

Orgánová toxikologie II

Jiří Novák



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



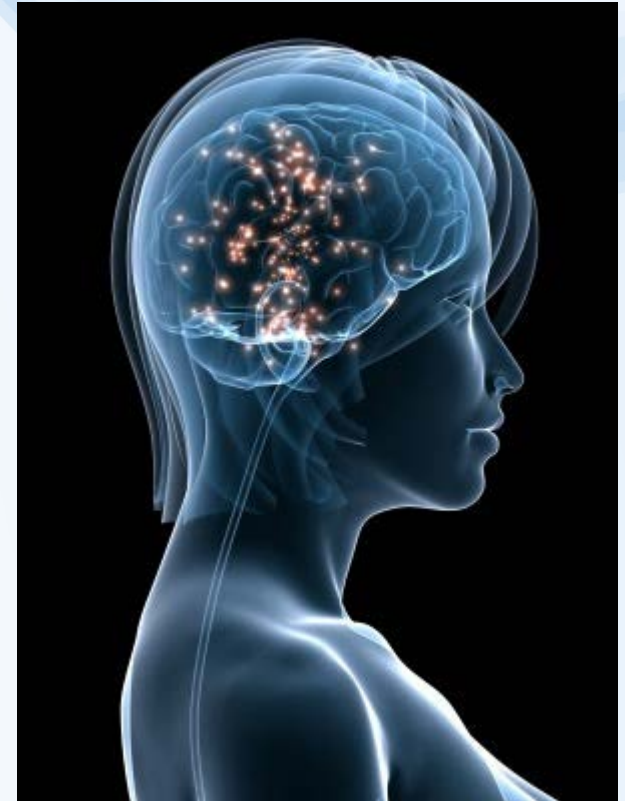
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



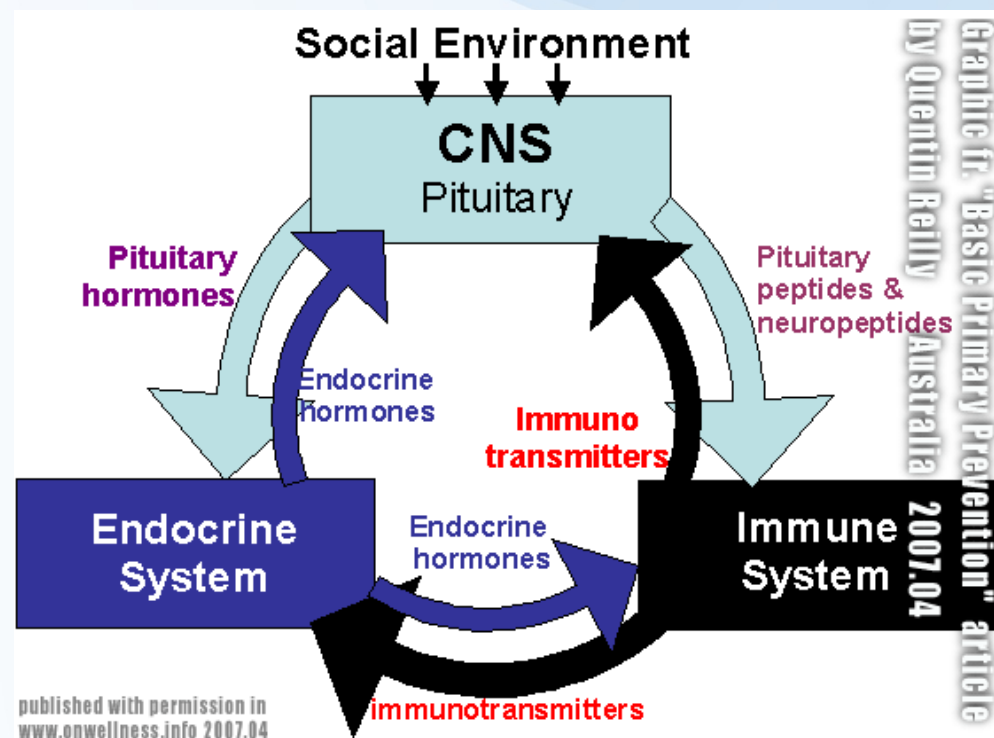
- Toxicita pro řídicí systémy organismu
 - velmi citlivé k toxickým látkám; i relativně malé narušení → **kritické poškození** organismu
 - Nervový systém
 - Endokrinní systém
 - Endokrinní disrupce
 - Imunita



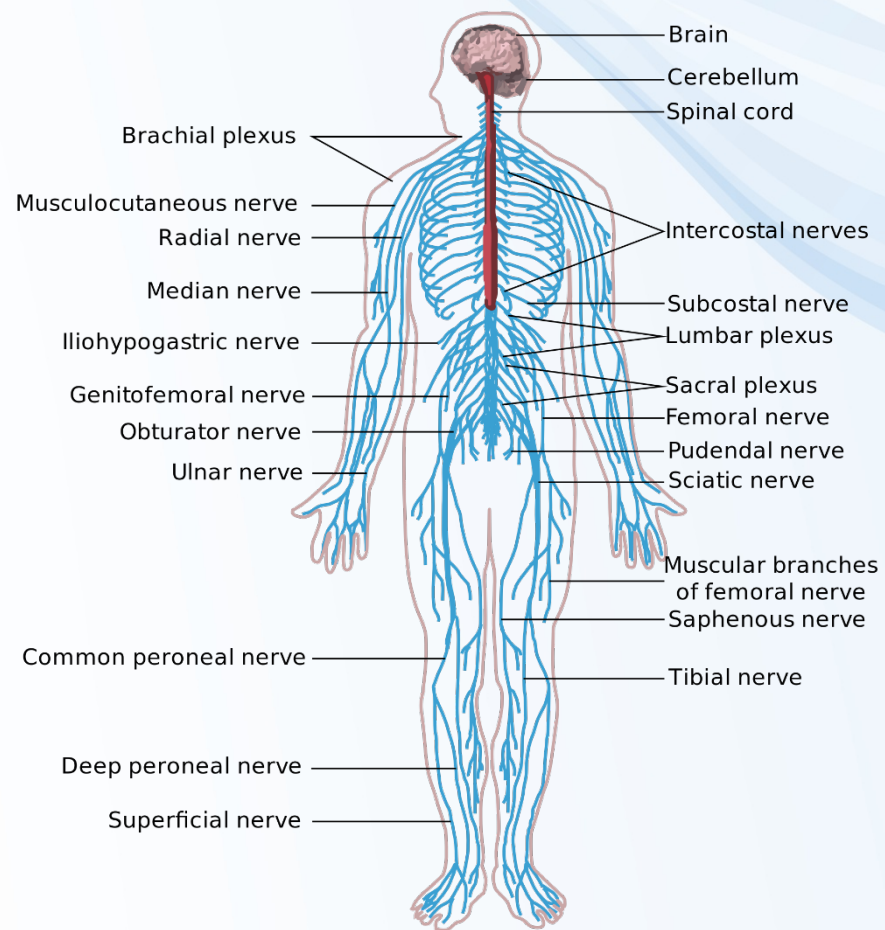
Řídicí systémy

- Jednotlivé podsystémy tvořeny specifickými buněčnými typy, tkáněmi a orgány
- Komunikace mezi systémy pomocí chemických posílů
- Vazba posla na specif. receptor → odpověď
- Zpětnovazební regulace

- **Nervový systém**
 - neurotransmitery
- **Endokrinní systém**
 - Hormony
- **Imunitní systém**
 - cytokiny

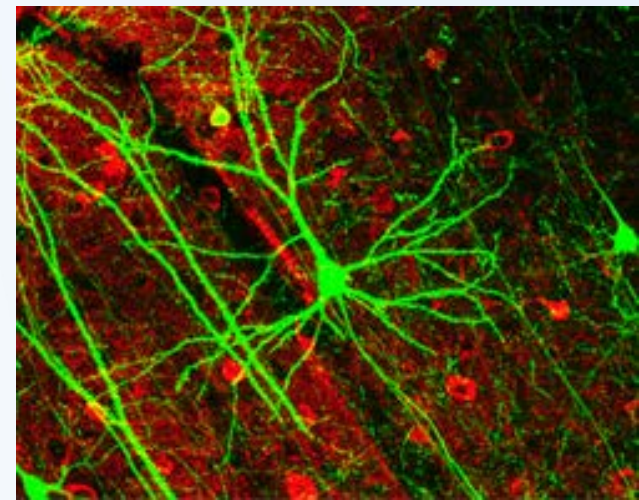


Nervový systém



Specifické vlastnosti buněk nervové soustavy:

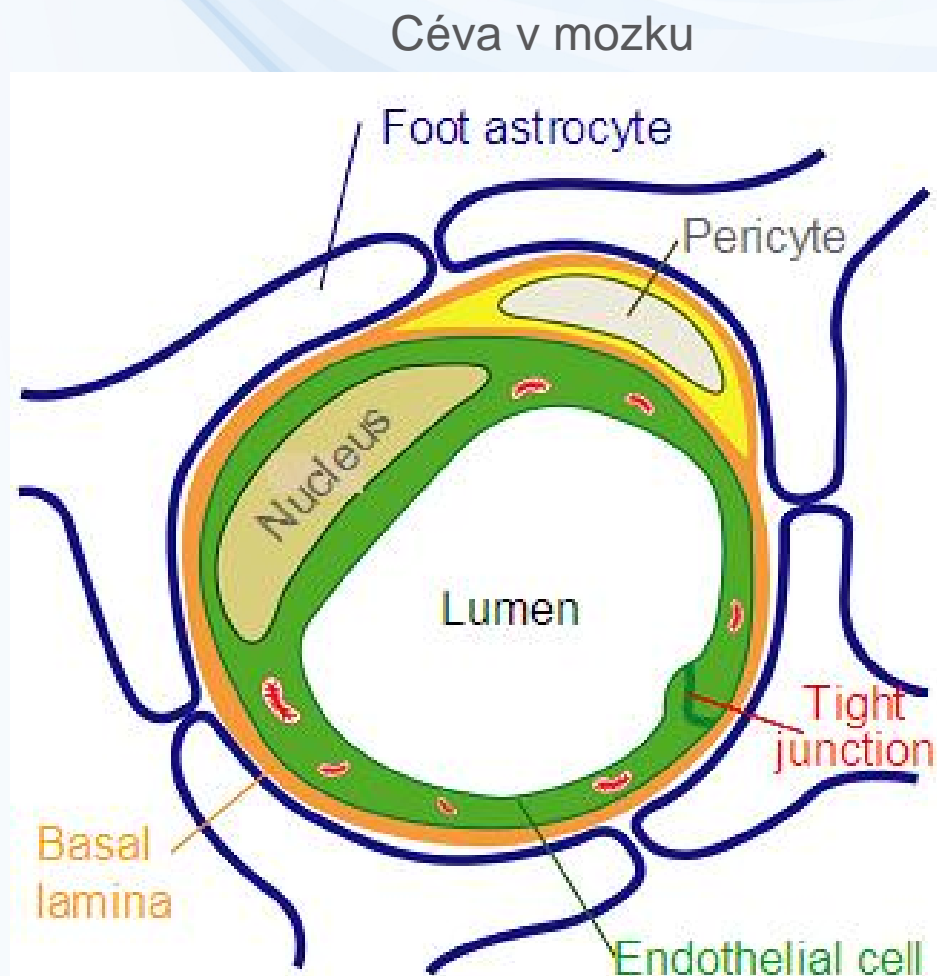
- přenos vzruchu **mezi buňkami**
- přenos vzruchu **v rámci buňky** (excitabilní membrána)
- energetická náročnost (2 % hmotnosti; 15-20 % srdečního výkonu)
- vysoká hladina lipidů (koncentrace hydrofobních látek)
- hematocefalická bariéra
- axonální transport



Hematocefalická bariéra (BBB- blood-brain barrier)

