

Inovace studia molekulární a buněčné biologie reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání

ZTOX / Základy Toxikologie

ce do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání

Orgánová toxicita I.

Hemato- a Hepatotoxicita

Radim Vrzal

ce do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání

Seznámení se škodlivinami ovlivňující krev a játra

Oxid uhelnatý, Ethanol, Acetaminofen

ce do rozvoje vzdělávání

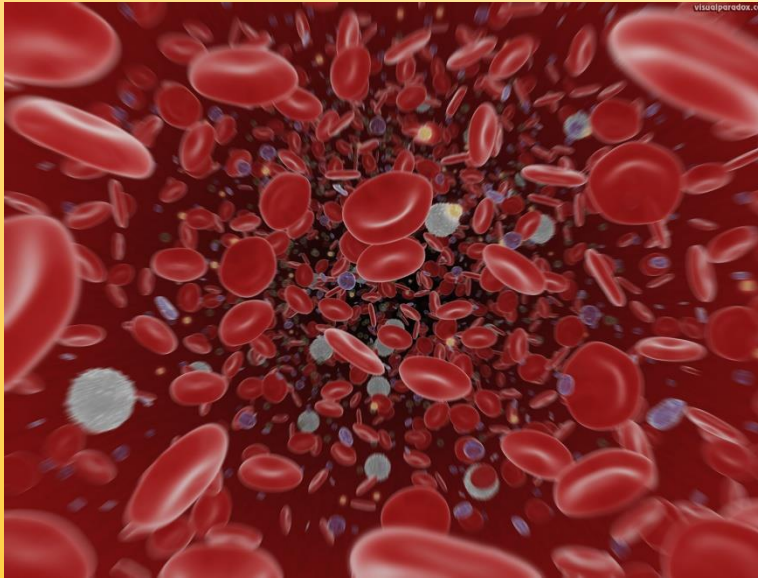


MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a
státním rozpočtem České republiky.*

Hematotoxicita

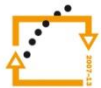


- Studium nepříznivých účinků na krev a krvetvorné tkáně
- Krev zajišťuje
 - přenos dýchacích plynů
 - produkci Erytrocytů, Trombocytů, Leukocytů
- Historie
 - Středozevní moře – favismus
 - Studniční voda s nitráty – methemoglobinemie

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

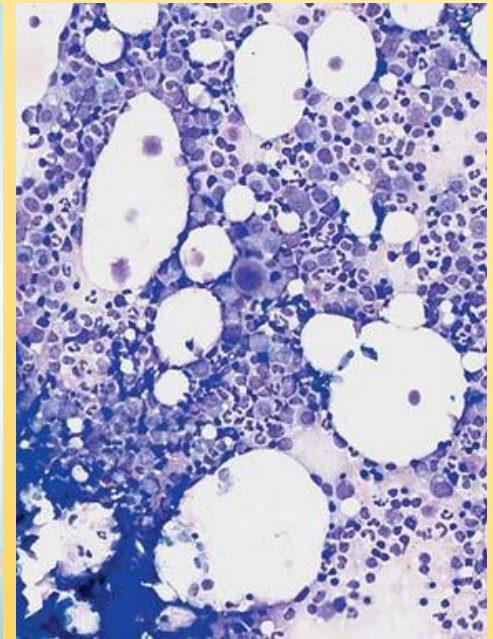
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita II.

Hematopoesa

Kostní dřeň - Gelovitá tkáň - dutina kosti

- v dospělosti – lebka, obratle, rameno, pánevní a hrudní kost
- stroma (fibroblasty, makrofágy, ..)
- extracelulární matrix (kolagen, hyaluronát,..)



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



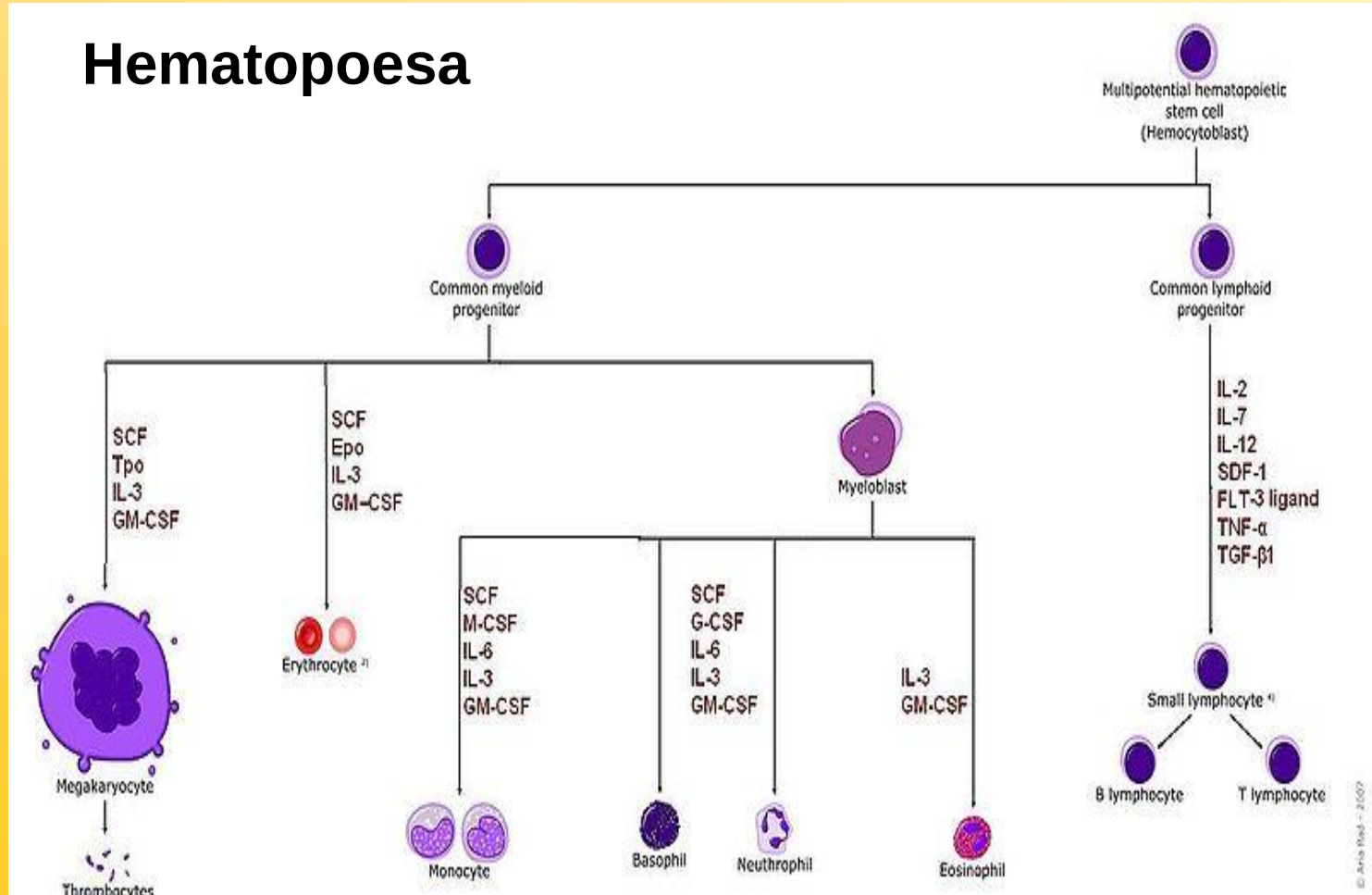
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

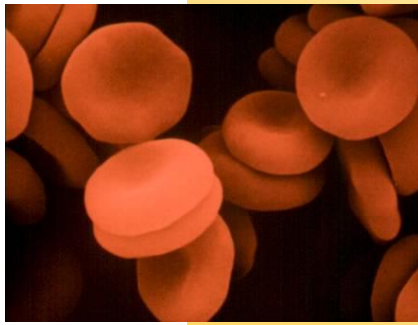
Hematotoxicita II.

Hematopoesa



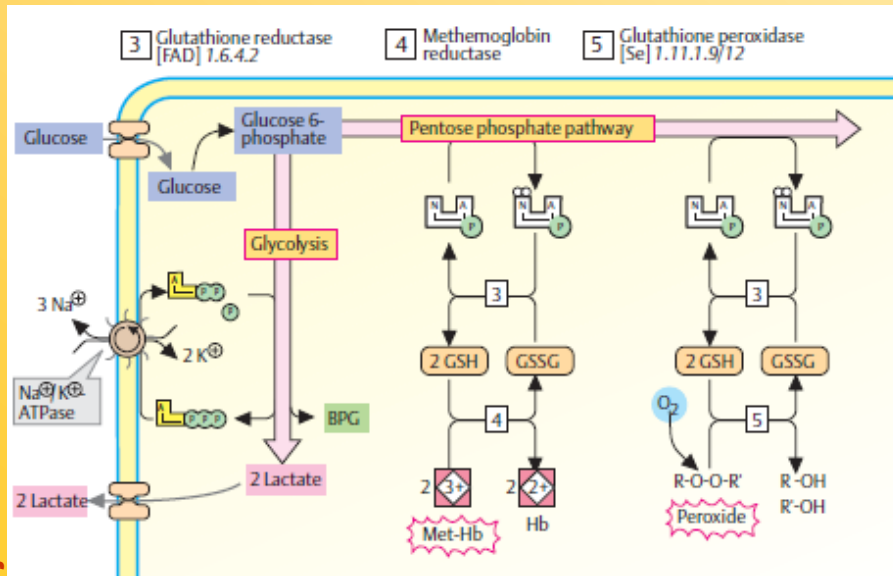
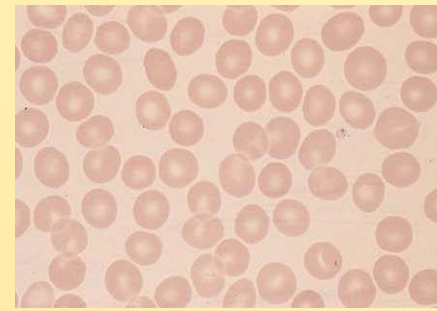
- Stimulace hematopoetiny – Erythropoetin, Thrombopoetin, cytokiny a granulocytární kolonie stimulující faktor

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

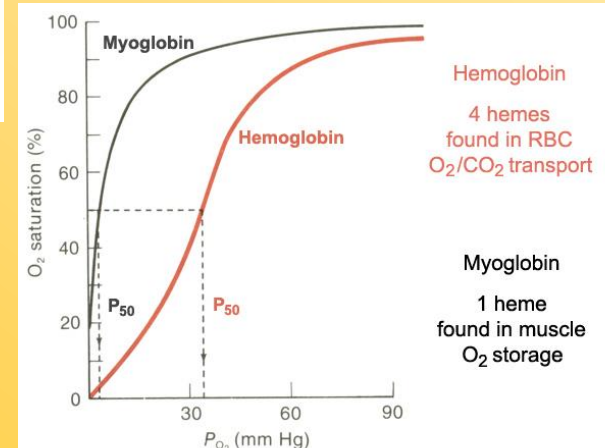


Hematotoxicita II.

