

Základy Toxikologie

KBB/ZTOX



doc. Ing. Radim Vrzał, Ph.D.



Orgánová toxicita I.

Endokrinní, reprodukční a dermatotoxicita



Cíle:



- ✗ Funkční a anatomické endokrinního systému a kůže
- ✗ Škodliviny působící na endokrinní systém a kůži



Klíčové pojmy:

Endokrinní disruptor, Dermatitida, Chlorakné



TOXICITA
ENDOKRINNÍHO
SYSTÉMU



Endokrinní systém

- ovlivňuje systémy specifické pro určitý druh činnosti
- k udržení homeostázy

Toxicita spojena s odlišným vývojem, růstem, reprodukcí

Hormone Group	Example	Origin	Regulated Process
Androgens	Testosterone	Testes, adrenals	Sexual differentiation, fertility, secondary sex characteristics, sexual function, libido
Estrogens	17 β -Estradiol	Ovaries, testes	Sexual differentiation, fertility, secondary sex characteristics, bone density maintenance, blood coagulation
Glucocorticoids	Cortisol	Adrenals	Bone formation, wound healing, growth, development
Thyroid hormones	Thyroxine	Thyroid gland	Fetal brain and bone development, oxygen consumption, gut motility

= Uspořádání žláz produkujících hormony, které regulují tělesné funkce

- Funkce
 - zachování homeostázy (reprodukce, metabolismus, produkce energie)
 - fyziologická progres (fetální vývoj, růst)

- Musí zachytit signály a přenést je dovnitř těla

- Interní
- Externí → např. zahájení reprodukce jako důsledek změny teploty prostředí či délky dne u některých druhů



Přenos signálu začíná v mozku

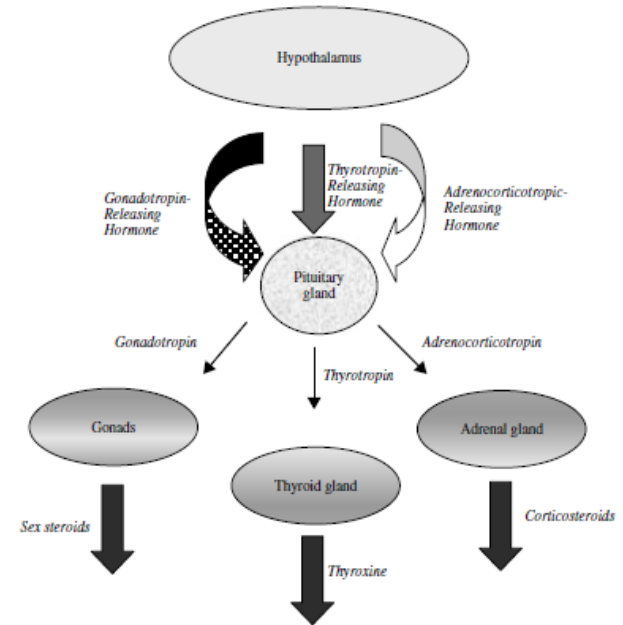
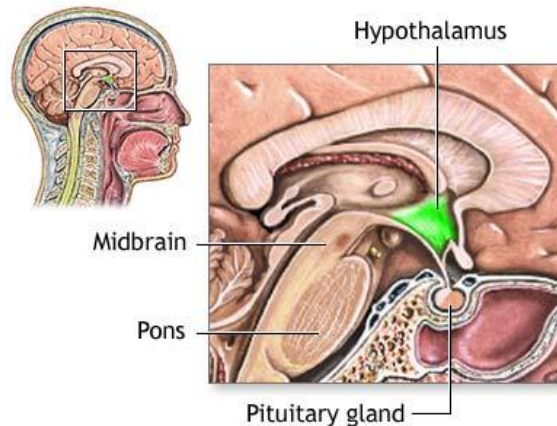
– hypothalamus – sekrece peptidových hormonů – rychlá syntéza i degradace → okamžitá, krátkotrvající odpověď

