

ESTÁGIOS DA TOXICIDADE

TOXICANTE



1 – liberação (entrega)



2 - interação com a molécula
alvo



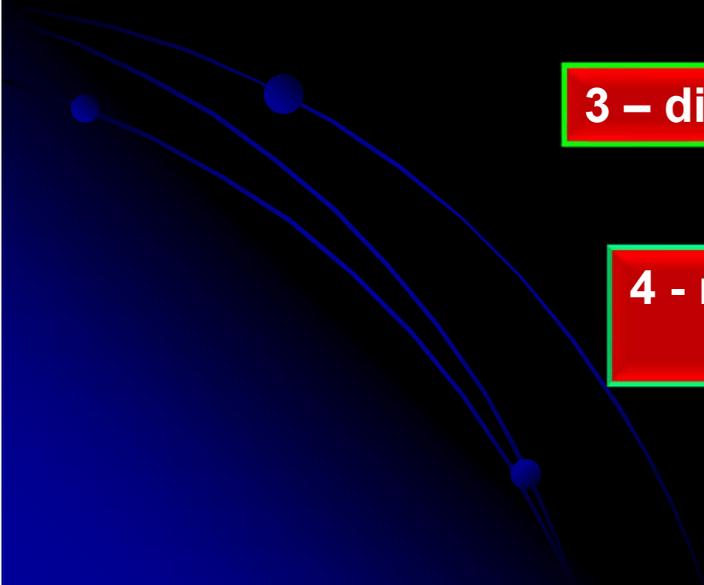
3 – disfunção ou dano celular



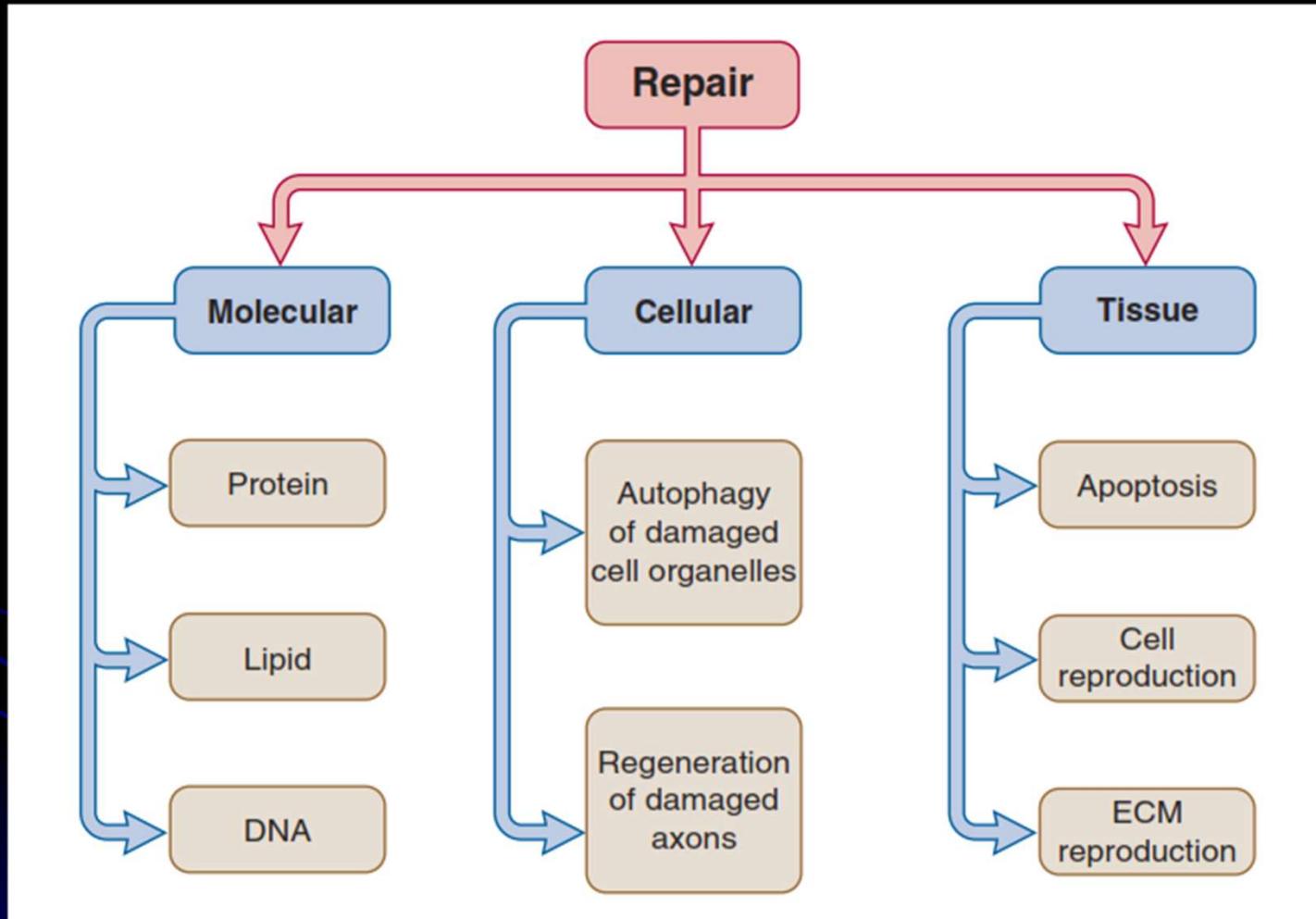
4 - reparo e adaptação
inapropriada



TOXICIDADE

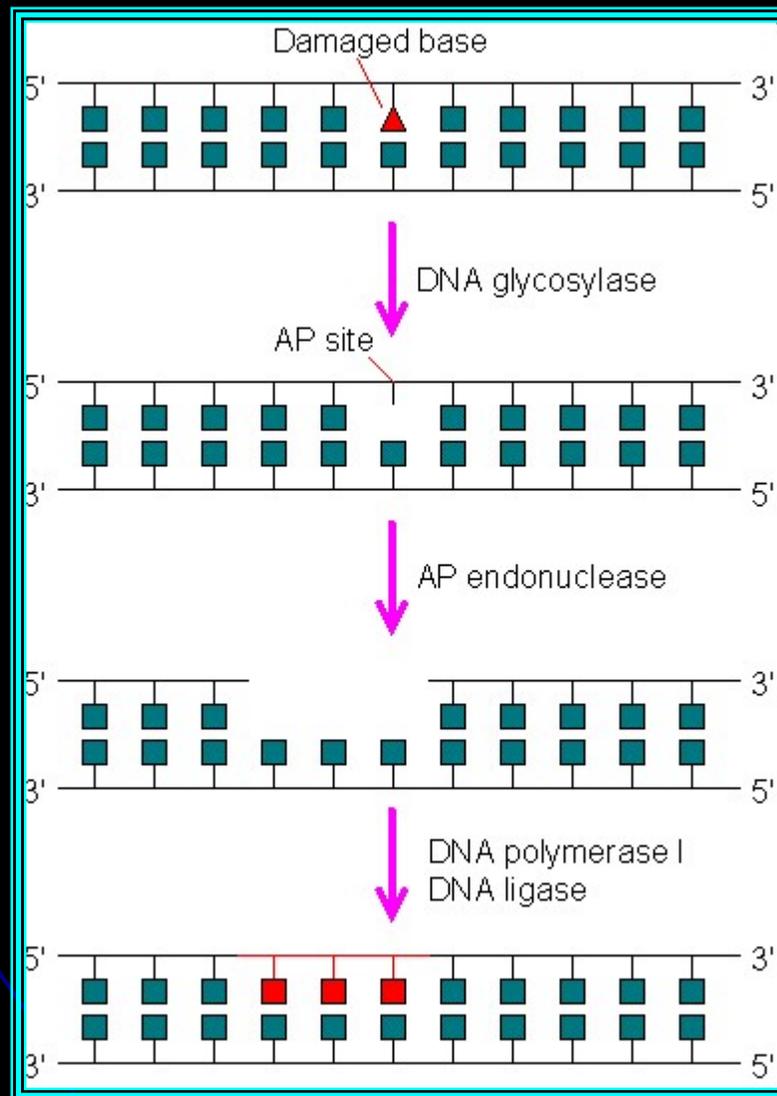


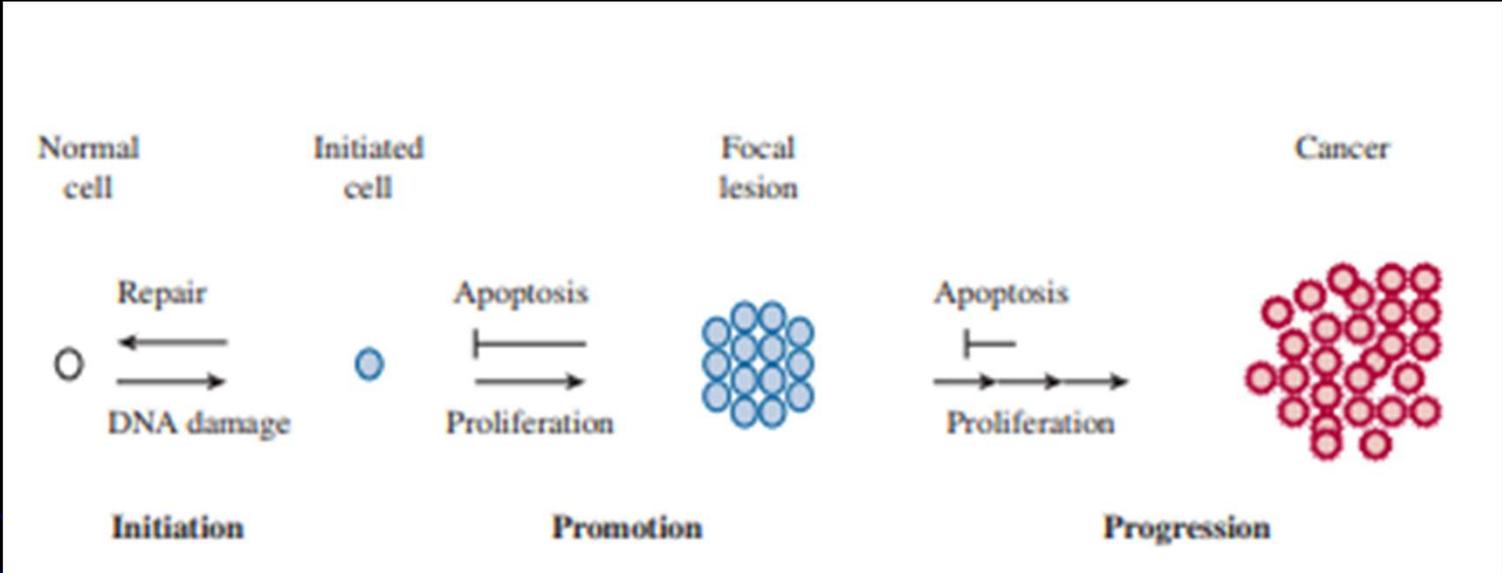
REPARO



ECM = matriz extracelular

reparo molecular - DNA

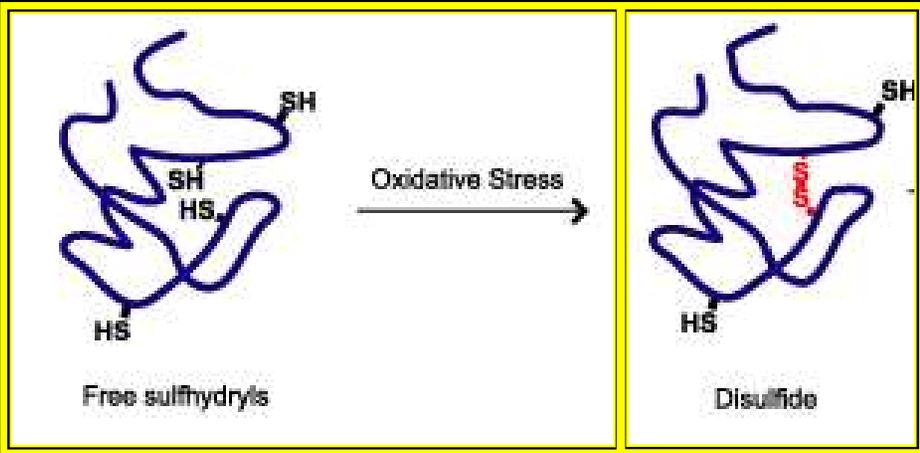




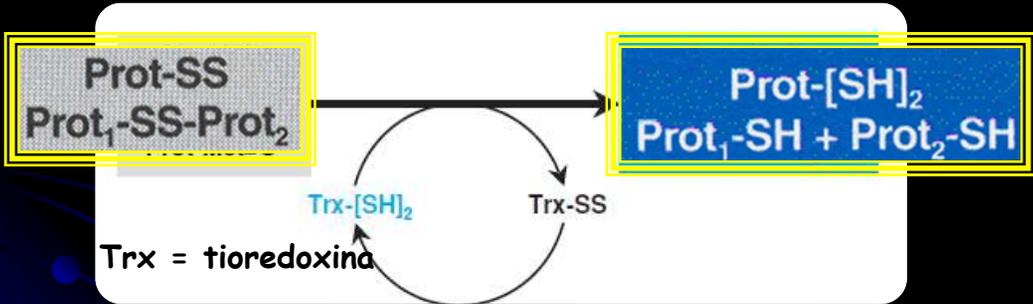
“É uma loteria no sentido de que as informações em nossos genes, que herdamos dos nossos pais, devem ser copiadas com absoluta precisão. Uma mudança em uma letra entre milhões de letras pode ser fatal ou pode causar uma suscetibilidade a uma doença. A química da vida é extraordinária em muitos aspectos. Nosso DNA sofre mutações devido à radiação cósmica, ao **oxigênio**, à luz solar e **às substâncias químicas de todo tipo**, especialmente dos alimentos. Sofremos dois trilhões de danos todos os dias. E todos devem ser corrigidos, porque apenas um deles poderia causar câncer ou outra doença. Esta é outra característica extraordinária da nossa fisiologia e da nossa química: a capacidade de reparar todos esses danos sem erros todos os dias. É assombroso.”