Erythrocyty - bezorganelová buňka,
život cca 120 dní
- transport dýchacích plynů



Hemoglobin (HbA) – $\alpha_2\beta_2$
- každý řetězec = porfyrin s Fe^{2+} vážící kyslík
- pozitivní kooperativita
- Vazba ovlivněna pH, teplota, 2,3-BPG

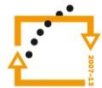


- $\text{CO}_2 + \text{Hb} = \text{karbaminohemoglobin}$
- $\text{CO} + \text{Hb} = \text{karboxyhemoglobin}$
- $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ v Hb = methemoglobin

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



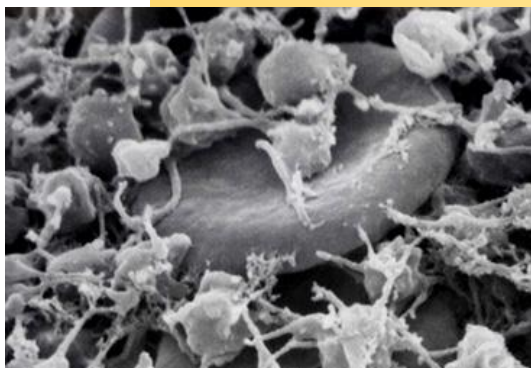
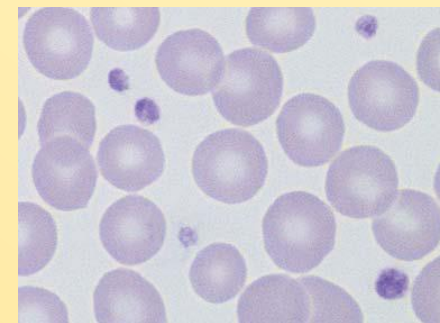
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita III.

Thrombocyty - bezjaderné, život 9-12 dní
- ochrana před ztrátou krve

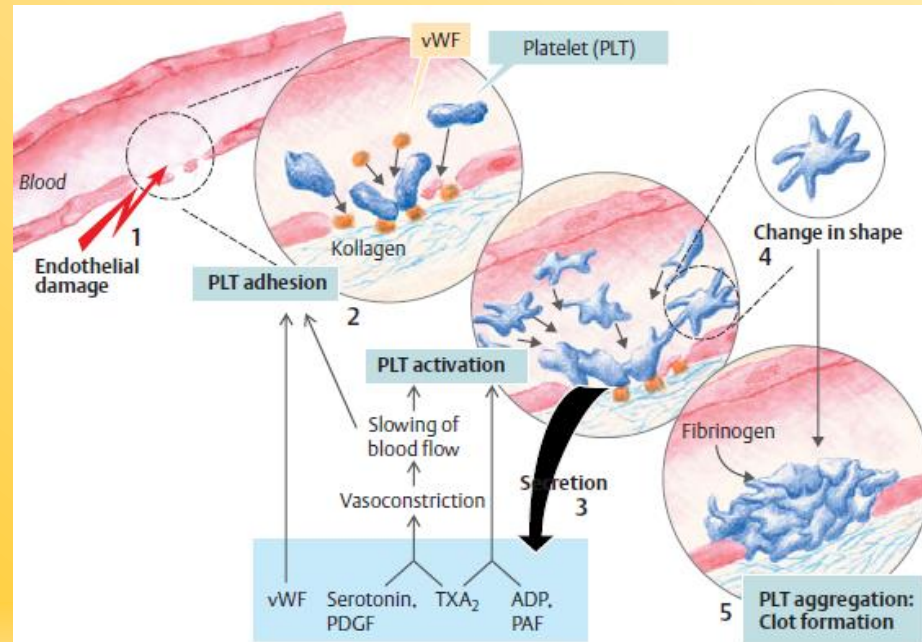


- granula obsahují některé faktory srážlivosti (fibrinogen, faktor V, von Willebrandův faktor)

Investice do rozvoje vzdělávání

- **Vitamin K** nutný pro tvorbu Glu residuí některých proteinů srážlivosti vázajících Ca^{2+} v membráně thrombocytů

- TXA_2 tvořen cyklooxygenasou (inhibice acylpyrinem)



Hematotoxicita IV.

Leukocyty

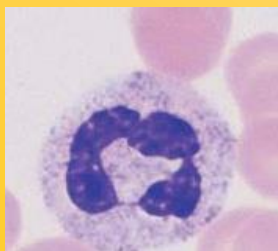
Neutrofily – 50-70% cirkulujících leukocytů, fagocytosa, 7-8h v krvi, 4-5 dní v tkáních, tvorba ROS a RNS

Eosinofily – fagocytace komplexů alergen-protilátka

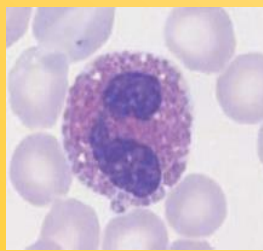
Basofily – granula s obsahem heparinu a histaminu, uplatnění při alergických reakcích

Monocyty (Makrofágy) – fagocytosa, ničení nox

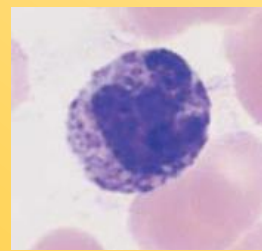
Lymfocyty (B- a T-) – vývoj v dřeni (B) či brzlíku (T), tvorba protilátek (B), pomoc při imunitních reakcích a cytotoxicita (T)



Neutrofil



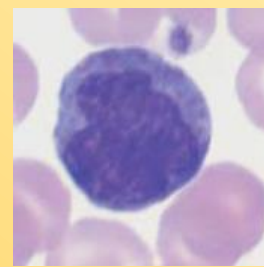
Eosinofil



Basofil



Lymfocyt



Monocyt

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita V. - Erytrocyty

Typy toxických nox majících vliv na Erytrocyty

- **kompetitivní inhibice** vazby kyslíku na Hb (CO, CN⁻, H₂S – vazba na Fe)
- **chemicky indukovaná anemie** se sníženým množstvím erytrocytů
 - oxidace Hb – tvorba Fe³⁺
 - modifikace proteinů membrány – aktivace imunitního systému



Hypoxie (Anoxie) - euforie až ztráta vědomí

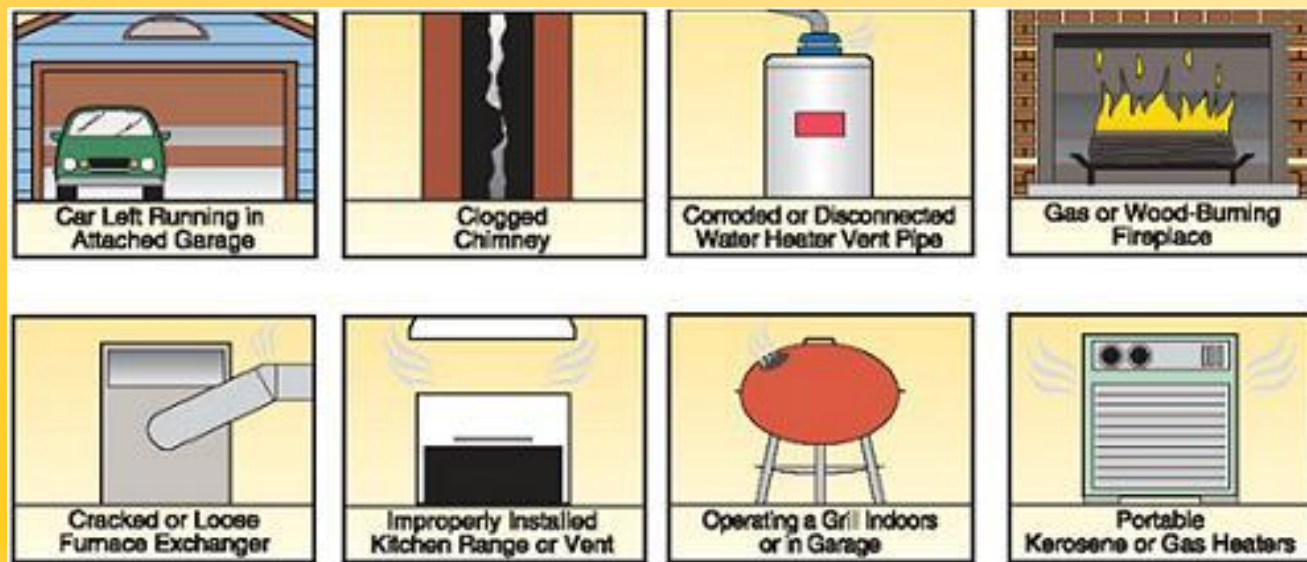


Hematotoxicita VI. - Erytrocyty

Otrava CO



- mírné problémy až hypoxie, kardiovaskulární a neurologické účinky (ztráta paměti)
- vazba **snižuje** množství vazebných míst pro kyslík a **zvyšuje** afinitu k již navázanému kyslíku (Haldanův efekt)
- 0,1% CO ve vzduchu = 50% karboxyhemoglobinu
- ve větrané místnosti je doba eliminace karboxyhemoglobinu cca 4-5h



Investice do rozvoje vzdělávání

Otrava CO

Methylenchlorid (Dichlormethan) - na odstraňování barev z nábytku - metabolizován P450



Léčba

- hyperbarická léčba kyslíkem – pO_2 z 0,2 na 2,5 → eliminace zkrácena na 1/10
- Allopurinol – inhibice Xanthin Oxidasy
- N-acetylcysteine – dárce SH
- Insulin – suprese hyperglykemie

Know the Symptoms of CO Poisoning...

Physical symptoms of CO poisoning vary, depending on the amount of CO in the bloodstream. The higher the concentration, the greater the danger.