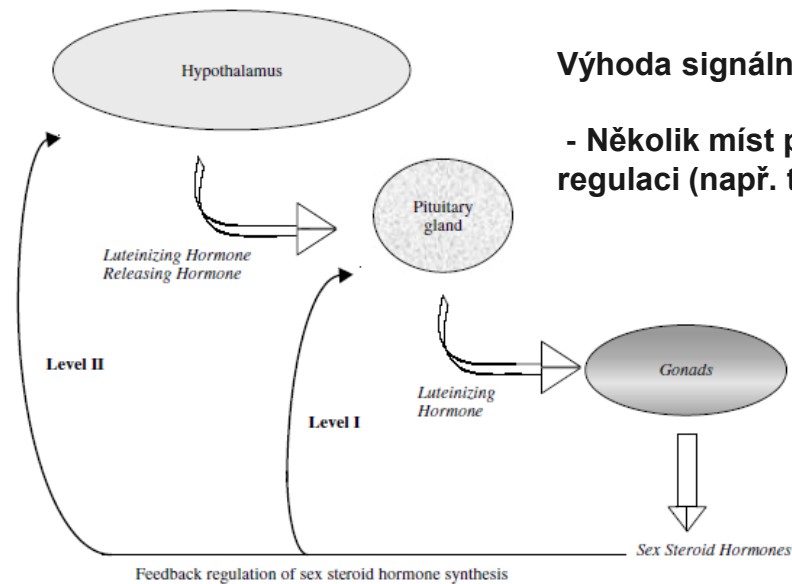
- GHRH – „hormon uvolňující růstový hormon“ (+)
- Somatostatin (-)

→ Uvolňovány v pulsech

→ Stimulace / Inhibice sekrece růstového hormonu uvolňovaného z hypofýzy

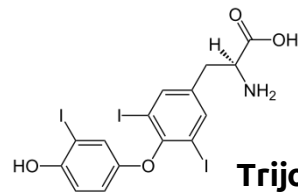
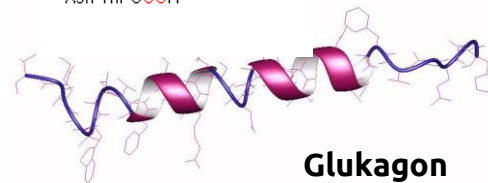
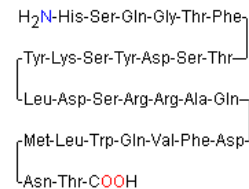
Sekrece hormonů –
asociace s spánkem,
ovulací, sexuálním
chováním





Výhoda signální kaskády:

- Několik míst pro přísnou regulaci (např. testosteron)



Trijodthyronin

Typy hormonů:

- **Peptidové hormony** = rychlá syntéza/degradace - Rychlá signalizace přes membránově vázané receptory
- **Steroidy** – stabilnější, nutný vstup do buněk, delší doba odezvy

Jaderné receptory

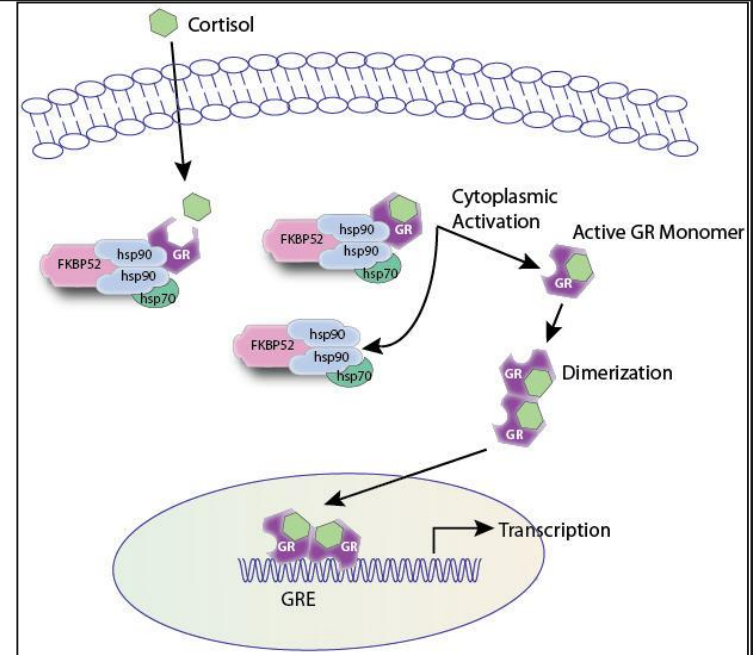
SUPERRODINA

- Cytosolická lokalizace – GR, PR, AR, MR - asociace s HSP
- Jaderná lokalizace – VDR, TR, RAR
 - asociace s chromatinem, heterodimerizace s RXR
- ER – jaderná lokalizace, homodimerizace