Roger Kornberg
Nobel de Química de 2006

reparação molecular - proteínas

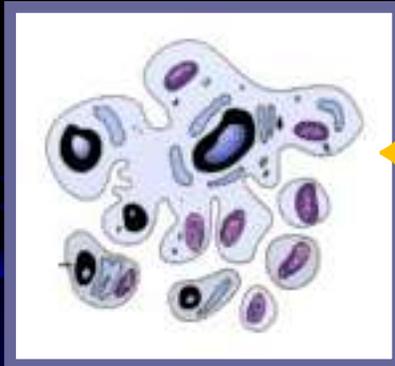


via da tioredoxina



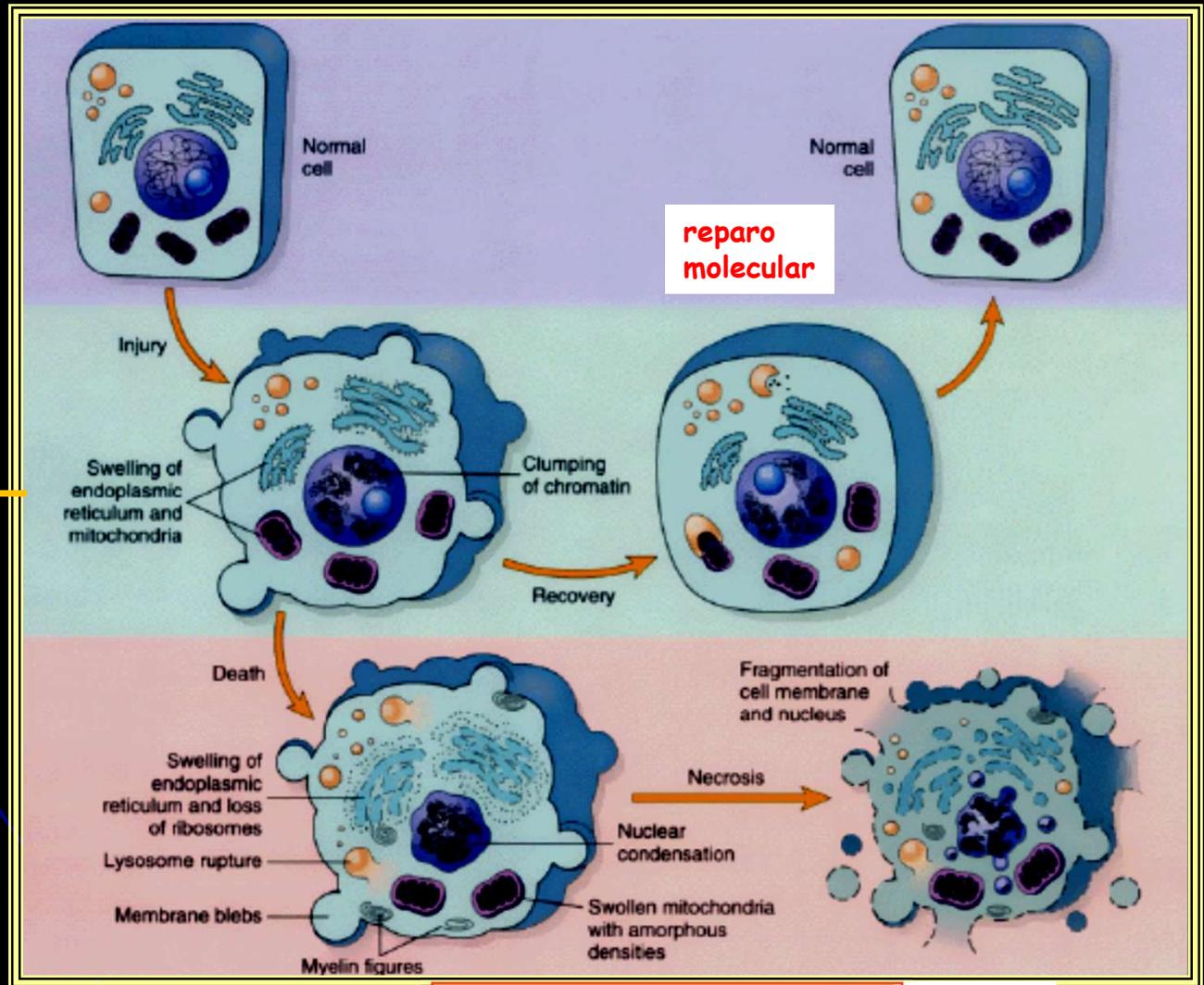
REPARO CELULAR E OU TECIDUAL

reparo celular



apoptose

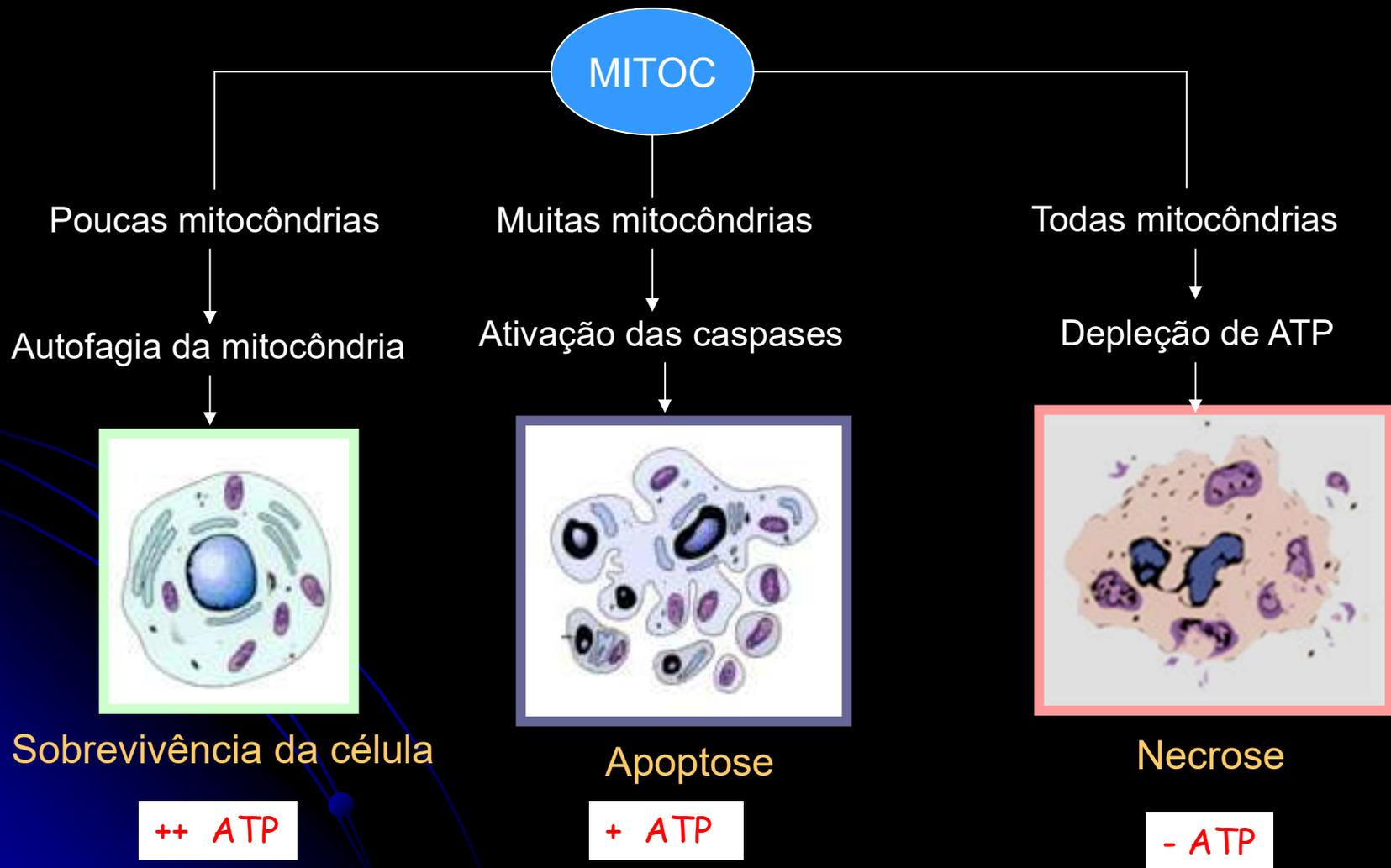
SEM INFLAMAÇÃO



reparo molecular

COM INFLAMAÇÃO necrose

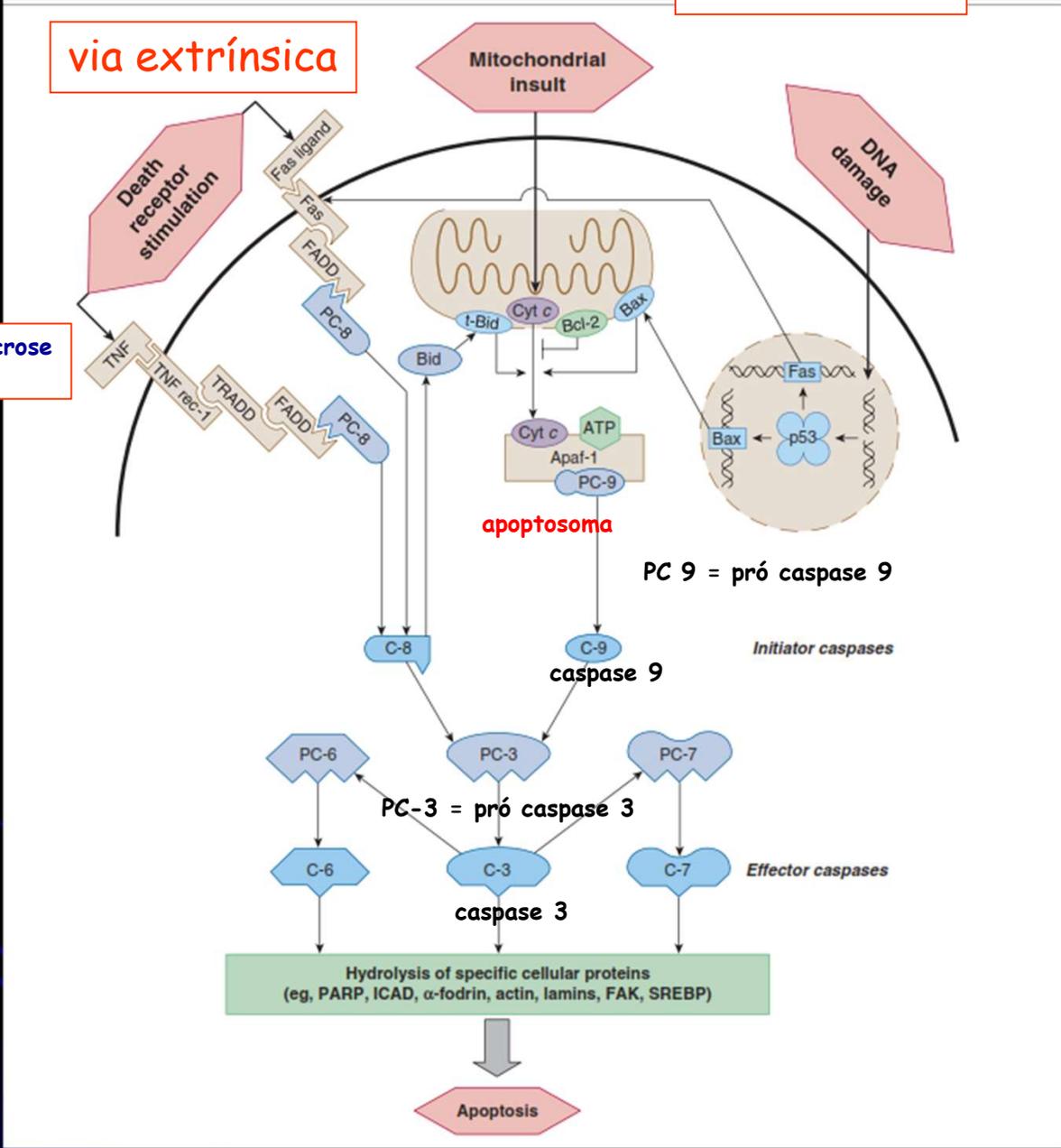
NECROSE OU APOPTOSE?



via intrínscica

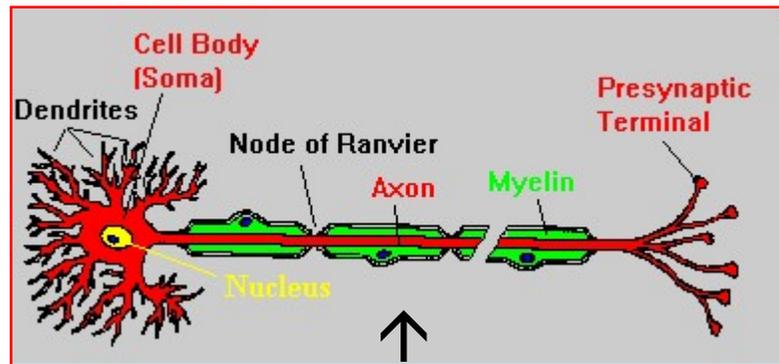
via extrínscica

TNF = fator de necrose tumoral



Reparo Celular

reparo dos neurônios periféricos



Células de Schwann
(produzem NGF=fator de crescimento neuronal)



no SNC o crescimento renovado de axônio é inibido por uma glicoproteína associada à mielina (NI 35)

Adaptação

Mammalian defense systems required for survival
in a hazardous environment

Electrophile

Heavy metal
(Cd,Hg,Au...)

Reactive oxygen
species (ROS)