Mild Exposure

- ▲ Slight headache
- ▲ Nausea
- ▲ Vomiting
- ▲ Fatigue
- ▲ Flu-like symptoms

Medium Exposure

- ▲ Severe headache
- ▲ Drowsiness
- ▲ Confusion
- ▲ Rapid heart rate

Severe Exposure

- ▲ Unconsciousness
- ▲ Convulsions
- ▲ Cardiac/respiratory failure
- ▲ Death

Carboxyhemoglobin (%) Hemoglobin Saturation with Carbon Monoxide	Effect
0.3–0.7	Background concentrations due to endogenous production of carbon monoxide
1–5	Increase in blood flow via compensating mechanisms such as increased heart rate or increased contractility (these concentrations are typically observed in cigarette smokers)
2–9	A reduction in exercise tolerance and an increase in the visual threshold for light awareness
16–20	Headache; abnormal visual responses
20–30	A throbbing headache accompanied by nausea, vomiting, and a decrease in fine-motor movement
30–40	Severe headaches, nausea, vomiting, and weakness
50+	Coma and convulsions
67–70	Lethal if not aggressively treated

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita VII. - Erythrocyty

Otrava kyanidem

- Izolace z Berlínské modři – C.W.Scheele
- Válečný jed



- Zdroje:
 - oheň – spalování bavlny, hedvábí, polyuretan
 - průmysl – těžba Au, Ag, výroba plastů
 - léky – Amygdalin (hořké mandle)
 - protinádorové léčivo



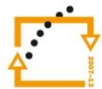
- Nitroprussid sodný (Nipride)
- antihypertenzivum

- respirační jed – vazba na cytochromoxidasu a3 (Fe) – inhibice dýchacího řetězce
- zástava dýchání, arytmie, selhání srdce
- otrava kyanovodíkem či pozřením solí (cca 100mg Na/KCN je smrtelných)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita VIII. - Erythrocyty

Otrava kyanidem - léčba

-80% detoxifikováno transsulfurací na SCN^-

- metabolizace rhodanasou (EC 2.8.1.1)

- protijed - thiosíran sodný



- sloučeniny Co (vznik B_{12}) - Cyanokit

- NaNO_2 – tvorba MetHb

- podpůrná terapie

- hyperbarický kyslík – potenciace účinku

dusitan/thiosíranové terapie

- NaHCO_3 – korekce laktátové acidosis



Hematotoxicita IX. - Erythrocyty

Otrava sulfanem

- inhibice cytochromoxidasy
- expozice u kanalizací, siláží
- adaptace nebezpečná
- po absorpci plícemi metabolizován játry a krví až na sulfát
- Léčba – podobně jako u Kyanidu

Air Concentrations of Hydrogen Sulfide (parts per million)	Effect
0.022	No odor.
0.025–0.13	Noticeable to minimally detectable odor.
0.3	Distinct odor.
0.77	Generally perceptible.
3–6	Quite noticeable, offensive, moderately intense.
20	OSHA acceptable ceiling level.
20–30	Strong intense odor but not intolerable.
150	Olfactory nerve paralysis and mucous membrane irritation.
200	Less intense odor due to eventual sensory fatigue.
250	Prolonged exposure may cause pulmonary edema. Increasing mucous membrane irritation.
500	Dizziness over a few minutes to severe central nervous system impairment and unconsciousness if inhaled for more than a few minutes. Increasing mucous membrane irritation.
700–1000	Unconsciousness may develop rapidly followed by respiratory paralysis and death within minutes. Increasing mucous membrane irritation.
5,000	Imminent death.

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

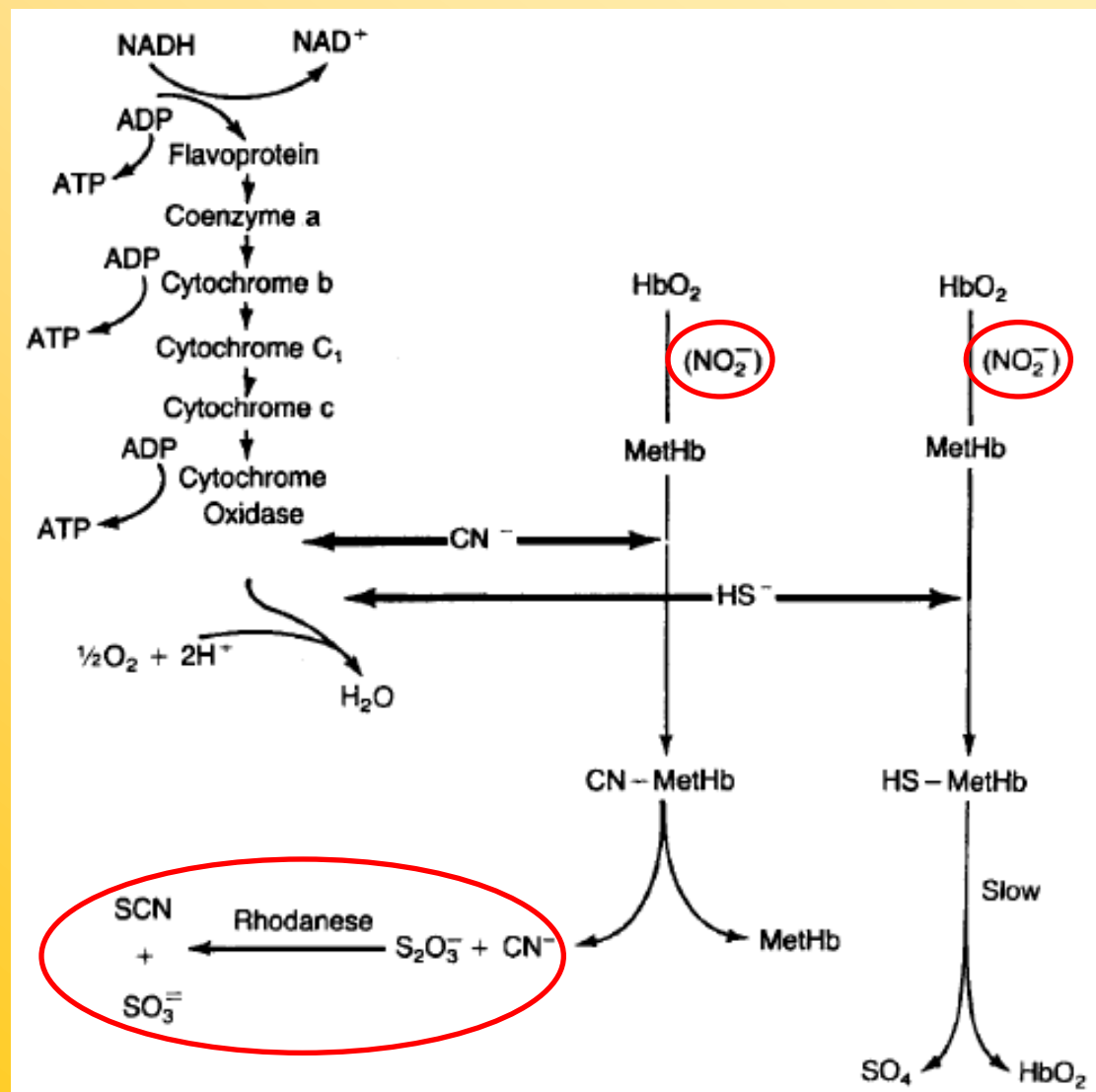


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita X. - Erythrocyty



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

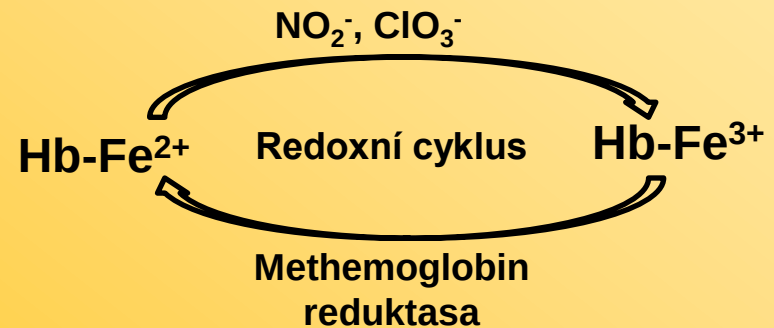
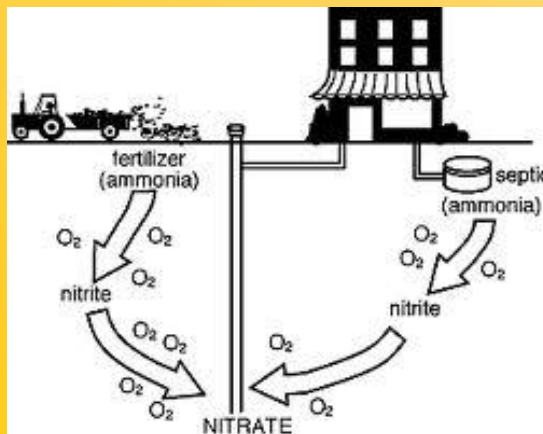
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita XI. - Erythrocyty

Dusičnany/dusitany/chlorečnany

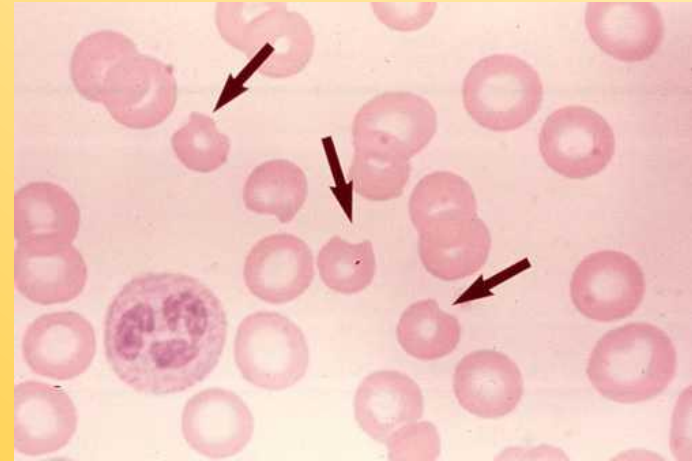
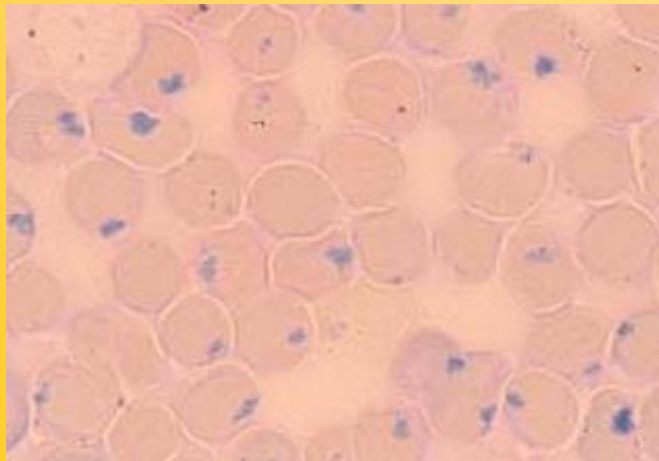
- tvorba methemoglobinu – změna barvy krve na nahnědlou
- od cca 15-20% - symptomy hypoxie, vyšší koncentrace – bolesti hlavy, závratě, nausea
- **protijed** – IV administrace methylenové modři (redukční ekvivalenty)
- NO_2^- , ClO_3^- oxidují přímo, NO_3^- po redukci na NO_2^- bakteriemi ve střevě
- expozice v industriálních oblastech z kontaminované studniční vody

