku (toluen)
- **Třída II- polární narkotická toxicita**
 - nereaktivní lehce polární
 - vyšší toxicita způsobena přítomností chemické skupiny fungující jako donor vodíku, která dělá molekulu polárnější, interakce s membránovými proteiny (fenol)
- **Třída III- reaktivní chemikálie**
 - reaktivní
 - reagují nespecificky s buněčnými makromolekulami
 - mají často elektrofilní povahu (např. epoxidy reagují s SH- skupinami cysteinu v proteinech; těžké kovy)
- **Třída IV- specifické toxikanty**
 - reaktivní
 - reagují specificky s cílovými molekulami (organofosfáty inhibují acetylcholinesterázu v synapsi)

nespecifické

specifické

Typy působení toxických látek



➤ Látky narušující prostředí organismu

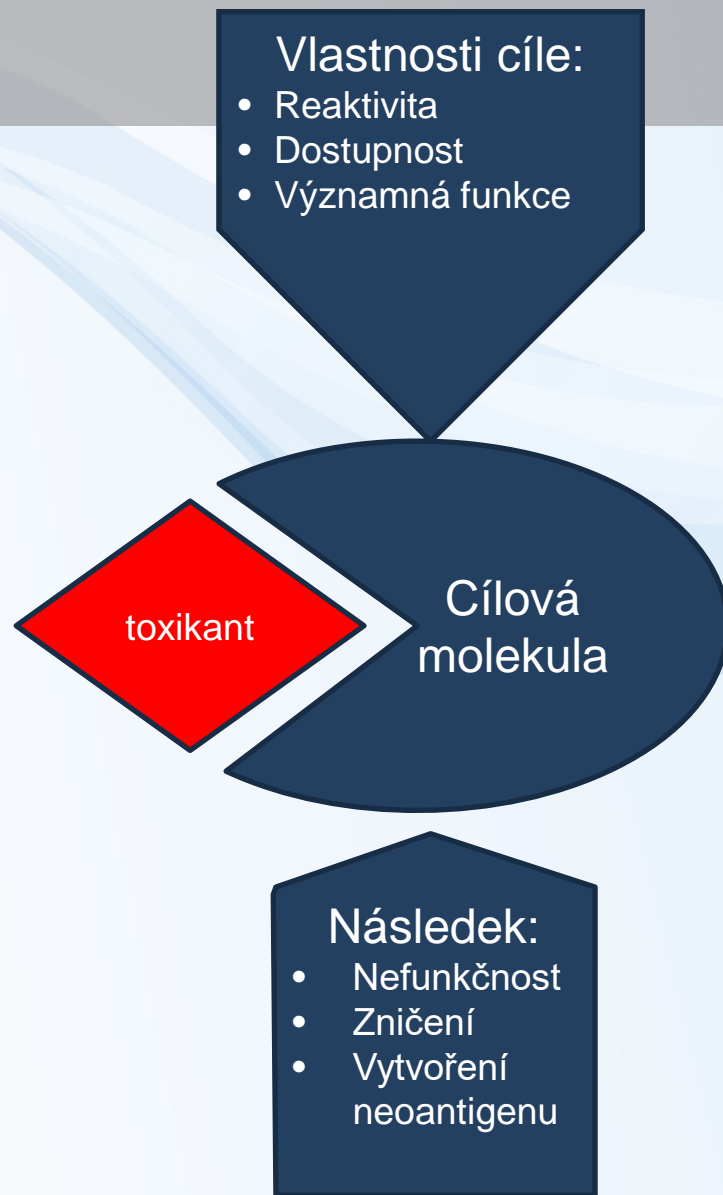
- Chemikálie měnící koncentraci H^+ (kyseliny a jejich produkty; rozpojovače dýchacího řetězce v mitochondriích)
- Rozpouštědla a detergenty měnící vlastnosti biomembrán (LD_{50} vody 90 g/kg)
- Fyzické poškození, zabránění místa (ethylen glykol → k. š'avelová+ Ca^{2+} → poškození ledvinových kanálků ostrými krystaly š'avelanu vápenatého)

➤ Látky interagující s cílovou molekulou



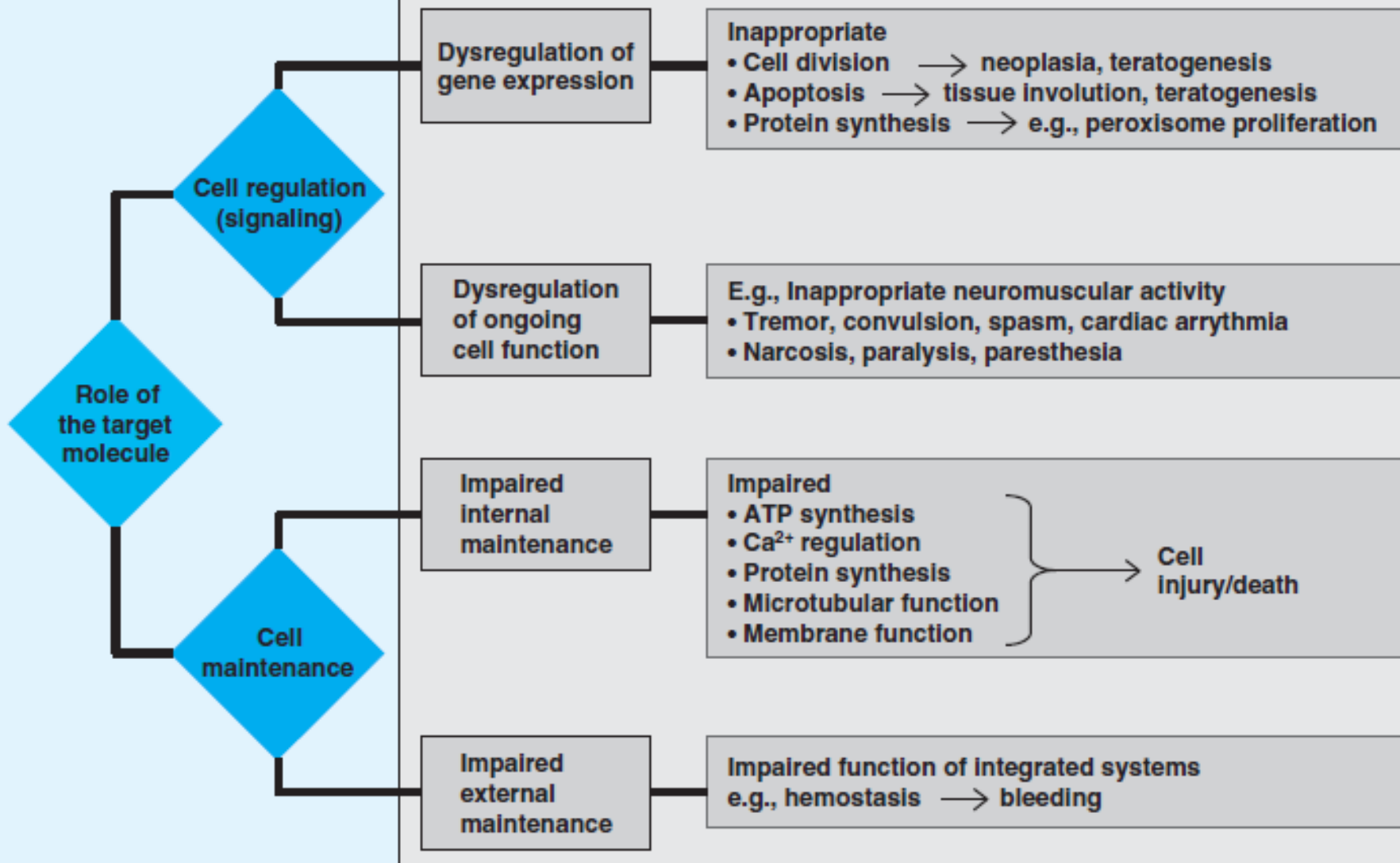
Cílové molekuly „receptor“

- Jedná se většinou o biologické makromolekuly: **DNA, proteiny, membránové lipidy** nacházející se v dosahu reaktivních molekul nebo místa jejich vzniku



The Target Molecule as determinant of the effect

The Effect



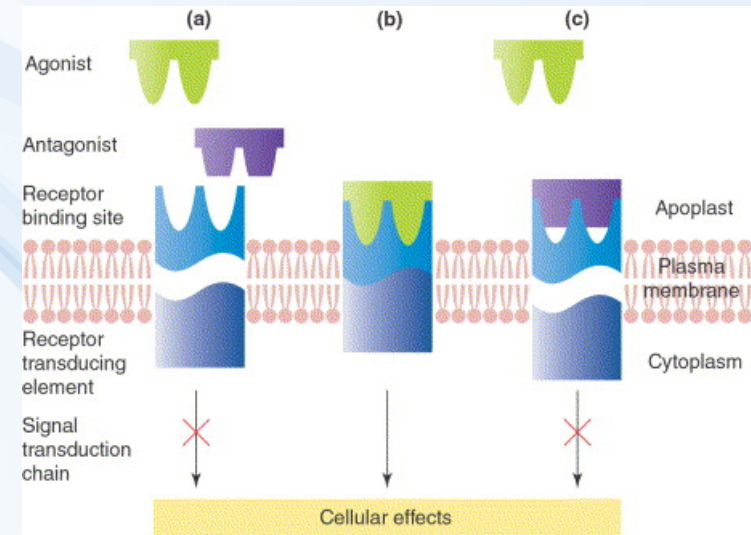
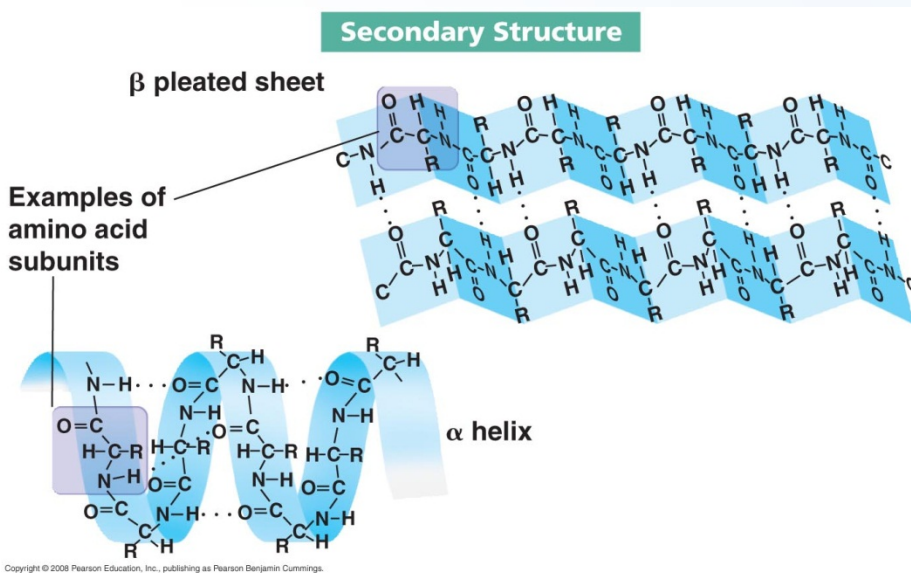
Typy interakcí konečných toxikantů s cílovými molekulami

Nekovalentní typ vazeb:

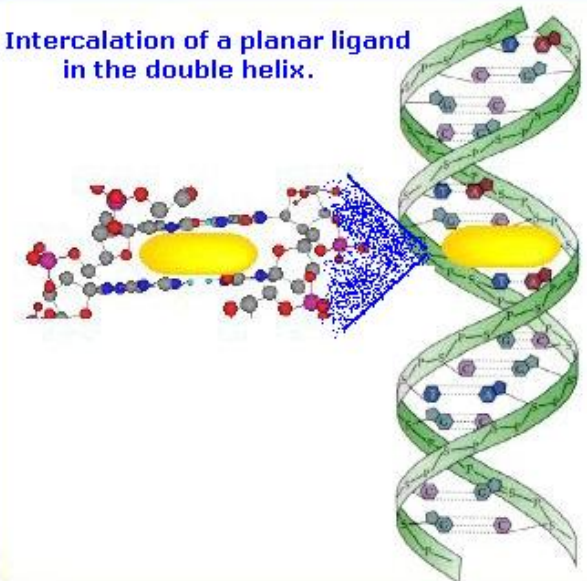
- Iontová,
- vodíkové můstky

Příklady účinků:

Vazba na specifický receptor
interkalace do šroubovice DNA
Narušení fluidity membrány



Intercalation of a planar ligand in the double helix.



