

# Βιοχημική Τοξικολογία

## Μηχανισμοί τοξικότητας και καρκινογένεσης

Δημήτρης Κουρέτας

Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας

Εργαστήριο Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών



# Βιοχημική βάση της τοξικολογίας

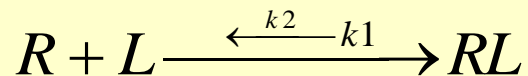
- Πολλά ξενοβιοτικά είναι χημικά σταθερά και οι τοξικές επιδράσεις τους οφείλονται στην εμπλοκή τους σε βιοχημικά μονοπάτια.
- Ένα ξενοβιοτικό μπορεί να ενεργοποιήσει υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης και να επιτείνει σηματοδοτικά μονοπάτια σε λανθασμένο χρονικό σημείο αλλά και έκταση.
- Τα ξενοβιοτικά μπορούν να υπεισέρθουν σε ομοιοστατικούς μηχανισμούς χωρίς απαραίτητα να προκαλέσουν θάνατο των κυττάρων αλλά μπορούν να προκαλέσουν βλάβες σε κύτταρα και ιστούς.
- Η κυτταροτοξικότητα, η οποία προκαλεί κυτταρικό θάνατο, αποτελεί συνήθως το αποτέλεσμα έκθεσης σε κάποιο ξενοβιοτικό.

# Βιοχημική βάση της τοξικολογίας

- Ο αριθμός κυττάρων που πρέπει να θανατωθούν ώστε κάποιος ιστός να αντιμετωπίσει πρόβλημα στη λειτουργία ποικίλει. Το ήπαρ και οι νεφροί έχουν την ικανότητα να αναπαράγουν τα κατεστραμμένα κύτταρα ενώ ο νευρικός ιστός δεν μπορεί.
- Τα λιπόφιλα ξενοβιοτικά διαπερνούν τις μεμβράνες, μεταφέρονται από λιποπρωτεΐνες στο αίμα και απορροφώνται από τα όργανα.
- Οι μη θανατηφόρες αλλαγές στο γενετικό υλικό των σωματικών κυττάρων συχνά αποφέρουν μεταλλάξεις και σχηματισμό κακοήθων όγκων.
- Έχει αποδειχτεί ότι καρκίνος μπορεί να προκληθεί και από ξενοβιοτικά που δεν επιδρούν απευθείας με το DNA (επιγενετικός μηχανισμός).

# Επίδραση υποδοχέα-ligand

- Ορισμένα ξενοβιοτικά αλληλεπιδρούν με φυσιολογικούς υποδοχείς λόγω της παρόμοιας δομής τους με αυτή ενδογενών συστατικών.
- Οι τοξικές επιδράσεις τέτοιων ξενοβιοτικών απορρέουν από την ικανότητά τους να επεμβαίνουν στη σύνδεση υποδοχέα-ligand είτε ως αγωνιστές είτε ως ανταγωνιστές.
- Συνήθως, οι αλληλεπιδράσεις υποδοχέα-ligand είναι στερεοειδικές. Μικρές αλλαγές στη στερεοδομή του ligand μπορούν να αποτρέψουν τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα.
- Η δέσμευση μεταξύ ligand (L) και υποδοχέα (R) είναι συνήθως αντιστρεπτή και περιγράφεται από τη σχέση



Η σταθερά αποδέσμευσης δίνεται από τη σχέση

$$Kd = \frac{K1}{K2} = \frac{[L][R]}{[LR]}$$

# Επίδραση υποδοχέα-ligand

- Η ατροπίνη συνδέεται με τους χολινεργικούς υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος και αποτελεί αγωνιστή της ακετυλοχολίνης. Στην κλινική εφαρμογή, η ατροπίνη χρησιμοποιείται ως αντισπασμωδικό στο γαστρεντερικό σωλήνα και την καρδιά για να μειώσει την υψηλή συχνότητα των καρδιακών παλμών.
- Η στρυχνίνη μπλοκάρει τους υποδοχείς της γλυκίνης προκαλώντας υπερδιέγερση των νευρικών κυττάρων ενώ η γλυκίνη μειώνει τη δραστηκότητά τους.
- Η πρόσδεση ενός ξενοβιοτικού σε συγκεκριμένο υποδοχέα μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και να συμβάλει στο σχηματισμό όγκων.