Oxidized LDL



Xenobiotic metabolism

GSH metabolism

Iron metabolism

Antioxidative enzymes

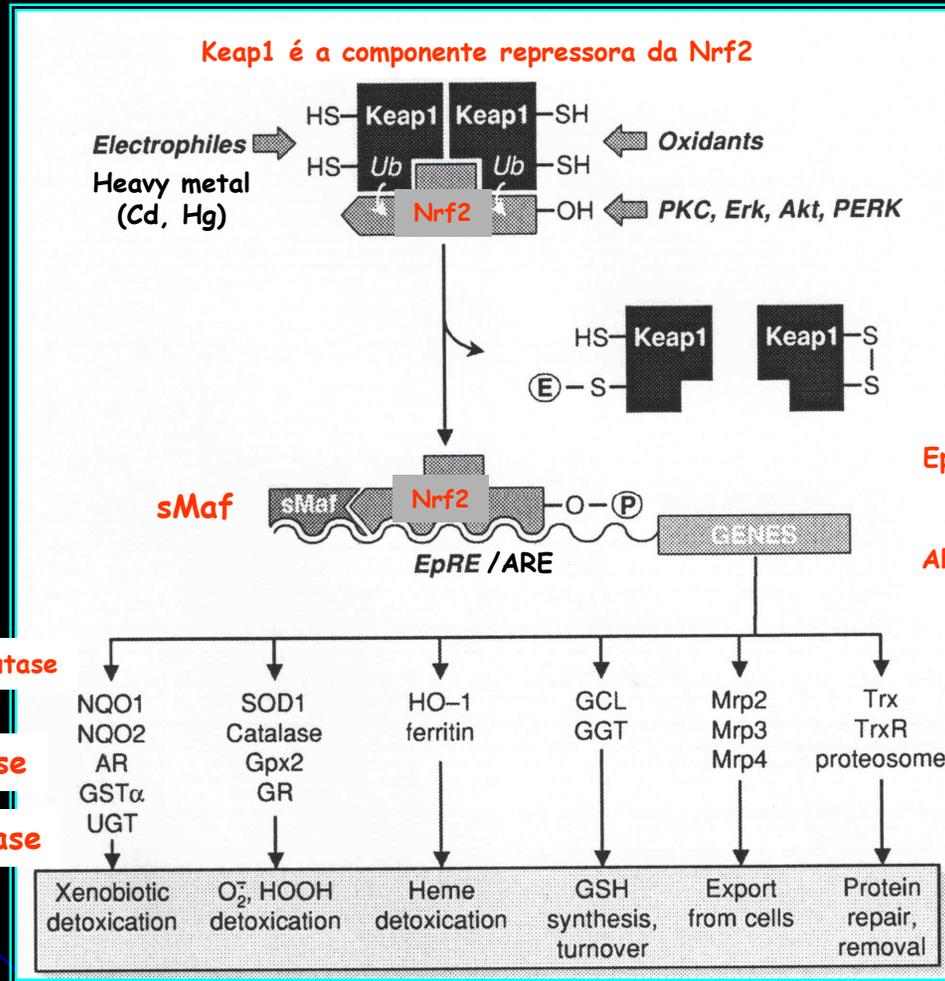
Proliferation

Differentiation

**ADAPTAÇÃO é capacidade "noxa-induzida" de um organismo em
em aumentar a tolerância em resposta à propria "noxa"**

Noxa= agente, ato ou influência nociva ao organismo

Indução dos mecanismos citoprotetores/reparo



NQO1 = quinona óxido redutase

GST = glutathione transferase

GT = glucuronil transferase

EpRE = elemento de resposta a substâncias eletrófilos

ARE = elemento de resposta a oxidantes

GGT = gama-glutamil transpeptidase

GCL = glutamato/cisteína ligase

Mrp (MDR) = multidrugs resistance protein

a sinalização via Keap1/Nrf2 e a resposta a xenobióticos

QUANDO A REPARO/ADAPTAÇÃO FALHA

- ☐ *necrose*
- ☐ *fibrose*
- ☐ *carcinogênese*

ESTÁGIOS DA TOXICIDADE

TOXICANTE



1 – liberação (entrega)