Typy interakcí konečných toxikantů s cílovými molekulami

Kovalentní vazba-

pevné spojení s cílovou molekulou-změna její funkce

Příklady typů toxických látek:

Neutrální volné radikály

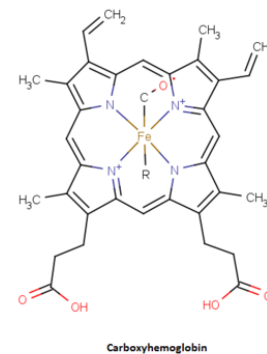
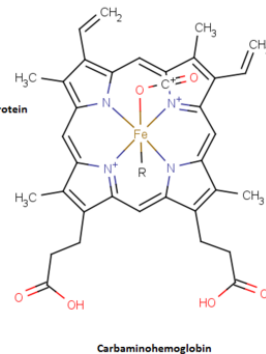
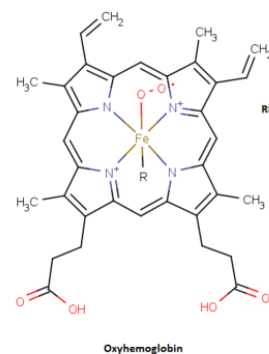
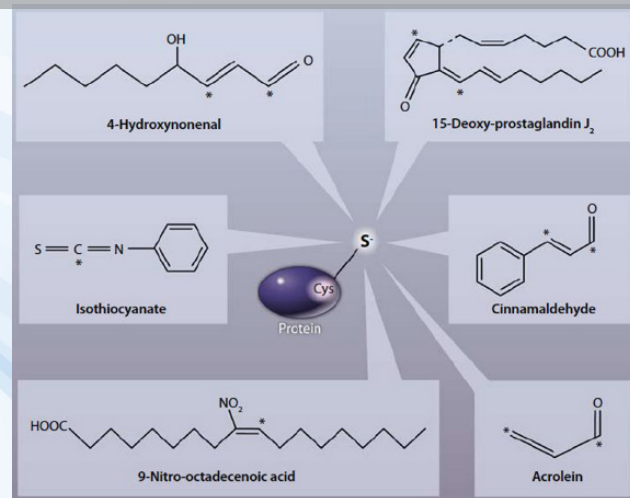
elektrofil (např. těžké kovy⁺)

vazba na -SH skupiny v proteinech → narušení sekundární a terciární struktury



nukleofily

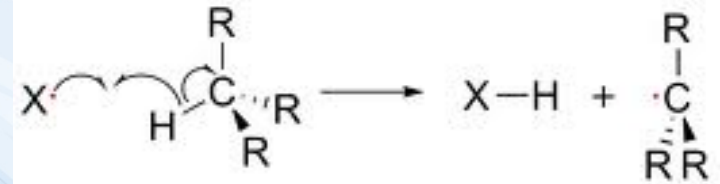
Vazba na kovové součásti proteinů např. vazba na Fe v hemoglobinu (CO) nebo na cytochrom C oxidázu (kyanid)



Typy interakcí konečných toxikantů s cílovými molekulami

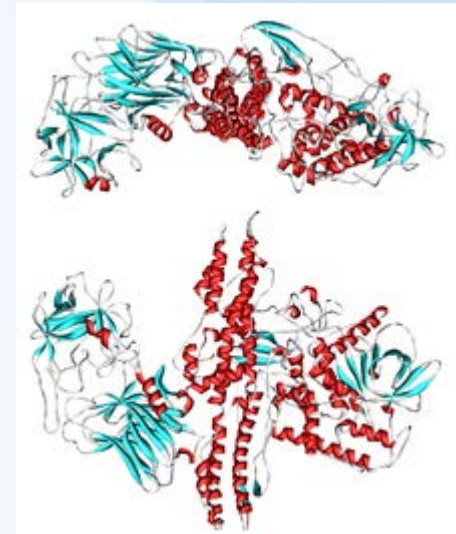
Odejmutí vodíku

neutrální volné radikály (zlomy v DNA, peroxidace lipidů)



Elektronový přenos

Dusitan oxiduje Fe II v hemoglobinu na Fe III → methemoglobin;
Nebezpečné pro kojence, kteří nemají rozvinuty opravné mechanismy



Enzymatická reakce

Ricin hydrolyticky štěpí ribozómy
Botulin štěpí proteiny zodpovědné za uvolnění neurotransmiterů
hadí jedy obsahují hydrolázy

botulin



Neorganová toxikologie (buněčná)

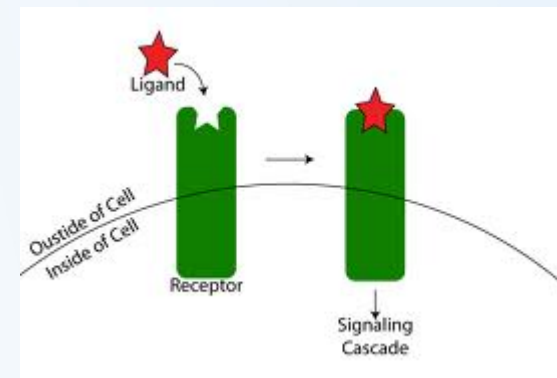
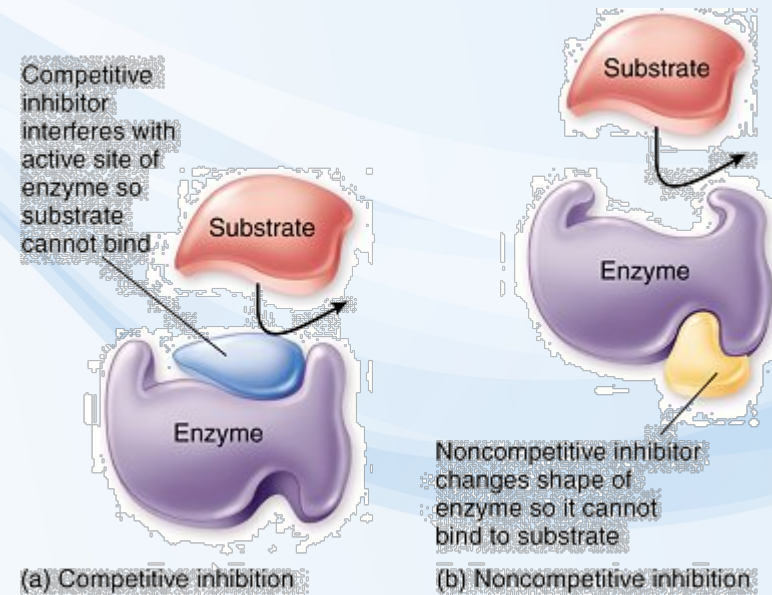


©Cory Thoman * [illustrationsOf.com/1089245](https://www.illustrationsOf.com/1089245)



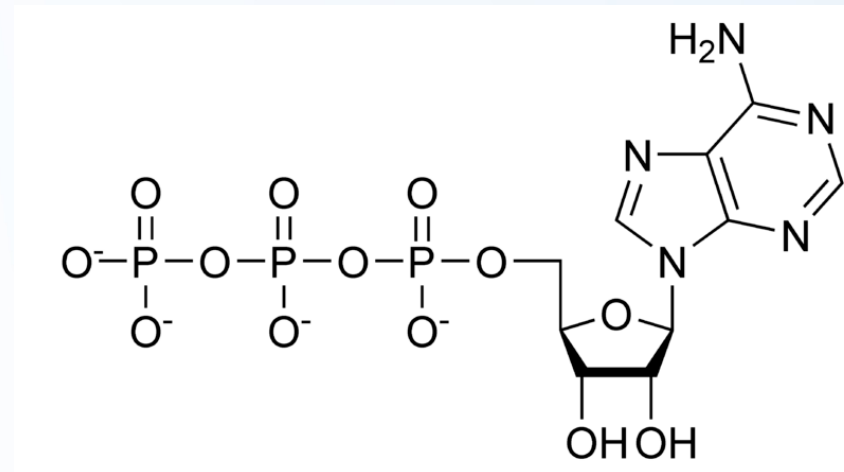
I - Interakce s proteiny

- **Narušení struktury:** reaktivní látky; těžké kovy
- **Narušení funkce:**
 - **enzymatická aktivita**
 - Kompetitivní inhibice- zabrání akt. místa pro substrát
 - Nekompetitivní inhibice-změna struktury aktivního místa
 - **receptor**
 - Extracelulární (velké nebo polární ligandy)
 - Intracelulární (nepolární ligandy)
 - Aktivace (i bez přítomnosti přirozeného aktivátoru, estrogenový receptor+DDT)
 - Inhibice (zrušení funkce přirozeného aktivátoru)



II - Vyčerpání ATP

- ATP – adenosin trifosfát- univerzální zdroj energie v buňce
 - Udržování membránových gradientů
 - Biosyntéza (fosforylace, adenylace)
 - Přenos signálů
 - Součást DNA, RNA
 - svalová práce, neurotransmise
 - ...



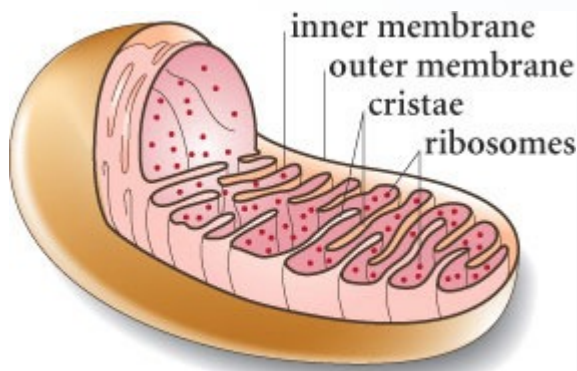
Vyčerpání ATP

Zastavení iontových pump

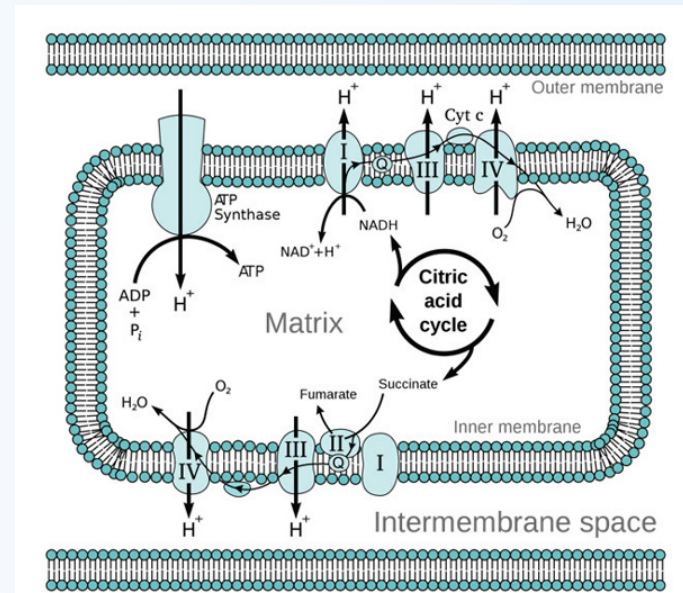


Vyčerpání ATP - Mitochondrie

- energetická centrála buňky-membránová struktura ve které dochází k oxidativní fosforylaci tj. syntéze ATP – hlavního zdroje energie v buňce
- základního zdroje energie ke vzniku ATP dochází na vnitřní membráně, která udržuje silný elektrický gradient
- mitochondrie přirozeně produkuje značné množství ROS- výkonné detoxikační mechanismy
- mechanismy působení mitochondriálních jedů:
 - Narušení elektrického gradientu na membráně (salicyláty,...)
 - Inhibice elektronového transportního řetězce (kyanid, HS, paraquat,...)
 - Inhibice přísunu vodíku a kyslíku do elektronového transportního řetězce
 - Narušení syntézy ATP z ADP (DDT,...)
 - Narušení mitochondriální DNA a/nebo syntézy proteinů (některá antivirotika, chronicky konzumovaný ethanol)



Elizabeth Morales



III - Změny redoxního potenciálu- Oxidativní stres

- Nerovnováha mezi vznikem oxidujících forem molekul a schopností organismu je eliminovat a/nebo reparovat vzniklá poškození (antioxidační kapacita)