# Εμπλοκή των ξενοβιοτικών στη μεταφορά του οξυγόνου

- Η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς μπορεί να μειωθεί ή να μπλοκαριστεί από ξενοβιοτικά, που ανταγωνίζονται με το οξυγόνο για την πρόσδεση στην αιμοσφαιρίνη.
- Το μονοξειδίο του άνθρακα είναι ένα τέτοιο παράδειγμα.
- Η οξείδωση του δισθενούς σιδήρου της αιμοσφαιρίνης σε τρισθενή οδηγεί στην παραγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης, η οποία στερείται της ικανότητας δέσμευσης και κατ' επέκταση της μεταφοράς οξυγόνου.

# Εμπλοκή των ξενοβιοτικών στη χρησιμοποίηση του οξυγόνου

- Η χρησιμοποίηση του οξυγόνου από τους ιστούς μπλοκάρεται από το κυάνιο και άλλα ξενοβιοτικά λόγω της υψηλής τους συγγένειας με την οξειδάση του κυτοχρώματος.
- Το κυάνιο εμφανίζει τις τοξικές του επιδράσεις λόγω της διακοπής της λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσίδας στο μιτοχόνδριο. Άλλα τοξικά μόρια εμποδίζουν τη φωσφορυλίωση του ADP σε ATP ή τον κύκλο του Krebs.
- Πολλά ξενοβιοτικά οφείλουν τις επιδράσεις τους στην ομοιοπολική σύνδεση των ενεργών μεταβολιτών τους στα μακρομόρια.

# Πρόσδεση των ξενοβιοτικών ή των μεταβολιτών τους σε μακρομόρια

*Πρόσδεση των ξενοβιοτικών ή των μεταβολιτών τους στις πρωτεΐνες*

- Τα περισσότερα ξενοβιοτικά συνδέονται στο ενεργό κέντρο ενζύμων ή αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες σημαντικές για την κυτταρική λειτουργία.
- Το υδροκυάνιο έχει μεγάλη συγγένεια για τα ιόντα του τρισθενούς σιδήρου ( $\text{Fe}^{+3}$ ) στην οξειδάση του κυτοχρώματος και μπλοκάρει το τελευταίο στάδιο της αναπνευστικής αλυσίδας έχοντας συχνά-ανάλογα με τη δόση-θανατηφόρα αποτελέσματα.
- Το μονοξείδιο του άνθρακα έχει 210 φορές μεγαλύτερη συγγένεια για την αιμοσφαιρίνη από το οξυγόνο κι έτσι πολύ μικρές συγκεντρώσεις του είναι επαρκείς για την πρόκληση τοξικών επιδράσεων.



# Πρόσδεση των ξενοβιοτικών ή των μεταβολιτών τους σε μακρομόρια

*Αλληλεπίδραση των ξενοβιοτικών ή των μεταβολιτών τους με λιπίδια*

- Η λιπιδική υπεροξειδωση των βιολογικών μεμβρανών από τις ελεύθερες ρίζες αποτελεί την αρχή γεγονότων που οδηγούν σε κυτταρικές δυσλειτουργίες.
- Η έναρξη της λιπιδικής υπεροξειδωσης μέσω της αλληλεπίδρασης των ελευθέρων ριζών με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα προς σχηματισμό ριζών περοξυλίου είναι ένα σημαντικό βήμα που οδηγεί στον κυτταρικό τραυματισμό και τον κυτταρικό θάνατο.
- Τα τελικά προϊόντα της καταστροφής των μεμβρανών, κυρίως οι ακόρεστες αλδεΐδες, είναι τοξικές σε διάφορους ιστούς.

# Πρόσδεση των ξενοβιοτικών ή των μεταβολιτών τους σε μακρομόρια

*Αλληλεπίδραση των ξενοβιοτικών ή των μεταβολιτών τους με νουκλεϊκά οξέα*

- Ηλεκτροφιλικά μόρια αλληλεπιδρούν με περιοχές του DNA ή συνδέονται ομοιοπολικά με αυτές προκαλώντας την καταστροφή του ή την αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης.
- Οι αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση μπορεί να είναι ποσοτικές (σχηματισμός λανθασμένης ποσότητας πρωτεΐνης σε ακατάλληλη περίοδο της ζωής του κυττάρου) ή ποιοτικές (σχηματισμός μιας πρωτεΐνης με αλλαγμένες ιδιότητες).
- Η αλληλεπίδραση των ξενοβιοτικών με τα νουκλεϊκά οξέα είναι πιο σοβαρή κατά το σχηματισμό μεταλλάξεων σε σωματικά κύτταρα, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό όγκων.