2 - interação com a molécula
alvo



3 – disfunção ou dano celular



4 - reparo e adaptação
inapropriada



TOXICIDADE

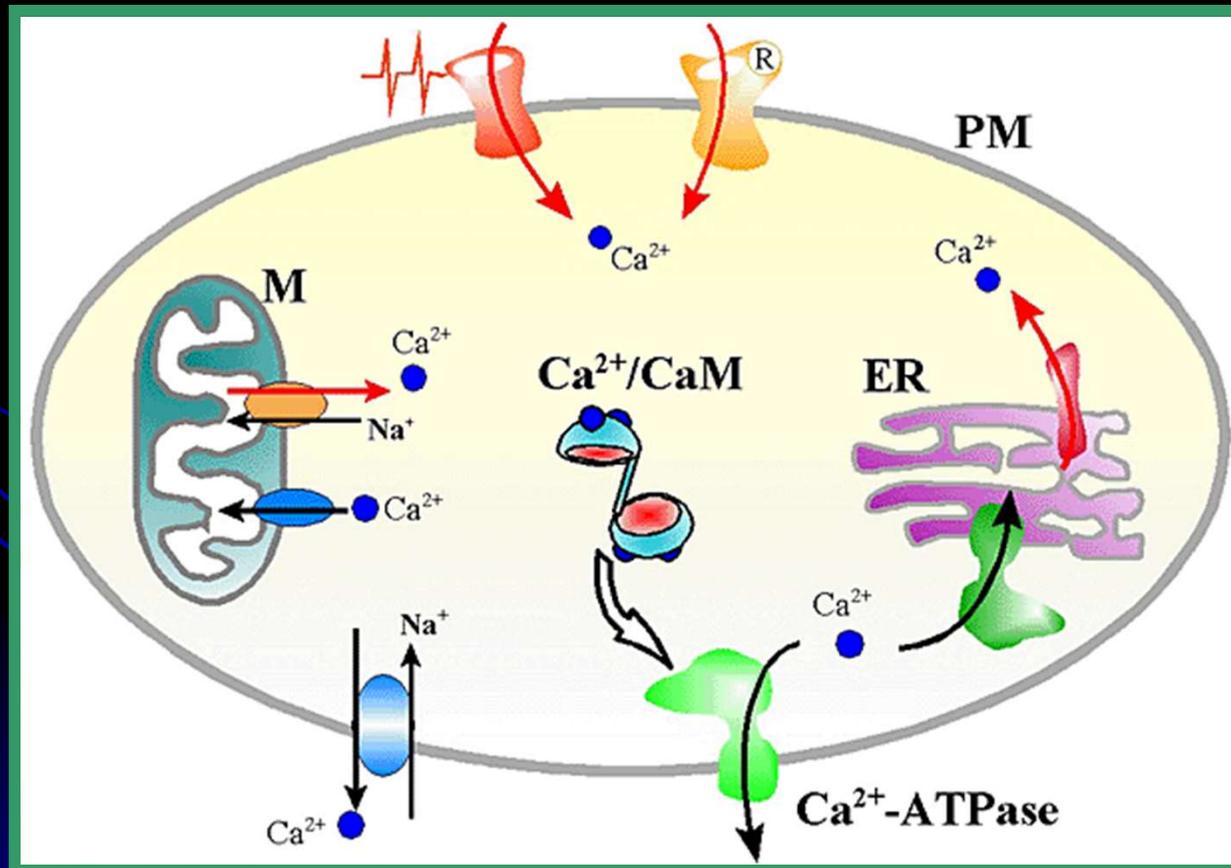
necrose
fibrose
carcinogênese



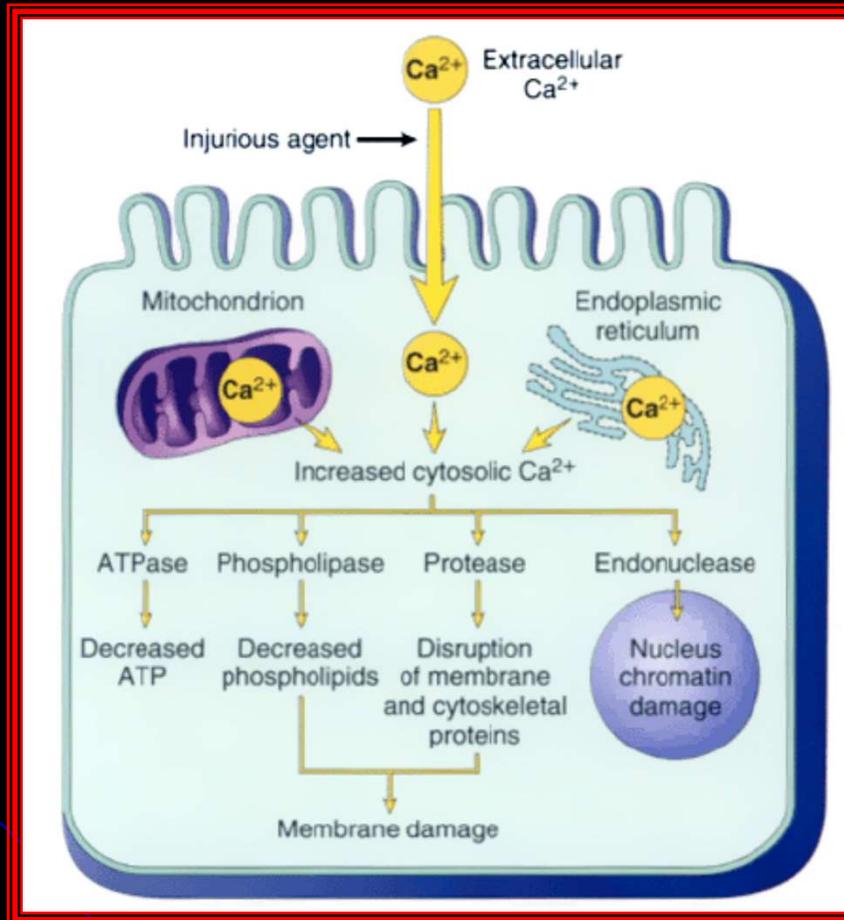
NECROSE

[Ca⁺⁺ extracelular] = 1000 μM
[Ca⁺⁺ intracelular] = 0,1 uM

Ca⁺⁺

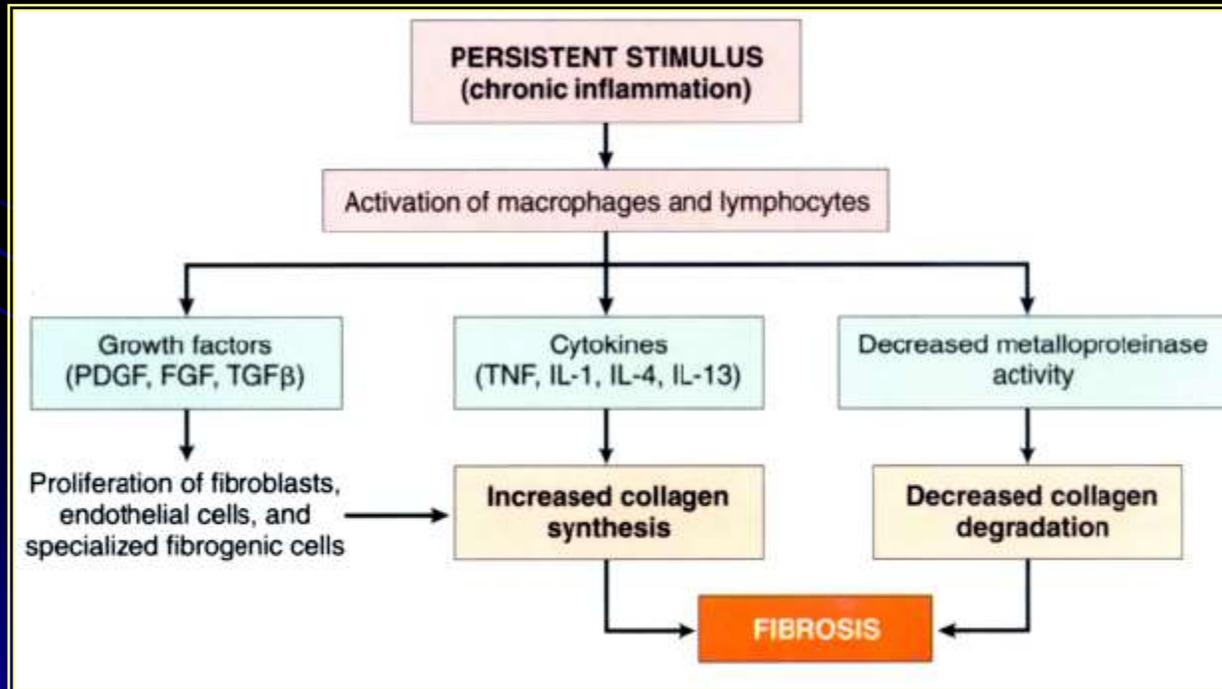
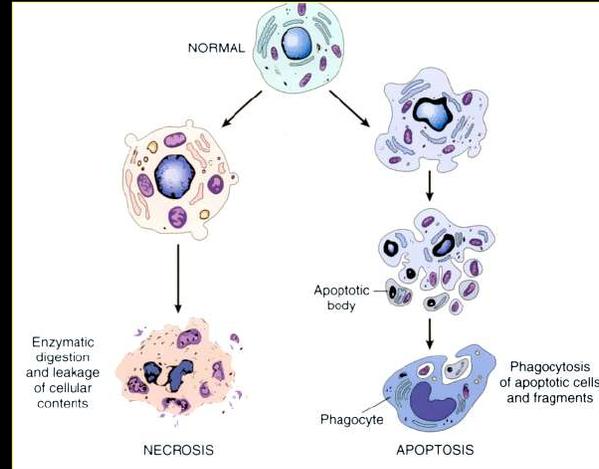


[Ca⁺⁺ extracelular] = 1000 μM
[Ca⁺⁺ intracelular] = 0,1 μM



QUEBRA DA HOMEOSTASE INTRACELULAR DO CÁLCIO

quando reparo falha - fibrose



Normal liver



Liver with advanced fibrosis

Carcinogênese Química

Produção de alterações do material genético, contido em células germinativas ou somáticas, implicando em risco genético potencial para as gerações futuras e risco potencial de câncer para a geração atual

Um composto é considerado carcinogênico quando sua administração a animais de laboratório induz um efeito estatisticamente significativo na incidência de um ou mais tipos histológicos de neoplasia, em comparação com os animais no grupo controle que não esteja exposto à substância.