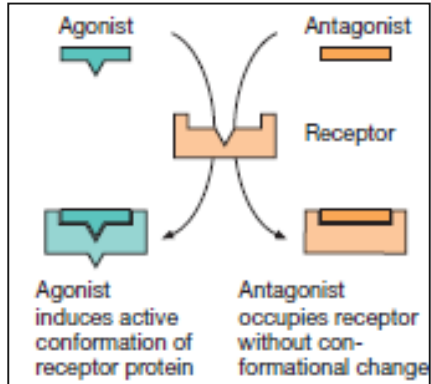
Strukturní podobnost ligandů s xenobiotiky



agonista vs antagonist



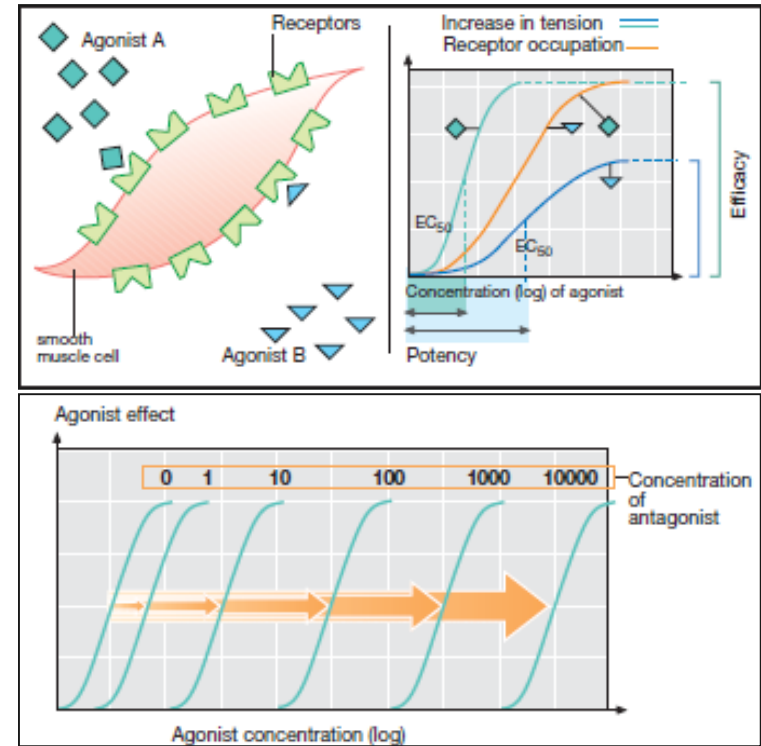
Agonista vs. antagonist



Agonista – afinita k receptoru a konformační změna vedoucí k biologické odpovědi
Parciální agonista – nižší účinnost, neschopnost produkce maximální odpovědi

Antagonista – váže se na receptor, nevyvolává odpověď, zeslabuje účinek agonisty

Pozor !!! Funkční antagonismus (např. insulin, glukagon)



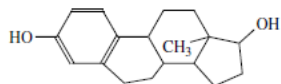
Agonisté hormonálních receptorů

- xenobiotika – stimulace fyziologických procesů v nepřítomnosti endogenního ligandu (např. gynekomastie)

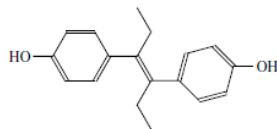
Estrogenní receptor - většina xenobiotik má nízkou estrogenní aktivitu - muži, nevyzrálí jedinci,

embrya = citliví

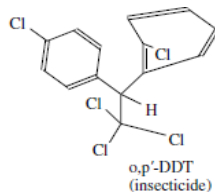
- gynekomastie – častý vedlejší efekt estrogenních léčiv → feminizace



17β-Estradiol
(endogenous hormone)

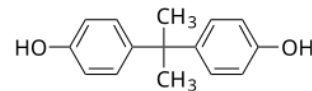


Diethylstilbestrol
(pharmaceutical)



o,p'-DDT
(insecticide)

Chemical	Potency
17β-Estradiol	100
Diethylstilbestrol	74
4-Nonylphenol	0.005
4-Octylphenol	0.003
4-tert-Octylphenol	0.00036
o', p'-DDT	0.00011
o', p'-DDE	0.00004
2', 5'-Dichloro-4-biphenylol	0.62
2', 4', 6-Trichloro-4-biphenylol	1.0
2', 3', 4', 5'-Tetrachloro-4-biphenylol	0.82
Bisphenol A	0.005
Butylbenzylphthalate	0.0004



BPA

Antagonisté hormonálních receptorů

Estrogenní receptor

- tamoxifen – antagonist v reprodukční tkáni, agonista v prevenci ztráty hustoty kostních minerálů a redukci sérového cholesterolu či v profylaxi na estrogenech-responsivních rakovinách prsou
- fulvestrant, raloxifen, flavonoidy, PCBs → **defeminizace** (narušení menstruace, plodnosti, embryoletalita)