# Ανωμαλίες στο μεταβολισμό του ασβεστίου εξαιτίας των ξενοβιοτικών

- Η ενδοκυτταρική συγκέντρωση του ασβεστίου είναι της τάξης των  $10^{-7}$  mol/L ενώ εξωκυττάρια είναι ίση με  $>10^{-3}$  mol/L.
- Τρία συστήματα είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση αυτής της ισορροπίας: η *κυτταρική μεμβράνη*, το *μιτοχόνδριο* και το *ενδοπλασματικό δίκτυο*.
- Όλα αυτά τα συστήματα απαιτούν οξυγόνο για τη μεταφορά ασβεστίου. Κατά την έκθεση σε ξενοβιοτικά που επηρεάζουν την ομοιόσταση του ασβεστίου, ενεργοποιούνται ένζυμα εξαρτώμενα από το ασβέστιο και έχουν καταβολικό ρόλο όπως διάφορες πρωτεάσες, φωσφολιπάσες και ενδονουκλεάσες.
- Οι πρωτεάσες διασπών τον κυτταροσκελετό, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη σχηματοποίηση του κυττάρου και τη συνέχειά του, οι φωσφολιπάσες διασπών τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών ενώ οι ενδονουκλεάσες προκαλούν σπασίματα στο DNA.

# Το πολυσταδιακό μοντέλο καρκινογένεσης

- Η πρόκληση καρκίνου από ένα ξενοβιοτικό είναι μία διαδικασία πολυσταδιακή και επηρεαζόμενη από περιβαλλοντικούς και ενδογενείς παράγοντες.
- Οι όγκοι σχηματίζονται λόγω της ανεξέλεγκτης αύξησης των ιστών, που οφείλεται στην απώλεια του ελέγχου διαίρεσης των κυττάρων.
- Ένα μοντέλο που χρησιμοποιείται παραδοσιακά είναι το πολυσταδιακό μοντέλο και περιλαμβάνει τρία στάδια.

# Το πολυσταδιακό μοντέλο καρκινογένεσης

## *Έναρξη (initiation)*

- Ο βασικός μηχανισμός που διέπει το στάδιο της έναρξης της καρκινογενετικής διαδικασίας είναι η πρόκληση μεταλλάξεων σε ένα κύτταρο-προγενήτορα (stem cell).
- Κάτω από την επίδραση ενός μεταλλαξιγόνου παράγοντα προκαλείται μετάλλαξη, πιθανότατα σε γονίδια που σχετίζονται με την ικανότητα του κυττάρου να φτάσει σε τελική διαφοροποίηση.
- Γεννιέται ένα κύτταρο που έχει την ικανότητα συνεχούς αυτοανανέωσης ή αλλιώς ένα κύτταρο, που κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες μπορεί να εκτελεί μεγαλύτερο αριθμό μιτώσεων από ό,τι κανονικά θα έκανε.

# Το πολυσταδιακό μοντέλο καρκινογένεσης

## Προαγωγή (*promotion*)

- Ο βασικός μηχανισμός που διέπει το στάδιο της προαγωγής της καρκινογενετικής διαδικασίας είναι ο κλωνικός πολλαπλασιασμός των αρχικά μεταλλαγμένων (*initiated*) κυττάρων μέσω επίδρασης παραγόντων που προάγουν τη μίτωση (*προαγωγείς*).
- Το στάδιο αυτό είναι αντιστρεπτό με την απόσυρση του μιτογόνου παράγοντα.
- Καθώς το αρχικά μεταλλαγμένο κύτταρο διαιρείται, όταν πλησιάζει στην κυτταρική διαίρεση που κανονικά θα πέθαινε π.χ. την 40<sup>η</sup> και προχωρά στην 41<sup>η</sup>, 42<sup>η</sup> κλπ, προστίθενται γενωμικές βλάβες στα κύτταρα απογόνους οι οποίες δεν θα γίνονταν αφού τα κύτταρα θα πέθαιναν στην 40<sup>η</sup> διαίρεση.
- Από τα κύτταρα που προκύπτουν, ένα αποκτά μια κρίσιμη μετάλλαξη η οποία το μετατρέπει στο πρώτο προκαρκινικό κύτταρο.