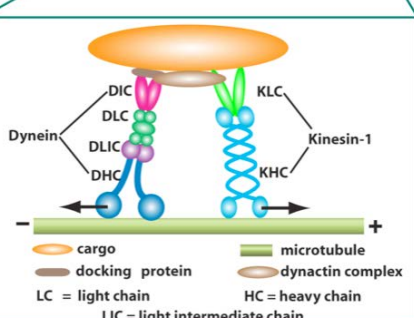
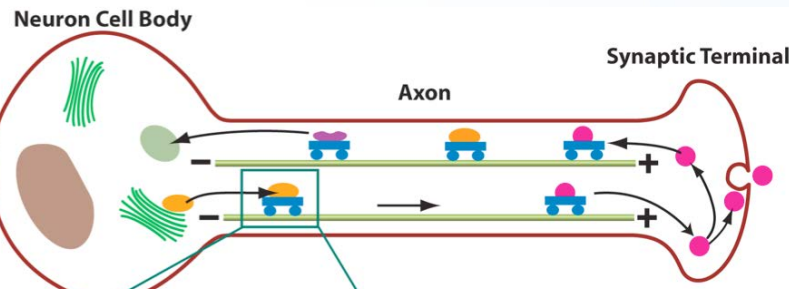
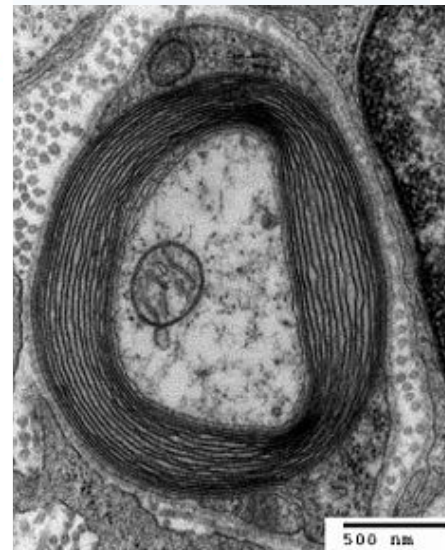
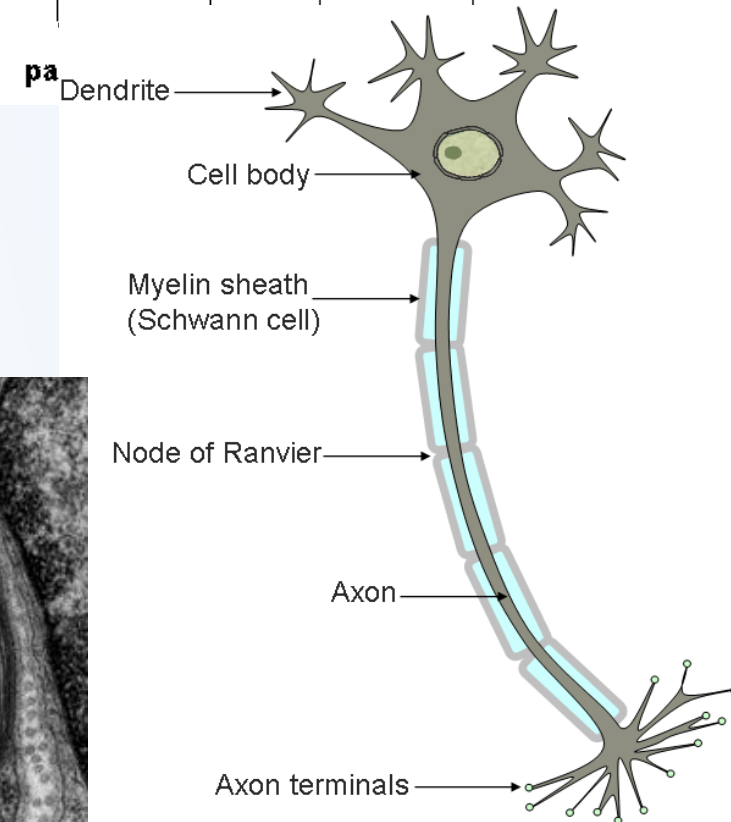
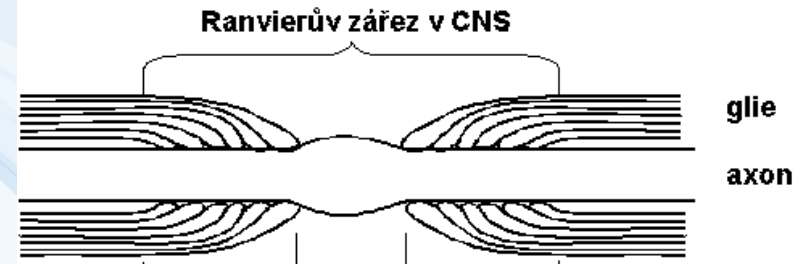
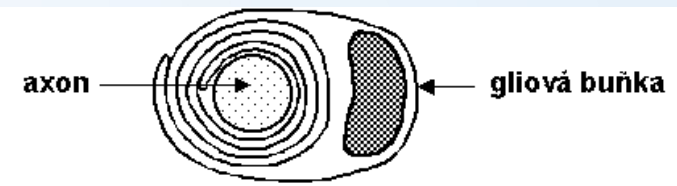
striktní oddělení krve a mozku

- nefenestrovaná bazální membrána
- těsné spojení mezi buňkami (tight junctions)
- vlasečnice obaleny gliovými buňkami
- spontánně procházejí plyny a hydrofobní látky
- aktivní transport živin



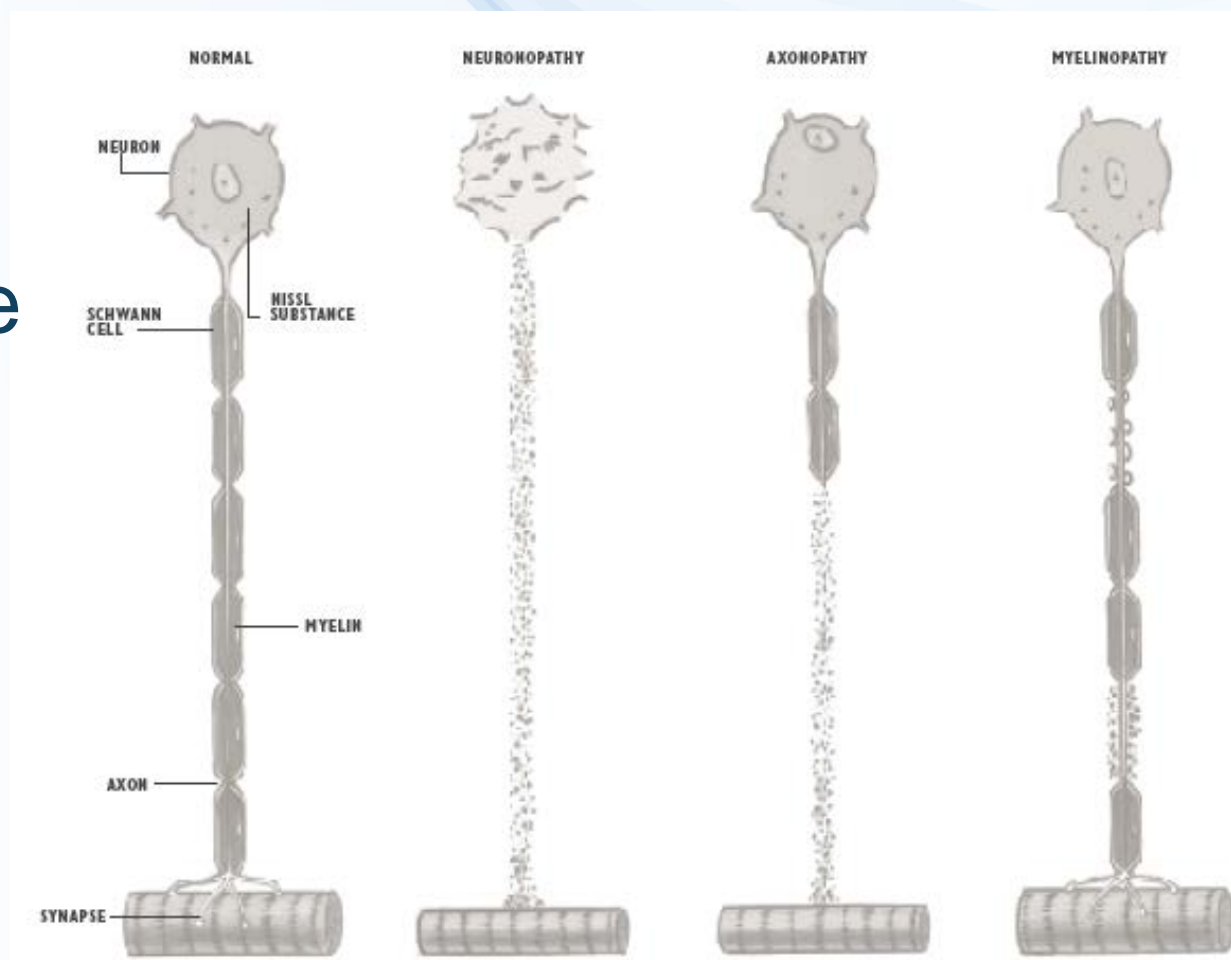
Axon

- délka až 1m → problém se zásobením
- neurofilamenta- transport látek (vezikulů) axonem (až 40 cm/den)
- myelinový obal- **lipidní povaha**; izolace axonu; saltatorní přenos vzruchu



Narušení funkce neuronu

- Neuropatie
- Axonopatie
- Myelinopatie
- Narušení neurotransmise



Neuropatie

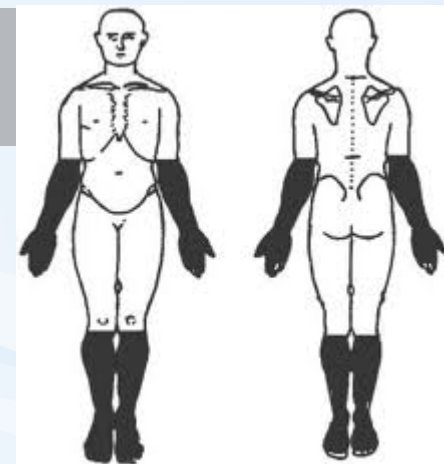
- Apoptóza, nekróza neuronů
- nevratná ztráta neuronu

Neurotoxikant	Toxický projev	Mechanismus účinku
Doxorubicin	poškození periferních neuronů (nemají BBB)	interkalace DNA
metyl-Hg	nekoordinovanost pohybu; omezení zorného pole	inhibice glykolýzy, ROS, narušení metabolismu DNA, produkce energie
MetOH	bolesti hlavy, slepota, kóma	nekróza části mozku, poškození očního nervu
Al	demence, problémy s učením	degenerativní změny mozkové kůry
Chinin	omezení zorného pole	vakuolizace neuronů v sítnici

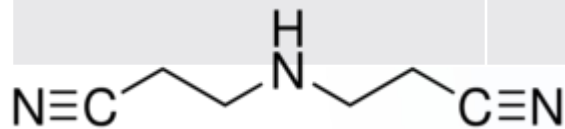


Axonopatie

- chemické „přeseknutí“ axonu
- nevratné v CNS, reverzibilní v PNS
- rukavicová a punčochová neuropatie



Neurotoxikant	Toxický projev	Mechanismus účinku
hexan, akrylamid, CS ₂	periferální neuropatie	narušení neurofilament a axonálního transportu
Au, Pt	periferální neuropatie	akumulace mikrotubulů
alkaloidy brčálu (Vinca)	neuropatie trojklanného nervu	axonální degenerace
3,3'-Iminodipropionitrile	„Waltzing syndrome“ (potkani)	poškození vláskových buněk ve vnitřním uchu a čichového epitelu