Androgenní receptor – cimetidin, cyperoteron acetát, hydroxyflutamid

- DDT metabolis p,p'-DDE, hydroxylované PCB → **demaskulinizace**



Glukokortikoidní receptor

- mifepriston (RU486)
- negativní ovlivnění růstu, vývoje

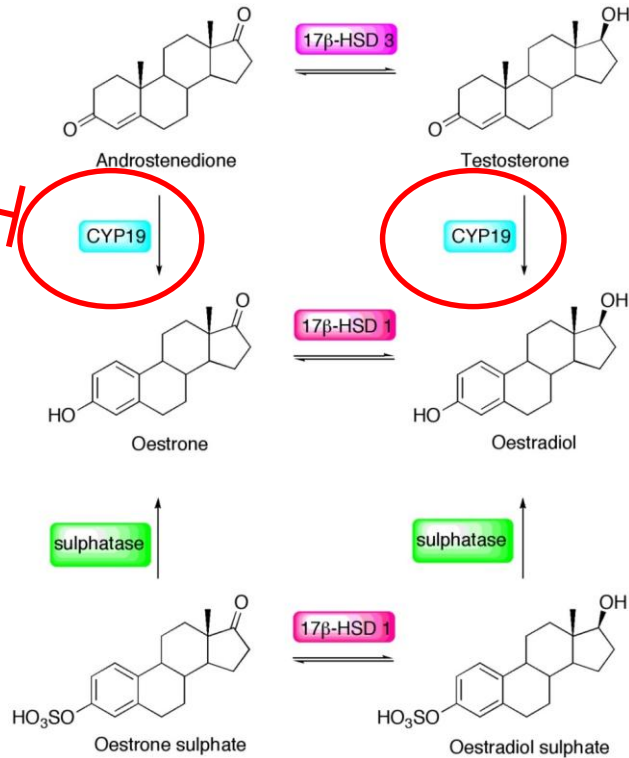


Inhibitory syntézy hormonů

- **Inhibice CYP19 (aromatáza)** – fadrozol, anastrozol, letrozol – snížení hladiny E2 → **defeminizace**



= využití jako Als
pro účely IVF



Induktory hormonální clearance

- inaktivace glukuronidací, sulfatací = fáze II
- indukce PXR, CAR (fenobarbital) a AhR ligandy (dioxin)



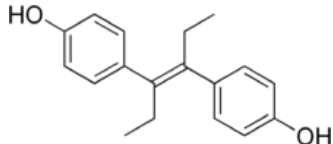
Zvýšená clearance a nižší obsah cirkulujících hormonů
(např. hypothyreodismus – u narozených – kretenismus; u dospělých – snížená funkce srdce, plic, střeva, ledvin)

Vytěsnění hormonů z vazby na proteiny

- přenos krví ve vazbě na SHBG (sex hormone binding globulin), CBG (kortikosteroid binding globulin), TBG (thyroxin binding globulin), albumin
- **kompetice o vazbu s xenobiotiky** (fenolické látky, nitrofenoly – u tyroxinu; bisfenol A, pyretroidní insekticidy – u testosteronu a 17beta-estradiolu)

DES (diethylstilbestrol)

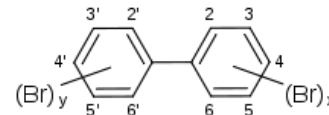
- 40.- 60. léta 20.st. – předepisováno jako prevence potratu v USA
 - dcery matek na DES – vyšší výskyt adenokarcinomu vagíny a děložního hrdla, strukturní abnormality reprodukčního ústrojí, neplodnost, potraty
 - synové matek na DES – u zvířat - zvýšený výskyt prostatické metaplasie
 - z epidemiologických dat – testikulární abnormality, hyperplazie prostaty, nesestouplá varlata
- Účinky v důsledku nadměrné estrogenní aktivity DES



PBB (polybromované bifenyly)

- 1973 - Michigan - retardéry hoření přidány do krmiva pro dobytek
- cca 4000 lidí vystaveno PBB z masa

→ dcery matek, které jedly maso – korelace počátku menstruace s expozicí – nejvíce exponované dcery = nástup menstruace o 1 rok dříve

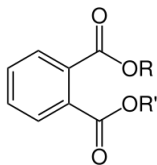


Estrogenní léčiva – expozice dětem či dospělým → abnormality
reversibilního charakteru

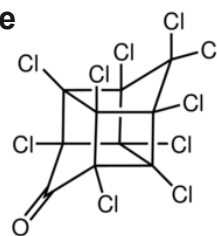
- **pseudopředčasná puberta** – např. krémy na kůži proti dermatitidě – pubické ochlupení, změny v pohlavních orgánech, vývin prsou
- **gynekomastie** – vývin prsou u mužů – narušení poměru androgeny / estrogeny – např. použití lubrikačního krému obsahujícího estrogeny