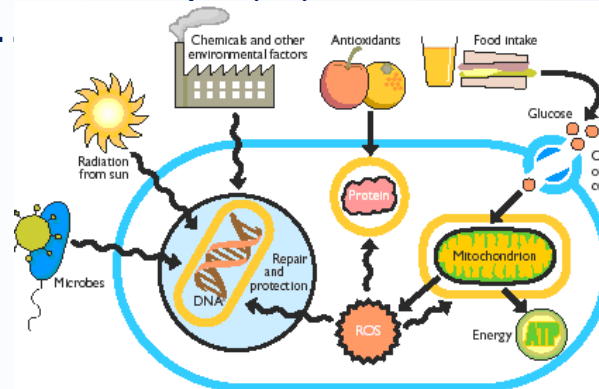
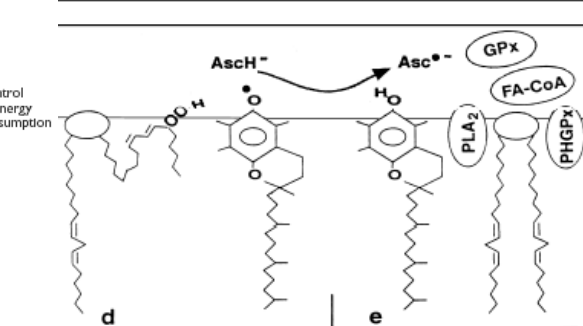
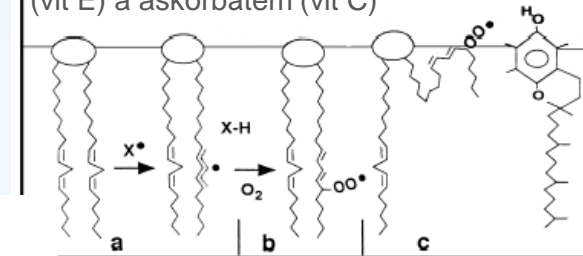
Oxidanty x antioxidanty

- Změny redoxní rovnováhy vedou ke vzniku vyšších hladin reaktivních molekul (peroxydy, radikály), které mohou narušovat stavební prvky buňky (proteiny, lipidy, DNA)
- Nejčastějšími zprostředkovateli tohoto typu efektu jsou reaktivní formy kyslíku (**ROS-reactive oxygen species**; O_2^- , H_2O_2 , $HO\cdot$)

- **Antioxidanty:**

- enzymatické (např. superoxid dismutáza, glutathion peroxidáza, kataláza)
- neenzymatické (např. vitamíny E,C, β karoten, glutathion,...

peroxidace lipidů- reparace tokoferolem (vit E) a askorbátem (vit C)



Změny redoxního potenciálu- Oxidativní stres

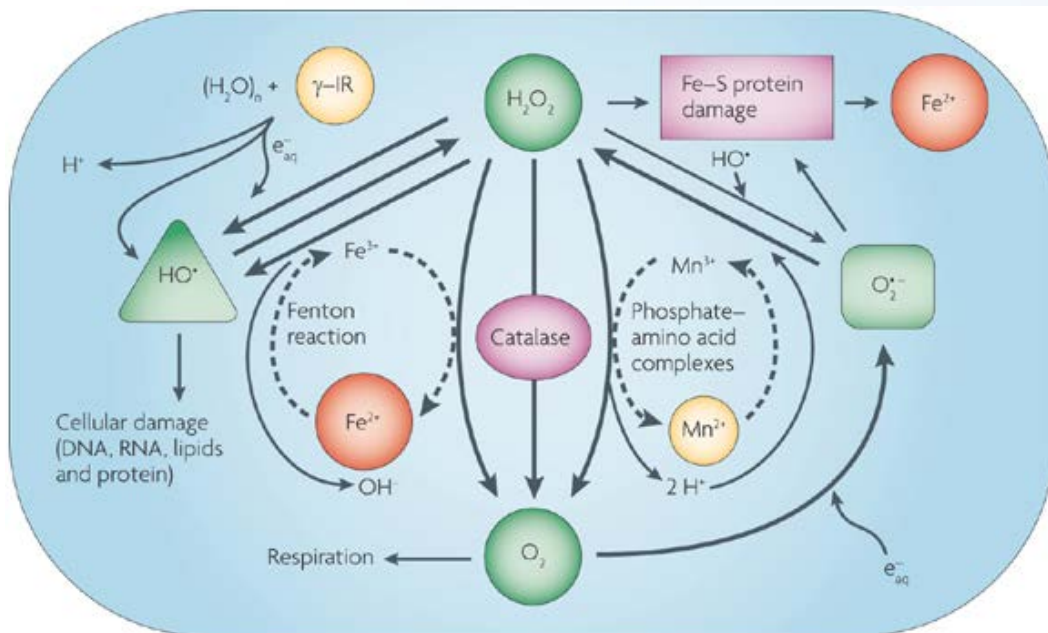
- určitá míra oxidativního stresu pravděpodobně hraje roli v prevenci stárnutí (mitohormeze)
- anoxické prostředí je naopak spojováno s některými typy karcinogeneze
- vlastností ROS využívá imunitní systém pro ničení patogenů. Mohou sloužit i pro přenos signálu a regulaci genové exprese

Přírozené zdroje ROS v organismu

- respirační řetězec v mitochondriích
- cytochromy P450
- imunitní odpověď (zánět)

Další zdroje ROS

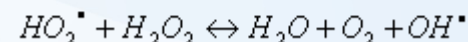
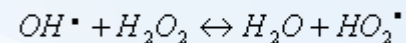
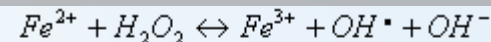
- redoxní cyklátory (např. chinony)
- Fentonova reakce (Fe^{2+})
- ionizující záření (reakce s vodou v buňkách)



Oxidativní stres

• přímá produkce ROS

- Aktivace xenobiotik (CCl₄, benzen)
- Redoxní cyklování (paraquat)
- přechodné kovy- Fentonova reakce (Fe²⁺, Cu²⁺)
- Inhibice mitochondriálního elektronového transportu

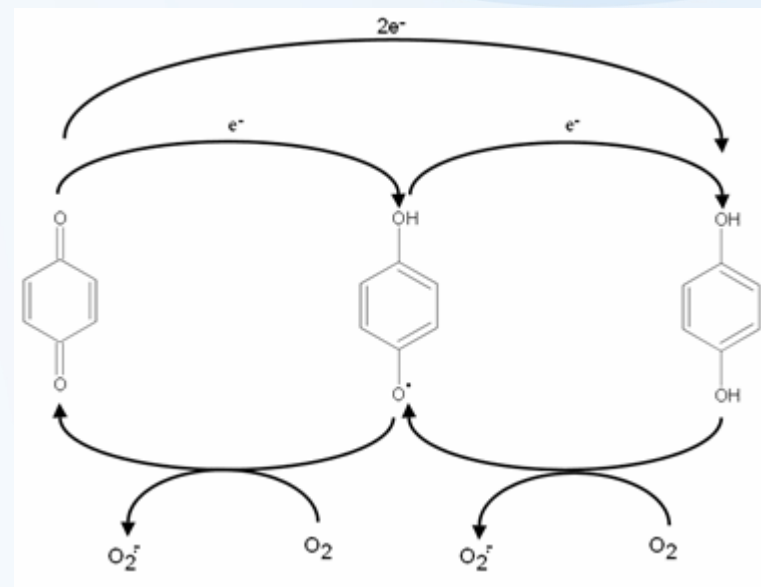


• nepřímá produkce ROS

- Aktivace cytochromů P450 (CYP)
- Zvýšení cytoplasm. hladiny Ca²⁺
 - Aktivace enzymů produkujících ROS

• Důsledky zvýšení ROS

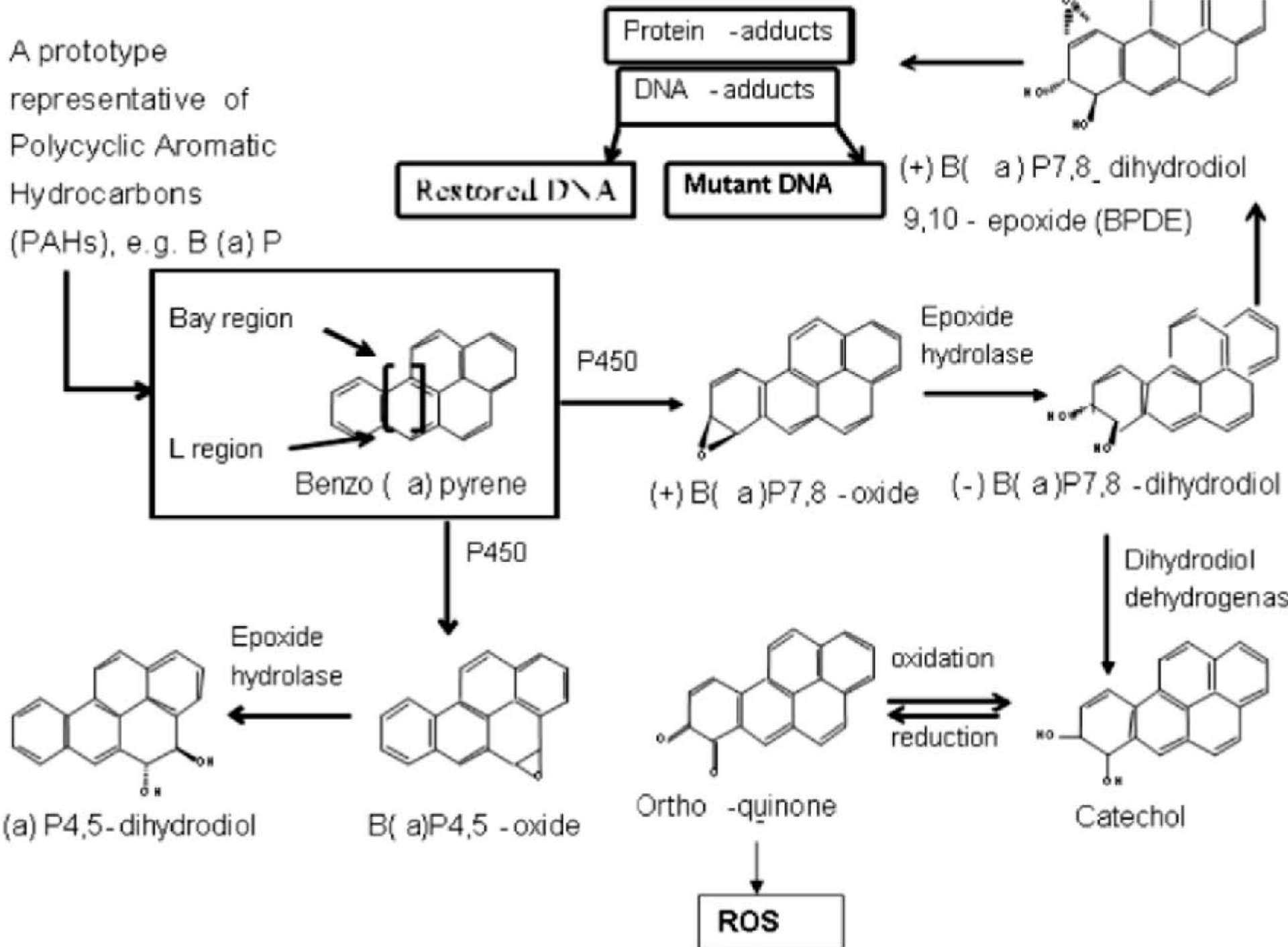
- Narušení struktury a funkce proteinů
- Poškození DNA
- Vyčerpání energetických rezerv buňky
- Peroxidace lipidů



chinonový redoxní cyklus



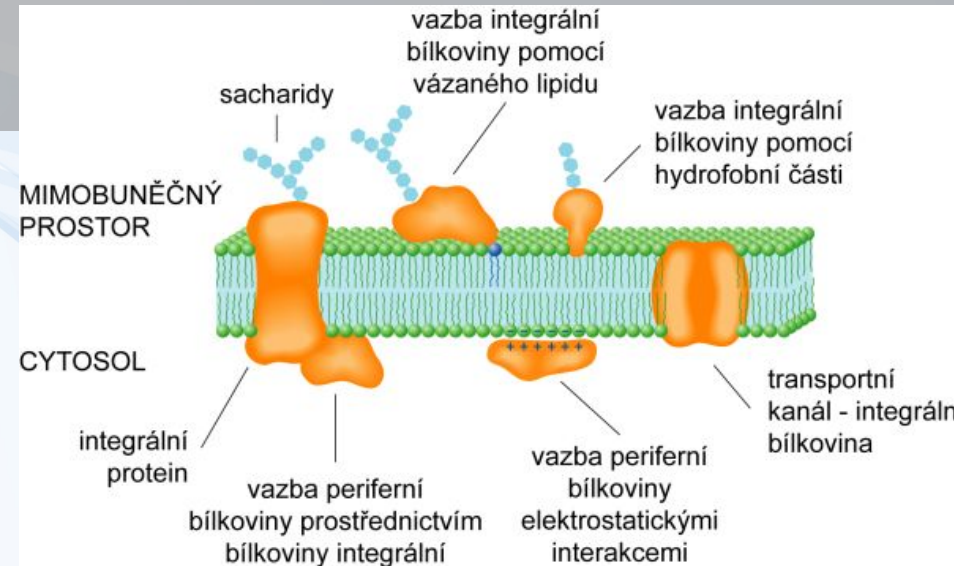
A prototype representative of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs), e.g. B (a) P