Em Biologia, mutações são mudanças na sequência dos nucleotídeos do material genético de um organismo. Mutações podem ser causadas por erros de cópia do material durante a divisão celular, por exposição a radiação ultravioleta ou ionizante, mutagênicos químicos, ou vírus

Histórico



1761 - Jonh Hill



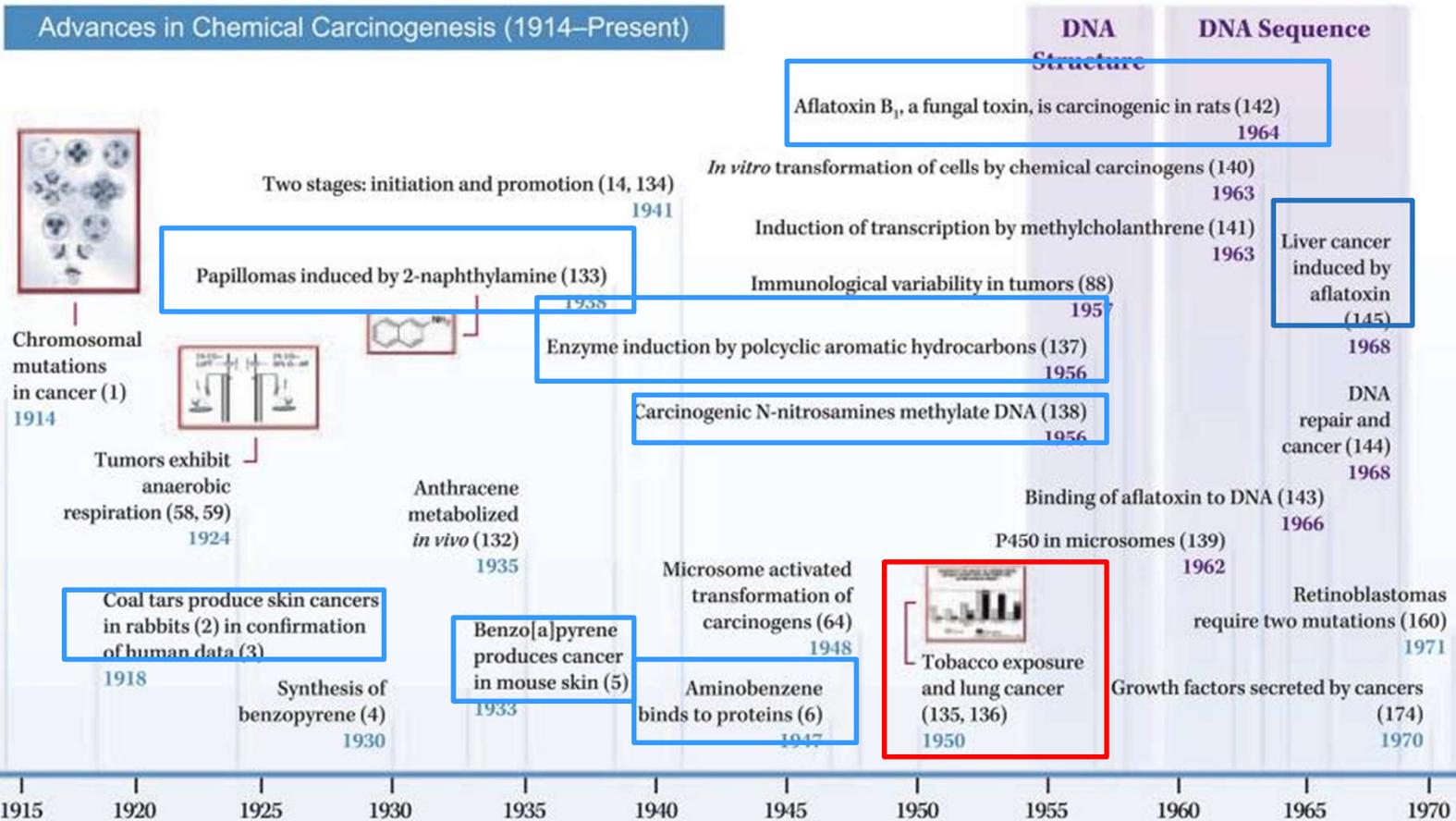
1775

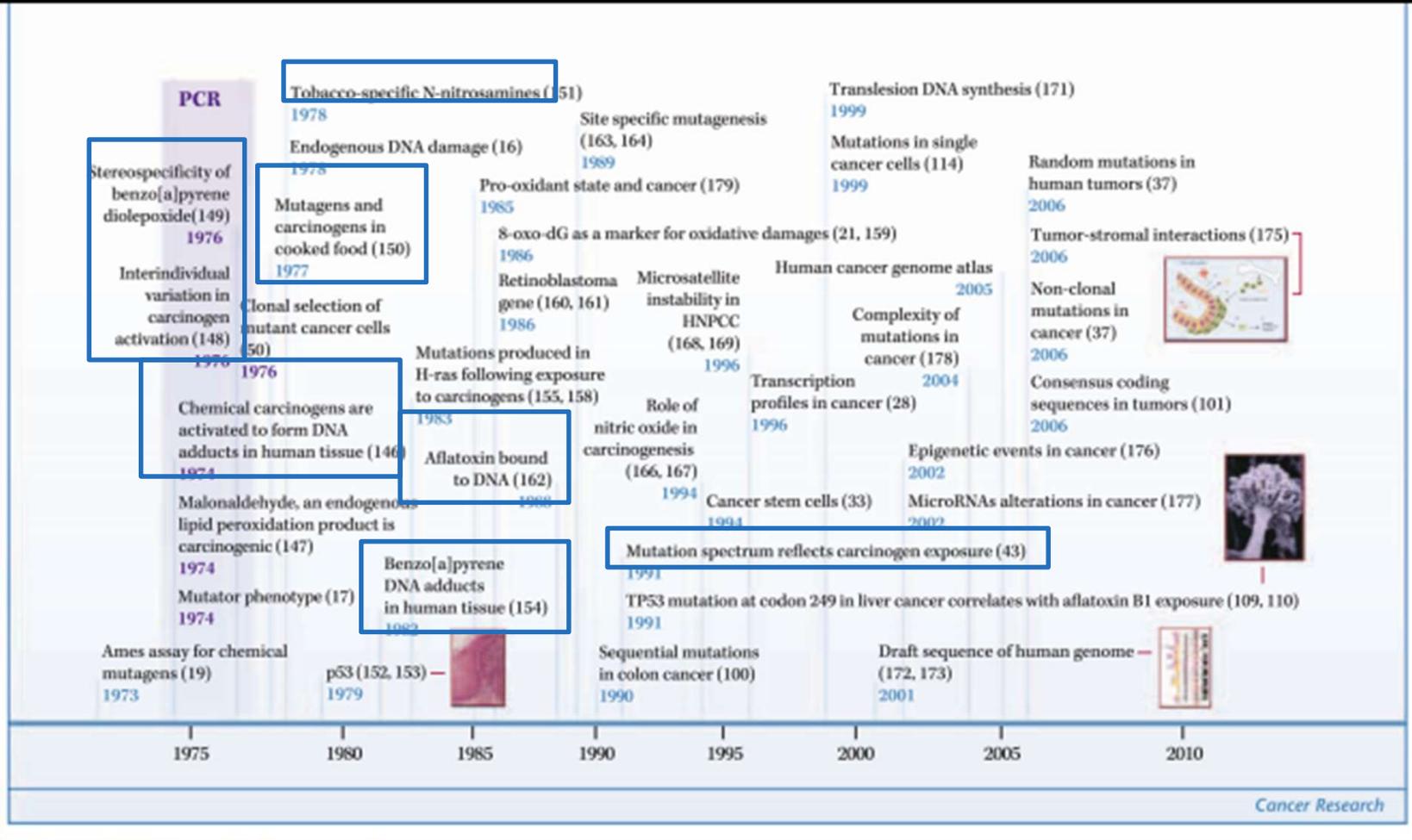


Sir Percivall Pott
(1714-1788)

Drag image to reposition. Double click to magnify further.

Advances in Chemical Carcinogenesis (1914–Present)





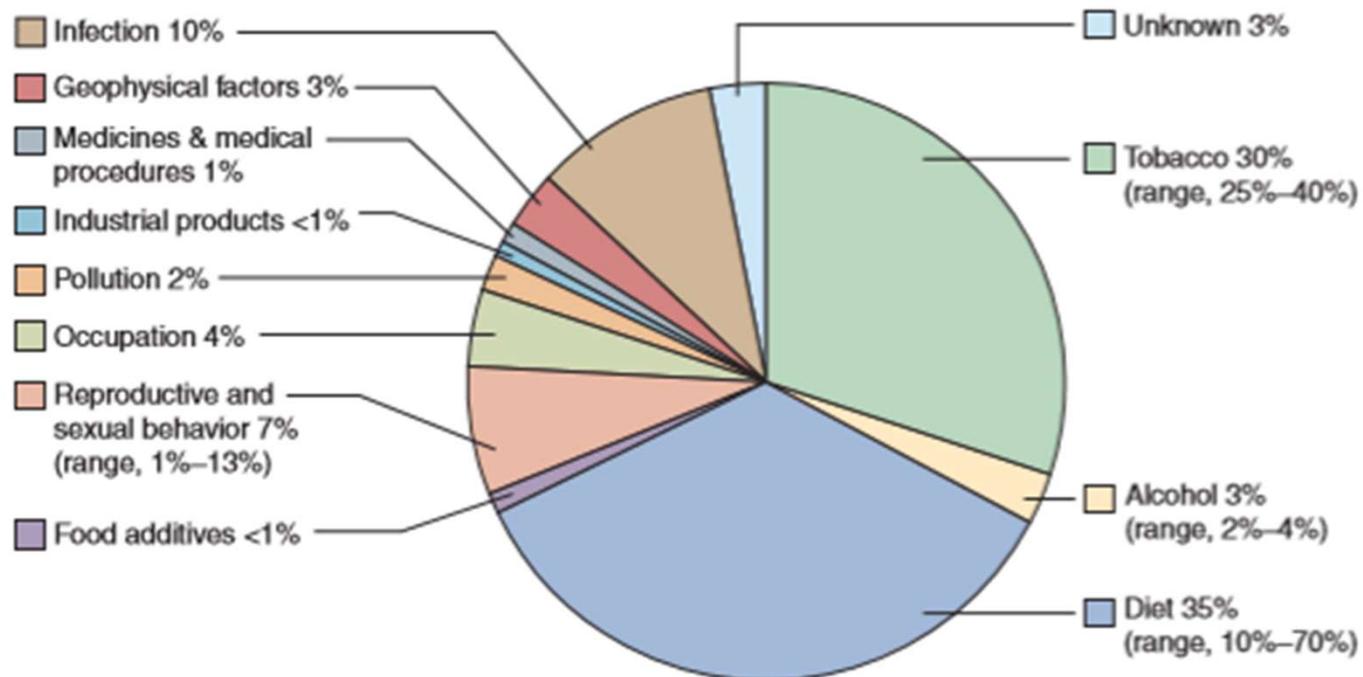


Figure 8-1. Proportions of human cancer deaths attributed to various factors. (Reproduced with permission from [no authors listed] Harvard reports on cancer prevention: causes of human cancer. Center for Cancer Prevention Harvard School of Public Health. *Cancer Causes and Control*. 1996;7 (Suppl 1):S3–S4, 1996.)