Myelinopatie

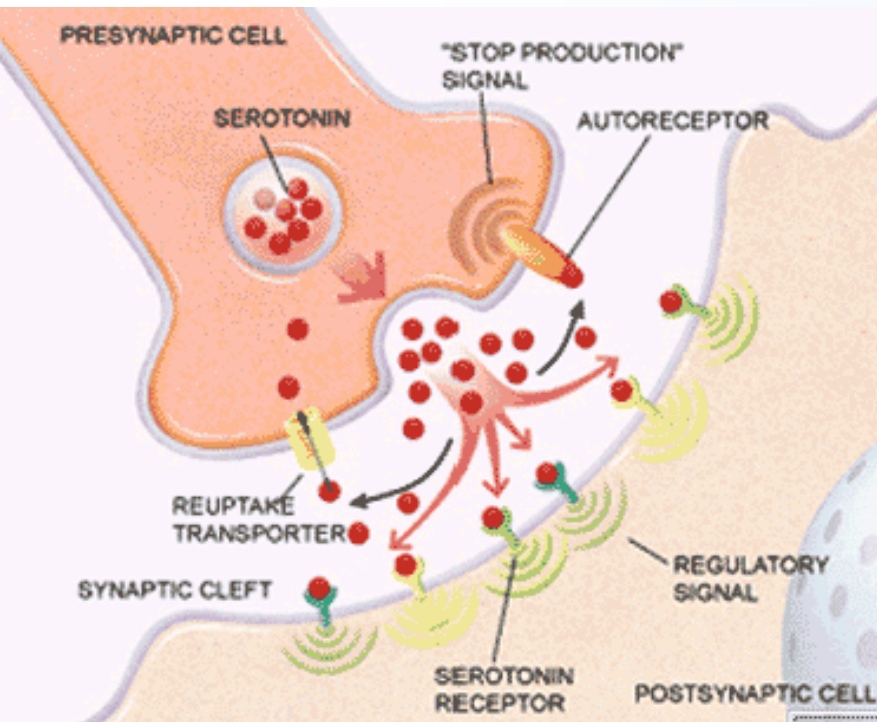
- pomalé vedení vzruchů, přenos vzruchu na nesprávné neurony
- plná regenerace možná jen v PNS
- intramyelinový otok- rozvolnění myelinových lamel
- demyelinizace

Neurotoxikant	Toxický projev	Mechanismus účinku
hexachlorofen (koupelel novorozenců)	třes a křeče	otok mozku, rozvolňování lamel myelinu
Telur	hydrocefalus, paralýza zadních končetin	demyelinizace
trietylcín	bolest hlavy, světloplachost, ochrnutí	otok mozku, intramyelinový otok



Narušení neurotransmise

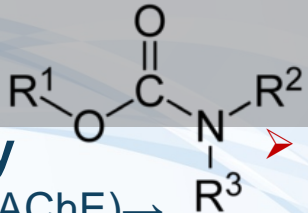
- **narušení přenosu vzruchu v neuronu**
 - ovlivnění membránových potenciálů (kanály, pumpy)
- **narušení transsynaptické komunikace**
 - **aktivace** (narušení degradace neurotransmiterů)
 - **inhibice** (blokování zpětného vstřebávání neurotransmiterů; inhibice druhých poslů v postsynaptickém neuronu)



Vedlejší efekty

- krátkodobá expozice- reverzibilní
- dlouhodobá expozice- tiky, grimasy (často nevratné)

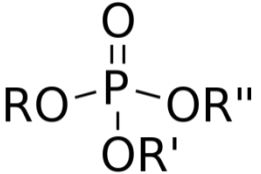
Pesticidy



Organofosfáty, karbamáty

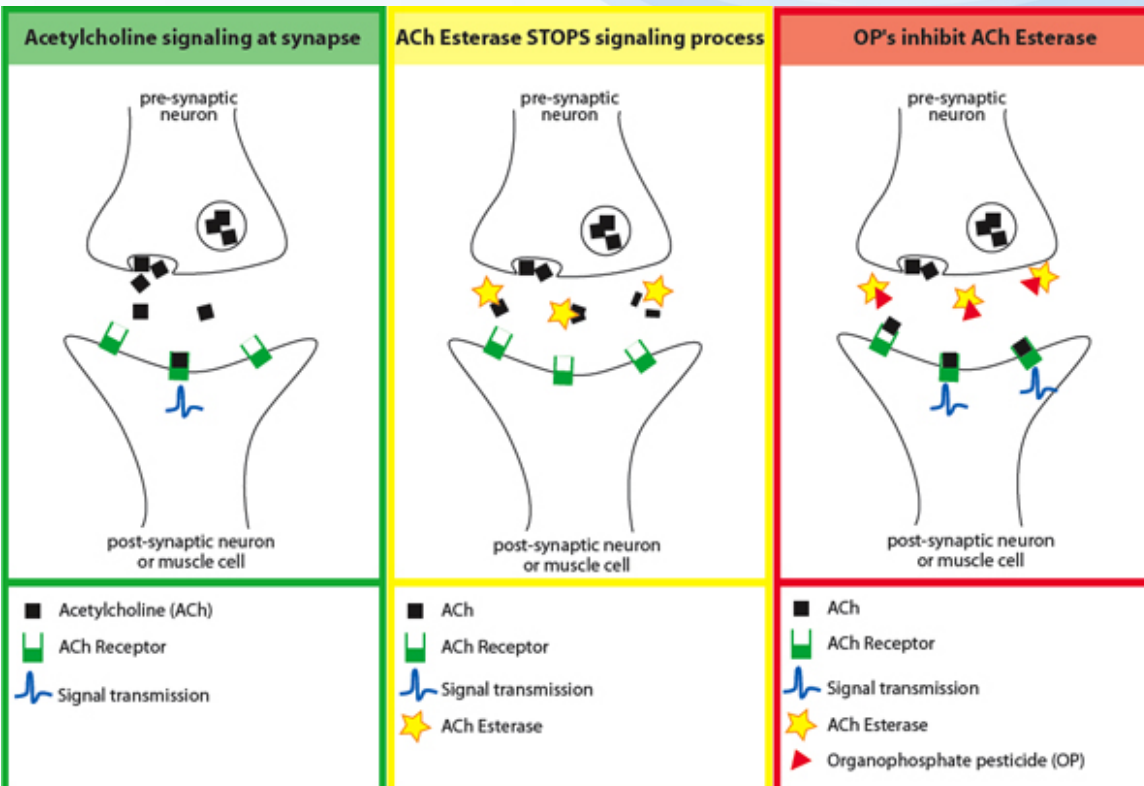
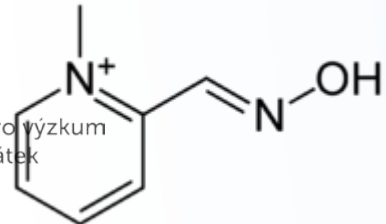
- inhibice acetylcholin esterázy (AChE) → **cholinergní synapse** zůstává zapnutá → křeče, udušení (nervosvalové synapse, sympatikus, parasympatikus, CNS)
- **Příznaky:** bradykardie, slinění (parasymptikus), zúžené zorničky, nauzea, kašel, křeče (mimické, dýchací svaly), letargie, zmatenost, kóma

- **Akutní toxicita-** 24-96h; svalová slabost, nebezpečí paralýzy dýchacích svalů
- **Chronická toxicita-** neurotoxicita; behaviorální a kognitivní změny
- **karbamáty-** reverzibilní inhibitory AChE; rychle metabolizovatelné
- **antidotum:** Atropin i.v.– blokace muskarinových receptorů –“vypnutí“ parasympatiky (pocit sucha v ústech, nepokoj, halucinace)



Organofosfáty

- **I. fáze** – reverzibilní vazba na AChE- možnost reaktivace pomocí **pralidoximu** (vytěsnění pesticidu z vazebného místa na AChE)
- **II. fáze** – nevratná vazba na AChE

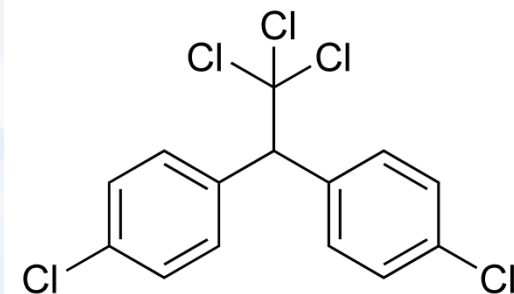
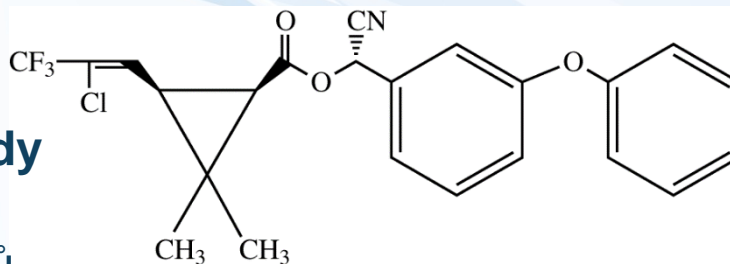


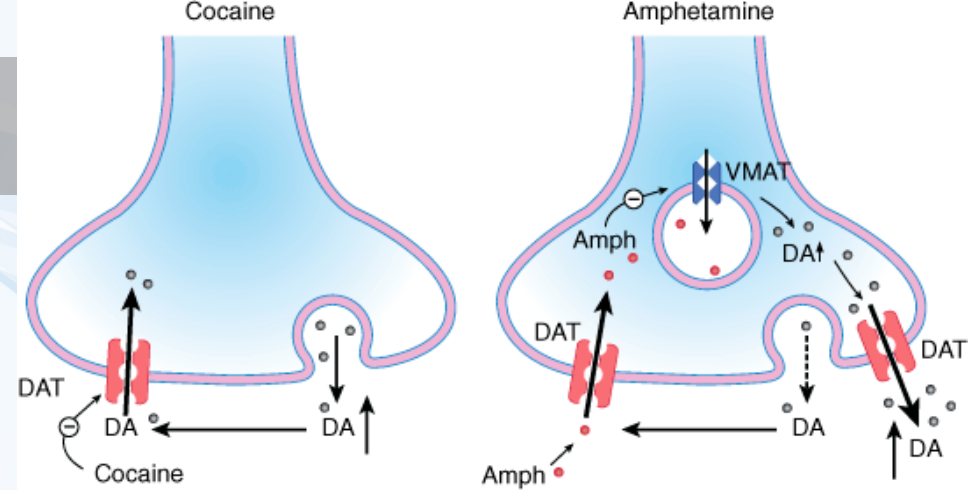
Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Pesticidy

syntetické pyretroidy a organochlorované pesticidy

- trvalé otevření Na⁺ kanálů
→ snížení prahu pro vznik akčního potenciálu
- účinek nepřímo úměrný teplotě
- relativně málo toxické pro savce (akutně)





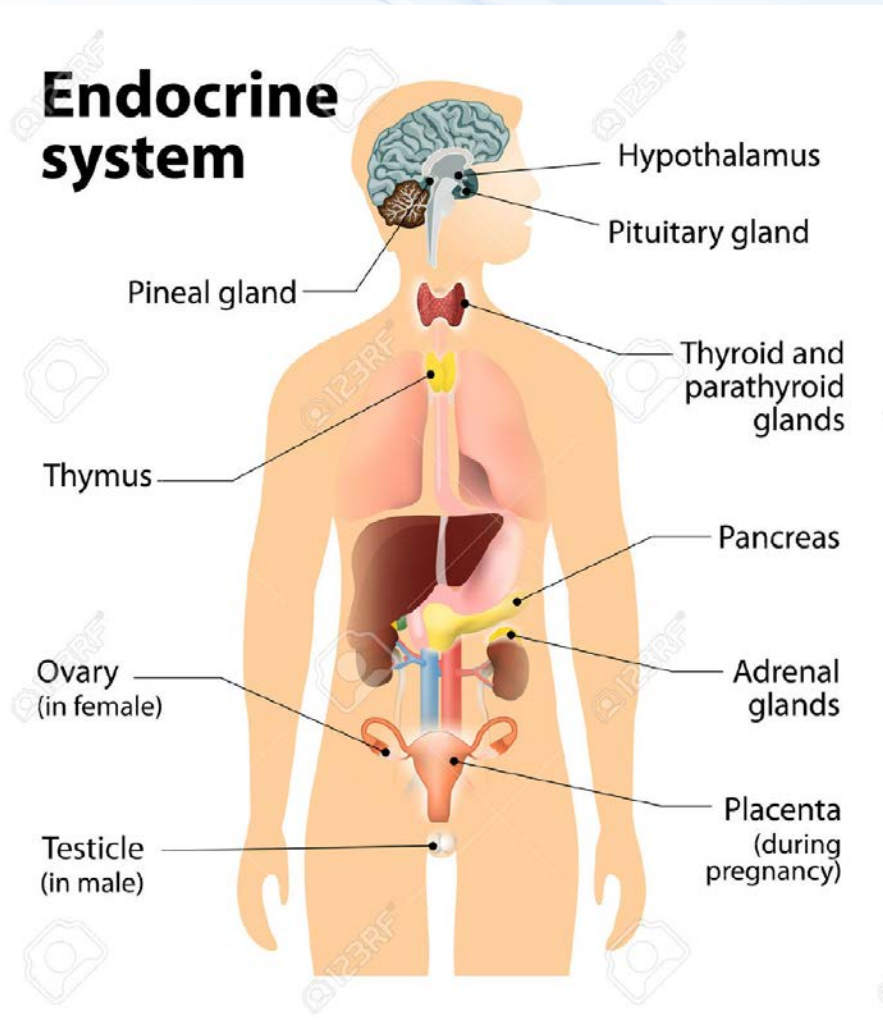
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