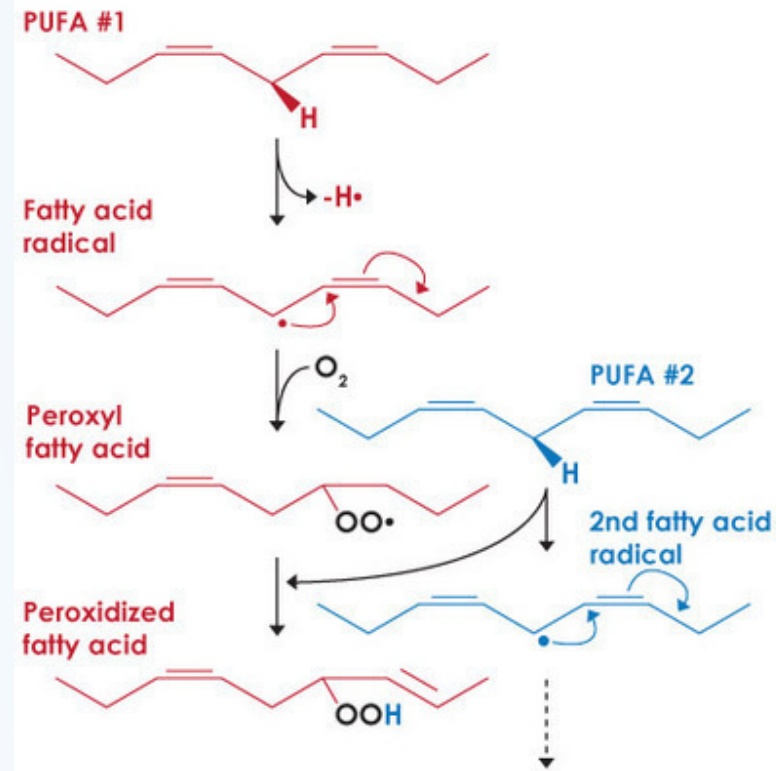
IV - Narušení struktury membrán

Biomembrána

- základní stavební prvek buňky (plazmatická membrána, mitochondrie, ER), komplex fosfolipidové dvojvrstvy s vázanými proteiny s dalšími molekulami (lipo-, glyko-proteiny, steroly,...)
- Klíčová role v metabolismu buňky (syntéza ATP, přenos signálu, udržování gradientů,...)



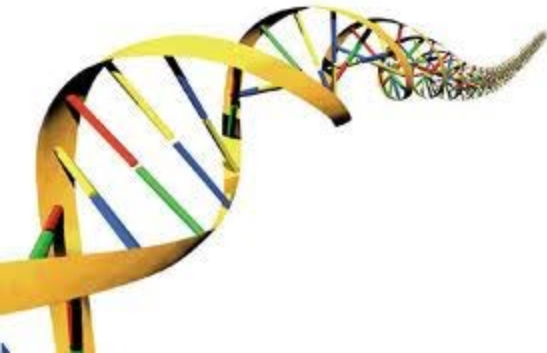
- Základní toxicita** (narkóza)- narušení fluidity, změna vlastností proteinových struktur
- Lipidní peroxidace**, způsobena oxidativním stresem, má charakter řetězové reakce a může se šířit celou membránou, narušuje fluiditu, může dojít k poškození membránových struktur (kanály, receptory)



V - Interakce s DNA - genetická toxikologie

DNA- komplexní molekula klíčová pro život, obsahuje velké množství potenciálních cílů pro genotoxiny (terminologie není úplně ustálená)

- Genotoxicita- toxicita pro genom, **přímá interakce s DNA**
- Genotoxické faktory: fyzikální - chemické; přírodní - antropogenní
 - Mutageny- látky způsobující mutace
 - Klastogeny- vyvolávají chromozomální zlomy
 - Mutageneze- proces narušení informace obsažené v DNA
 - 1. fáze – průnik k cíli účinku (s/bez aktivace)
 - 2. fáze – interakce s cílem (kovalentní vazba s DNA, interkalace, narušení dělicího aparátu,...)
 - 3. fáze – vznik mutantního fenotypu (pokud není mutace letální, nebo nedojde k reparaci)
- Negenotoxické faktory: **nepůsobí přímo na strukturu DNA**, ovlivňují expresi genů nebo navozují podmínky nepříznivé pro udržení integrity DNA



Interakce s DNA - genetická toxikologie

- Mutace

- bodové (delece, adice, záměna jedné nebo několika málo bází)

- substituce

- THE FAT **C**AT ATE THE RAT
- THE FAT **H**AT ATE THE RAT

- adice

- THE FAT CAT ATE THE RAT
- THE FAT CAT **XLW** ATE THE RAT

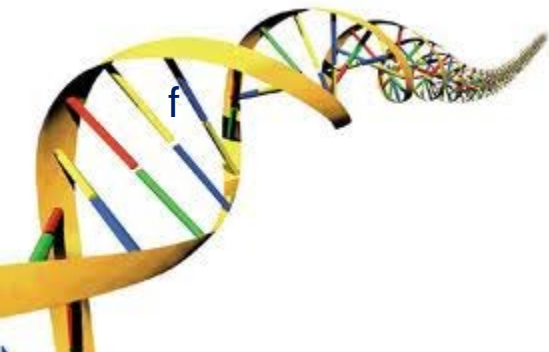
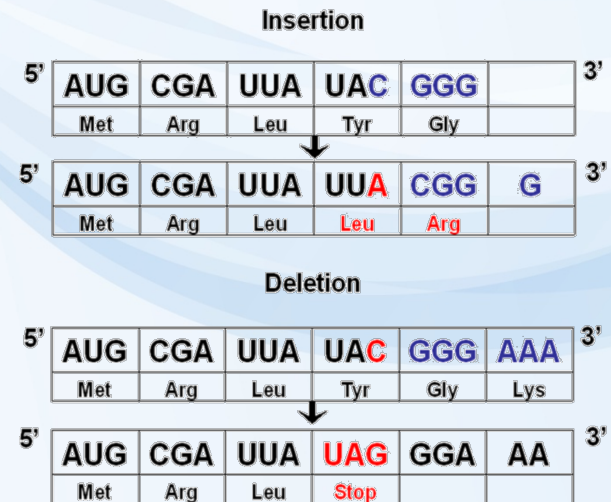
- delece

- THE FAT **CAT** ATE THE RAT
- THE FAT ATE THE RAT

- Posun čtecího rámce

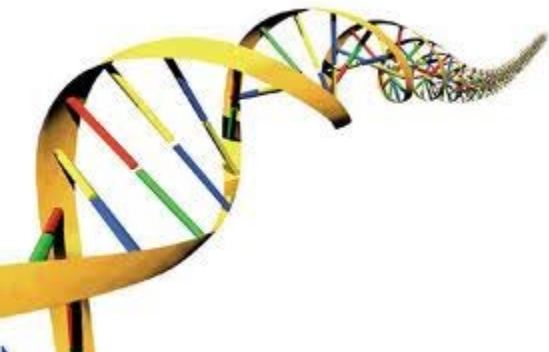
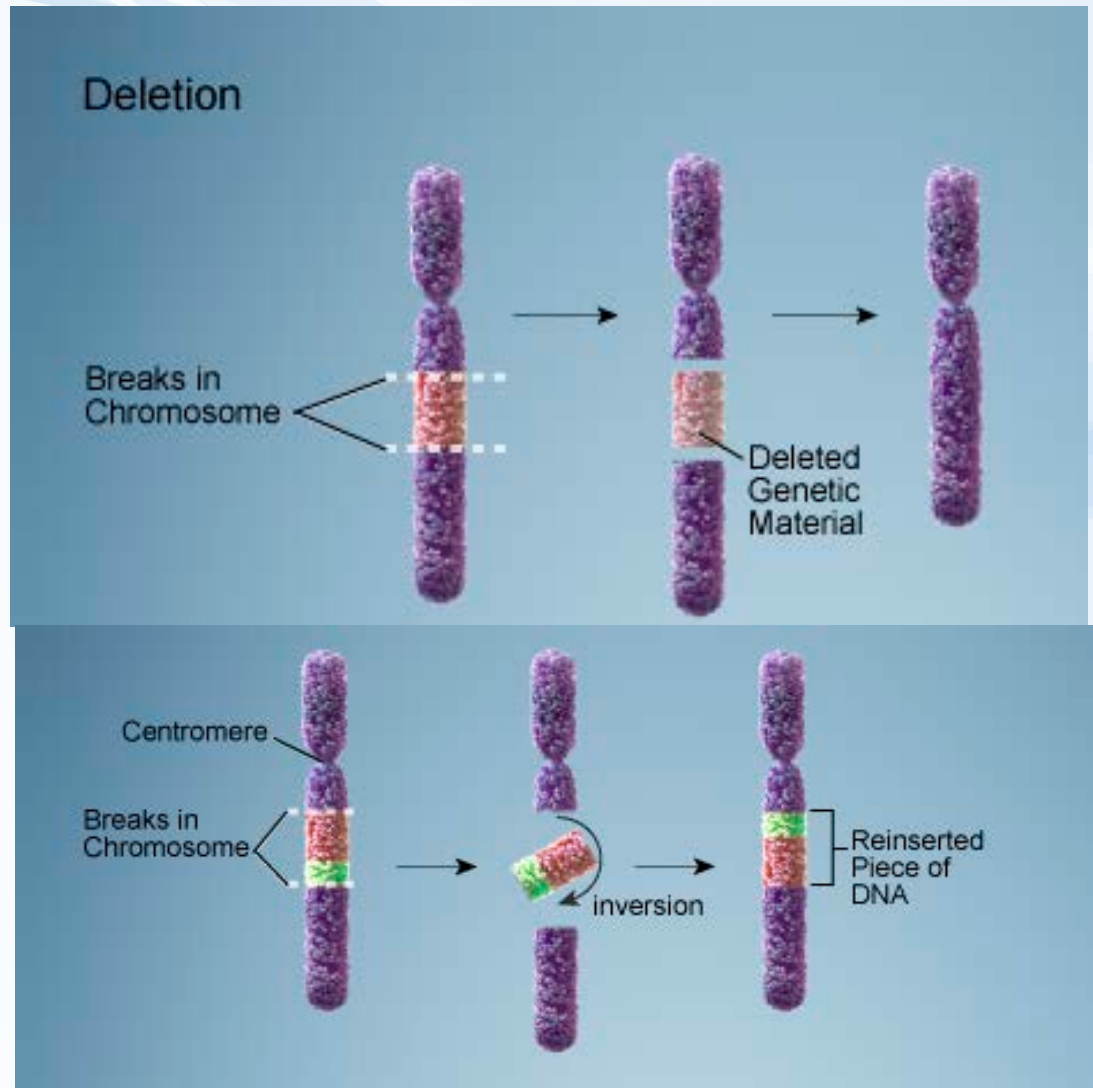
- THE FAT **CAT ATE THE RAT**
- THE FAT **HCA TAT ETH ERA T**