# Το πολυσταδιακό μοντέλο καρκινογένεσης

## *Πρόοδος (progression)*

- Στο στάδιο της προόδου το μεταλλαγμένο και εξαρτώμενο από τον προαγωγέα κύτταρο μετατρέπεται σε ένα καρκινικό ανεξάρτητο κύτταρο.
- Κάτω από τη συνεχή μιτογόνο επίδραση του προαγωγέα κάποιο κύτταρο εμφανίζει επιπλέον γενετικές μεταλλάξεις, που αθροιστικά δίνουν τον καρκινικό φαινότυπο.
- Τουλάχιστον δύο γενετικές βλάβες είναι απαραίτητες για την καρκινική εξαλλαγή και υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η δεύτερη βλάβη αφορά απάλειψη αντιογκογονιδίων.
- Συχνά οι φάσεις της προαγωγής/προόδου περιγράφονται σαν μια κοινή φάση που τελικά ίσως να είναι και πιο κοντά στην πραγματικότητα.

# Το πολυσταδιακό μοντέλο καρκινογένεσης





# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

## *Μεταλλάξεις σημείου*

- Αντικατάσταση βάσης (substitution): μία βάση αντικαθίσταται από μία άλλη
- Διαγραφές/εισαγωγές βάσεων (deletions/insertions): ζεύγη βάσεων διαγράφονται ή προστίθενται.
- Μετάβαση (transition): αντικατάσταση μίας πουρίνης από μία άλλη πουρίνη ή μίας πυριμιδίνης από μία άλλη πυριμιδίνη
- Μεταλλαγή (transversion): αντικατάσταση μίας πουρίνης από μία πυριμιδίνη ή το αντίστροφο.

# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

## *Μεταλλάξεις σημείου*

- **Μεταλλάξεις missense:** αλλαγές σε συγκεκριμένα κωδικόνια μπορούν να προκαλέσουν εισαγωγή λανθασμένου αμινοξέος σε λάθος πεπτίδιο. Τέτοιες πρωτεΐνες έχουν εντελώς διαφορετικές ιδιότητες αν το νέο αμινοξύ είναι πολύ κοντά στο ενεργό κέντρο ή αν επιδρά στην τριτοταγή δομή της πρωτεΐνης.
- **Μεταλλάξεις nonsense:** η αντικατάσταση μίας βάσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός νέου κωδικονίου λήξης και τελικά μίας μικρότερης και συνήθως αδρανούς πρωτεΐνης.
- **Μεταλλάξεις frameshift:** βάσεις μπορούν να διαγραφούν ή να προστεθούν. Επειδή κάθε γονίδιο έχει ακριβή αριθμό βάσεων, τέτοιες αλλαγές αν δεν αφορούν αριθμό βάσεων πολλαπλάσιο του τρία προκαλούν μεγάλες αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου.

# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

## *DNA cross-links*

- **Intrastrand cross-links:** ξενοβιοτικά με ικανότητα να προκαλούν αλκυλιώσεις μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς με διπλανές βάσεις της ίδιας αλυσίδας του DNA
- **Interstrand cross-links:** ξενοβιοτικά με ικανότητα να προκαλούν αλκυλιώσεις μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς με διαφορετικές αλυσίδες του DNA και να υπεισέρθουν σε διαδικασίες όπως η αντιγραφή ή η επιδόρθωση του DNA με επιβλαβή αποτελέσματα.

## *Σπασίματα της αλυσίδας του DNA*

- Προέρχονται από την υδρόλυση του φωσφορικού δεσμού ενός νουκλεοτιδίου. Σε μία διπλή αλυσίδα μπορούν να συμβούν τόσο μονόκλωνα όσο και δίκλωνα σπασίματα που συχνά προκαλούνται από ρίζες υδροξυλίου.