Oxidační konverze Hb na MetHb = redoxní cyklus



Hematotoxicita XII. - Erythrocyty

- Aromatické amino/nitrosloučeniny**- anilin, nitrobenzen
- stavební kameny barviv, farmaceutického průmyslu
 - dapsone, primaquine – léčba lepry, malárie
 - poškození membrány – fagocytace slezinnými makrofágy
 - nitrosloučeniny redukovány na amino ve střevě - iniciace Redoxního cyklu – tvorba ROS – oxidace proteinů – prokřížení – precipitace (Heinzova tělíska), změna morfologie



- **Nebezpečné pro lidi deficientní v glukosa-6-fosfát dehydrogenase**

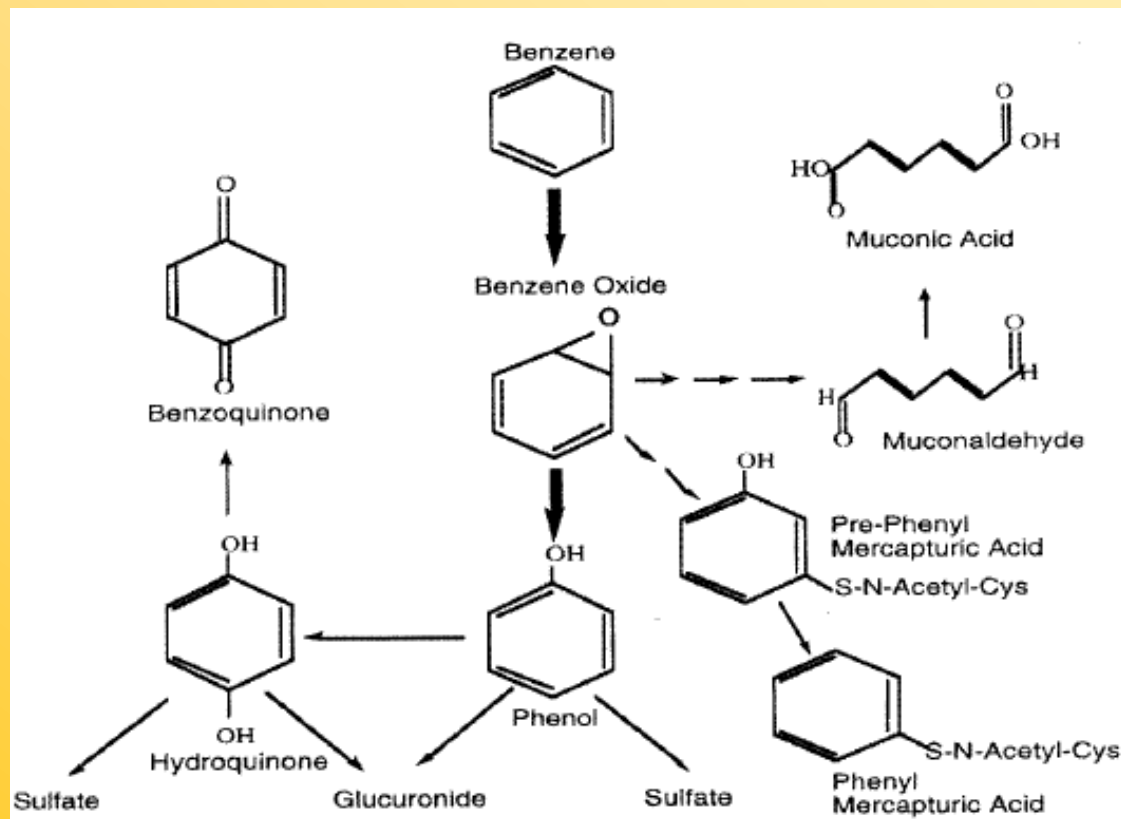
Hematotoxicita XIII.

Suprese kostní dřeně – pancytopenie – všechny elementy produkované dření jsou sníženy

- krvácení, redukce v počtu destiček, anémie (únava), zvýšená citlivost k infekcím

- benzen (příčina akutní myeloidní leukemie) – metabolity jsou příčina – CYP2E1

- methyldopa, kyselina valproová, alkylační činidla (5-fluorouracil, cytoxan), tolbutamid, zlato, allopurinol, chloramfenikol



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hematotoxicita XIV.

Otravy

- **Pb** - inhibice syntézy hemu v játrech (basofilní tečkování - akumulace pyrimidinových sloučenin)
- protijed – EDTA, penicillamin, dimercaprol (chelatace)

Early Symptoms of Lead Poisoning

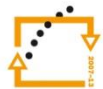


- **warfarin** - inhibice tvorby srážecích faktorů
- protijed – Vitamin K

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hepatotoxicita I.

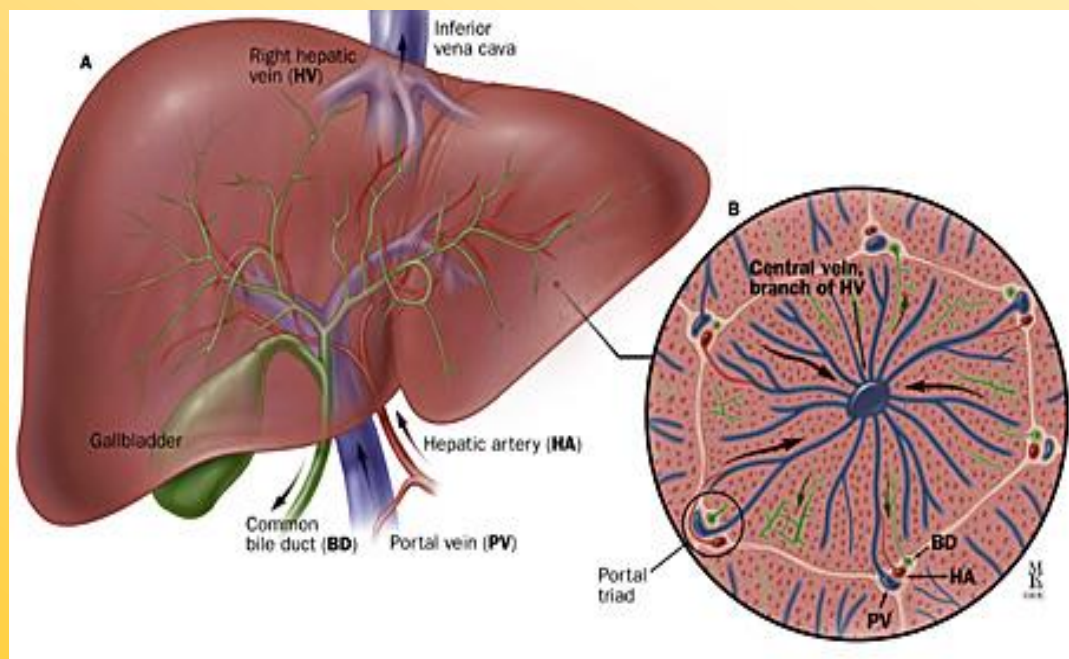
Játra – struktura

- hepatocyty/parenchymální buňky obklopené sinusoidami (krevní cévy)
- Kupferovy buňky – fagocytosa

Krev je dodávána ze 2 zdrojů:

- jaterní arterie (okysličená krev) - HA
- portální žíla (živiny) - PV

- portální žíla – na vstupu do jater se dělí a odtéká do sinusoid – na výstupu hepatické žíly = dolní dutá žíla a vstup do srdce



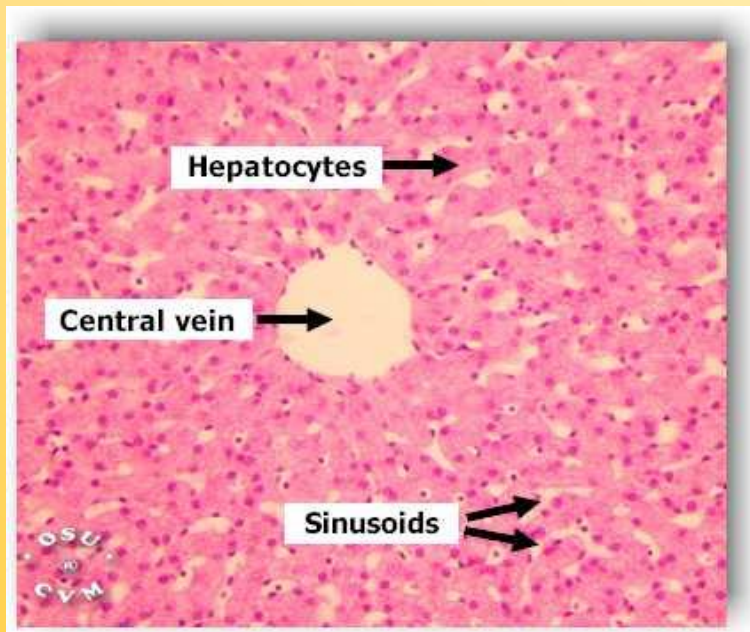
- žlučové kyseliny jsou odnášeny žlučovými kanálky, jež sledují větve portální žíly – vstup do horní části střeva (duodenum)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hepatotoxicita II.