↑
H



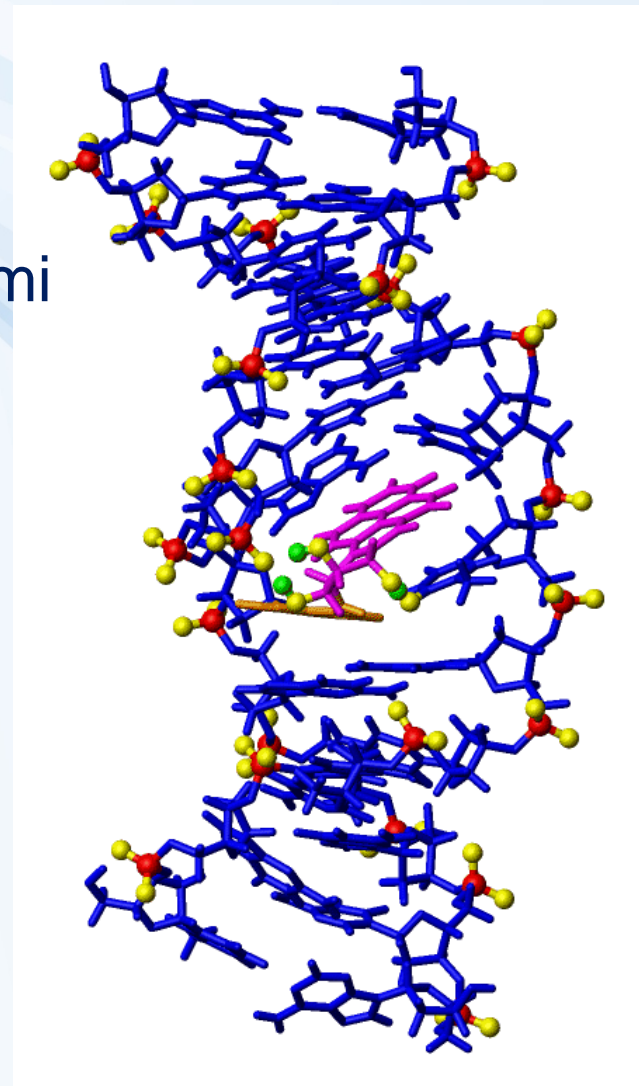
Interakce s DNA - genetická toxikologie

- Mutace
 - Chromozomové



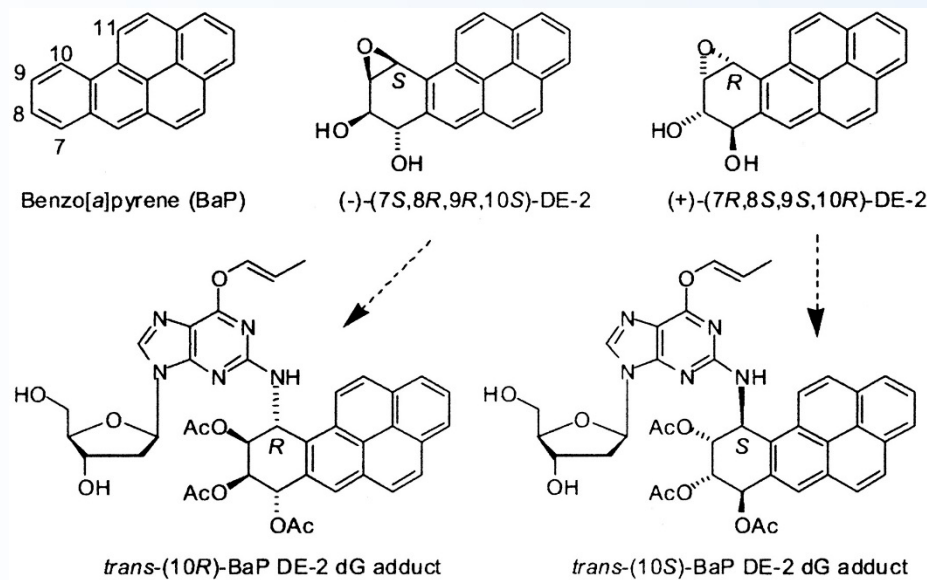
➤ Mutageny s přímým účinkem

- nepotřebují aktivaci
- většinou silně reaktivní elektrofilní molekuly rychle reagující s nukleofilními makromolekulami v dosahu
- mutagenita závisí na schopnosti proniknout k DNA
- působí většinou orgánově i druhově nespecificky (např. alkylační činidla: nitrosaminy, vinylchlorid,...)



➤ Mutageny s nepřímým účinkem

- samy o sobě nejsou mutagenní, ale metabolismem jsou transformovány do aktivní podoby
- mutagenita závisí na kapacitách aktivující metabolické dráhy vs detoxikačních procesů
- působí hlavně v orgánech s intenzivním aktivačním metabolismem (např. polycyklické aromatické uhlovodíky vznikající nedokonalým spalováním uhlíku-cigarety, diesel, grilování...)

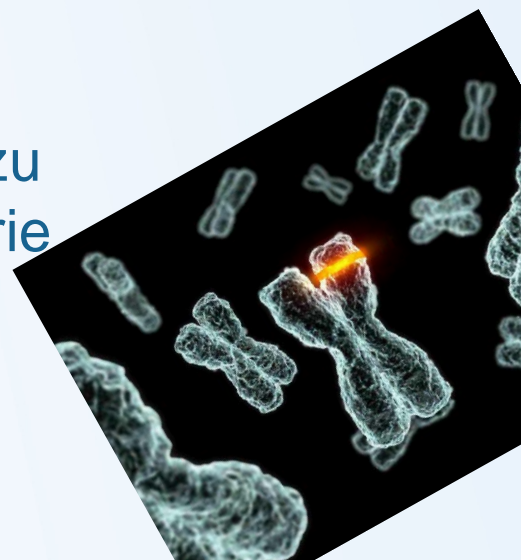


Interakce s DNA- důsledky genotoxicity

- Mutace tělních buněk (somatické mutace)
 - zmutovaná je **jediná buňka**
 - **Stárnutí (artróza)**
 - **První krok vzniku rakoviny**
- Mutace pohlavních buněk
 - potenciální přenos mutací na další generace- mutaci nesou **všechny buňky** v organizmu další generace
- **Přínosné vlastnosti mutací**
 - rozrůznění genofondu populací organismů
 - **adaptace** na změny v prostředí → **evoluce**

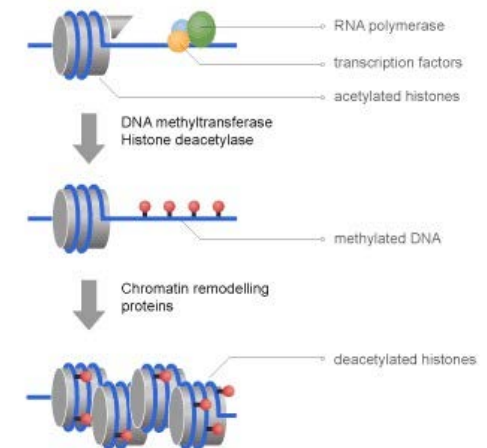
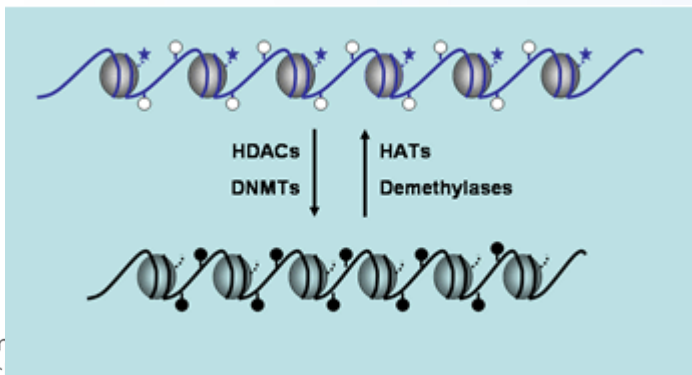


Příklady: Pesticidy → vznik rezistentního hmyzu
Antibiotika → ATB-rezistentní bakterie



Interakce s DNA – negenotoxické karcinogeny

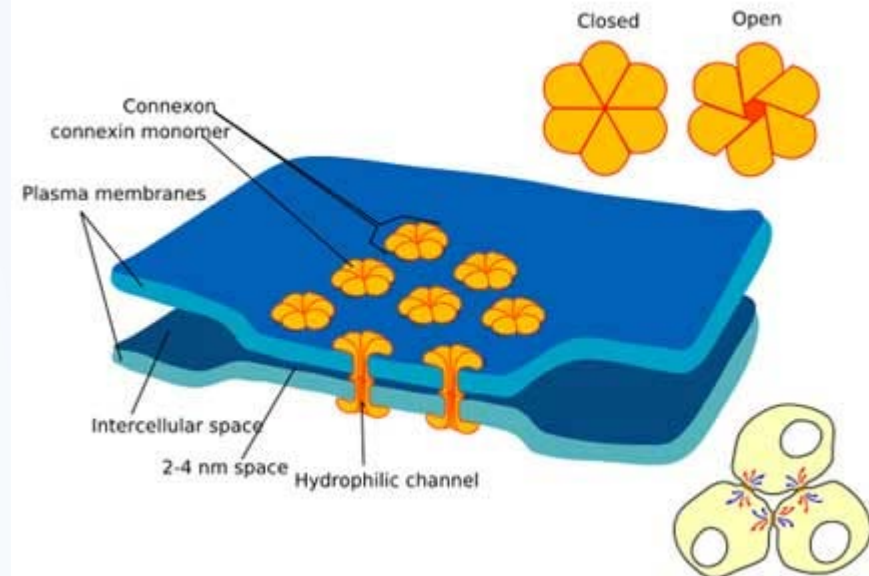
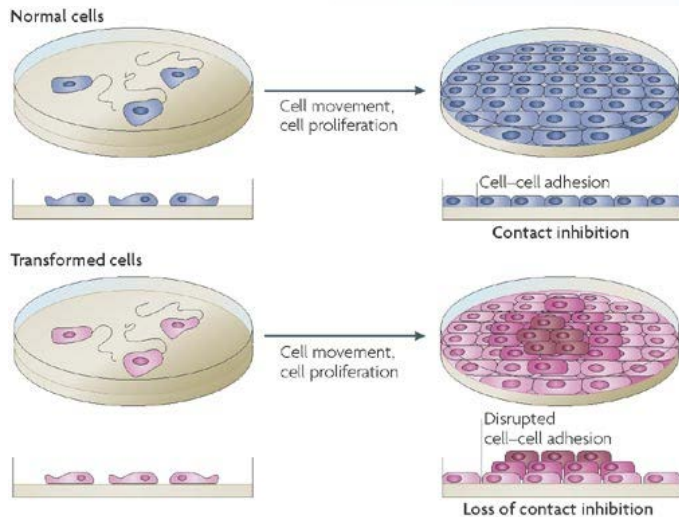
- Epigenetické účinky- neinteragují přímo s DNA
- Většinou působí ve vyšších dávkách a při chronické expozici
- Mechanismy účinku:
 - **Cytotoxicita:** při regenerativním růstu dojde k zafixování „spontánních“ mutací v dělících se buňkách
 - **Receptorový mechanismus:**
 - aktivátory cytochromů P450 (karcinogeny fenobarbitalového typu (CAR), dioxiny (AhR))
 - PPAR α (receptor aktivovaný peroxizómovými proliferátory)- hraje roli v metabolismu lipidů, je aktivovaný některými herbicidy, léky na snižování hladiny lipidů, chlorovanými rozpouštědly a plastifikátory
 - **Metylace DNA:** míra transkripční aktivity genu je nepřímo úměrná míře metylace odpovídající části DNA
 - Karcinogenní změny vyvolává hypermetylace tumor-supresorových genů nebo hypometylace onkogenů