Environmentální estrogeny – asociace předčasného vývinu prsou u žen (< 8 let) v závislosti na expozici **esterům ftalátu** – Puerto Rico



- **Kepone (chlordecon)** – insekticid s estrogenní aktivitou
- expozice u žen = třes, ztráta hmotnosti, nervozita; u mužů – testikulární dysfunkce



Reprodukční toxicita

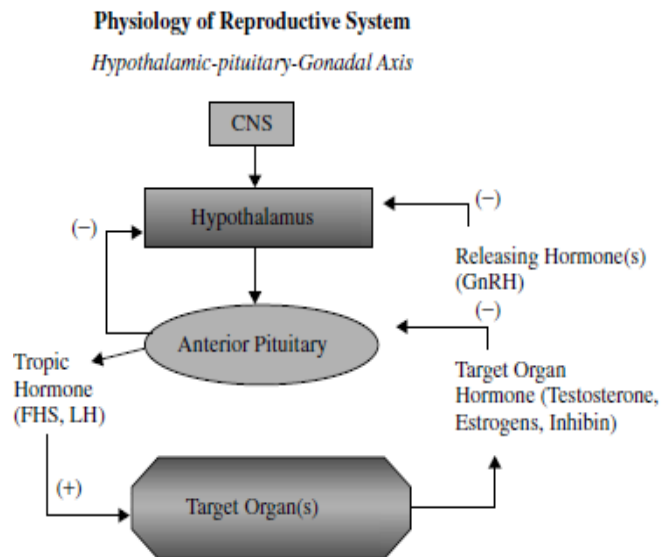
- Nežádoucí účinek na jakoukoliv funkční či strukturní část ženského či mužského pohlaví, na laktaci včetně účinků na reprodukční schopnost a životaschopnost potomků

Mužská reprodukční fyziologie

-LH = luteinizační hormon - stimulace steroidogenese

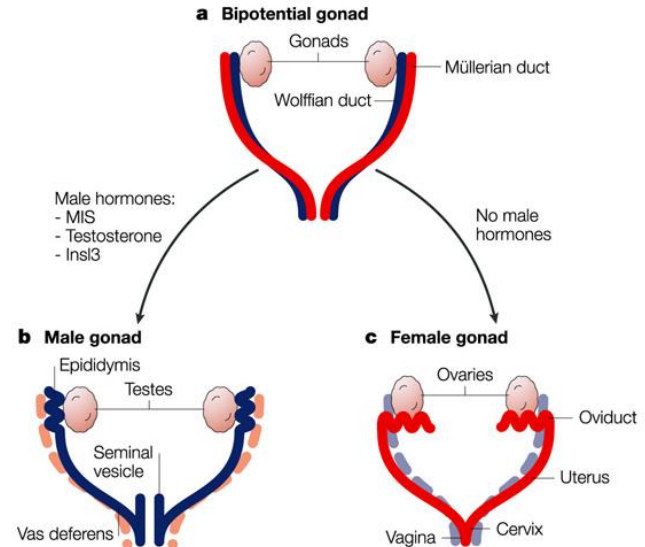
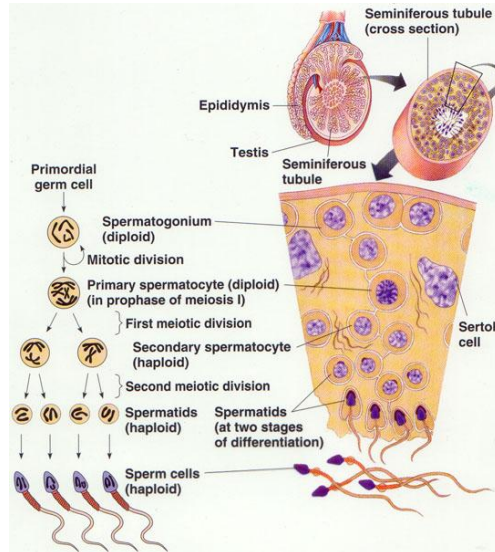
-FSH = folikuly stimulující hormon – účinek na Sertoliho buňky