Jaterní lobulus – definováno histologicky – hexagonální oblast kolem centrální žíly

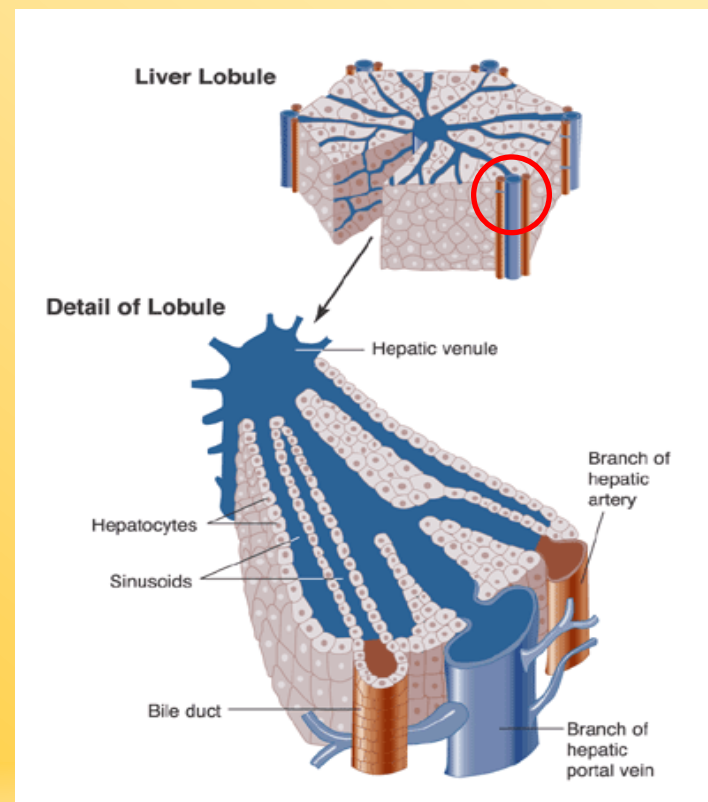
Portální triáda – 6 – žíla, artérie, kanálek



Centrilobulární – oblast blízko centrální žíly

Sinusoidy – „dírkované“ kanály mezi hepatocyty umožňující prostup tekutiny a molekul menších než 259 kDa

- vznik spojením PV + HA
- 70% povrchu hepatocytů je v kontaktu s krví



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

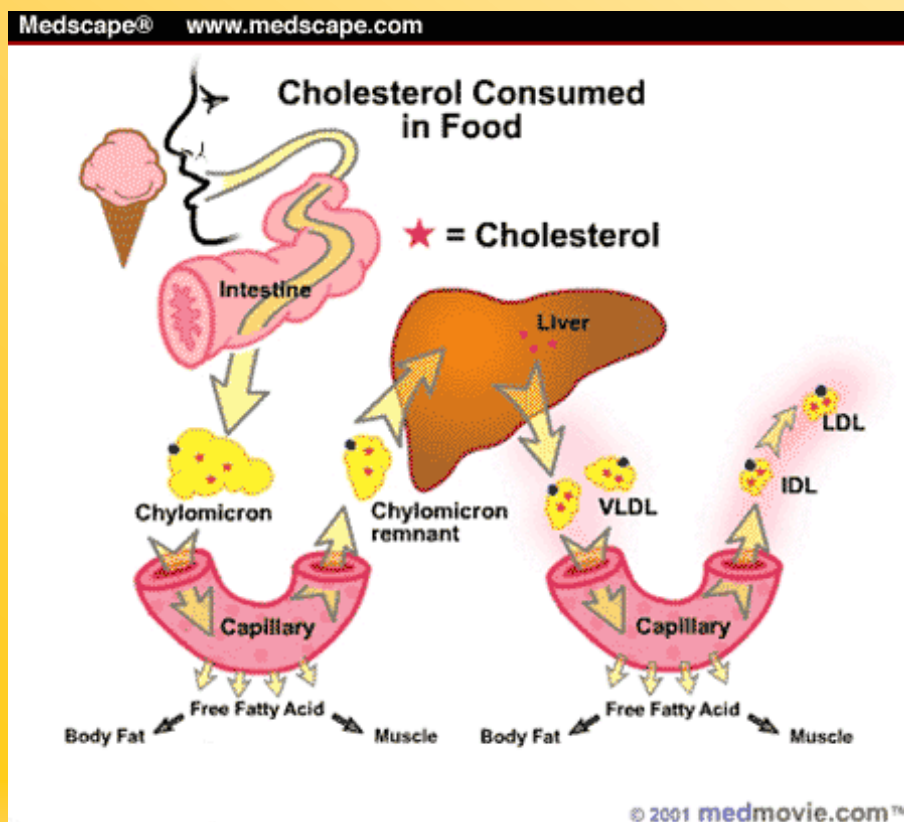
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

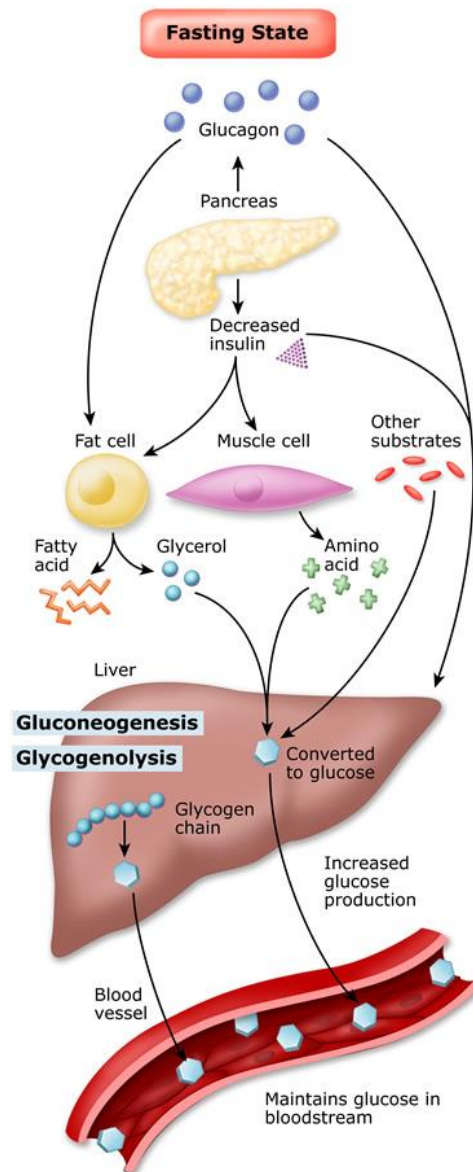
Hepatotoxicita III.

Játra – funkce

- skladování (glykogen, tuky- ADEK)
- syntéza (koagulační faktory, albumin)
- metabolismus (mastné kyseliny na VLDL)
- biotransformace
- exkrece to žluči



Glucose Production by Liver During Fasting Conditions (Gluconeogenesis and Glycogenolysis)



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



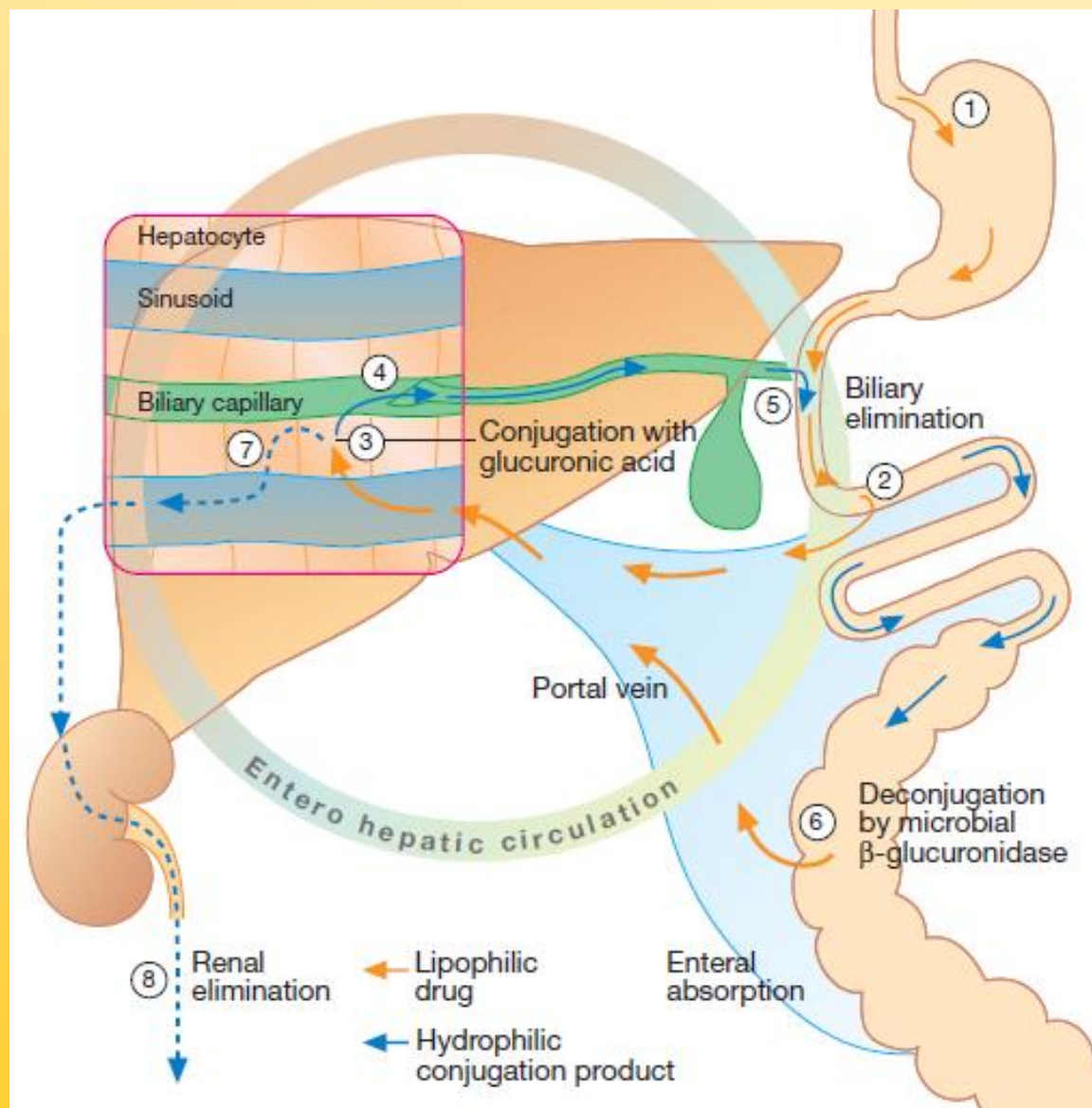
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hepatotoxicita IV. - Enterohepatální cirkulace

Dekonjugace ve
střevě → zvýšení
lipofility a absorpce
portální žílou do
jater → konjugace –
vyloučení do žluči
→ štěpení ve
střevě...cyklus



Aktivní transport
do žluči – ATP-
vazebné kazety
(P-glykoprotein)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hepatotoxicita V.