As substâncias químicas podem estar envolvidas em aproximadamente 40 % dos casos de cancer em humanos

tabagismo e cancer

Table 1: Example of carcinogens in tobacco-smoke

Strong carcinogens (1-200ng per cigarette)	Weak carcinogens (nearly 1mg per cigarette)
<u>Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs)</u> <ul style="list-style-type: none">▪ N-nitrosornicotine (NNN)▪ 4-[methylnitrosoamino]-1-[3-pyridyl]-1-butanone (NNK)	<ul style="list-style-type: none">▪ Acetyldehyde▪ Catechol▪ Isoprene
<u>Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Benzo(a)pyrene (B(a)P)	
<u>Aromatic amines</u> <ul style="list-style-type: none">▪ 4-aminobiphenyl	

- The total amount of carcinogens in cigarette smoke adds up to 1–3 mg per cigarette
- PAHs, TSNAs are likely carcinogen involvement in oral cancer

TERMINOLOGIA

O **câncer** descreve um subconjunto de lesões observadas a partir das neoplasias.

A **neoplasia** é definida como uma alteração herdada do tecido que apresenta um crescimento relativamente autônomo. As neoplasias podem ser benignas ou malignas. A distinção crítica está relacionada ao crescimento metastático observado para os malignos.

O **neoplasma** é a lesão resultante da neoplasia.

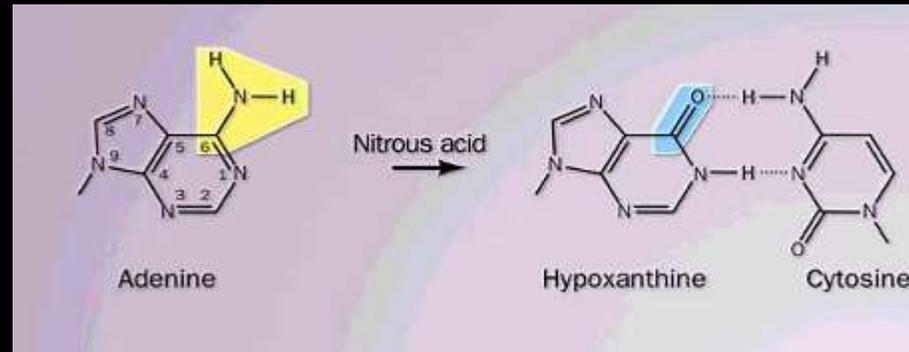
As **metástases** são crescimentos secundários das células a partir do neoplasma primário. O câncer é uma neoplasia maligna, onde o **termo tumor** descreve os espaços ocupados pelas lesões que podem ser ou não neoplásico.

NOMENCLATURA

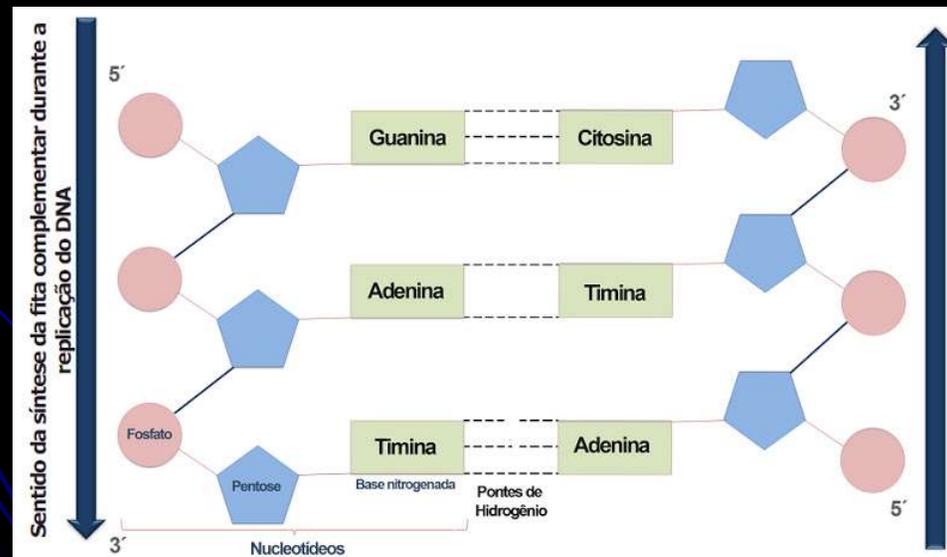
TABLE 2. Types of Cancer

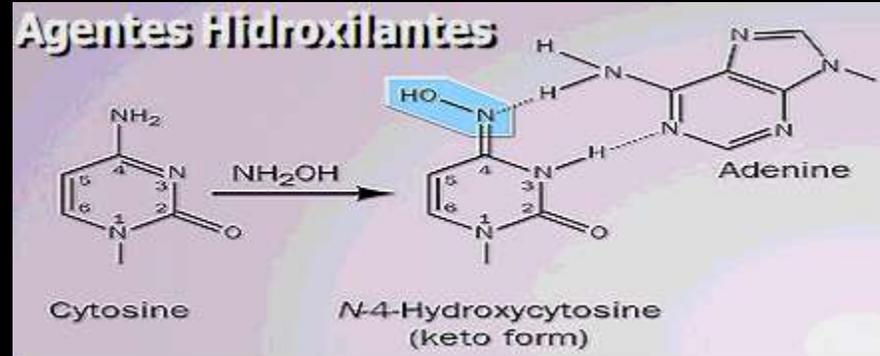
Type of Cancer	Area of Origination
Adenocarcinoma	Glandular tissue
Blastoma	Embryonic tissue of organs
Carcinoma	Epithelial tissue (i.e., tissue that lines organs and tubes)
Leukemia	Tissues that form blood cells
Lymphoma	Lymphatic tissue
Myeloma	Bone marrow
Sarcoma	Connective or supportive tissue (e.g., bone, cartilage, muscle)

Trocas na seqüência do DNA em um gene

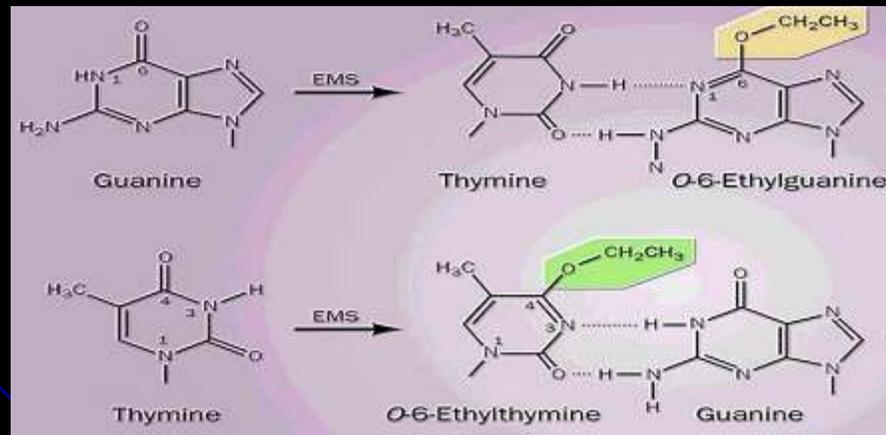


O HNO_2 e seus precursores, promovem reações de desaminação das bases. Estes compostos são usados como conservantes alimentares.



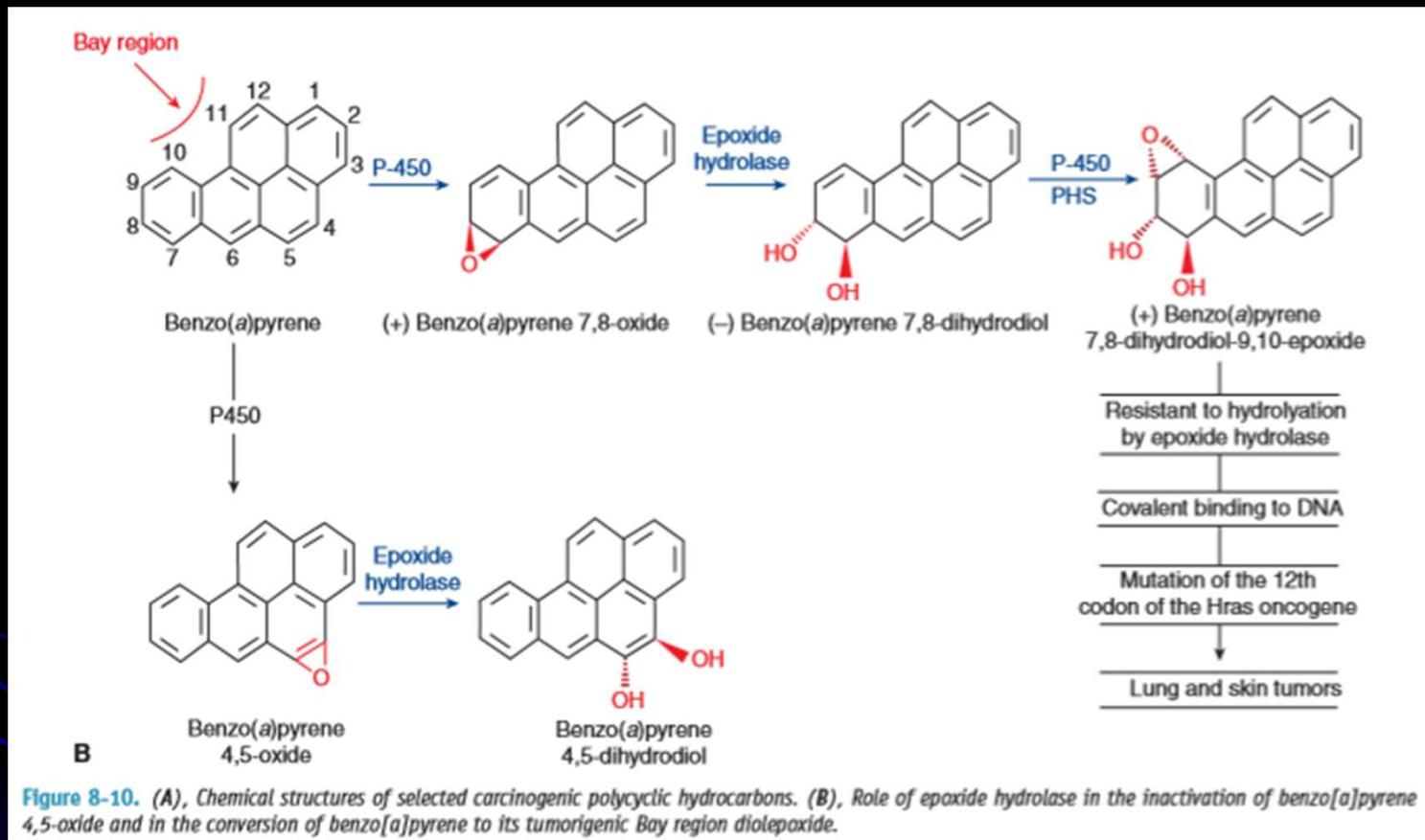


Agentes hidroxilantes, como a hidroxilamina, adicionam grupos -OH às bases alterando o seu pareamento