-Prolaktin – modulace účinků LH



Mužská reprodukční fyziologie

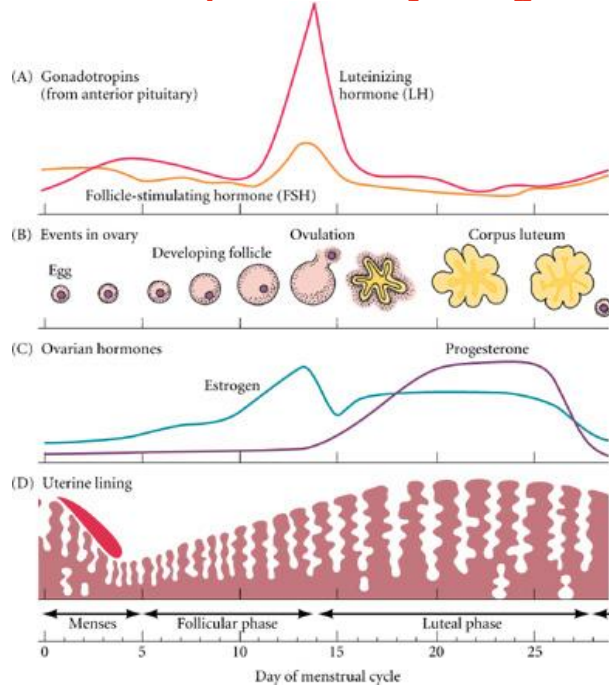
- **Semenotvorné** tubuly – spermatogeneze
- **Intersticiální** kompartment - Leydigovy buňky – produkce testosteronu
- sekrece androgenů je důležitá u vyvíjejícího se plodu
→ regrese Müllerových kanálků a vývoj Wolfových kanálků



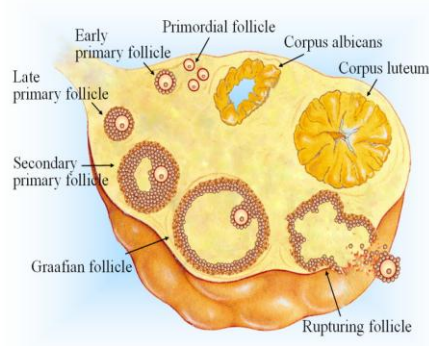
Cíle toxikant na mužský reprodukční systém

- Obecné mechanismy - agonisté / antagonisté
 - inhibice enzymů syntézy steroidů
- **Vliv na zárodečné buňky** – spontánní potrat u žen mužů exponovaných **vinyl chloridu**
 - ethylnitrosomočovina – reversibilní sterilita u myši
 - **aktinomycin D** – interkalace do DNA a narušení struktury a funkce spermatozoí
- **Vliv na spermatogenesi** – antibiotika, antimetabolity v léčbě rakoviny (**vinblastin**)
 - ionizující záření, delší zahřívání šourku
- **Vliv na sexuální chování** – anabolické steroidy, antidepresiva ovlivňují libido, ejakulaci
- **Vlivy na estrogenní funkci** – **cimetidin** – kompetice o vazbu na AR s testosteronem; DES antagonizuje aktivitu fetálního testosteronu

Ženská reprodukční fyziologie



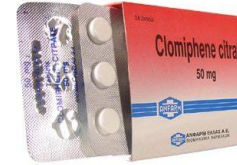
- LH, FSH – stimulace uvolnění estrogenu a progesteronu z ovarií
- Estrogen sekretován z rostoucího folikulu



Endokrinní disruptory – DES – *in utero* expozice → vaginální karcinomy

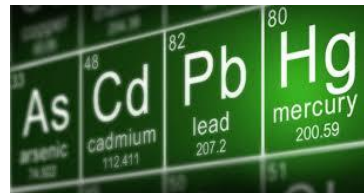
- **kepon, methoxyclo** – maskulinizace samic potkanů
- PCBs, DDT – induktory karcinogenese prsou

Účinek na vaječníky a dělohu – cyklofosfamid, vinkristin – předčasná menopauza
- tamoxifen, clomipfen – antiestrogeny



Vlivy na sexuální chování –
methadone, cannabis,
alkohol – pokles ženského
libida