- **Nikotin**
 - vazba na cholinergní receptory
 - stimulace sympatiku, zvýšení tlaku, zrychlení tepu,
 - předávkování: nauzea, zpomalení tepu, pokles tlaku, zmatenost, kóma, smrt v důsledku paralýzy dýchacích svalů
- **Kokain**
 - blokáce zpětné resorpce dopaminu, neurodegenerativní změny, narušení cév v mozku
- **Amfetamin**
 - blokáce zpětné resorpce dopaminu, narušení dopaminových vezikulů, narušení cév v mozku, psychické a neurologické problémy

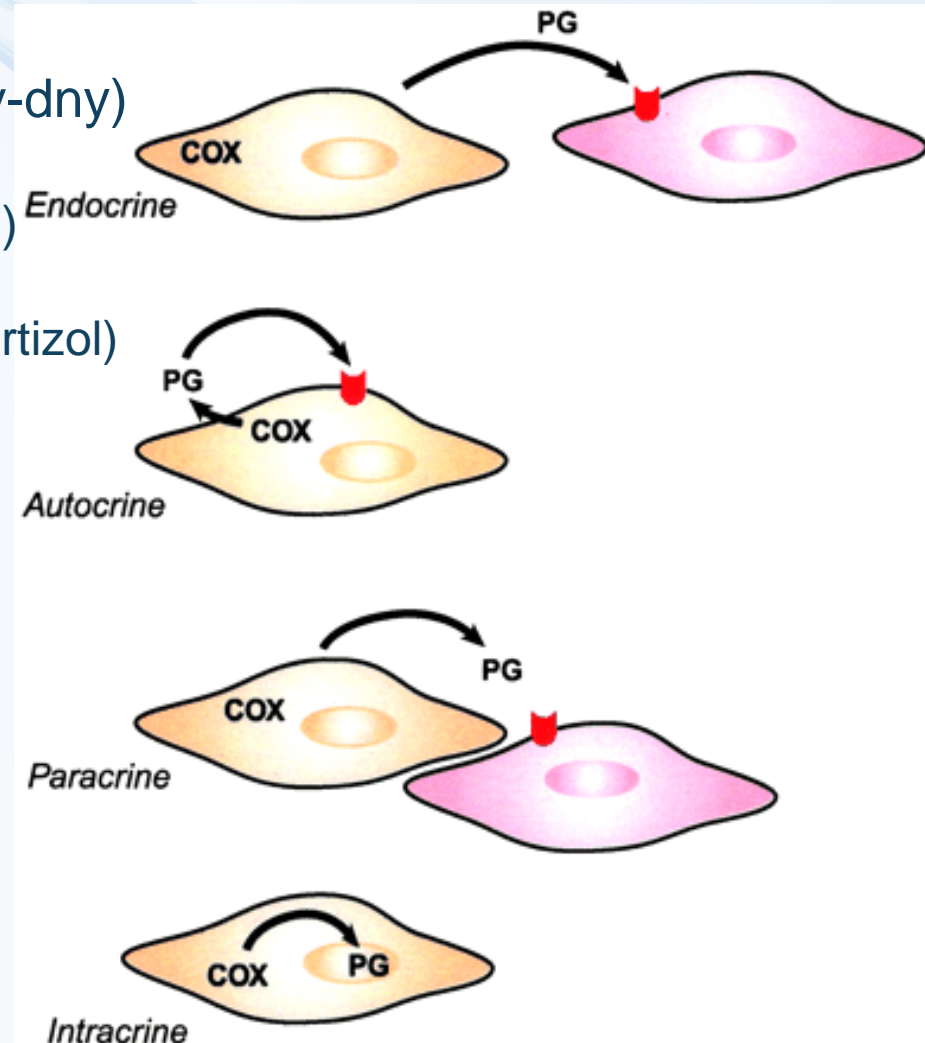


Endokrinní systém



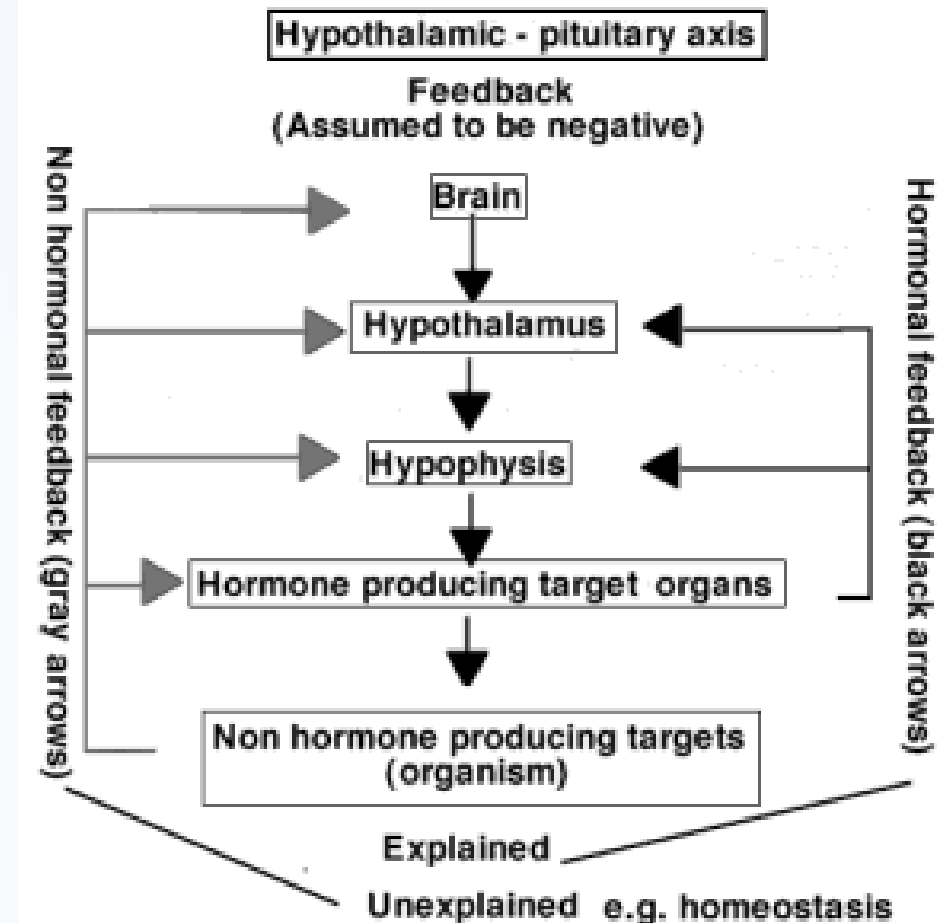
Endokrinní systém

- Komunikace na **delší vzdálenost**
- Signál trvá relativně dlouho (minuty-dny)
- Široká škála efektů např.:
 - Hospodaření se solemi (aldosteron)
 - Spotřeba glukózy (inzulin)
 - Rychlost metabolismu (thyroxin, kortizol)
 - Rozmnožování (pohlavní steroidy)



Hypofýza

- Propojení nervové a endokrinní soustavy
- Produkce „tropních“ hormonů řídících ostatní endokrinní žlázy
- Narušení zpětné vazby z ostatních žláz → zvýšení produkce tropních hormonů → hyperplazie hypofýzy (kompenzační růst) → nebezpečí karcinogeneze

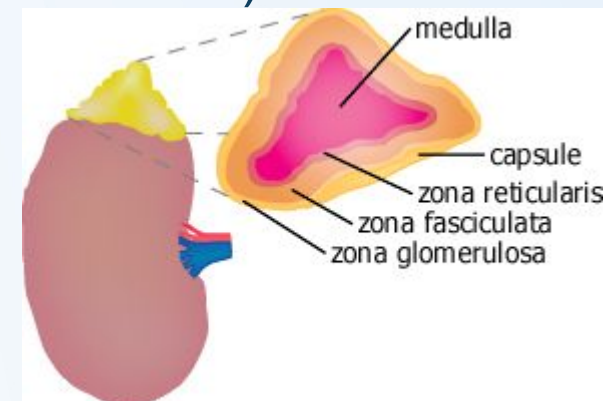


- **Kůra**

- Produkce **mineralokortikoidů, glukokortikoidů, pohlavních steroidů**
- Vysoká koncentrace lipidů → koncentrace xenobiotik
- Přítomnost cytochromů P450- aktivace xenobiotik → oxidativní stres
- Citlivé na krátké alifatické, amfifilní látky a látky zvyšující koncentraci lipidů (anilin) → narušení metabolismu cholesterolu (prekurzoru steroidů)

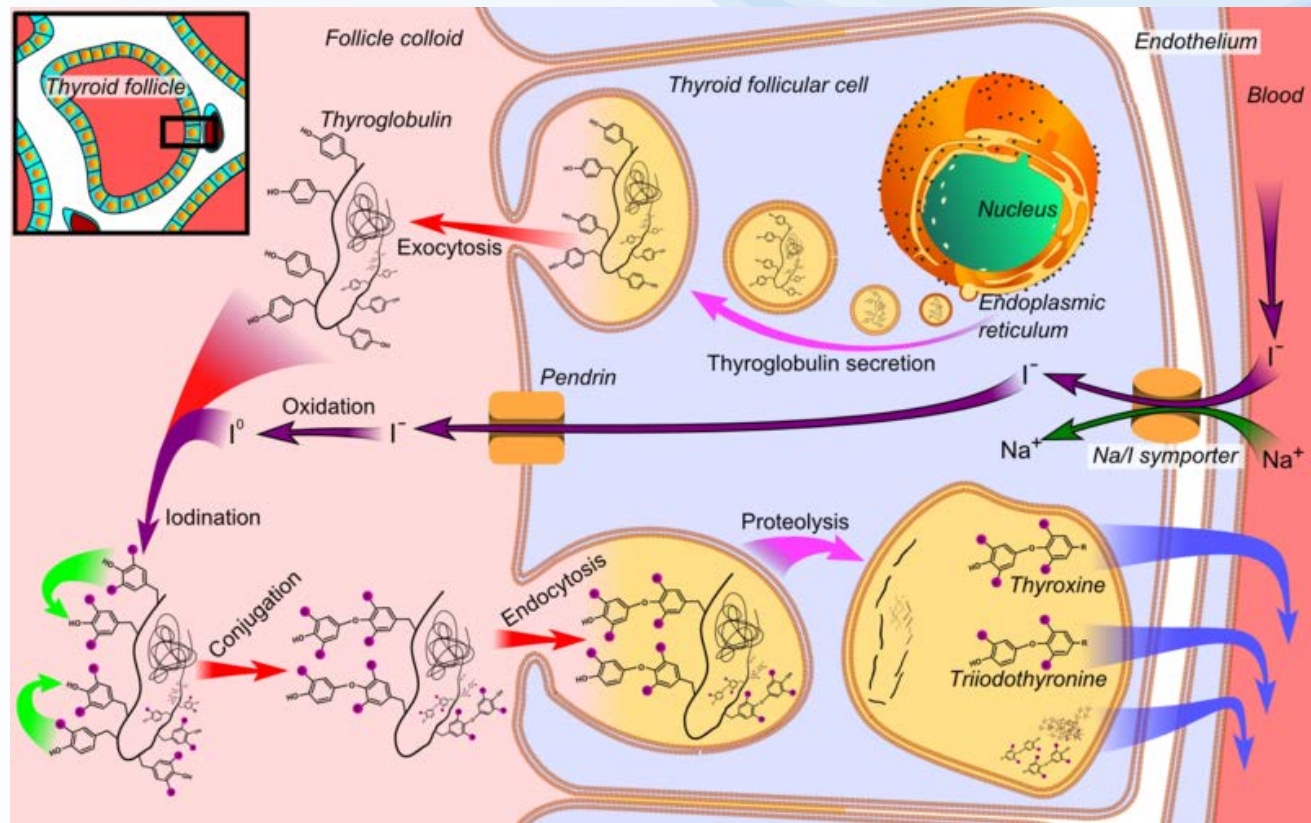
- **Dřeň**

- Produkce katecholaminů (adrenalin, noradrenalin)
- Nikotin (proliferativní léze dřeně)