Cílová tkáň pro chemicky indukovaná poškození

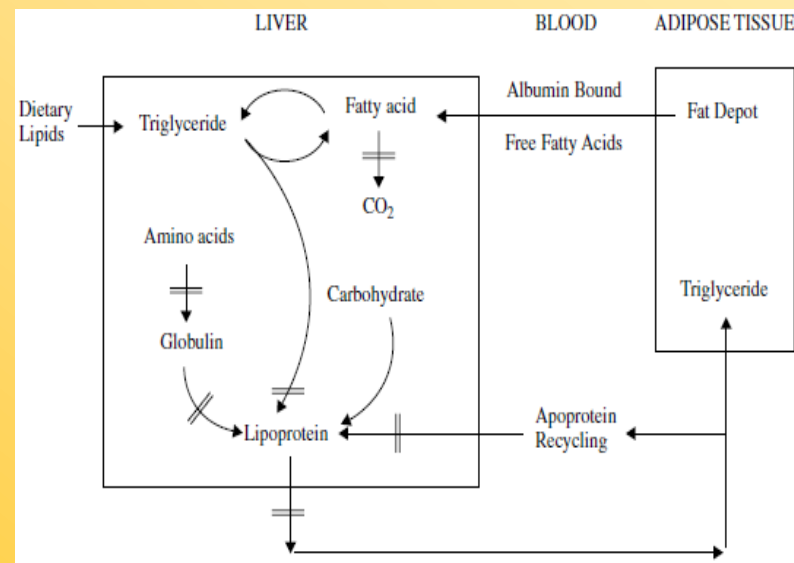
- první orgán perfundovaný xenobiotiky po absorpci v GI
- vysoká koncentrace XMEs
- často poškozena centrilobulární oblast – vysoká koncentrace P450

Typy poškození jater – dle doby působení a koncentrace sloučeniny

Tučná játra – abnormální akumulace tuků v játrech

Místa interference:

- 1) Syntéza proteinové části
- 2) Konjugace TAG s lipoproteiny
- 3) Přenos VLDL přes membránu
- 4) Syntéza fosfolipidů
- 5) Oxidace lipidů v mitochondriích



Hepatotoxicita VI.

Nekróza - degenerativní proces vedoucí k buněčné smrti
- prasknutí membrány, zvětšení ER, akumulace TAG,
nabobtnání mitochondrií

<i>Necrosis and fatty liver</i>		
Carbon tetrachloride	Dimethylnitrosamine	Phosphorous
Chloroform	Cyclohexamide	Beryllium
Trichloroethylene	Tetracycline	Allyl alcohol
Tetrachloroethylene	Acetaminophen	Galactosamine
Bromobenzene	Mitomycin	Azaserine
Thioacetamide	Puromycin	Aflatoxin
Ethionine	Tannic acid	Pyrrolizidine alkaloids

Apoptóza – kontrolovaná forma buněčné smrti
- normální fyziologický proces – indukován anoxií,
oxidačním stresem, radiačním ozářením

Karcinogenese – většinou hepatocelulární karcinom

<i>Carcinogenesis (experimental animals)</i>		
Aflatoxin B1	Dimethylbenzanthracene	Acetylaminofluorene
Pyrrolizidine alkaloids	Dialkyl nitrosamines	Urethane
Cycasin	Polychlorinated biphenyls	
Safrole	Vinyl chloride	

Hepatotoxicita VII.

Cholestáza - zpomalení či zastavení toku žluče

<i>Cholestasis (drug-induced)</i>		
Chlorpromazine	Imipramine	Carbarsone
Promazine	Diazepam	Chlorthiazide
Thioridazine	Methandrolone	Methimazole
Mepazine	Mestranol	Sulfanilamide
Amitriptline	Estradiol	Phenindione

Cirhóza – postupující nemoc charakteristická ukládáním kolagenu v játrech na místo funkční tkáně – většinou chronické poškození (etanol)

Hepatitida – zánět jater a obvykle virálního původu

<i>Hepatitis (drug-induced)</i>		
Iproniazid	Methoxyflurane	Halothane
Isoniazid	Papaverine	Zoxazolamine
Imipramine	Phenyl butazone	Indomethacin
6-Mercaptopurine	Cholchicine	Methyldopa

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

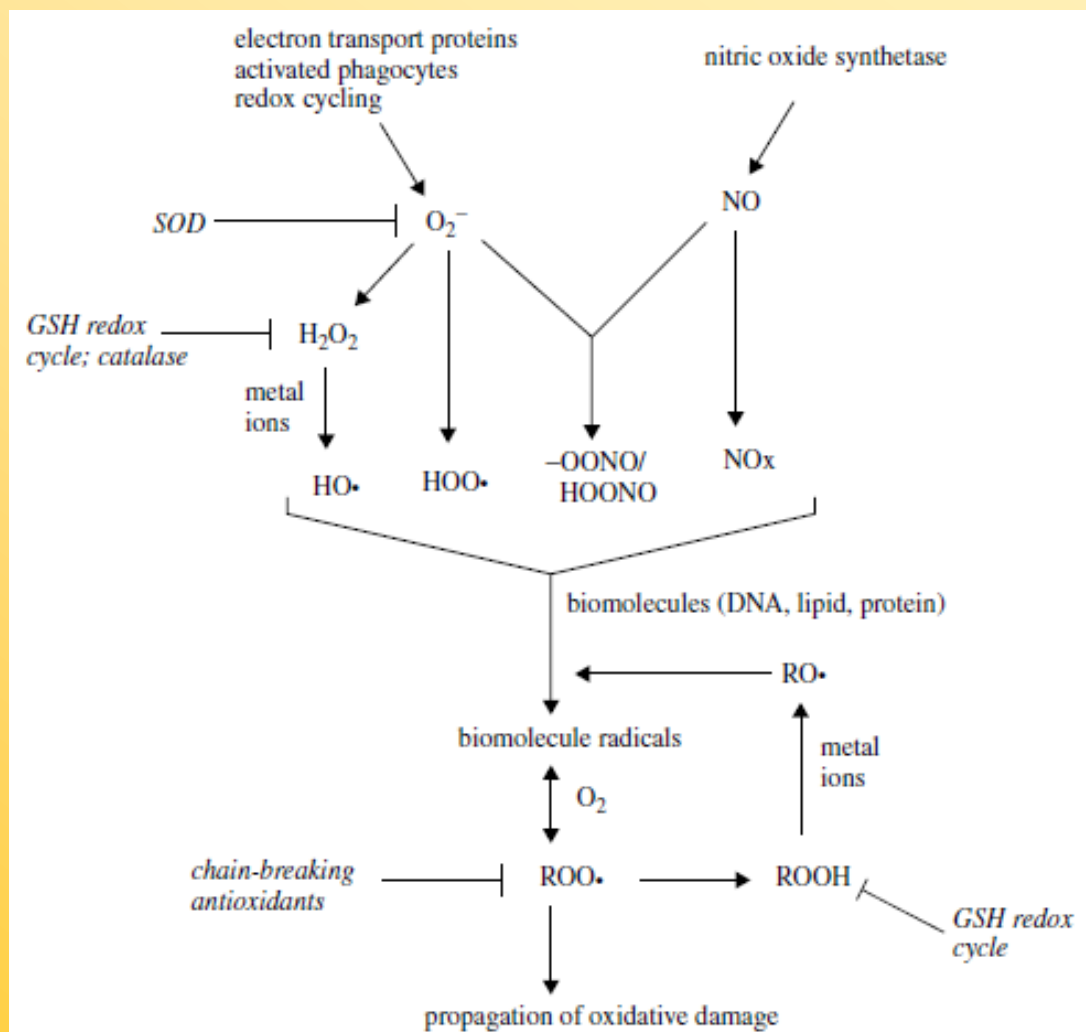
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hepatotoxicita VIII.

Oxidační stres

- nepoměr mezi pro/antioxidačním stavem v buňce s vyšším zastoupením prooxidantů
- interakce s makromolekulami
- tvorba kyslíkových a dusíkových radikálů
- prevence – např. resveratrol



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

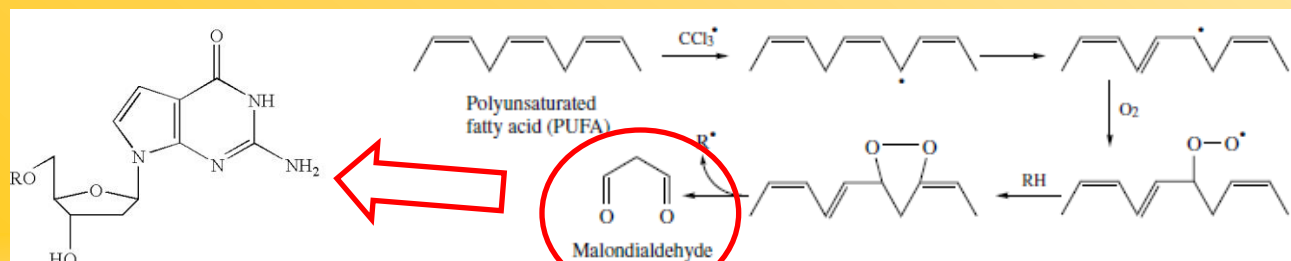
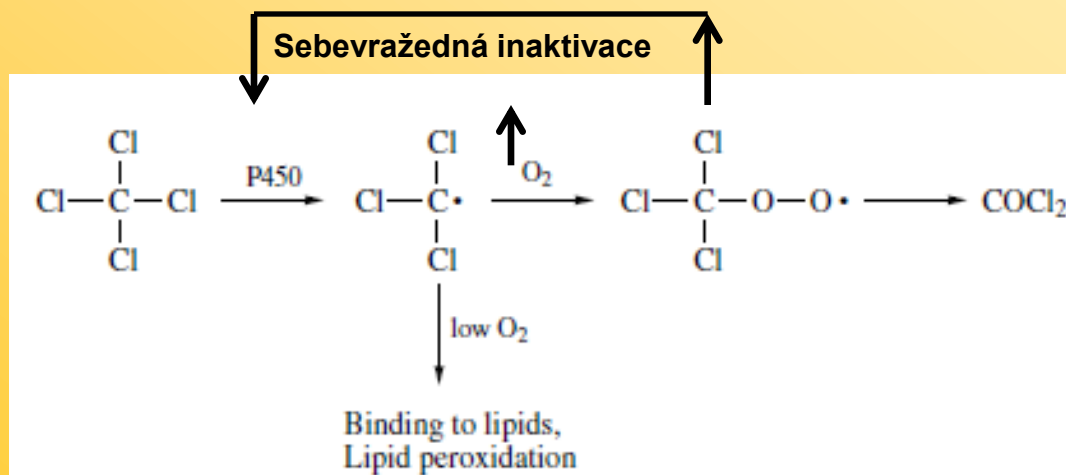
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hepatotoxicita IX.