O etilmetanosulfonato (EMS) adiciona grupos etil às bases, alterando o pareamento das mesmas

Formação de aduto DNA-metabólito

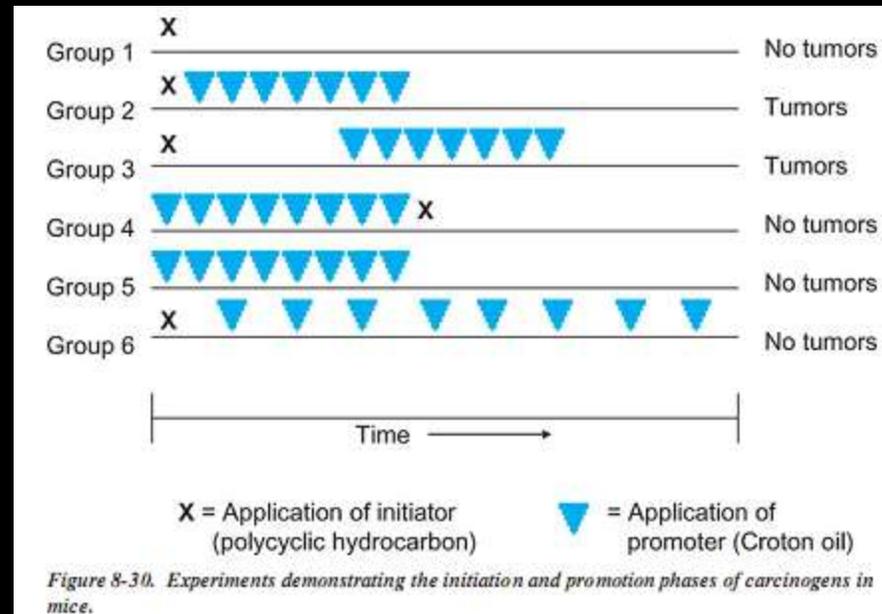
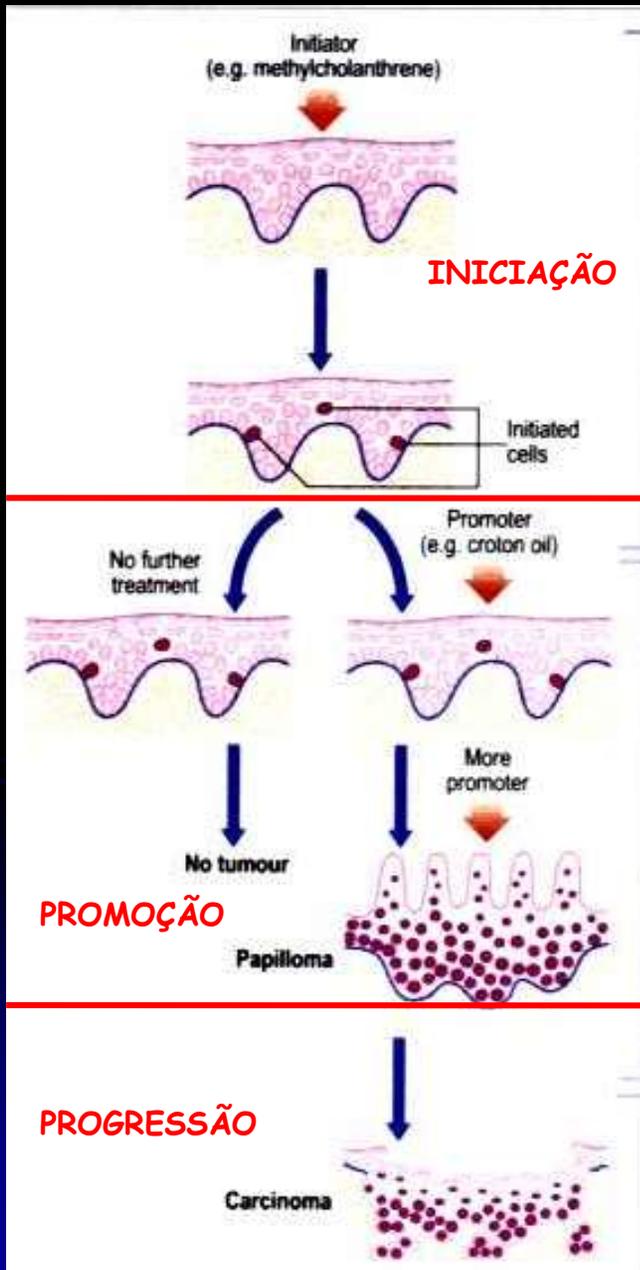


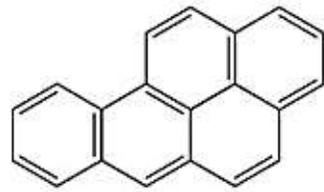
Alterações essenciais na fisiologia celular que leva ao câncer:

- 1 - autosuficiência em sinais de crescimento das células (mitose patológica)- ativação de oncogenes como ras ou myc
- 2 - insensibilidade a sinais inibidores de crescimento - inibição de genes supressores de tumores tal como Rb
- 3 - supressão e desativação de genes e vias que conduzem a apoptose.
- 4 - infinito potencial de replicabilidade
- 5 - angiogênese sustentada
- 6- invasão de tecidos e metástase

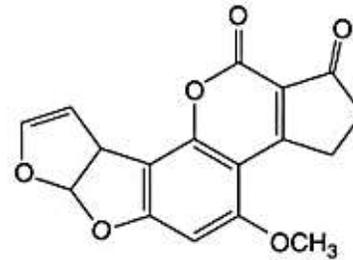


FASES DA CARCINOGENESE

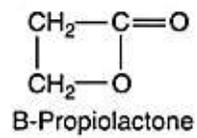




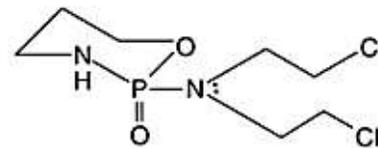
Benzo(a)pyrene



Aflatoxin B1

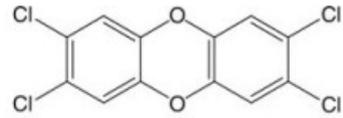


B-Propiolactone

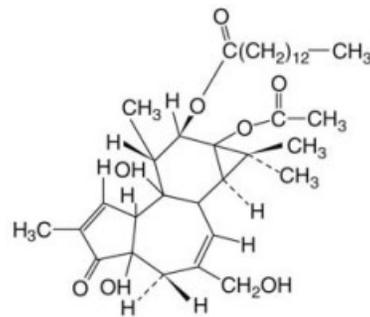


Cyclophosphamide

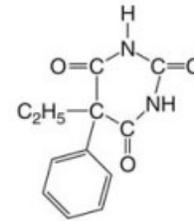
Xenobióticos que são iniciadores



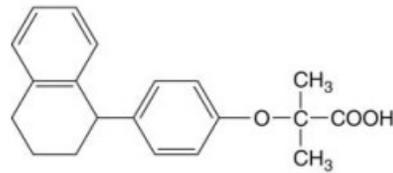
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)



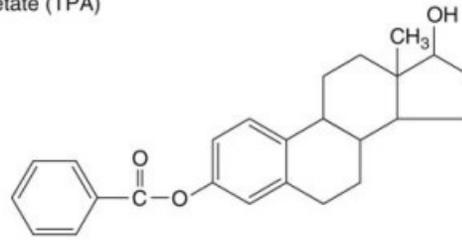
Tetradecanoyl phorbol acetate (TPA)



Phenobarbital



Nafenopin



Estradiol benzoate

xenobióticos que são promotores

Table 8-26**Occupational Human Carcinogens**

AGENT	INDUSTRIAL PROCESS	NEOPLASMS
Asbestos	Construction, asbestos mining	Peritoneum, bronchus
Arsenic	Mining and smelting	Skin, bronchus, liver
Alkylating agents (mechloroethamine hydrochloride and bis[chloromethyl]ether)	Chemical manufacturing	Bronchus
Benzene	Chemical manufacturing	Bone marrow
Benzidine, β -naphthylamine	Dye and textile	Urinary bladder
Chromium and chromates	Tanning, pigment making	Nasal sinus, bronchus
Nickel	Nickel refining	Nasal sinus, bronchus
Polynuclear aromatic hydrocarbons	Steel making, roofing, chimney cleaning	Skin, scrotum, bronchus
Vinyl chloride monomer	Chemical manufacturing	Liver
Wood dust	Cabinet making	Nasal sinus
Beryllium	Aircraft manufacturing, electronics	Bronchus
Cadmium	Smelting	Bronchus
Ethylene oxide	Production of hospital supplies	Bone marrow
Formaldehyde	Plastic, textile, and chemical	Nasal sinus, bronchus
Polychlorinated biphenyls	Electrical-equipment production and maintenance	Liver

Table 8-25

Carcinogenic Factors Associated With Lifestyle

CHEMICAL(S)	NEOPLASM(S)
Alcohol beverage	Esophagus, liver, oropharynx, and larynx
Aflatoxins	Liver
Betel chewing	Mouth
Dietary intake (fat, protein, calories)	Breast, colon, endometrium, gallbladder
Tobacco smoking	Mouth, pharynx, larynx, lung, esophagus, bladder

Table 8-27**Human Carcinogenic Chemicals Associated With Medical Therapy and Diagnosis**

CHEMICAL OR DRUG	ASSOCIATED NEOPLASMS
Alkylating agents (cyclophosphamide, melphalan)	Bladder, leukemia
Azathioprine	Lymphoma, reticulum cell sarcoma, skin, Kaposi sarcoma
Chloramphenicol	Leukemia
Diethylstilbestrol	Vagina (clear cell carcinoma)
Estrogens	Liver cell adenoma, endometrium, skin
Phenacetin	Renal pelvis (carcinoma)
Phenytoin	Lymphoma, neuroblastoma
Thorotrast	Liver (angiosarcoma)