Štítná žláza

- Tvořena folikuly s koloidním obsahem
- Syntéza tyroxinu řídícího metabolismus a kalcitoninu (hospodaření s vápníkem)



Štítná žláza

- **Narušení syntézy a hladin tyroxinu** (sulfonamidy, látky z brukvovitých rostlin) → kompenzační vzestup TSH z hypofýzy → hypertrofie, hyperplazie, neoplazie
- **Inhibice syntézy hormonů:** sulfonamidy
- **Blokáda uvolňování hormonů:** Li, I
- **Metabolizace hormonů** (v játrech): fenobarbital, DDT, TCDD, PCB (bez prokázaného vlivu na rozvoj rakoviny)
- ***Příštítná tělíska***
 - Produkce parathormonu – řídí spolu s kalcitoninem rovnováhu vápníku v těle
 - Toxické látky: O₃, Al, asparagináza (cytostatikum)



- **Základní vlastnosti živé hmoty**

1. Metabolismus (udržování existence za využití energie)
2. Vnímavost / dráždivost a komunikace (uvnitř i s okolím)
3. Rozmnožování

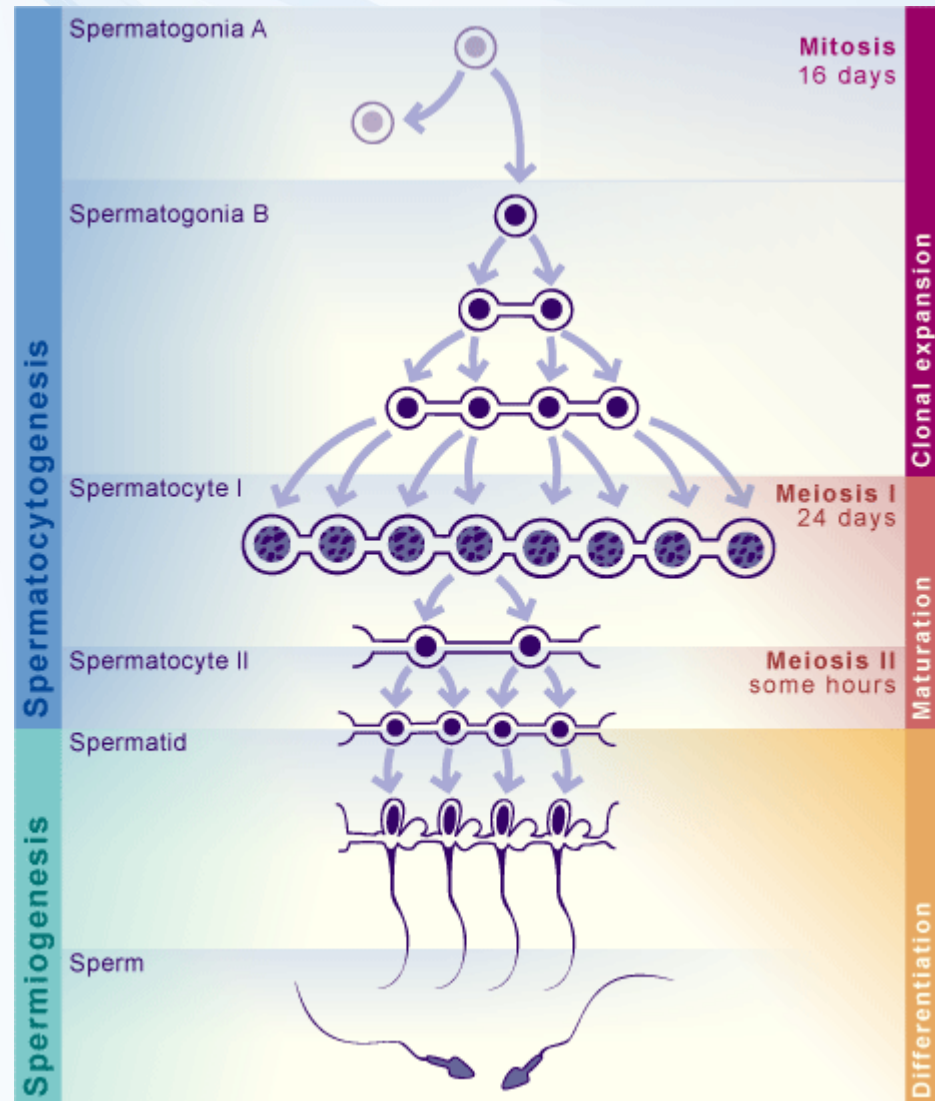
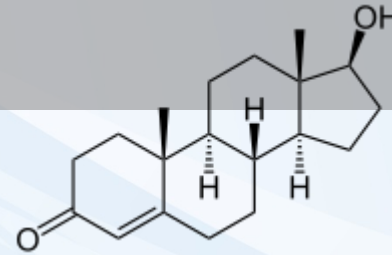
Reprodukční toxicita:

- Narušení některé samčí nebo samičí rozmnožovací struktury, funkce (vč. laktace) a/nebo vlivu na reprodukční kapacitu potomků
 - Orgánová toxicita, vývojová toxicita, behaviorální toxicita



Samčí reprodukční systém

- **Varlata**
 - **Produkce hormonů** (testosteron, dihydrotestosteron, estradiol)
 - **Produkce spermií** (spermatogeneze)



Samčí reprodukční systém

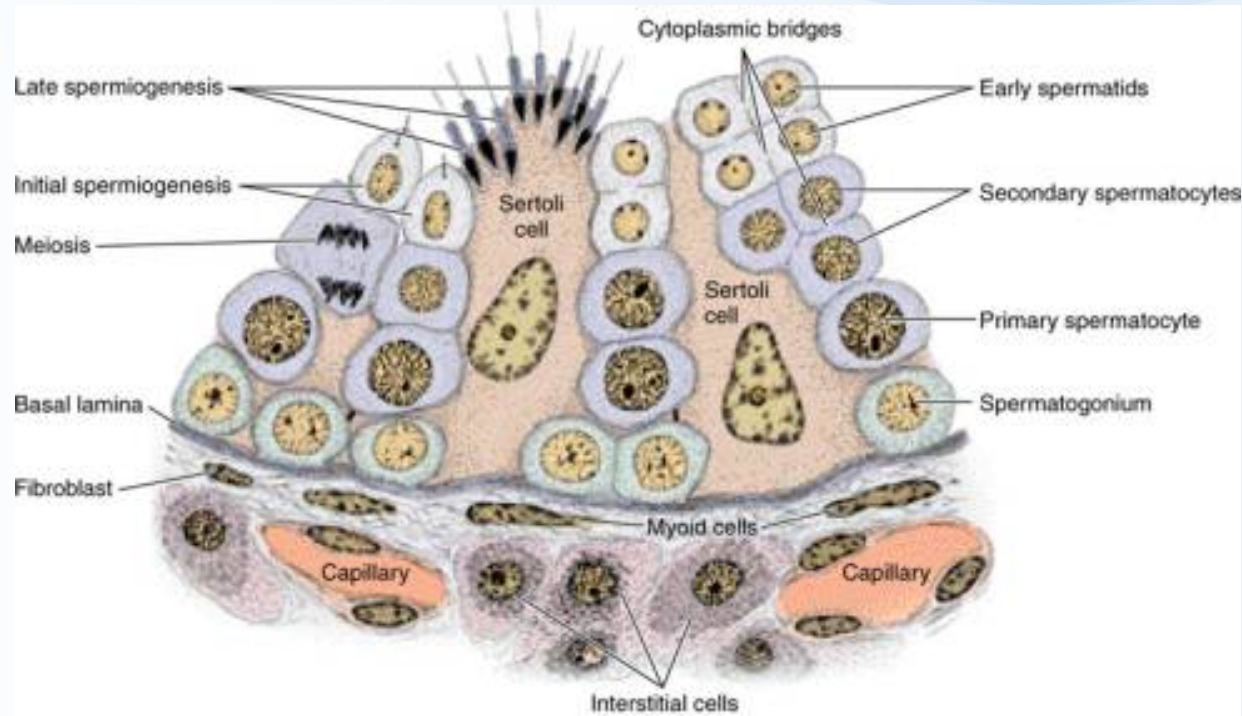
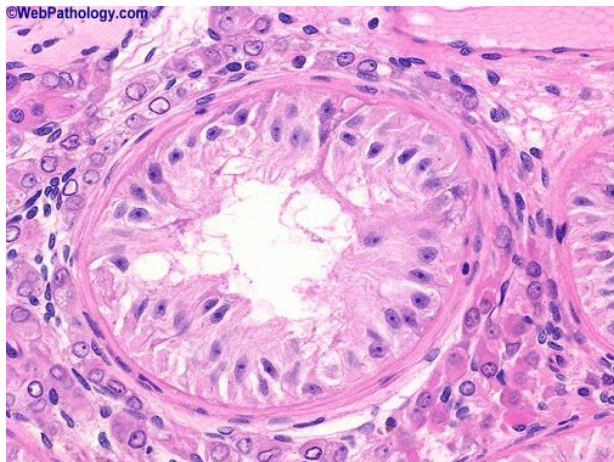
- **Sertoliho buňky**

- Mikroprostředí pro spermatogenezi
- Testikulární analogie hematocefalické bariéry

- **Leydigovy buňky**

- Produkce testosteronu

- **Spermatogonie**



Samčí reprodukční systém

- **Hlavní funkce androgenů**

- *Kontrola spermatogeneze a funkce přídatných orgánů*
- *Maskulinizace, vliv na chování*
- *Vývoj a diferenciaci gonád*
 - Inhibice rozvoje Muellerovy chodby (samičí)
 - Vývoj Wolffovy trubice (samčí)

- Dibromochloropropan
 - Lék proti parazitům
 - Degenerace semenného kanálku
 - Toxické pro Sertoliho buňky → sterilita
- 2-ethoxyethanol
 - Rozpouštědlo
 - Atrofie varlat, snížení motility spermií
 - Toxické pro Sertoliho buňky a/nebo spermatocyty
- Diethylhexylftalát (DEHP)
 - Plastifikátor (změkčovadlo)
 - Vývojová toxicita, toxické pro spermatogonie
- EtOH- Leydigovy buňky



Samičí reprodukční systém

- **Vaječníky**

- **Produkce hormonů**
(estradiol, progesteron)