Tetrachlormetan (CCl_4)

- aktivován CYP2E1 – vznik $\text{CCl}_3^\bullet$ -
- největší poškození v centrilobulární části
- krátká doba života
- produkce aldehydů, toxicita ve vzdálenějších tkáních
- do 24h – hyperbarická léčba cca 2.5 atm po cca 1h



**Tvorba
kovalentní
vazby s dG**

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

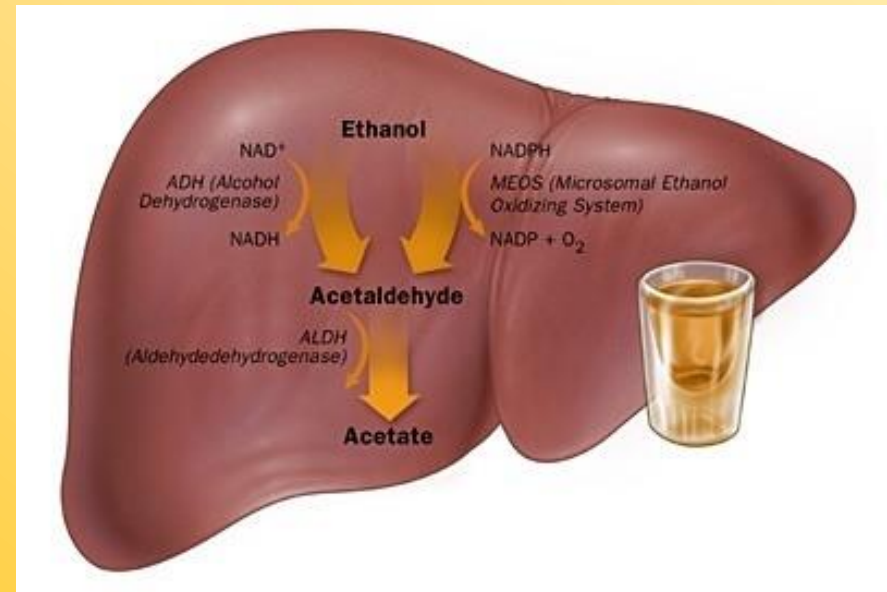
Hepatotoxicita X.

Etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

- interference s metabolismem lipidů, indukce zánětu
- zvyšuje tvorbu superoxidu Kupferovými buňkami
- proteinové adukty s aldehydem – zhoršení VLDL sekrece, nové antigeny
- malnutrice zhoršuje vážnost nemoci
- podporuje vstřebávání Fe - dárce elektronů → nárůst ROS

- metabolizován (ADH, ALDH) – genetická variabilita (Asiaté mají ADH, ale málo ALDH → „flushing syndrome“

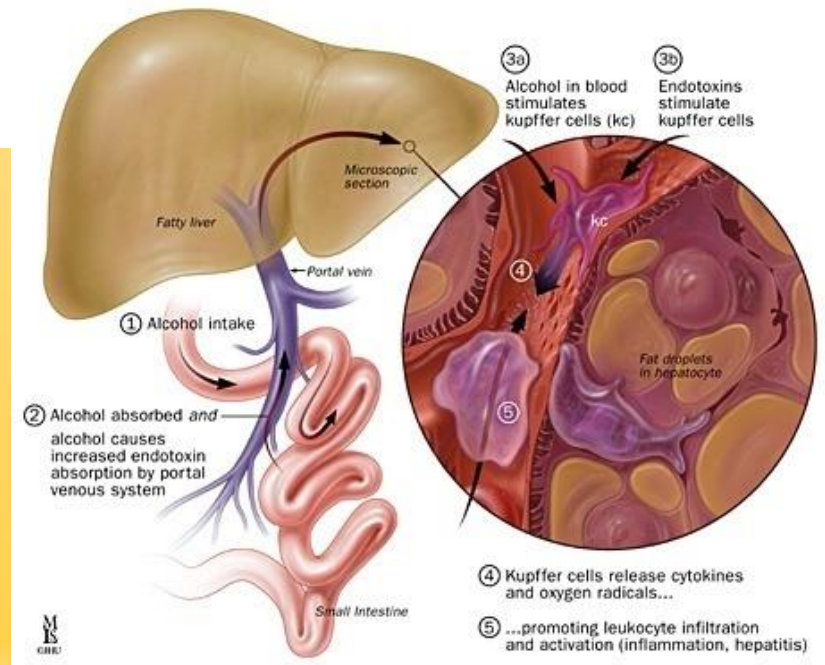
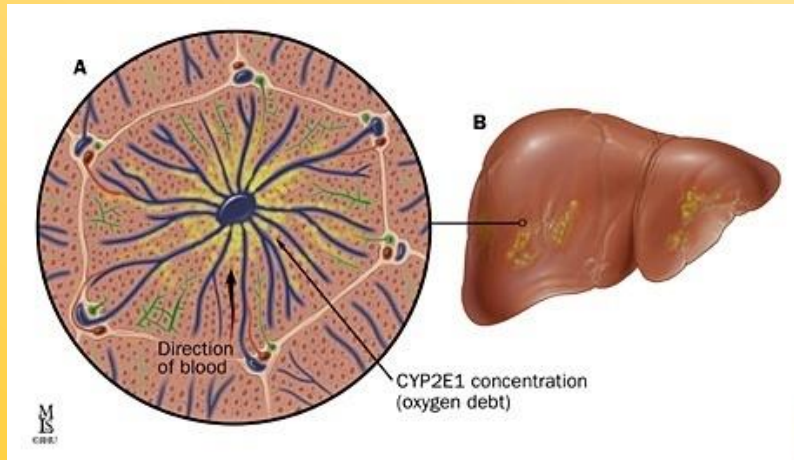
- produkce ROS indukovaným enzymem CYP2E1 – polymorfismus může korelovat s citlivostí k vývoji nemoci



Hepatotoxicita XI.

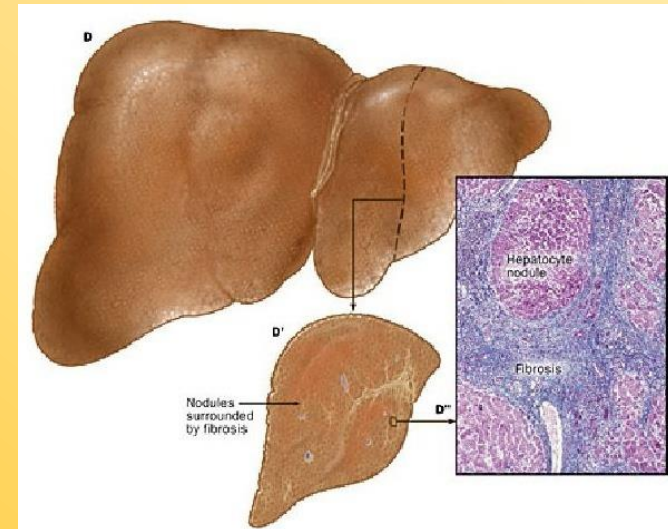
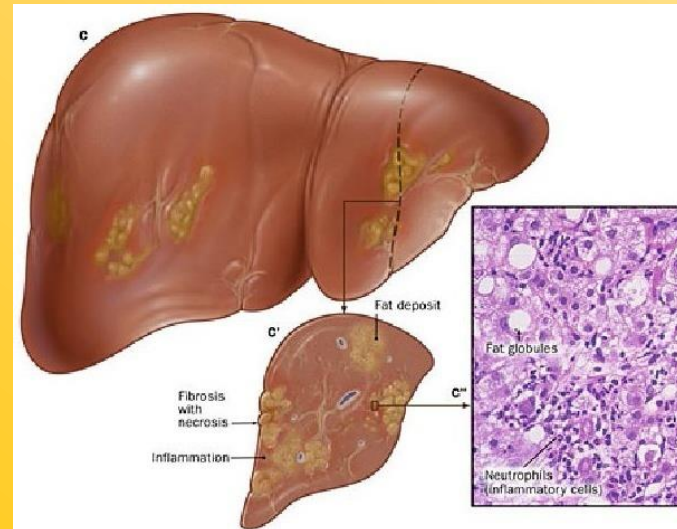
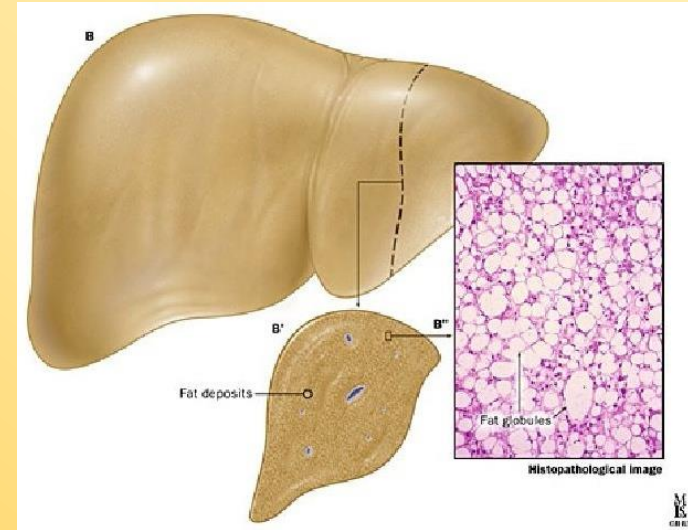
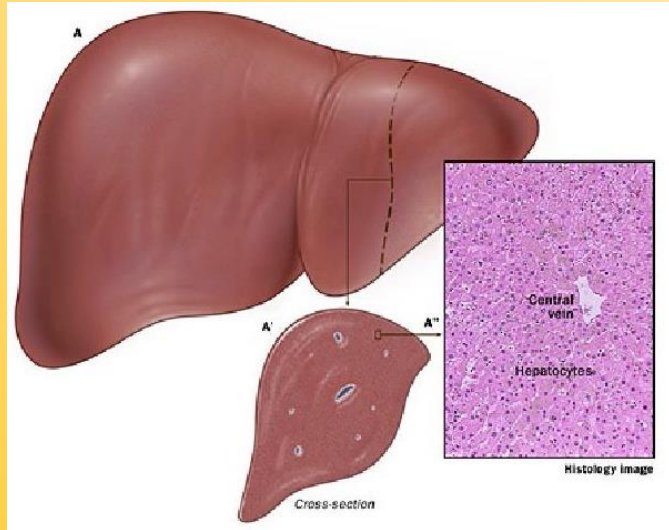
Etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