Interakce s DNA – neogenotoxické karcinogeny

• Mechanizmy účinku-pokračování

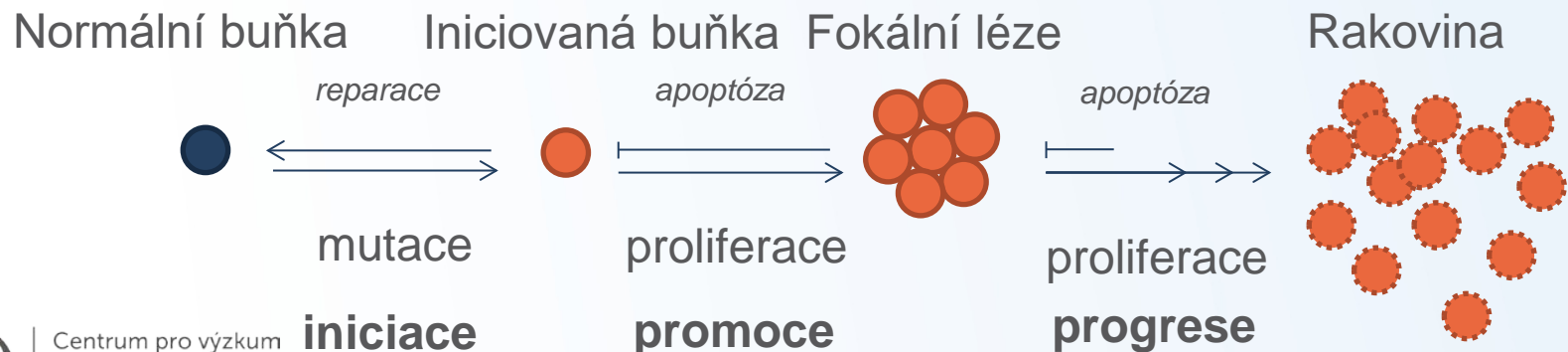
- **Gap junctions:** (GJIC)- mezerovité spoje umožňují mezibuněčnou komunikaci pomocí malých molekul (< 1 kDa)
 - zprostředkovávají kontaktní inhibici, u rakovinných buněk zpravidla blokovány což vede k neregulovanému růstu
- **Hormonální mechanismus účinku:**
 - tkáňově specifické účinky endogenních i xenobiotických látek s hormonálním účinkem
 - karcinogenní při dlouhodobém zvýšení hladiny hormonální aktivity oproti normálu
 - Estrogenní účinky –diethylstilbestrol- rakovina pochvy a čípku u dcer exponovaných matek
 - Snížení hladiny thyroidních hormonů- kompenzační zvýšení hladiny TSH (thyroid stimulating hormone) vede k hyperplasii až neoplasii štítné žlázy (látky v brukvovitých rostlinách, sulfonamidy, PCB)



Interakce s DNA - Karcinogeneze

proces vzniku rakoviny

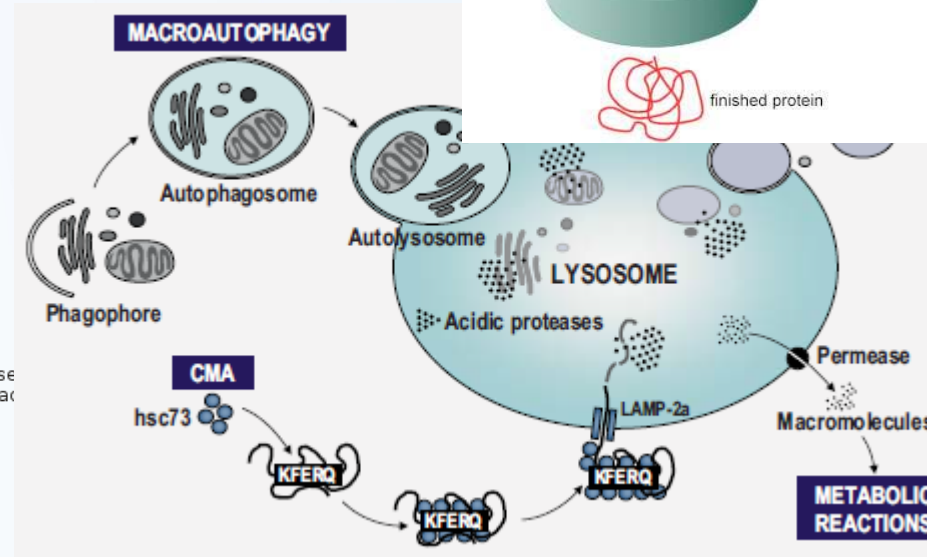
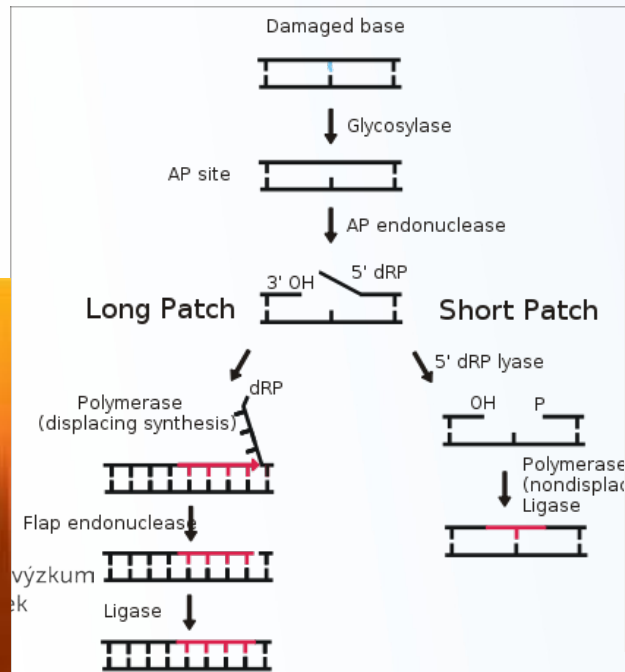
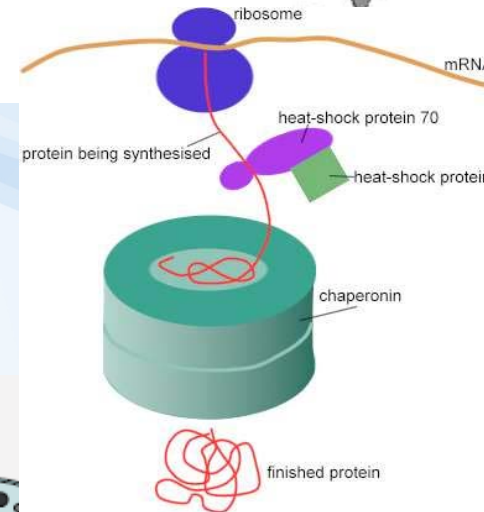
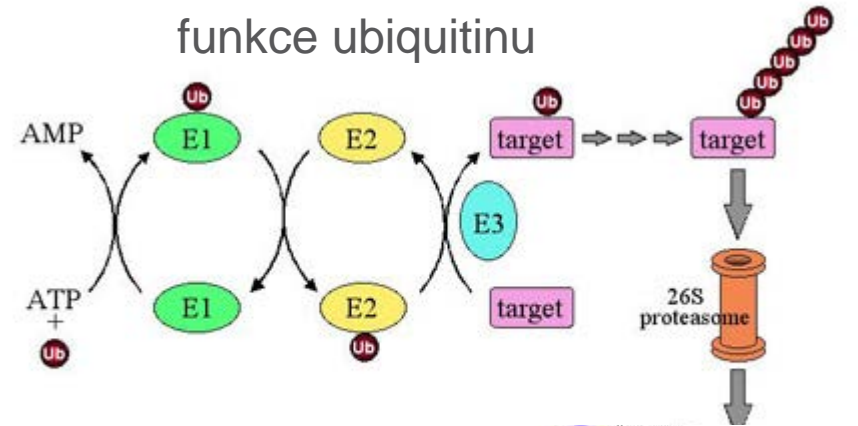
- 1. Iniciace**- mutace klíčových genů v buňce.
 - 1. Dále se nedělí
 - 2. Je nasměřována k apoptóze
 - 3. dává vznik populaci iniciovaných buněk
- 2. Promoce**- vypnutí regulačních mechanismů v klonu iniciovaných buněk
 - Nádorově promoční faktory- endogenní, exogenní, genotoxické, negenotoxické, dediferenciace
 - Často orgánově specifické účinky (např. „vypnutí“ apoptózy, inhibice mezib. komunikace,...)
 - Reverzibilní
- 3. Progrese**- vlastní vznik nádorového bujení
 - Intenzivní syntéza DNA vede ke hromadění mutací
 - Ztráta kontroly růstu
 - genotox. i negenotox. Faktory
 - nereverzibilní



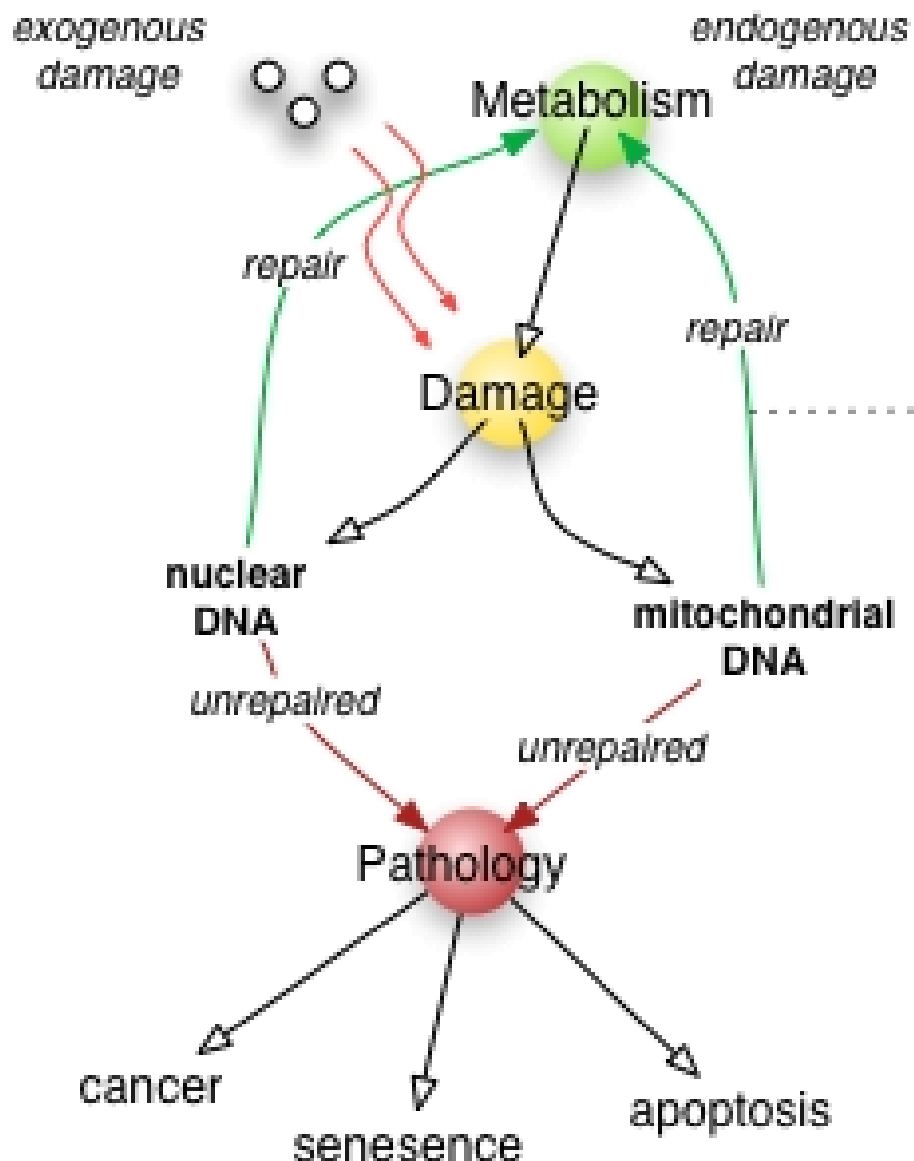
VI- Reakce buňky na poškození

- Indukce ubiquitinu
 - Slouží k eliminaci poškozených proteinů
- Indukce proteinů teplotního šoku (heat shock protein; HSP)
 - Nespecifická odpověď na stres
 - Slouží jako chaperony – skládání nově produkovaných proteinů do správné terciální a kvartérní struktury
- Autofagie- eliminace poškozených organel
- Indukce DNA opravných mechanismů

funkce ubiquitinu

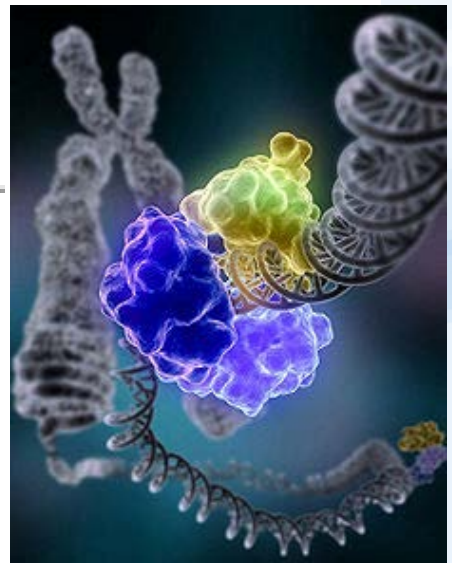


DNA repair



healthy cell
rate of DNA damage = rate of repair

up to 500,000
 DNA
 modification
 events per
 cell per day



diseased cell
rate of DNA damage > rate of repair

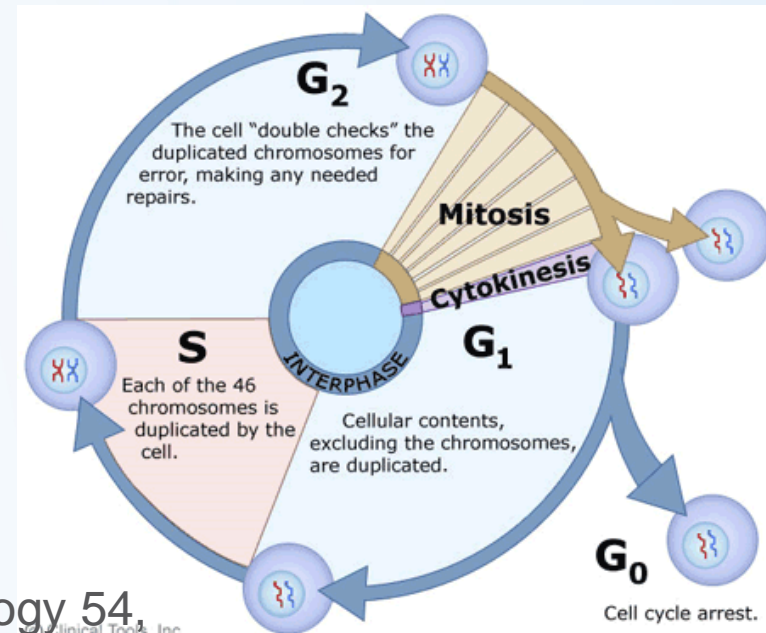
Nevratné poškození buňky

- Senescence

- Zastavení buňky G1 fázi- nemnoží se
- Změna morfologie
- důsledek zkrácení telomer, mutací, oxidativního stresu
- Ochranná funkce před vznikem rakoviny