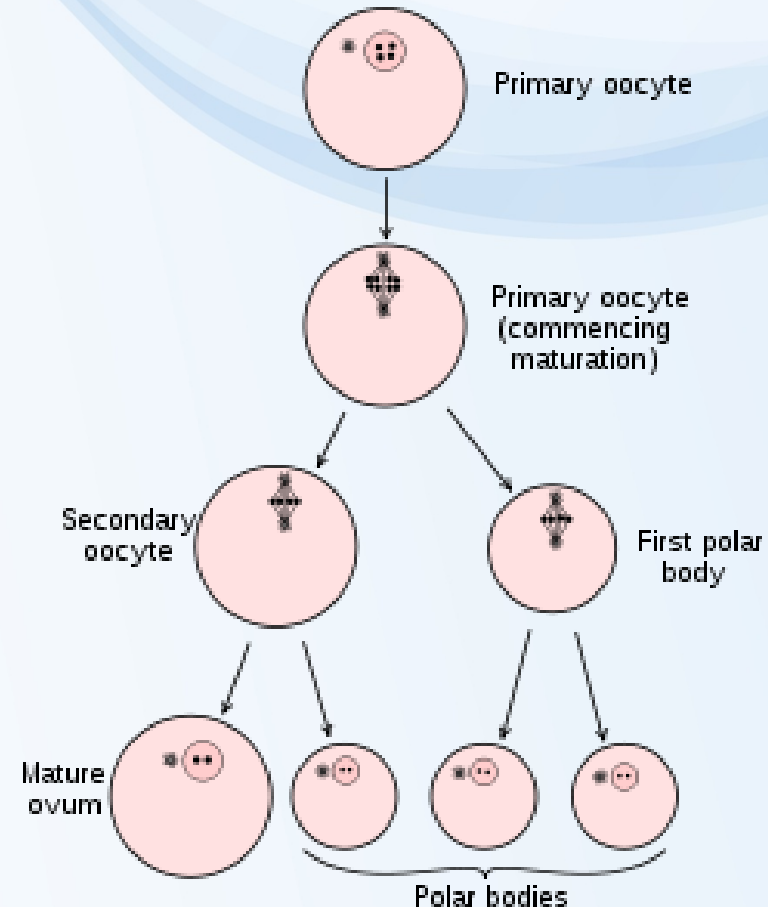
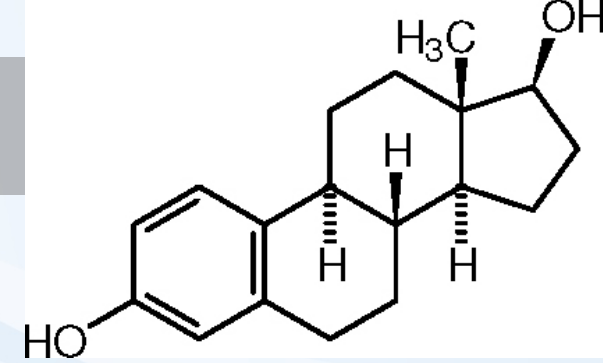
- **Produkce vajíček**
(oogeneze)

- **Ovariální cyklus**

- Měsíčně (primáti)
- Polyestrus (hlodavci)
- Sezónní polyestrus (kočky)
- Monoestrus (psi)

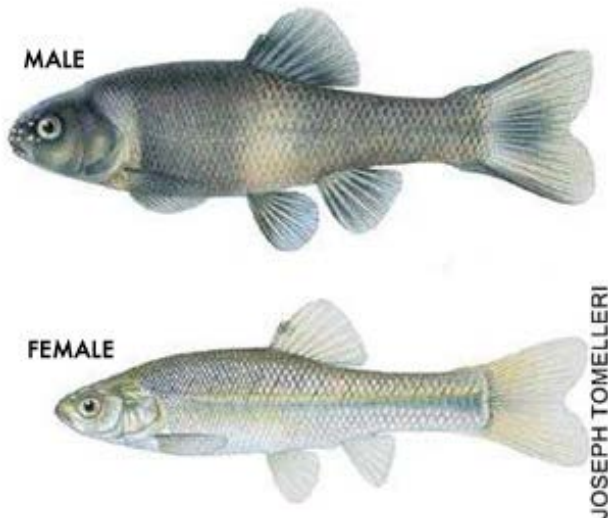
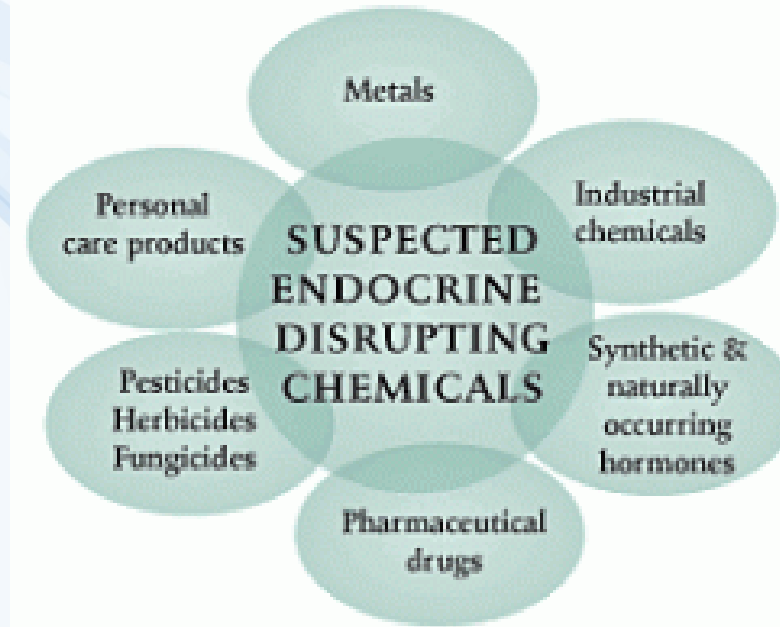
- **Příklady toxikantů:**

- EtOH, těžké kovy, ftaláty,



Endokrinní disrupce

- Porucha hormonálního řízení organismu vyvolaná **vnějšími** vlivy
- Velmi citlivý mechanismus minimální množství látky → dramatický efekt



Případová studie:

- 7-letý experiment v jezeře v Kanadě
- dávkování **5-6ng/L** 17 α -ethinyl-estradiolu → kolaps populace ryb (feminizace samců)
- po skončení experimentu se populace obnovila

Endokrinní disrupce

1. Vliv na produkci hormonů–

- o,p'-DDD narušení syntézy glukokortikoidů, ftaláty- narušení syntézy testosteronu

2. Vliv na transport-

- PCB – vytěsnění tyroxinu z transtyreтину v krvi → kompenzační vzestup tyreotropinu → hyperplazie štítné žlázy (u hlodavců)

3. Interakce s receptory

- **Aktivace** (synt. Estrogeny: 17 α -ethinyl-estradiol; DES; DDT – feminizace ryb, demaskulinizace aligátorů,)
- **Inhibice** (antiestrogen tributylcín → imposex u měkkýšů)

4. Ovlivnění hladiny receptorů

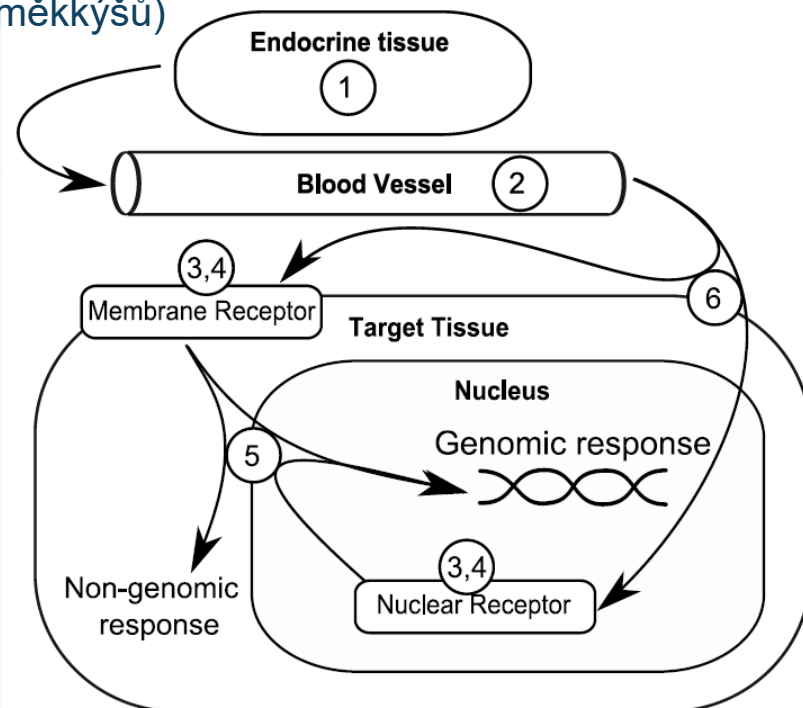
- DES, bisfenol-A → exprese ER u samců

5. Ovlivnění signální dráhy receptoru

- TCDD- působí nepřímo jako antiestrogen prostřednictvím AhR

6. Vliv na metabolizaci hormonu

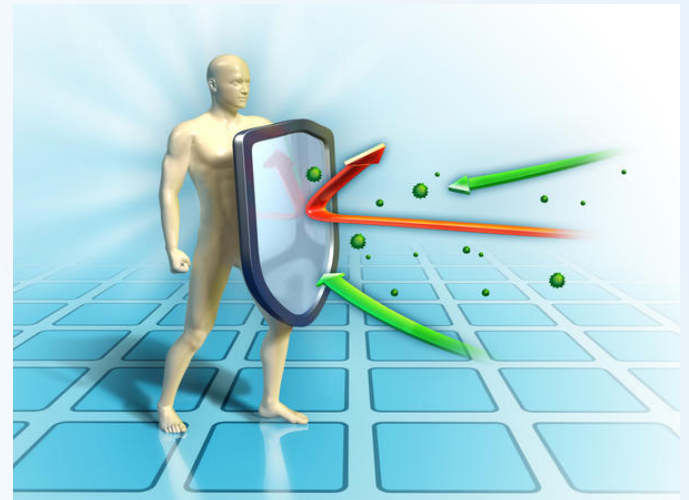
- bisfenol-A → snížená degradace estradiolu