- Poškození jater nejnápadnější v centrilobulární oblasti - nejdále od oxygenované krve → nedostatek kyslíku přispívá k poškození



- Prozánětlivé cytokiny –
častý nález v krvi pacientů s
alkoholovou hepatitidou
- TNFalfa, IL-8 – nepřímá
úměra s prognosou –
podpora aktivace leukocytů

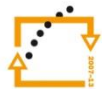
Hepatotoxicita XII...aneb takhle dopadnete když s tím nepřestanete



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

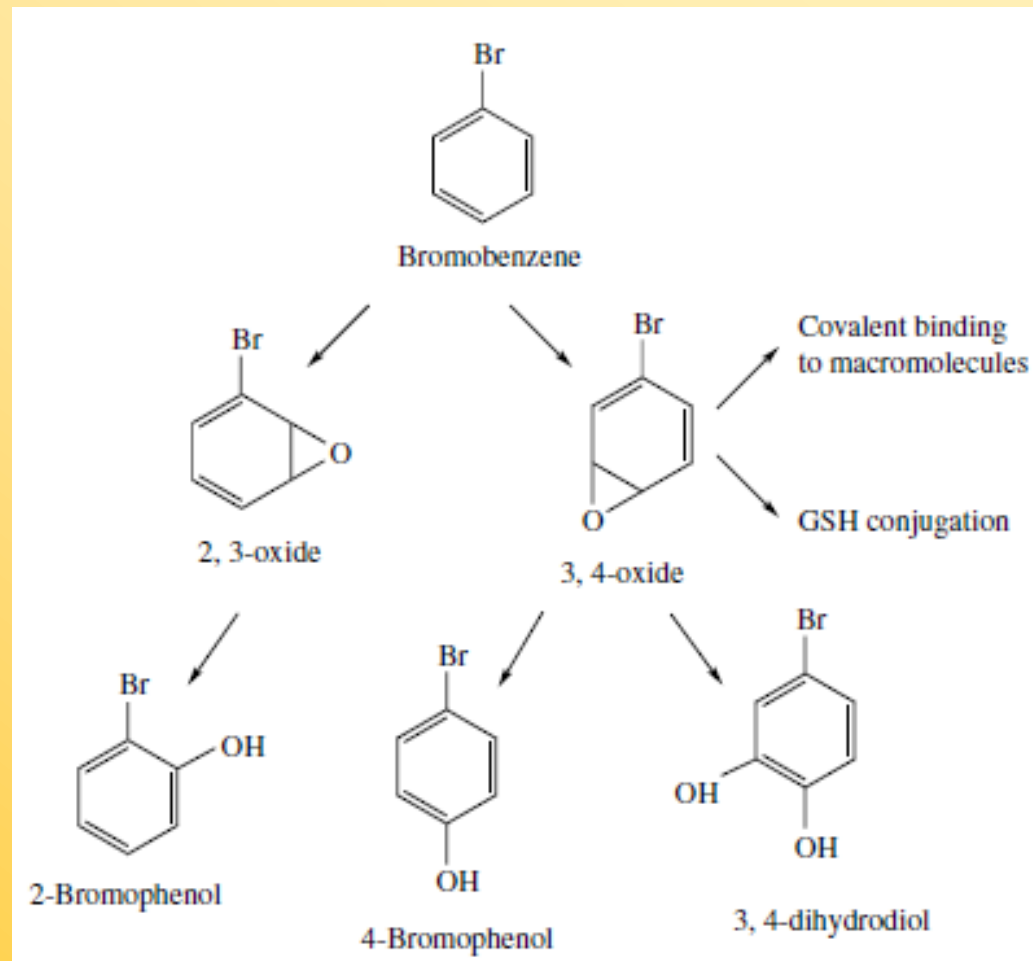
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Hepatotoxicita XIII.

Bromobenzen

- průmyslové toxické rozpouštědlo způsobující centrilobulární jaterní nekrosu přes tvorbu reaktivních epoxidů
- tvorba epoxidů přes P450
- **2,3-epoxid méně toxický**
- inkubace zvířat s phenobarbitalem (PB) zvyšuje tvorbu 3,4-epoxidu
- inkubace s 3-methylcholanthrenem (3MC) vede k primární produkci **2,3-epoxidu**



Hepatotoxicita XIV.

Acetaminofen

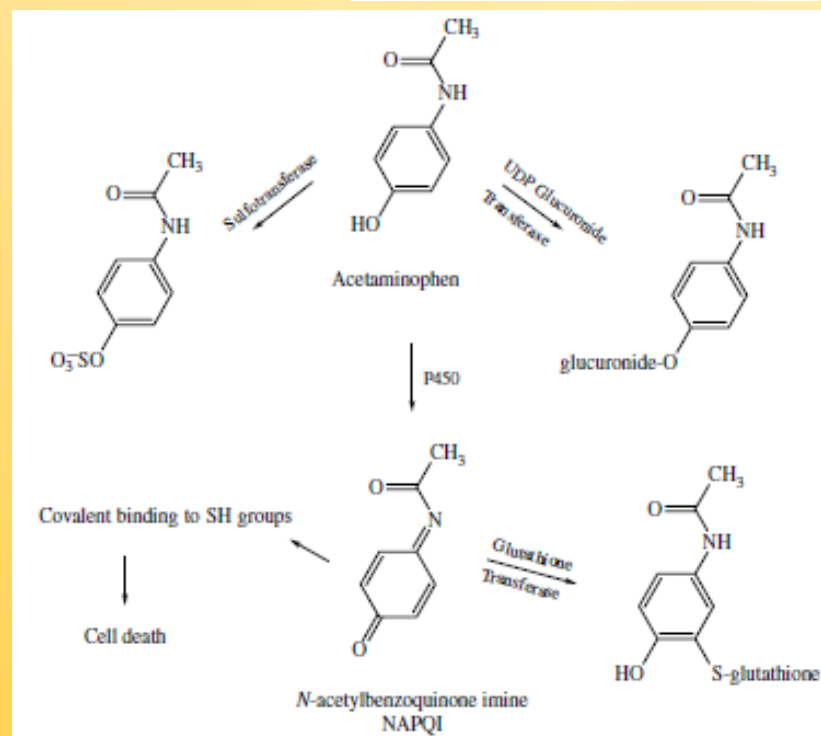
- analgetikum, bezpečné v terapeutických dávkách
- předávkování vede k akutní centrilobulární nekrose – CYP2E1



Inhibice P450

- včasný přísun methioninu, N-acetylcysteinu, cysteaminu zabrání poškození jater

- **zvýšení toxicity** po preinkubaci PB, 3MC, EtOH !!!!
- **snížení toxicity** – Metyrapon (Metopiron), Piperonyl butoxide



Hepatotoxicita XV.

Metabolická aktivace hepatotoxikantů - závěry

- tvorba minoritního avšak vysoce reaktivního intermediátu
- musí být překročena prahová koncentrace reaktivního metabolitu aby došlo k poškození
- endogenní sloučeniny ochraňují buňky před poškozením reaktivními intermediáty
- látky indukující či inhibující XMEs mohou ovlivňovat toxicitu
- reakce katalyzované např. GST hrají důležitou úlohu v ochraně buňky



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Zhodnocení poškození jater

Symptomy - ztráta chuti k jídlu (anorexie), nausea, zvracení, únava

- hepatomegalie, ascites
- žloutenka

Morfologické zhodnocení - původ lézí a oblast poškozených jater

- centrilobulární nekrosa = bioaktivace P450
- CT, MRI – rakovina jater, obstrukce v odtoku žluči, cithóza

Krevní testy - měření funkčnosti jater – exkrece bilirubinu, faktorů krevní srážlivosti, albuminu, test clearance barviv

Enzyme	Acronym	Comments
Alanine aminotransferase	ALT	Found mainly in the liver; increase reflects primarily hepatocellular damage
Aspartate aminotransferase	AST	Less specific to the liver than ALT; increase reflects primarily hepatocellular damage
Alkaline phosphatase	ALP	Increases reflect primarily cholestatic injury
γ -Glutamyl transferase; γ -glutamyltranspeptidase	GGTP	Increases reflect primarily cholestatic injury, although elevated in hepatocellular damage as well

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

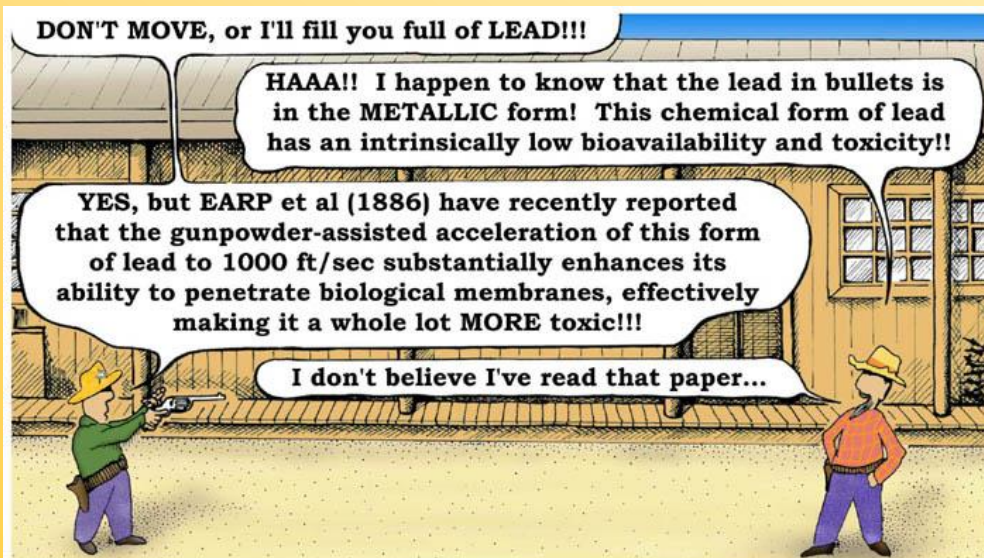


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Slovo závěrem.....



ENVIRONMENTAL SCIENTISTS IN THE WILD WEST



search ID: dpan841

**Vyvarujte se otrav jater a krve v jakékoliv formě...
...neboť to za to nestojí**



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.