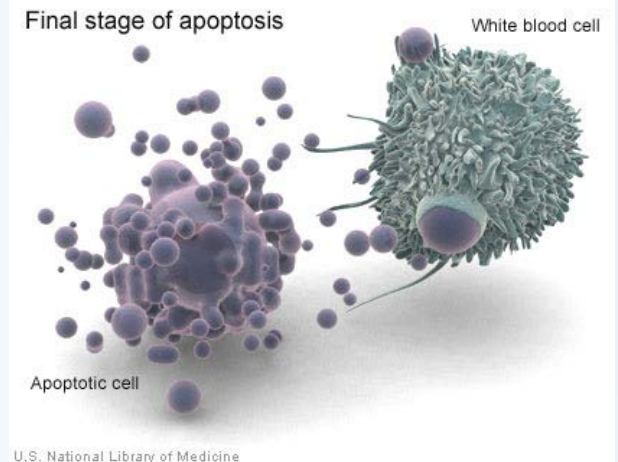
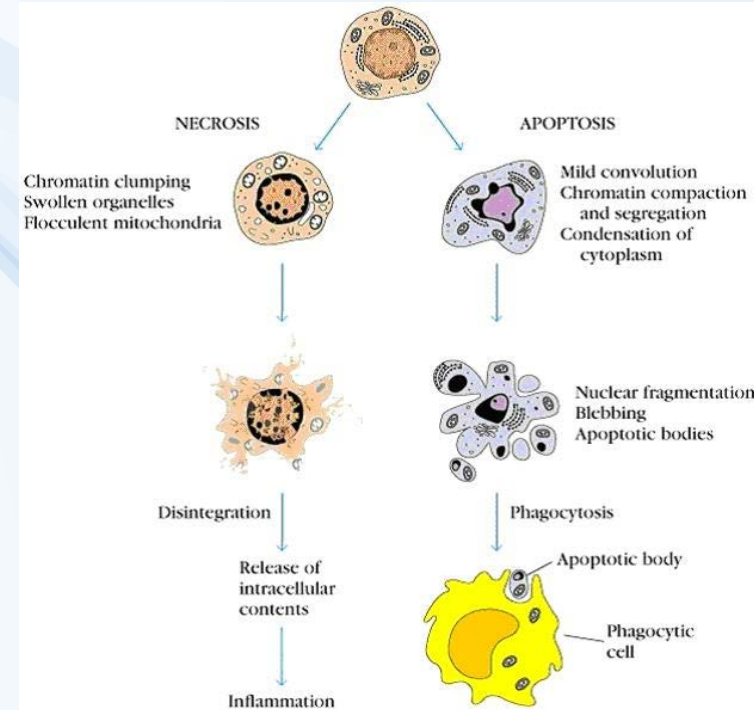
- Apoptóza

- Nekróza



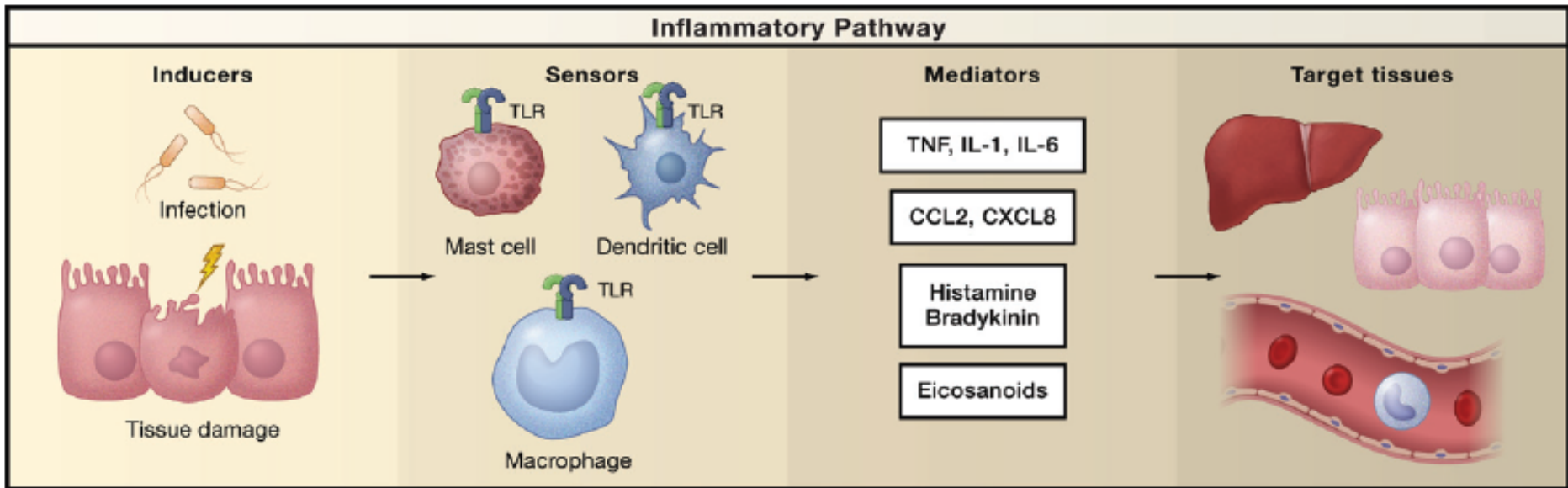
Nevratné poškození buňky

- **Nekróza**- neřízená destrukce buňky
 - Patologický proces
 - Nevratné poškození buněčných struktur
 - Buněčné membrány ztrácejí semipermeabilitu uvolnění reaktivních molekul z organel (mitochondrie, lysozomy) → „natrávení“ buňky zevnitř
 - Akumulace vody a lyze buňky → uvolnění obsahu do okolí → **záněť**
- **Apoptóza** - programovaná buněčná smrt
 - Normální proces obnovy tkáně
 - Vyžaduje přísun energie
 - Může být vyvolán toxickým působením látek
 - Řízená degradace buněčných struktur
 - Kondenzace chromozómů, fragmentace DNA
 - Buňka nelyzuje, rozpadá se na drobné části, které jsou **bez zánětu** fagocytovány



Záněť

- Přirozená obranná reakce na poškození
- Problém při chronickém trvání



- Souhra induktorů, cytokinů/mediátorů, receptorů a cílové tkáně
- Aktivace senzorů induktory
- Sensory –např. toll-like receptory (TLR)
 - Exprimovány „hlídacími“ buňkami – např. makrofágy a dendritickými buňkami
 - Rozpoznávají typické molekuly patogenů (LPS, flageliny, dsRNA) a molekuly spojené se stresem a poškozením (ATP, HSP, DNA)
 - Po aktivaci buňky produkují prozánětlivé mediátory (TNF α , IL-1, IL-6)
 - Aktivace imunitní odpovědi vedoucí k eliminaci prozánětlivého stimulu



Proces obnovy poškozených tkání

- **Zánět**
 - eliminace nekrotických buněk
- **Kompenzační proliferace**
 - obnova tkáně množením zbylých funkčních buněk, nebo z kmenových buněk
 - obnovení funkční kapacity tkáně
 - zafixování mutací v proliferujících buňkách (promoční fáze karcinogeneze)
- **Fibróza**
 - po závažném (dlouhodobém) poškození tkáně
 - funkční tkáň je nahrazována vazivem (ECM)
 - nevratná ztráta funkční kapacity tkáně



Fibróza plicní tkáně



Vývojová toxicita

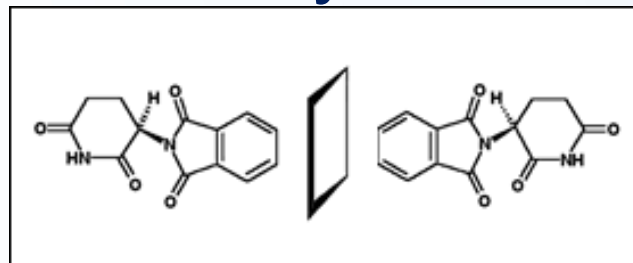


Vývojová toxicita- Thalidomid

- lék proti nespavosti a nevolnostem v těhotenství (50.-60. léta)
- žádné zjevné toxické efekty během tehdejších klinických studií
- **výsledek:** více než 10-20 000 postižených dětí
- **hlavní efekt:** **deformované nebo chybějící končetiny;** na základě této aféry došlo ke kompletnímu přepracování legislativy pro schvalování nových léků

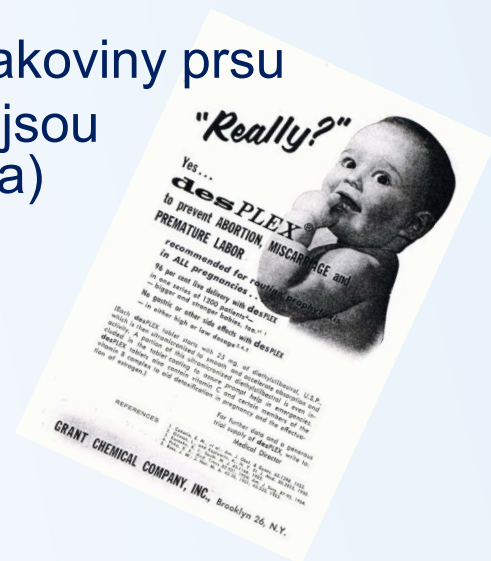
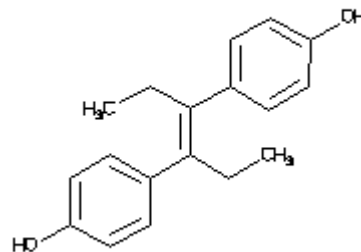


- **mechanismus účinku:**
 - thalidomid má **dva enantiomery** (R,S)
 - Enantiomer R- účinná forma s pozitivními účinky
 - Enantiomer S- **teratogen**, na úrovni genové exprese inhibuje angiogenezi- tvorbu nových cév, na což jsou zvláště citlivé vyvíjející se končetiny (paže 40-44. den vývoje, nohy 43-46. den vývoje)
 - **racemizace *in vivo*** (i při podání jen jednoho enantiomeru jsou v séru detekovány oba dva)
- **indikace v současnosti- léčení lepry, některých typů rakoviny, AIDS**



Vývojová toxicita- Diethylstilbestrol (DES)

- Syntetický **nesteroidní estrogen** užívaný jako perorální kontraceptivum, prevence spontánních potratů (40.-70. léta)
- DES je prokázaný endokrinní disruptor; nejzávažnější postižení vyvolává u dcer matek užívajících DES během těhotenství („DES dcery“)
 - 40x větší pravděpodobnost rozvoje vzácného typu rakoviny děložního čípku a pochvy
 - potenciálně vyšší pravděpodobnost rozvoje rakoviny prsu
 - Větší riziko sterility, potratů, mimoděložních těhotenství, předčasných porodů
- „DES synové“- anomálie ve vývoji pohlavního ústrojí (varlata, nadvarlata); vliv na plodnost neprokázán
- Matky užívající DES mají vyšší pravděpodobnost rakoviny prsu
- Některé studie ukazují, že důsledky expozice DES jsou pozorovatelné ještě v další generaci (DES-vnoučata)