- narušení struktury nebo funkce imunitního systému cizorodou látkou

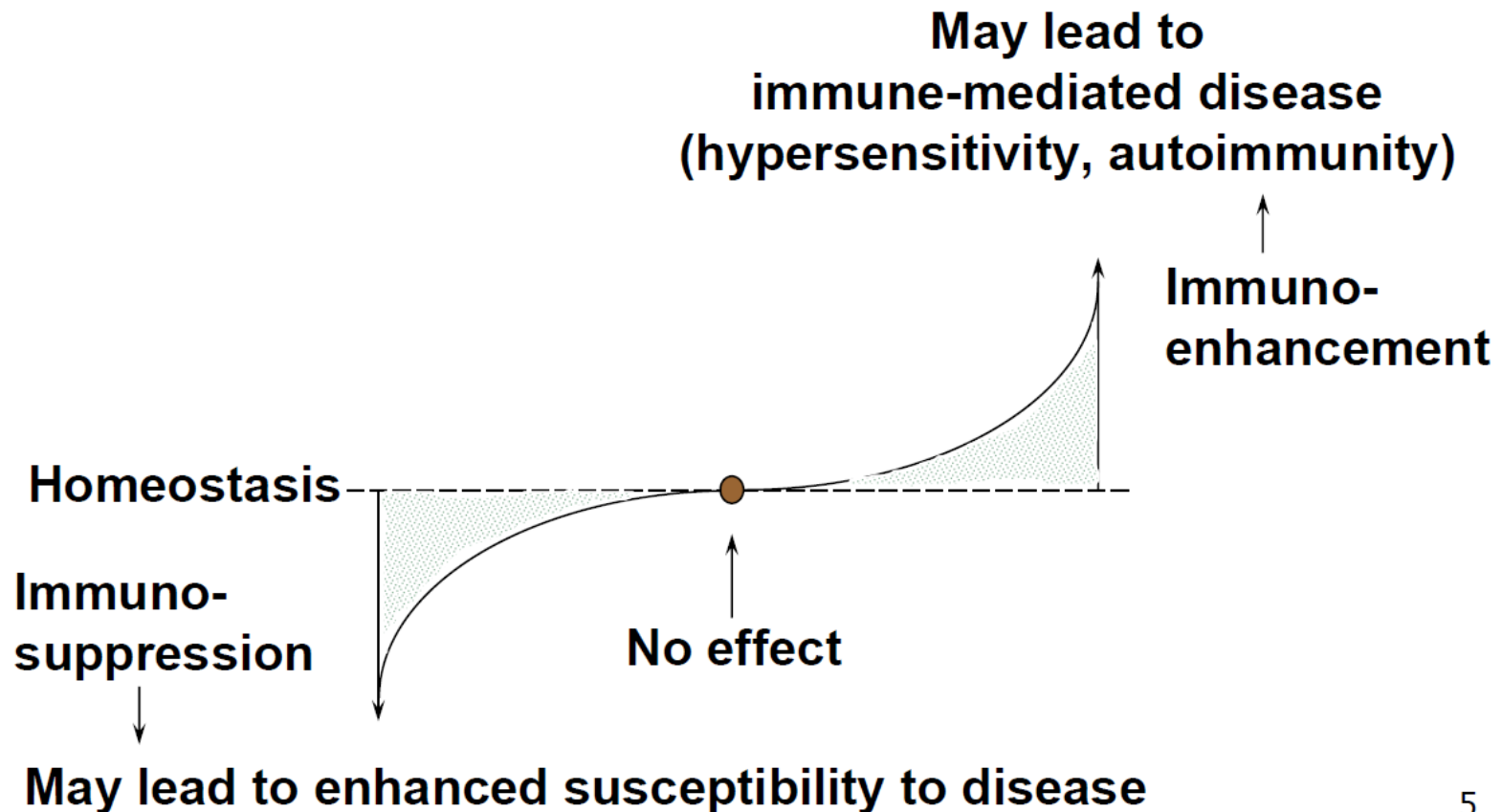
Imunita

- ochrana těla před infekcemi
- schopnost rozlišení vlastní vs cizí

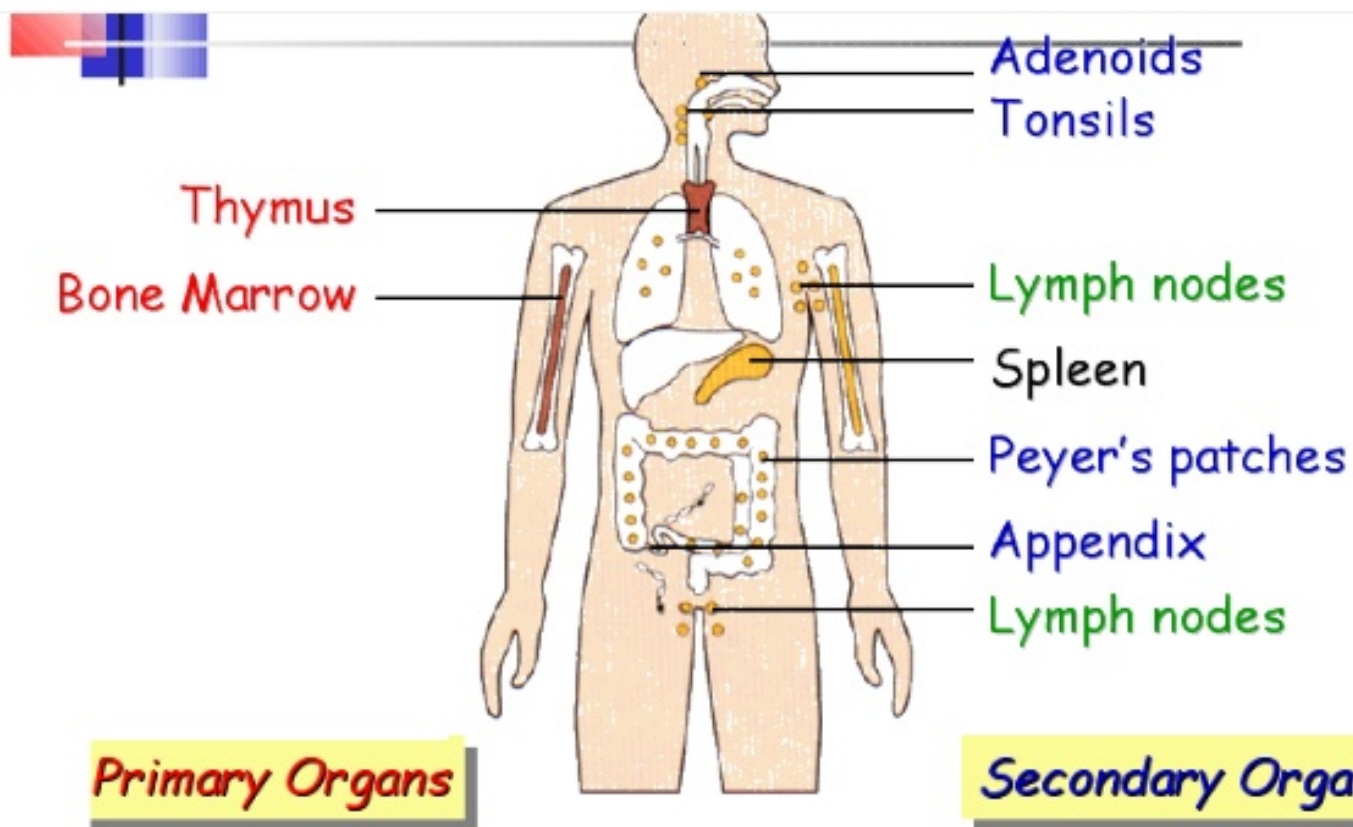


Imunotoxicita

- Stimulace – přehnaná reakce na nevýznamný podnět –alergie, autoimunitní reakce
- Imunosuprese – náchylnost vůči infekcím



Organ of Immune System

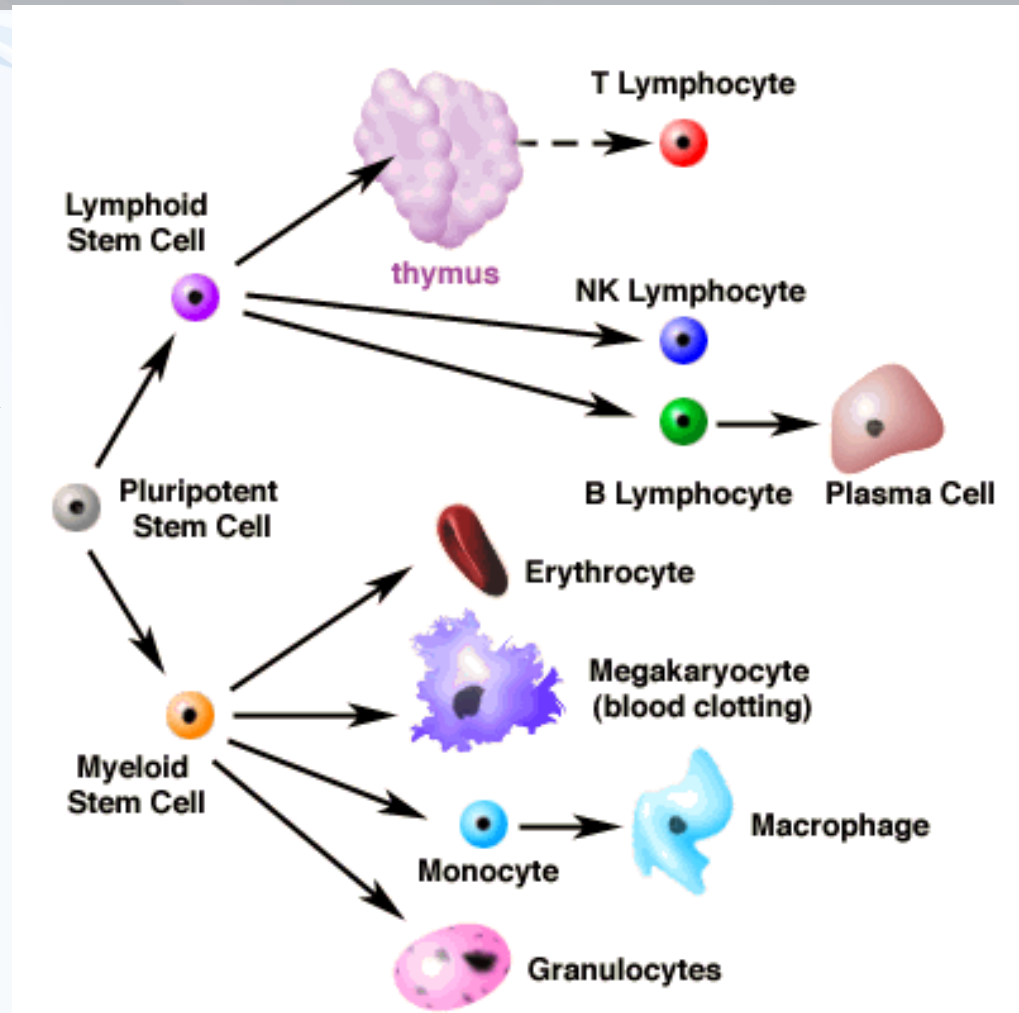


Term	Definition
Antigen	Molecules (proteins or carbohydrates) that evoke specific immune responses; usually foreign to the host.
Antibody	Soluble proteins known as immunoglobulins; these molecules circulate freely and react specifically with invoking antigen; subclasses: IgM, IgG, IgE, IgD, and IgA.
CD + a number (cluster of differentiation)	Designates a particular cell surface molecule.
Complement	Series of nonimmunoglobulin plasma proteins sequentially activated by antigen–antibody complexes. They damage target cell membranes and are active in host defense.
Cytokines	Soluble substances (lymphokines and interleukins) that are secreted by cells and have a variety of effects on other cells.
Hapten	Molecule that that can react specifically with an antibody, but is too small to elicit an antibody response unless coupled to a protein.
Hypersensitivity	Excessive humoral or cellular response to an antigen leading to tissue damage.
Immunotoxicity	Undesired effects resulting from interactions of xenobiotics with the immune system.
Major histocompatibility complex (MHC) class I and class II molecules	Cell-surface molecules critical to antigen presentation.
Toll-like receptors (TLR)	Pattern recognition receptors; recognize features common to many pathogens; have important role in activation of the innate and adaptive immune responses.

Vlastnosti

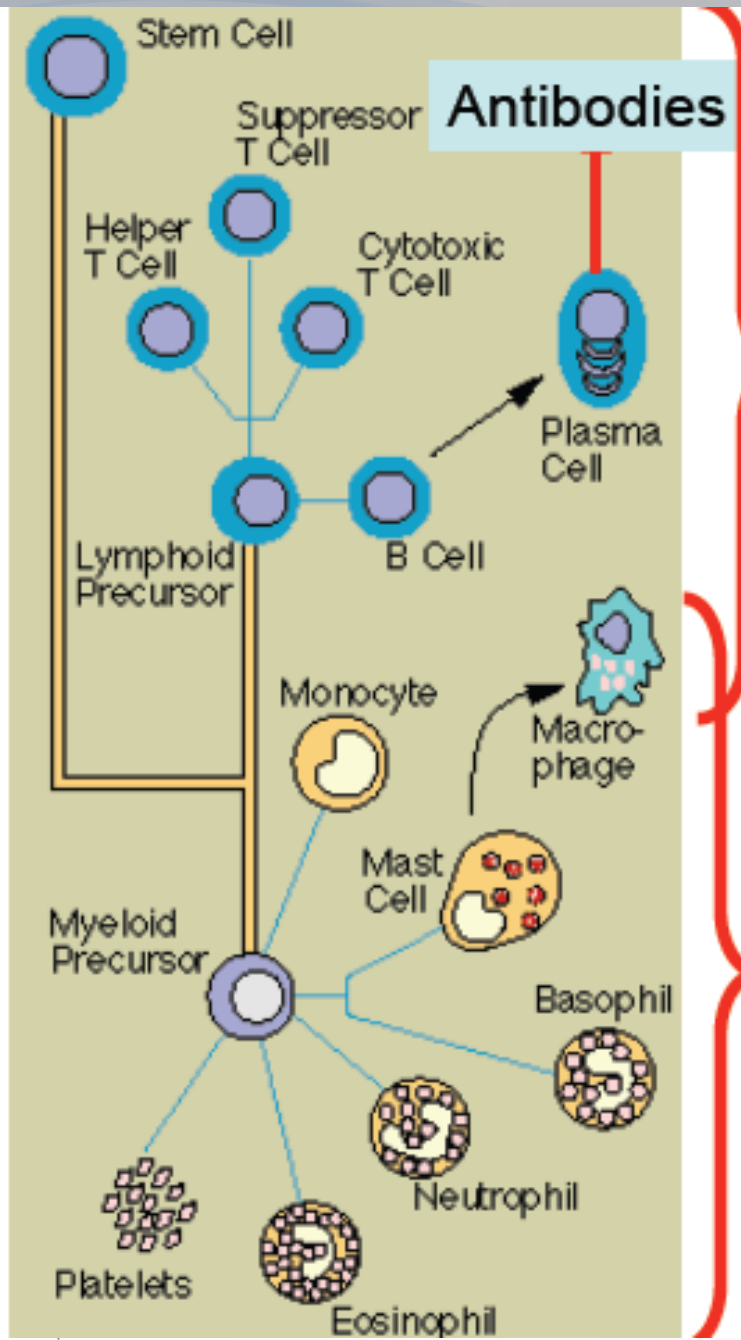
1. specifita
2. paměť
3. rozlišení „vlastní-cizí“

Cytokiny-molekulární mediátory imunitní odpovědi (interleukiny, interferony, tumor nekrotizující faktory,...)