Types of DNA damage induced by xenobiotics

Type of DNA-damage	Examples
Modifications of purines and pyrimidines	alkylation by electrophiles, oxidation to 8-hydroxyguanosine and other oxidized purines, UV-induced formation of thymidine dimers
DNA strand breaks	oxygen radicals, activation of calcium-dependent endonucleases
AP lesions (apurinic, apyrimidinic sites)	loss of DNA bases through labilization after covalent binding of xenobiotics to specific sites in purine and pyrimidines
DNA cross-links	bifunctional electrophiles react with nucleophilic sites in both DNA strands (interstrand cross-link) or with two bases on one strand (intrastrand cross-link)

# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

## *Πρωτο-ογκογονίδια*

- Σε φυσιολογικά κύτταρα τα πρωτο-ογκογονίδια συμμετέχουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια και εκφράζονται σε καταστάσεις φυσιολογικής αύξησης (εμβρυογένεση, αναγέννηση καταστρεμμένων κυττάρων, ανάπτυξη του οργανισμού).
- Η ενεργοποίηση των πρωτο-ογκογονιδίων σε c-ογκογονίδια οδηγεί σε ποιοτική (αλλαγή κάποιας πρωτεΐνης) και ποσοτική (υπερβολική έκφραση κάποιας πρωτεΐνης) αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης.

# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

## *Ογκοκατασταλτικά γονίδια*

- Κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων αποτρέποντας την υπέρμετρη αύξηση των κυττάρων και αναστέλλουν το σχηματισμό νεοπλασιών.
- Για να ξεκινήσει η διαίρεση του κυττάρου με τρόπο ανεξέλεγκτο πρέπει να απενεργοποιηθούν και τα δύο αντίγραφα ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου. Μεταλλάξεις σε ογκοκατασταλτικά γονίδια συμβαίνουν τόσο σε κληρονομήσιμες όσο και σε μη κληρονομήσιμες μορφές καρκίνου.

## *Γονίδια που ρυθμίζουν την απόπτωση*

- Μπορεί να συμπεριφέρονται σαν κυρίαρχα γονίδια όπως τα ογκογονίδια ή σαν αντιογκογονίδια.

# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

## *Γονίδια για την επιδιόρθωση του DNA*

- Μία επιπλέον κατηγορία γονιδίων που συσχετίζεται με την καρκινογένεση αφορά τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση ενζύμων αποκατάστασης των βλαβών του DNA.
- Συμμετέχουν στην καρκινογενετική διαδικασία εμμέσως, επηρεάζοντας την ικανότητα του κυττάρου να επιδιορθώνει τις γενετικές βλάβες που συμβαίνουν σε άλλα γονίδια, τα οποία ανήκουν στις τρεις προαναφερθείσες κατηγορίες.

# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

*Γενοτοξικοί και μη γενοτοξικοί μηχανισμοί καρκινογένεσης*

- Η ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή η απενεργοποίηση αντιογκογονιδίων λόγω μεταλλάξεων αποδεικνύουν την ανάμιξη γενοτοξικών μηχανισμών στο σχηματισμό όγκων.
- Ωστόσο, ο καρκίνος μπορεί να εξελιχτεί χωρίς άμεση ή έμμεση αλληλεπίδραση ενός ξενοβιοτικού με το DNA.
- Τα μη γενοτοξικά καρκινογόνα συνήθως προκαλούν όγκους μόνο σε υψηλές δόσεις.

# Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού κακοήθειας

*Γενοτοξικοί και μη γενοτοξικοί μηχανισμοί καρκινογένεσης*

Τα γενοτοξικά καρκινογόνα διαιρούνται σε δύο κατηγορίες.

- Η πρώτη περιλαμβάνει ξενοβιοτικά, που προκαλούν κυτταροτοξικότητα και ευνοούν τον εκ νέου κυτταρικό πολλαπλασιασμό.
- Η δεύτερη κατηγορία αποτελείται από ξενοβιοτικά, που εντείνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό χωρίς να προκαλούν κυτταροτοξικότητα.



# Μηχανισμοί χημικά προκαλούμενης αναπαραγωγικής και εξελικτικής τοξικότητας

- Η αναπαραγωγική τοξικότητα έγκειται στις ανωμαλίες που προκαλούνται στο αρσενικό ή θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα λόγω της έκθεσης σε ξενοβιοτικά.
- Η εξελικτική τοξικότητα αναφέρεται στις αρνητικές επιδράσεις που προκαλούνται από την έκθεση σε ξενοβιοτικά κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής διαδικασίας.
- Για να χαρακτηριστεί ένα ξενοβιοτικό ως τοξικό για τη διαδικασία της ανάπτυξης πρέπει να είναι επιβλαβές για τον αναπτυσσόμενο οργανισμό σε επίπεδα έκθεσης που δεν προκαλούν δριμεία τοξικότητα στο μητρικό οργανισμό.
- Ένα προς μελέτη ξενοβιοτικό μπορεί αρχικά να χορηγηθεί σε δόσεις που είναι τοξικές για το μητρικό οργανισμό ώστε να υιοθετηθεί κάποιο κατώφλι τοξικότητας για το νέο οργανισμό.