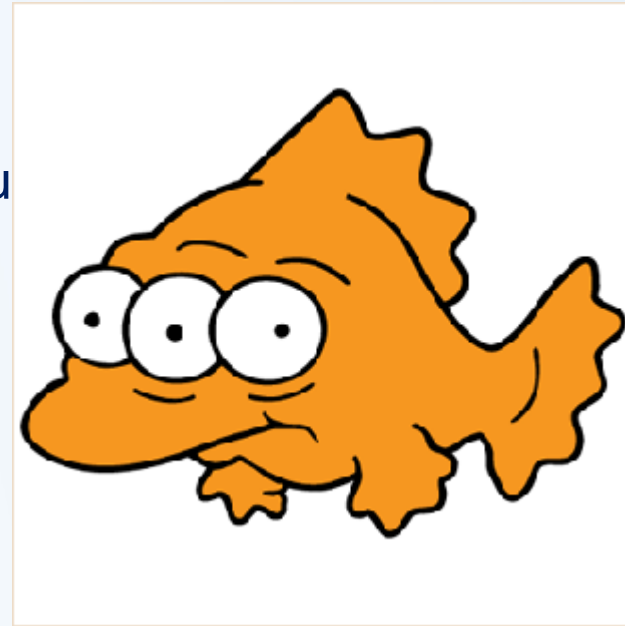


Období vývoje – převratné změny v organismu → zvýšená citlivost k působení toxických látek

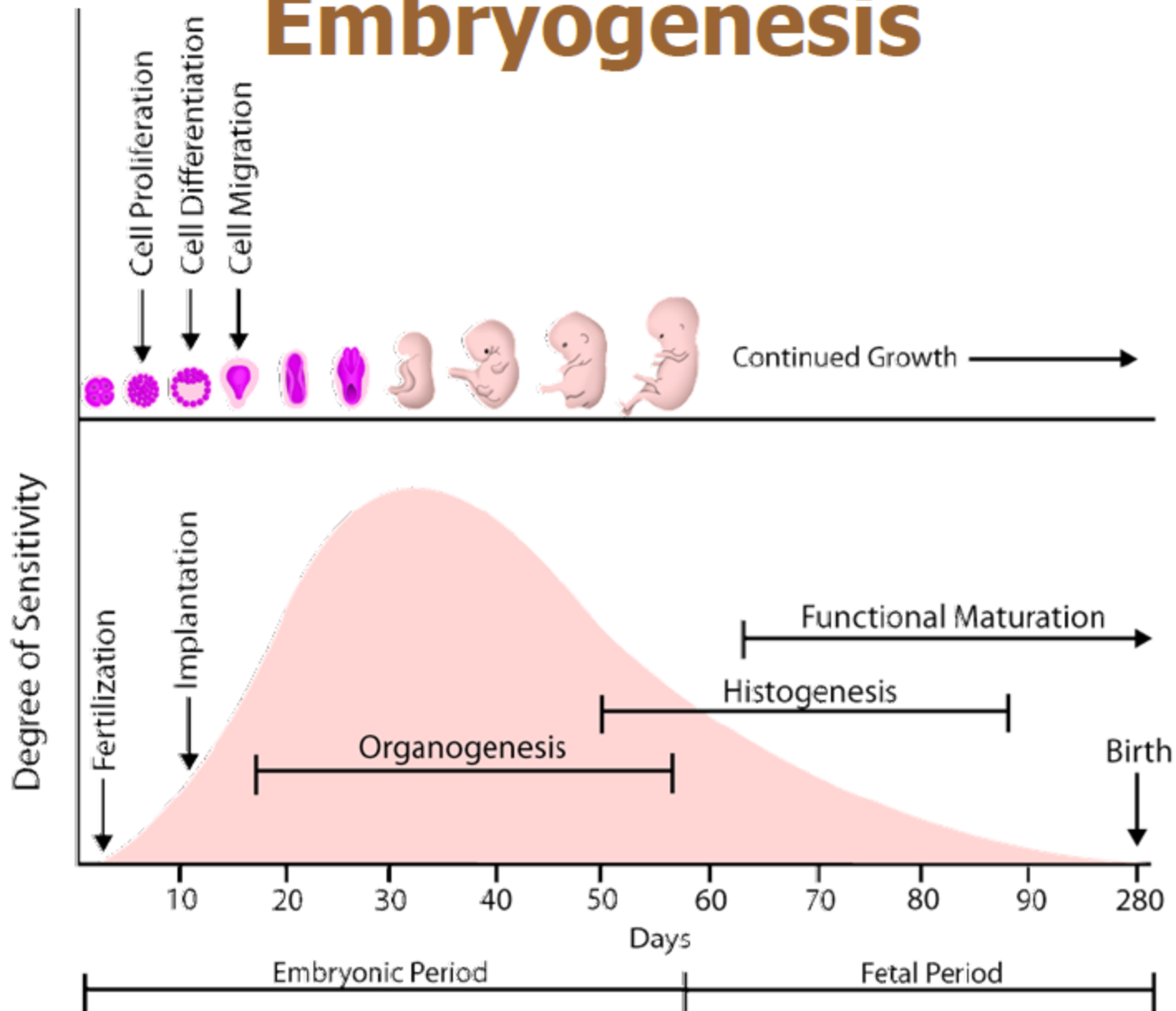
- sled přesně regulovaných a synchronizovaných změn exprese genů, diferenciaci, apoptózy...
- během vývoje - **období zvýšené citlivosti** ke konkrétním toxickým látkám (thalidomid) i látky jinak netoxické mohou v tomto období vyvolávat významné, často nevratné, změny v organismu
- vývojová toxicita je závislá na dávce účinného faktoru - prahový efekt
 - mateřský organizmus- ochrana plodu (fyzická bariéra, detoxikace, placentární bariéra)
- placentární bariéra- rozhraní oddělující organismus matky a plodu
 - většina polárních látek neprojde (živiny jsou přes bariéru transportovány)
 - nepolární látky procházejí poměrně volně
- aktivace látek může probíhat v organismu matky i potomka



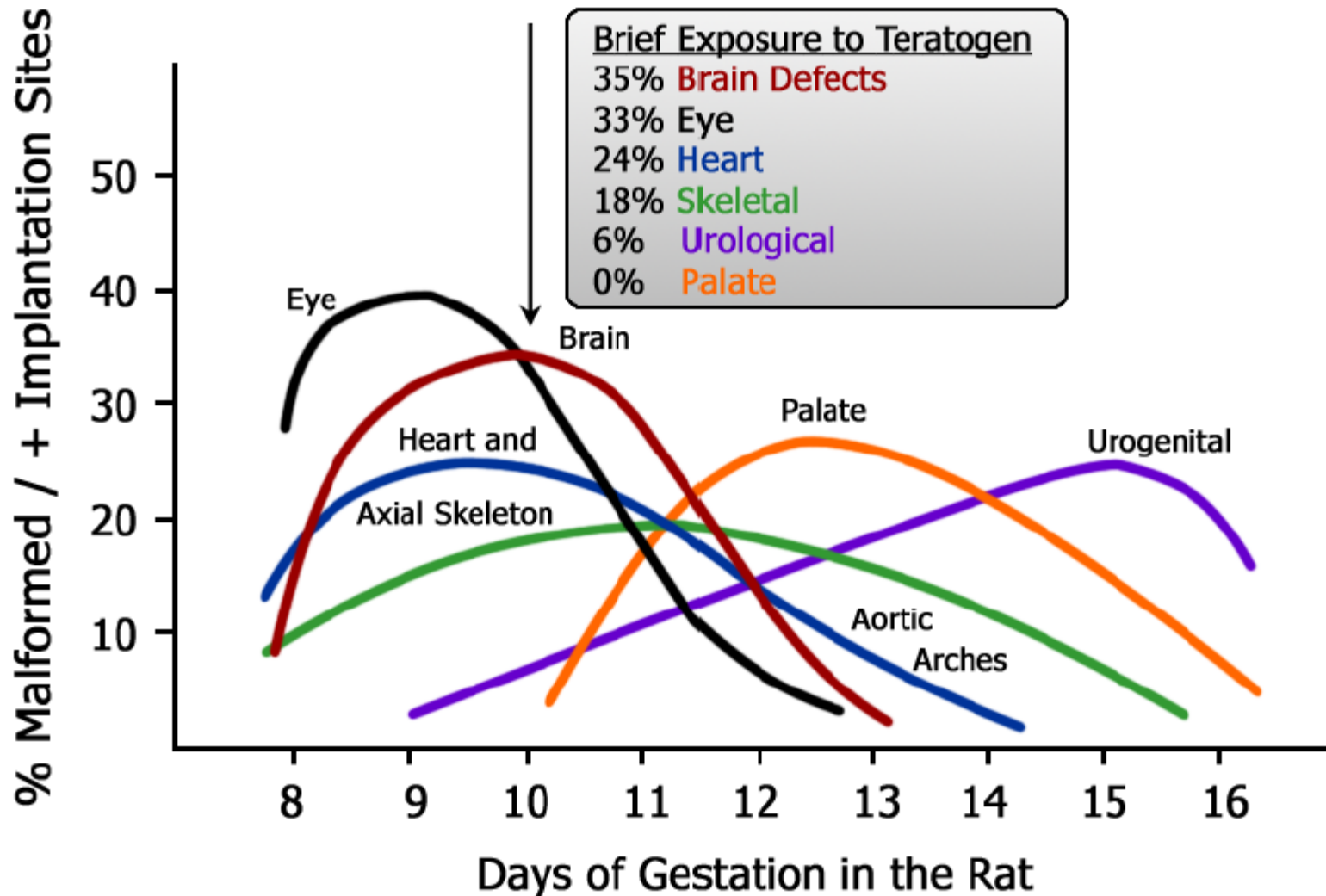
- **změny I. typu**- trvalé poškození ohrožující život, významné malformace
 - větší pravděpodobnost resorpce nebo potratu
 - vyšší procento malformací
- **změny II. typu**- dočasný efekt bez ohrožení života, bez malformací
 - snížená porodní váha
 - vyšší novorozenecká úmrtnost
 - pomalejší růst po narození, nižší reprodukční kapacita
- **teratogeny**- látky způsobující malformaci plodu



Toxic Windows: Stages of Embryogenesis



Expected Incidence of Malformation of Different Organs and Systems



Vývojová toxicita-příklady faktorů

Metabolické vlivy mateřského organismu:

- hypertermie
- diabetes
- nedostatek k. listové

Návykové látky:

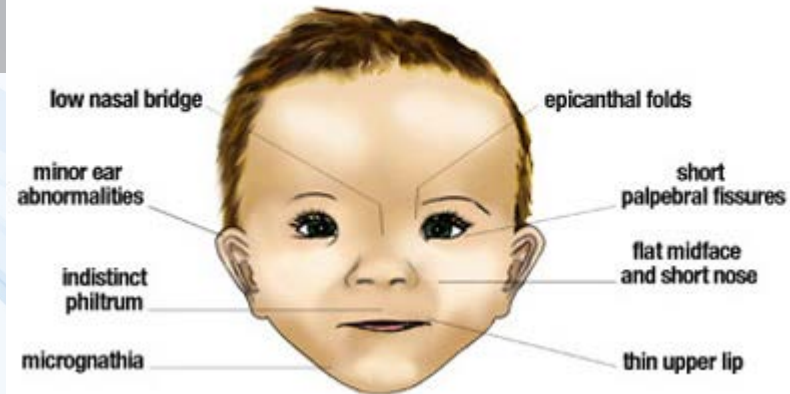
- cigaretový dým
- kokain
- **etanol**

Vliv prostředí:

- rtuť-organická
- olovo
- pesticidy (atrazin)



FETAL ALCOHOL SYNDROME



Léčiva:

- léky proti vysokému tlaku (ACE inhibitory)
- **diethylstilbestrol**
- **thalidomide**
- antracykliny
- retinoidy
- steroidy

Infekce:

- syfilis
- toxoplazmóza
- herpes
- zarděnky



Mutace nebo vývojová toxicita?