- ***Nespecifická (vrozená) imunita:***
první obranná linie organismu, bez paměti
 - buněčné součásti:
natural killer cells, polymorfonukleáry, makrofágy
 - rozpustné faktory:
komplement, proteiny akutní fáze
- ***Adaptivní (získaná) imunita:***
aktivovaná specifickými antigeny, má **paměť'**
 - buněčné součásti:
antigen-prezentující buňky, B lymfocyty, T lymfocyty
 - humorální imunita
 - protilátky, MHC, TCR,...





**Specific (Adaptive) Immunity
(Cell & Humoral-Mediated)**

**Summary Diagram of
Immune Cell
Differentiation &
Proliferation**

**Nonspecific Immunity
(Phagocytosis & Inflammation)**

Imunotoxicita

➤ **Imunosuprese**

- tabákový kouř: snížená fagocytace makrofágů, snížená aktivita B lymfocytů
- cyklosporin A- použití při transplantacích- inhibice T-lymfocytů
- benzen, těžké kovy, PCB, PAH, TCDD, UV záření

➤ **Autoimunita**

- PCBs, zlaté soli, penicilin, rifampicin, ibuprofen

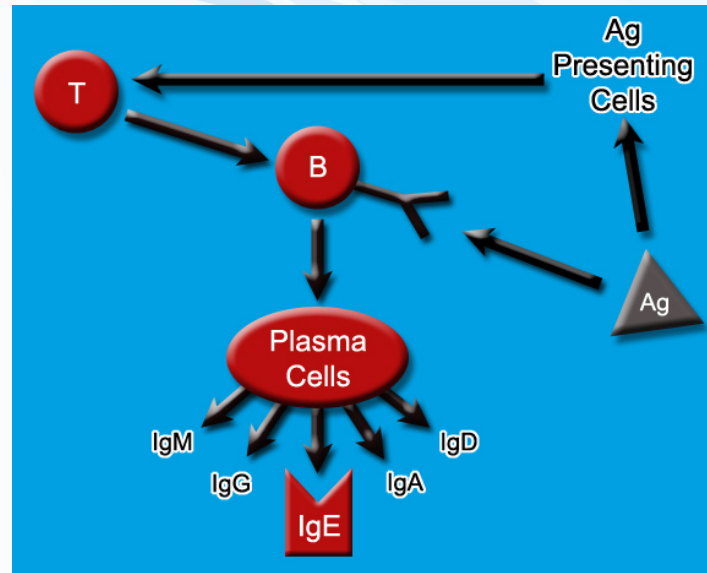
➤ **Přecitlivělost**

1. typu: (alergie)- IgE, histamin
 - anafylaktický šok, kopřivka- pyl, arašídy, penicilin, včelí jed
2. typu: zprostředkovaná protilátkami (IgG)- poškození tkáně **autoimunitními protilátkami**,
 - Hg – glomerulární nefropatie,
3. typu: zprostředkovaná imunokomplexy- poškození vyvolané makrofágy odstraňujícími usazeniny imunokomplexů –
 - chlorothiazid-lupénka
4. typu: zprostředkovaná buňkami (T-lymfocyty)
 - penicilin, pesticidy, Ni, Cr, kosmetika



Přecitlivělost 1. typu (okamžitá, atopická)

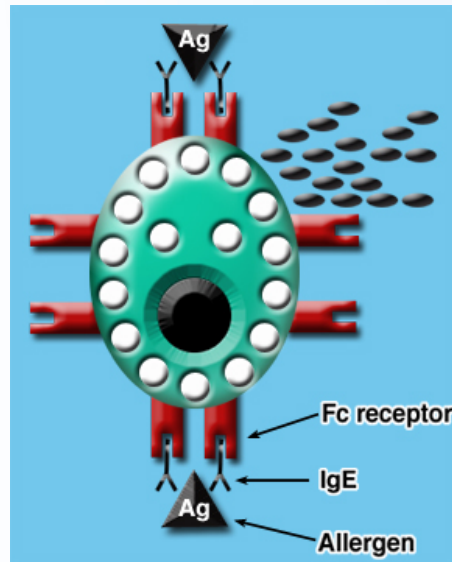
Senzitizace



příklad:
včelí bodnutí

Odpověď

**degranulace
mastocytů**



Mediátory (např. histamin)



stažení dýchacích cest



Přecitlivělost 2. typu (cytotoxická; IgG)

Senzitizace

Antigen → protilátka (Ab)

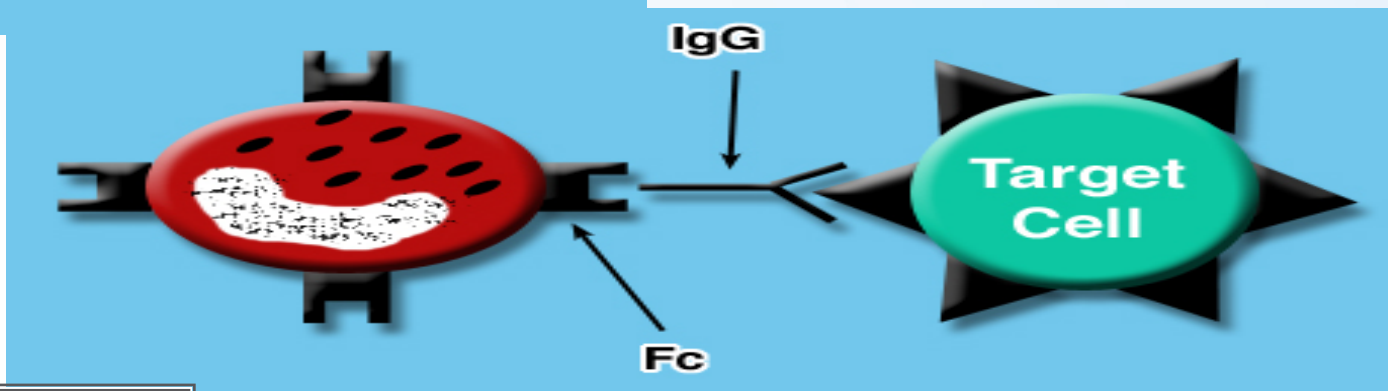
Odpověď

Antigen → povrch buňky

Ab → vazba na antigen



Lyze buňky



příklad:

Hg – glomerulární nefropatie

Přecitlivělost 3. typu (zprostředkovaná imunokomplexy)

Senzitizace

Ag → Ab

Odpověď:

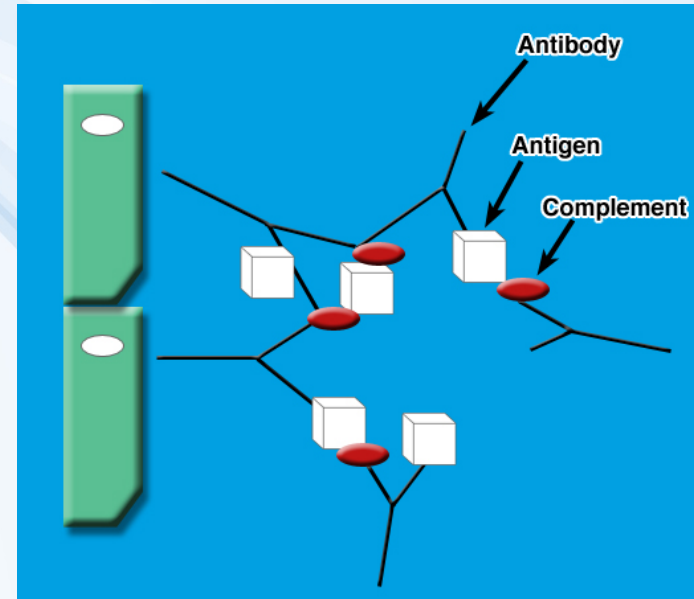
hromadění imunokomplexů v tkáních



aktivace makrofágů a komplementu



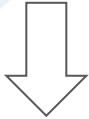
poškození tkání zánětem (infiltrace bílými krvinkami)



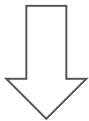
Přecitlivělost 4. typu (zprostředkovaná buňkami)

Senzitizace

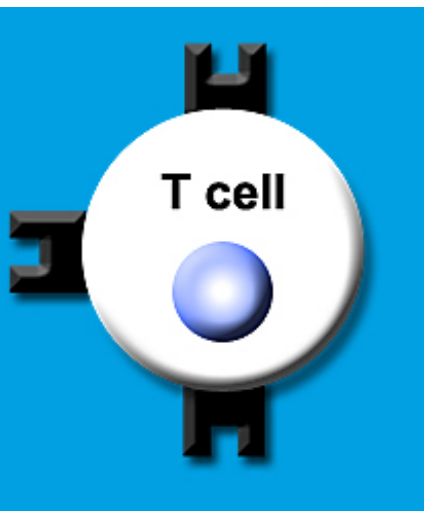
Antigen



Ag prezentující b.



klonální expanze



příklad: kontaktní
alergie
penicilin, pesticidy, Ni,
Cr, kosmetika

Odpověď

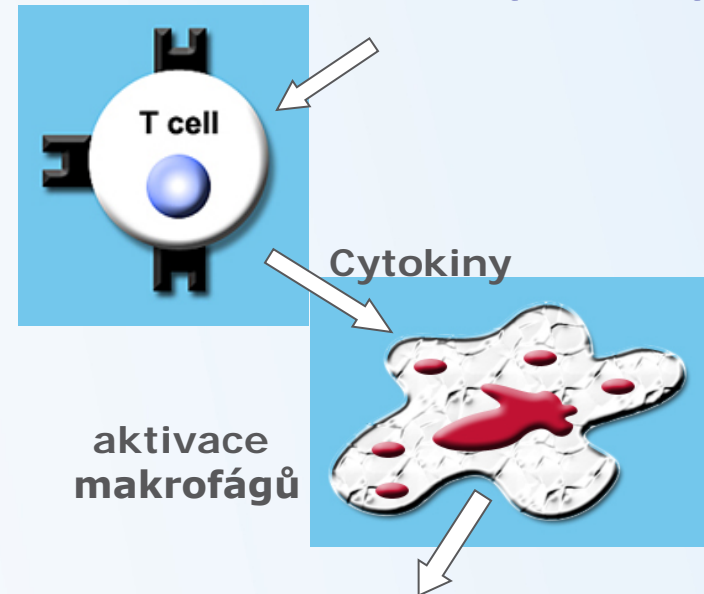
Antigen



Ag prezentující b.



aktiv. T lymfocyt



Záněť

Přecitlivělost 4. typu (zprostředkovaná buňkami)