Endokrinní disruptory...shrnutí

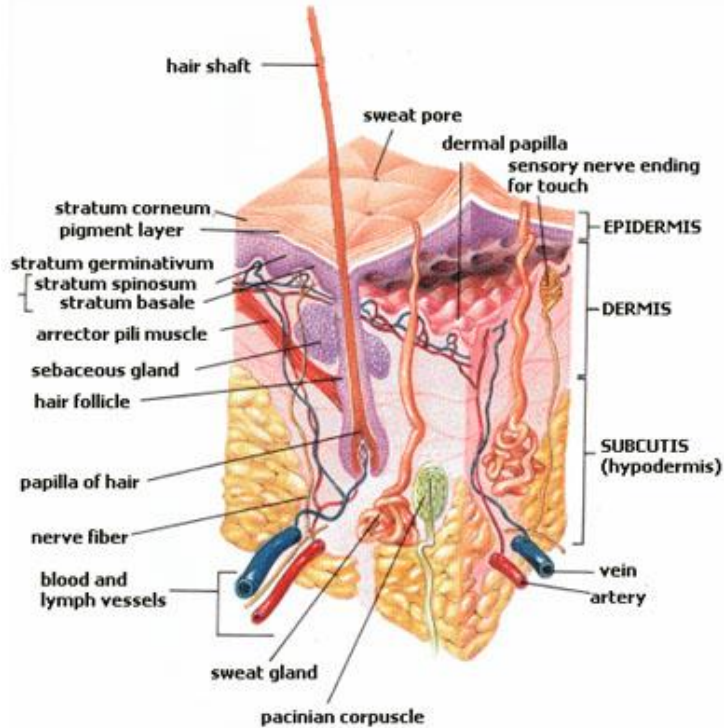


=



DERMATOTOXICITA





3 vrstvy

Dermis – podporující funkce – kolagen, elastin- sekrece fibroblasty

Kapiláry zásobují vlasové folikuly a sekreční buňky potních žláz

Vnější Epidermis tvořena keratinocyty – spojeny desmosomy

Melanocyty

Langerhansovy buňky

Kontaktní dermatitida – 90% případů nemocí z povolání v USA (Americká Akademie Dermatologie)

- zahrnuje 2 rozdílné zánětlivé procesy – **iritační dermatitida** a **alergická dermatitida** – nerozlišitelné projevy = erytém, ztvrdnutí, odlupování, tvorba puchýřků – přítomné na místě expozice
- infiltrace lymfocytů a eosinofilů



Iritiční dermatitida

- Neimunitní odpověď daná přímým účinkem látky na kůži
 - proměnné jako koncentrace, pH, teplota, opakovaný kontakt mají vliv na vyrážku
 - silné kyseliny, louhy, rozpouštědla
 - nedochází k vzniku iritace běžnými zánětlivými cestami

Agent	Examples
Water	—
Cleansers	Soaps and detergents
Bases	Epoxy resin hardeners, lime, cement, and ammonium
Acids	Hydrochloric acid and citric acid
Organic solvents	Many petroleum-based products
Oxidants	Peroxides, benzoyl peroxide, and cyclohexanone
Reducing agents	Thioglycolates
Plants	Orange peel, asparagus, and cucumbers

Alergická dermatitida

Představuje opožděnou hypersenzitivitu (typ IV)

- minimální množství vyvolá zřejmou reakci (rozdílné od kontaktní dermatitidy)

- prvotní vystavení alergenu

- genetická komponenta – HLA alely k alergiím na Ni, Cr, Co

- opakovaná expozice

- nízkomolekulární látky

(**hapteny**) <1000 Da – některé

podstupují kožní biotransformaci

– vazba na epidermální proteiny –

některé proteiny na povrchu

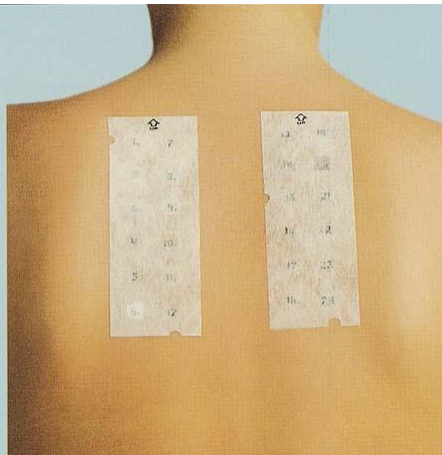
Langerhansových buněk

Source	Allergen(s)	Examples
Plants and trees	Rhus	Poison oak and ivy
Metals	Nickel and chromium	Earrings, coins, and watches
Glues and bonding agents	Bisphenol A, formaldehyde, acrylic monomers	Glues, building materials, and paints
Hygiene products and topical medications	Bacitracin, neomycin, benzalkonium chloride, lanolin, benzocaine, and propylene glycol	Creams, shampoos, and topical medications
Antiseptics	Chloramine, glutaraldehyde, thimerosal, and mercurials	Betadine
Leather	Formaldehyde and glutaraldehyde	
Rubber products	Hydroquinone, diphenylguanidine, and <i>p</i> -phenylenediamine	Rubber gloves and boots