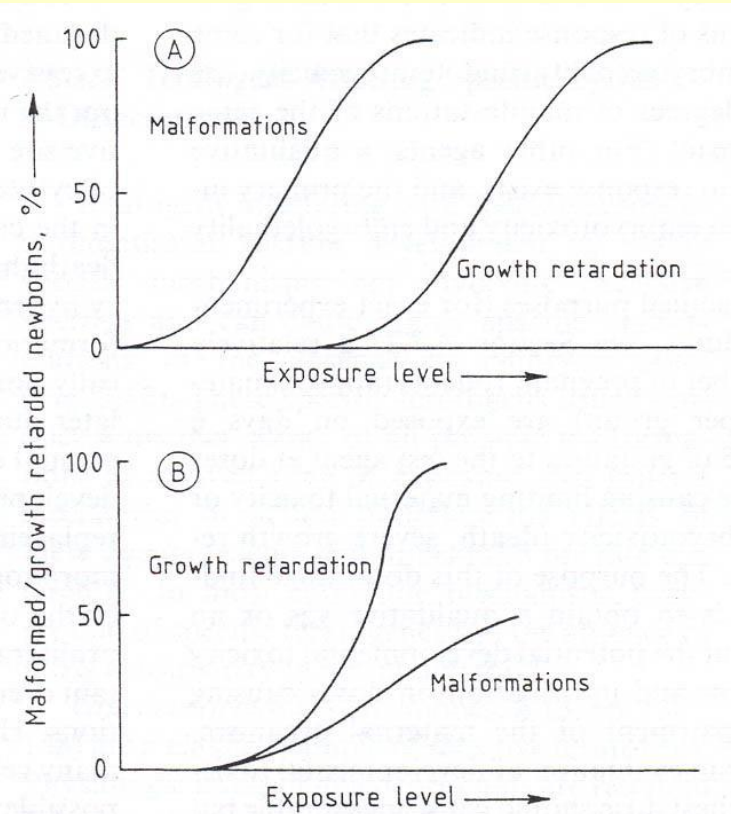
# Μηχανισμοί χημικά προκαλούμενης αναπαραγωγικής και εξελικτικής τοξικότητας

- Στο στάδιο της βλαστοκύστης η κυτταρική διαίρεση και η μεταβολική διαδικασία εντείνονται. Αλλαγές στην λειτουργία των ορμονών ή απευθείας έκθεση κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορούν να προκαλέσουν εμβρυοθνησιμότητα.
- Κατά την οργανογένεση, παρατηρείται διαίρεση των κυττάρων και σχηματισμός προτόγωνων οργάνων. Η πιο συνηθισμένη ευπάθεια του εμβρύου στα ξενοβιοτικά κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης είναι ο σχηματισμός δομικά ανώμαλων ατόμων, των τεράτων.
- Η χορήγηση ενός τερατογενούς ξενοβιοτικού τη μέρα 9 της κύησης στον επίμυ οδηγεί σε υψηλού επιπέδου ανωμαλίες στον εγκέφαλο και τα μάτια ενώ τη μέρα 15 σε ανωμαλίες των νεφρών και της ουροδόχου κύστης.

# Δόση-απόκριση στην τερατογένεση, την εμβρυοτοξικότητα και την εμβρυοθνησιμότητα

- Τα συχνότερα τοξικά αποτελέσματα που παρατηρούνται κατά τη στιγμή της γέννησης και προέρχονται από την εμβρυική έκθεση σε ξενοβιοτικά είναι η θνησιμότητα, οι δυσμορφίες και η επιβράδυνση της ανάπτυξης.
- Ορισμένες τοξίνες προκαλούν ανωμαλίες στο σχηματισμό οργάνων σε επίπεδα έκθεσης που δεν προκαλούν θνησιμότητα ενώ αν η δόση αυξηθεί προκαλείται θνησιμότητα του εμβρύου συνήθως σε συνδυασμό με τοξικότητα του μητρικού οργανισμού.