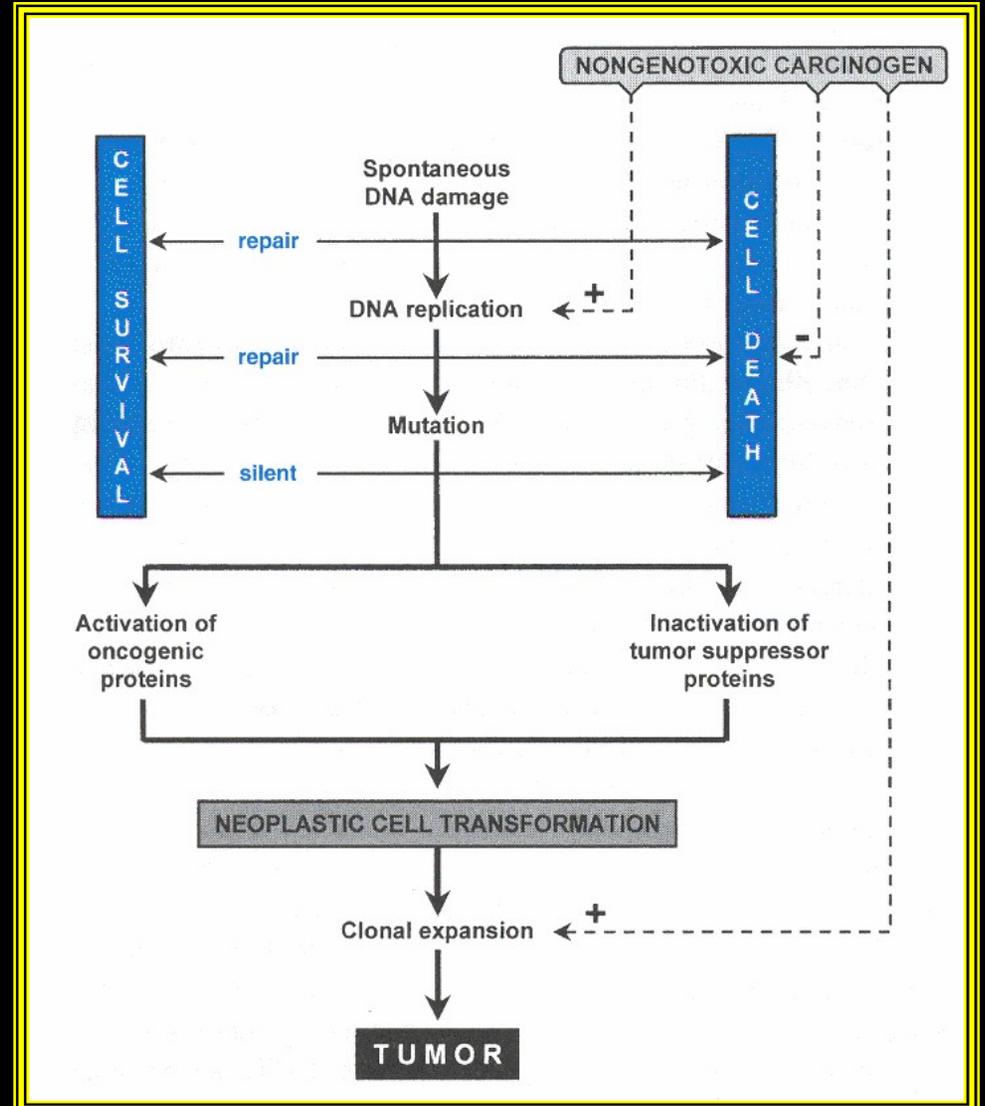
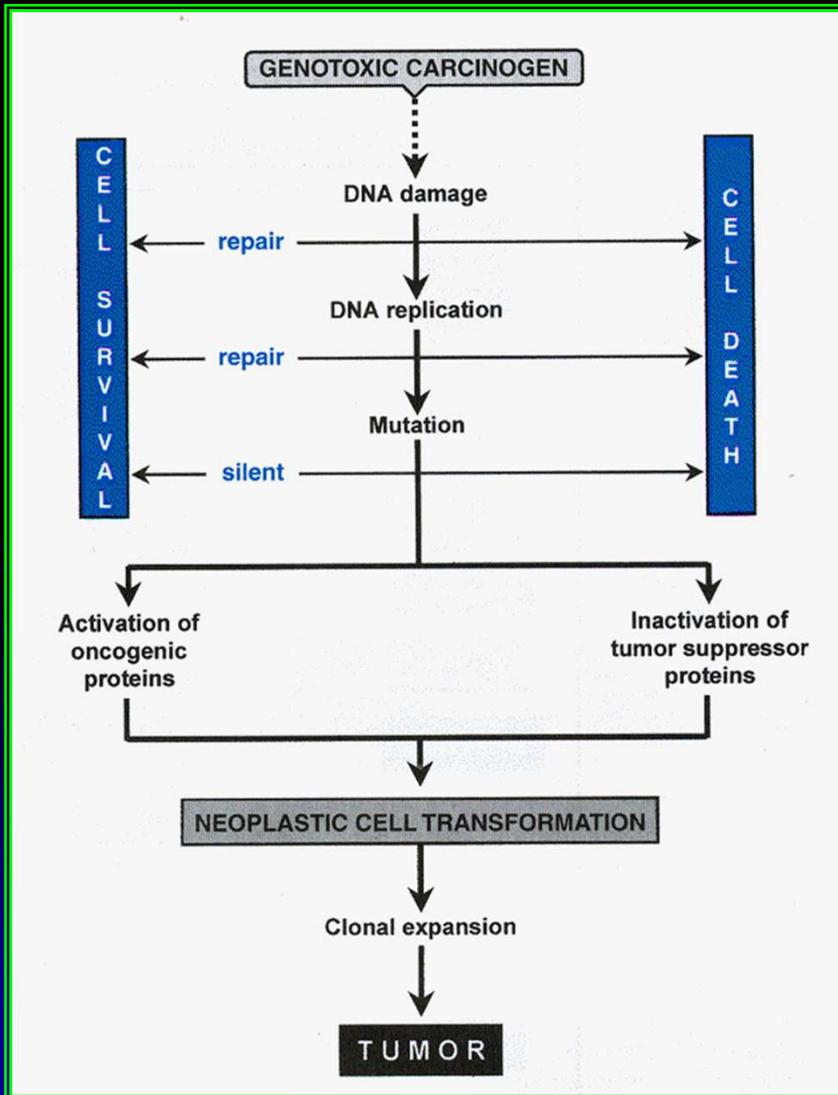
TIPOS DE CARCINOGENESE

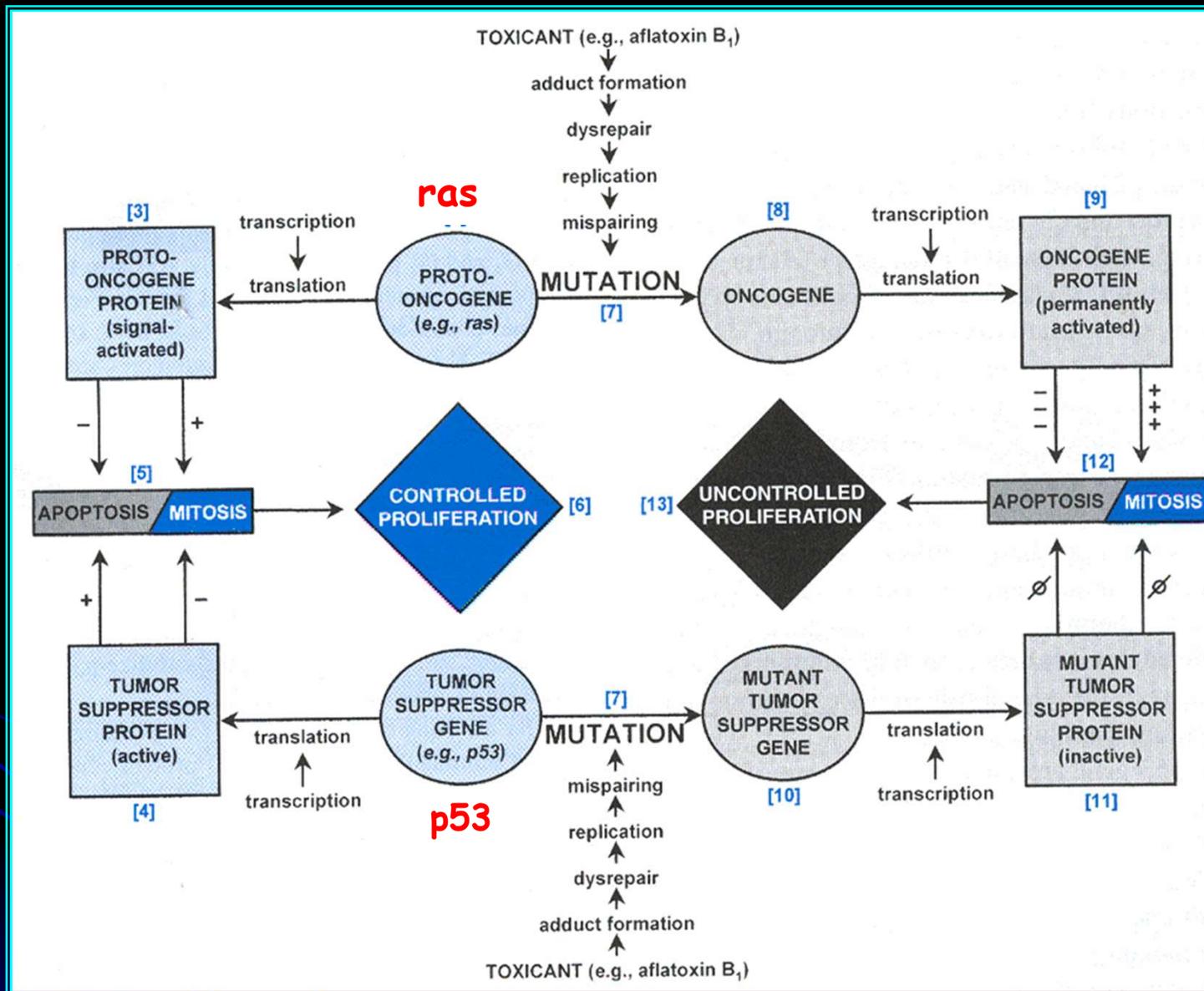
1 - Carcinogênese Genotóxica

Os toxicantes interagem com o DNA resultando em mutação

2 - Carcinogênese não Genotóxica (epigenética)

aumento da atividade mitótica ou inibição da apoptose





cooperação entre proto-oncogenes e genes supressores de tumores antes e após a mutação

Por que um organismo pode apresentar um efeito nocivo (eventualmente morrer) quando exposto a um toxicante?