Testy na Alergickou kontaktní dermatitidu

Panel 1

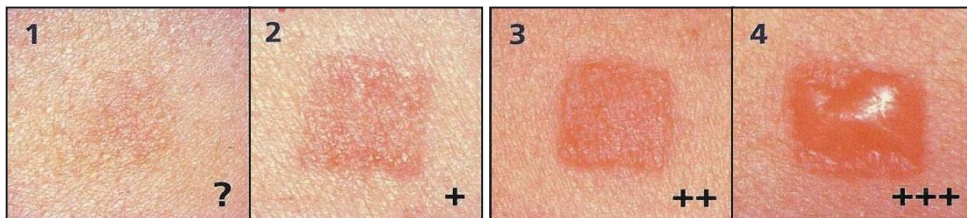
Patch	Allergen	Micrograms/ cm ²
1.	Nickel sulphate	200
2.	Wool alcohols	1000
3.	Neomycin sulphate	230
4.	Potassium dichromate	23
5.	Caine mix	630
6.	Fragrance mix	430
7.	Colophony	850
8.	Epoxy resin	50
9.	Quinoline mix	190
10.	Balsam of Peru	800
11.	Ethylenediamine dihydrochloride	50
12.	Cobalt chloride	20



Panel 2

Patch	Allergen	Micrograms/ cm ²
13.	p-tert-Butylphenol	50
	formaldehyde resin	
14.	Paraben mix	1000
15.	Carba mix	250
16.	Black rubber mix	75
17.	Cl+Me-Isothiazolinone (Kathon CG)	4
18.	Quaternium-15	100
19.	Mercaptobenzo-thiazole	75
20.	p-Phenylenediamine	90
21.	Formaldehyde (N-hydroxymethyl succinimide)	180
22.	Mercapto mix	75
23.	Thiomersal	8
24.	Thiuram mix	25

Patch test – na umytá záda pacienta jsou přilepeny náplasti s potenciálním alergenem; 2-3 dny – odstranění náplastí a posouzení stupně dermatitidy



Fototoxicitá a senzitivita

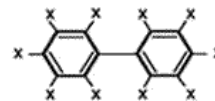
- Elektromagnetické záření ($\leq 290\text{nm}$ = UV, X-rays)
- **Absorpce** – závisí na chromoforech, tloušťce epidermis, obsahu vody
 - **chromofory** – melanin (290-320 nm), AK (Trp)
 - expozice UV vede k erythémům (spálení) a zhnědnutí – produkce melaninu melanocyty
 - **ne vždy toxická** – UV záření je kritické pro konverzi 7-dehydrocholesterolu na previtamin D3
 - modré světlo rozkládá bilirubin

Porfyrie – akumulace
prekurzorů hemu –
fluorescence při expozici na
400-410nm → **produkce ROS**

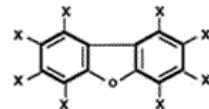


Chloracne

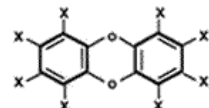
- = Vzácná choroba – nemoc z povolání
- cysty kolem očí, za ušima, hnědá diskolorace nehtů
 - progresivní degenerace mazových žláz, přechod mazových buněk na keratinizované
 - expozice ligandům AhR



POLYCHLORINATED BIPHENYLS
(PCBs)

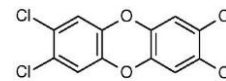


POLYCHLORINATED DIBENZOFURANS
(Furans)



POLYCHLORINATED DIBENZODIOXINS
(Dioxins)

X = Chlorine or Hydrogen



TCDD



Kožní toxicita

Urticaria – okamžitá hypersensitivní reakce typ I způsobená histaminem a vasoaktivními peptidy uvolňovanými z žírných buněk
- aspirin, azo barviva, benzoáty



Poruchy pigmentace – melanin je produkován seríí reakcí s počátkem v tyrosinu

-**hyperpigmentace** – kovy (Hg, Pb, As), uhelný dehet, léčiva

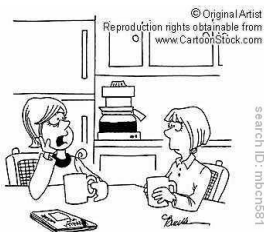
-**hypopigmentace** – fenoly, katecholy



Slovo závěrem...



Hormony na uzdě a čistou pokožku



"Just when I thought menopause couldn't get any worse, my husband shaves off his mustache. Now, I'm the only one in the house with one."



THANKS!

Do you have any questions?

youremail@freepik.com

+34 654 321 432

yourwebsite.com



CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), and includes icons by [Flaticon](#), and infographics & images by [Freepik](#)

Please keep this slide for attribution