# Δόση-απόκριση στην τερατογένεση, την εμβρυοτοξικότητα και την εμβρυοθνησιμότητα



Possible dose-response relationship of teratogens.

A) Teratogens interfering with specific events in differentiation; B) Teratogens acting via general cytotoxicity and induction of cell necrosis

Έμβρυα με δυσμορφίες έχουν συνήθως επιβραδυσμένη ανάπτυξη και η καμπύλη της καθυστερημένης αύξησης είναι παράλληλη σε σχέση με αυτή της δυσμορφίας και έχει μετακινηθεί προς τα δεξιά.

Ένα τέτοιο μοντέλο απόκρισης είναι ενδεικτικό για ξενοβιοτικά με υψηλό δυναμικό πρόκλησης τερατογένεσης.

# Δόση-απόκριση στην τερατογένεση, την εμβρυοτοξικότητα και την εμβρυοθνησιμότητα

- Ένα άλλο μοντέλο δόσης-απόκρισης σχετίζεται με τις ανωμαλίες στο σχηματισμό οργάνων και τη μειωμένη αύξηση σε έμβρυα που επιβιώνουν. Σε χαμηλές δόσεις του ξενοβιοτικού παρατηρούνται δυσμορφίες ενώ αν αυξηθεί η δόση προκαλείται θνησιμότητα.
- Ένα τρίτο μοντέλο έχει σχέση με την καθυστερημένη αύξηση και τη θνησιμότητα χωρίς την πρόκληση δυσμορφιών. Η μειωμένη ανάπτυξη των γεννημένων εμβρύων συνήθως οδηγεί σε θνησιμότητα. Παράγοντες που προκαλούν αυτή την απόκριση θεωρούνται εμβρυοτοξικοί αλλά όχι τερατογενετικοί και είναι τοξικοί και για το μητρικό οργανισμό.
- Το πιο γνωστό παράδειγμα είναι αυτό του υπνωτικού *θαλιδομίδη* που δεν σχετιζόταν με ανεπιθύμητες επιδράσεις στον άνθρωπο αλλά προκάλεσε δυσμορφίες σε χιλιάδες παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν πάρει το φάρμακο ως υπνωτικό σε συνιστώμενες δόσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

# Μηχανισμοί δράσης στην τερατογένεση

## *Κυτταροτοξικά τερατογενετικά ξενοβιοτικά*

- Η πλειοψηφία των πιο γνωστών τοξινών της ανάπτυξης προκαλούν εμβρυοτοξικότητα και δομικές δυσμορφίες λόγω ανωμαλιών στη μεταγραφή και τη μετάφραση του DNA καθώς και την κυτταρική διαίρεση (αλκυλιωτικοί παράγοντες όπως N-μεθυλ-N-νιτρο-N-νιτροσογουανιδίνη).
- Η ευαισθησία του εμβρύου σε τέτοιου είδους ξενοβιοτικά οφείλεται στον υψηλό ρυθμό διαίρεσης κατά την περίοδο της οργανογένεσης.
- Ένα χαρακτηριστικό των οργάνων που πρόκειται να γίνουν δυσμορφικά είναι το στοιχείο του υπέρμετρου κυτταρικού θανάτου.

# Μηχανισμοί δράσης στην τερατογένεση

## *Κυτταροτοξικά τερατογενετικά ξενοβιοτικά*

- Για να σχηματιστούν οι δυσμορφίες πρέπει η κυτταρική νέκρωση να συμβεί σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο.
- Αν χαμηλές δόσεις κυτταροτοξικών παραγόντων χορηγηθούν νωρίτερα από αυτή την περίοδο, τα νεκρά κύτταρα θα αντικατασταθούν από υπερπλασικά κύτταρα που μπορούν κι επιβιώνουν οδηγώντας σε φυσιολογικά έμβρυα αλλά με μειωμένη ανάπτυξη.
- Αν υψηλότερες δόσεις χορηγηθούν αργότερα τότε θα προκληθεί έλλειψη κυττάρων σε ορισμένα σημεία του αναπτυσσόμενου οργάνου καθώς δε μένει επαρκής χρόνος για την αντικατάστασή τους.

# Μηχανισμοί δράσης στην τερατογένεση

## *Τερατογενετικά ξενοβιοτικά κατά τη διαφοροποίηση*

- Τερατογενετικά ξενοβιοτικά με δράση κατά τη διαφοροποίηση (γλυκοκορτικοειδή) μπορούν να προκαλέσουν δυσμορφίες απουσία θνησιμότητας του εμβρύου.
- Φυσιολογικά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών απαιτούνται για τη φυσιολογική αύξηση και διαφοροποίηση των ιστών του εμβρύου.
- Υψηλότερες δόσεις που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλούν δυσμορφίες σε εργαστηριακά ζώα, κυρίως στην υπερώα και λιγότερο συχνά στα άκρα.
- Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν επιλεκτική αύξηση των κυττάρων στόχων και αλλαγή στην παραγωγή του εξωκυτταρικού υγρού χωρίς να προκληθεί κυτταρικός θάνατος.



# Μηχανισμοί δράσης στην τερατογένεση

*Μη ειδικές τοξίνες κατά την ανάπτυξη*

- Προκαλούν μειωμένη αύξηση και θνησιμότητα αλλά όχι τερατογένεση.
- Οι αναστολείς της σύνθεσης μιτοχονδριακών πρωτεϊνών χλωραμφενικόλη και θειαμφενικόλη είναι γνωστά παραδείγματα επιλεκτικών εμβρυοτοξικών παραγόντων.
- Προκαλούν δοσοεξαρτώμενη αναστολή της μιτοχονδριακής αναπνοής, της ποσότητας του ATP και της δραστηριότητας της οξειδάσης του κυτοχρώματος σε ιστούς εμβρύων και η μιτοχονδριακή τοξικότητα σχετίζεται ποσοτικά με μειωμένη ανάπτυξη και θάνατο των εμβρύων.

# Μηχανισμοί δράσης στην τερατογένεση

*Τοξικότητα που σχετίζεται με αναωμαλίες στο μητρικό οργανισμό και τον πλακούντα*

- Παραδείγματα τοξινών που δρουν έμμεσα κατά την ανάπτυξη είναι εκείνα που οδηγούν σε διατροφικές ελλείψεις του μητρικού οργανισμού.
- Στέρηση συγκεκριμένων συστατικών της διατροφής του μητρικού οργανισμού, όπως βιταμίνη Α, ψευδάργυρος και φολικό οξύ προκαλεί όχι μόνο μειωμένη ανάπτυξη αλλά θνησιμότητα και δυσμορφίες.
- Παράγοντες που μειώνουν τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών από το μητρικό οργανισμό στο έμβryo μέσω του πλακούντα μπορεί να έχουν εμβρυοτοξικές επιδράσεις.
- Η αλλαγή της ροής του αίματος μεταξύ πλακούντα και μήτρας είναι ένας σημαντικός μηχανισμός δράσης των έμμεσα-δρώντων τοξινών. Φάρμακα που προκαλούν αγγειοσυστολή στη μήτρα και τον πλακούντα όπως η σεροτονίνη και η επινεφρίνη προκαλούν δυσμορφίες, περιορισμένη ανάπτυξη και θνησιμότητα.

# Μηχανισμοί δράσης στην τερατογένεση

*Κατανομή και μεταβολισμός των ξενοβιοτικών κατά την κύηση στο μητρικό οργανισμό*

- Πρώτο εξάμηνο της κύησης: τα λιποδιαλυτά ξενοβιοτικά βρίσκονται στο υψηλό περιεχόμενο λίπους του μητρικού οργανισμού.
- Τελευταίο τρίμηνο της κύησης: ενεργοποίηση του λίπους και αυξημένη έκθεση του μητρικού οργανισμού και του εμβρύου στο ξενοβιοτικό.

*Μεταφορά και μεταβολισμός των ξενοβιοτικών στον πλακούντα και το νέο οργανισμό*

- Λιποφιλικά ξενοβιοτικά που δεν είναι ιονισμένα σε φυσιολογικό pH και έχουν μοριακό βάρος < 500 διαπερνούν τον ανθρώπινο πλακούντα.
- Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών είτε δε συμβαίνει είτε είναι αμελητέος στο έμβρυο ενώ υπάρχουν στοιχεία που αναφέρουν ότι συμβαίνει σε προχωρημένα στάδια της κύησης.