5. Fejezet: FÉMEK TOXIKOLÓGIÁJA
I. ÁLTALÁNOS JELLEMZŐK

A. EXPOZÍCIÓ FÉMVEGYÜLETEKKEL

1. Foglalkozási expozíció
2. Medicinális expozíció
3. Véletlen expozíció tudatlanságból, gondatlanságból
4. Szándékos mérgezés
5. Környezeti expozíció

B. A FÉMIONOK MÉRGEZŐ HATÁSÁNAK MECHANIZMUSAI

1. Kovalensen kötődhetnek fehérjék tiol-csoportjaihoz – *a lágy elektrofil jellegű fémionok.*
2. Ionosan kötődnek biomolekulák anionos-csoportjaihoz – *a kemény elektrofil jellegű fémionok.*
3. Elektronleadással katalizálják a Fenton-reakciót – *az átmeneti fémek ionjai.*
4. A fenti módokon (1-3) módosított fehérjék immunreakciókat válthatnak ki.

C. VÉDŐMECHANIZMUSOK FÉMIONOK ELLEN

1. Védőmechanizmusok lágy elektrofil (tiol-reaktív) fémionokkal szemben:
   a. Glutation (Glu-Cys-Gly tripeptid, rövidítése GSH).
   b. Cys-dús, funkcionálisan nem jelentős fehérjék: metallotionein (MT), keratin.
2. Védőmechanizmusok a Fenton-reakciót katalizáló fémionok ellen:
   a. Fémionokat kötő fehérjék: ferritin, hemosziderin, cöruloplazmin, melanin.
   b. HOOH-eliminálóó enzimek: kataláz, glutation-peroxidáz, peroxiredoxin.
   c. $HO^{\bullet}$ eliminálása antioxidáns molekulákkal (csak elvi lehetőség).

D. ANTIDÓTUMOK FÉMIONOK ELLEN: FÉMKELÁTOROK

1. Ditiol-kelátorok: S-tartalmú kelátorok
   a. Dimercaprol = dimerkaptopropanol, BAL (DICAPTOL olajos inj.)
   b. Ditiol szerves savak: DMSA, succimer (CHEMET caps.), DMPS (DIMAVAL caps.)
2. Penicillamin: S-, N-, O-tartalmú kelátor (BYANODINE caps.)
3. Dithiocarb: S-, N-tartalmú kelátor
4. Trientin: N-tartalmú kelátor
5. $CaNa_2$-EDTA: N- és O-tartalmú kelátor (EDTACAL inj. infúzió készítéséhez).
6. Deferoxamin (DESFERAL por, inj. készítéséhez): O-tartalmú kelátor.

E. AZ OLDÉKONYSÁG SZEREPE FÉMVEGYÜLETEK TOXICITÁSÁBAN

Oldhatatlan fémvegyületek (pl. $BaSO_4$) nem szívódnak fel, a lipidoldékony fémvegyületek (pl. metil-Hg, dimetil-Hg) jól felszívódnak és az agyba is bejutnak.

F. FÜGGELÉK

1. Vaskelátor a doxorubicin-toxicitás ellen: *dexrazoxane.*
2. Per os adagolható vaskelátorok (deferiprone, deferasirox) ismétlődő hemolízis-okozta krónikus vas-mérgezés kezelésére – pl. talasszémiában.
3. Más gyógyszerek a Wilson kór kezelésében: ammónium-tetratio-molibdenát (ATTM) és cink-sók.
4. Az EDTA-hoz hasonlóan szintén N- és O-atomot tartalmazó fémkelátor – a DTPA – alkalmazása a plutónium (Pu) eliminációjának gyorsítására, MRI vizsgálatra és nem orvosi célra.

A. EXPOZÍCIÓS FORMÁK

1. Foglalkozási expozíció rossz munkahigiénés viszonyok között dolgozókon – a veszélyeztetettek példái:

- **Hg^0**: Klóralkáli üzemekben dolgozók (Cl_2 gáz és NaOH gyártás a NaCl elektrolízisével: Hg^0 a katód); aranyérc-feldolgozók (amalgámozás); fogorvos és páciens (amalgám tömések eltávolítása során).
- **Pb**: Akkumulátorgyártók és -bontók, Pb-festékkel (mínium, Pb_3O_4 vagy ólom-fehér, $PbCl_2$) kezelt szerkezeteket (pl. hidakat) felújító munkások, ólomöntők.
- **Mn**: Ércbányászok → parkinsonizmus; ívhegesztők → Mn-belégzés – a hegesztőpálcában van Mn, Cr és Ni is, ezért e fémek gőzének inhalációja intoxikációt okozhat az ívhegesztőben (ld. lejjebb).
- **Cr**: Kromát gyártók → fekélyek bőrredőkben; belégzés → orrüregi- és tüdő karcinóma; ívhegesztők.
- **Ni**: Ni-finomítók → az illékony nikkel-karbonil (NiCO) belégzése → pneumonitis; ívhegesztők.
- **Zn**: Rézöntők → fémgőzláz (a sárgaréz a Zn és a Cu ötvözete).
- **Co**: Forgácsolók → keményfém betegség (tüdőfibrózis).
- **MeHg**: Hg-acetát gyártók – a gyártás mellékreakciójában *metil-Hg-acetát* képződik, amely inhalálható:

<u>Főút</u>: $Hg^0 + HOOH + CH_3COOH \rightarrow Hg(OOC\text{-}CH_3)_2$

<u>Mellékút</u>: $CH_3COOOH + Hg(OOC\text{-}CH_3)_2 \rightarrow$ **CH_3-Hg(OOC-CH_3)**

peroxiecetsav *Hg-acetát* ***metil-Hg-acetát*** *– illékony!*

A főút melléktermékeként képződő peroxiecetsav metilezi a Hg-acetát terméket.

2. Medicinális expozíció

- <u>Egykoron:</u>
  - **As** – Sol. Fowleri: As_2O_3 oldata; alkalmazták roborálásra, leukémia és psoriasis kezelésére is, helyileg és szájon át. Tartós használata bőrrákot kelt – bazálsejtes (ritkán áttétképző), laphámsejtes (áttétképző).
  - **Tl** (Tl_2SO_4) – A hajas fejbőr gombás és ektoparazitás betegségeiben használták depilátorként. Az akut Tl-mérgezés következményei: akut gastroenteritis, neuropathia, majd alopecia.
- <u>Napjainkban:</u>
  - **As**: As_2O_3 (Trisenox® infúzió az akut promielocitás leukémia gyógyítására) → kardiotoxicitás.
  - **Li**: szűk a terápiás indexe, ezért könnyű túladagolni (lásd a 2. Fejezet 6. Függelékében: Li-mérgezés).
  - **Fe**: kisgyermek véletlenül vas (Fe^{2+}) tartalmú gyógyszert vesz be → akut vasmérgezés.
  - **Bi**: tartós per os adagolása ileostomia (anus pre) esetén a bélsár szagtalanítására → Bi-encephalopátia.
  - **Szennyezett növényi eredetű szerek** (rendszerint indiai vagy távolkeleti készítmények) mérgezést okozhatnak; pl. As-tartalmú teakeverék polineuropátiát okozott.
  - Fém-tartalmú **ayurvédikus készítmények** – az ayurvéda ősi indiai gyógymód. Az ayurvédikus készítmények tartalmazhatnak fém- és ásványi vegyületeket szándékolt összetevőként; ld. az alábbi közlést:

Report from the US Department of Health, Centers for Disease Control and Prevention: **Lead Poisoning in Pregnant Women Who Used Ayurvedic Medications from India.** http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6133.pdf

During 2011-12, six pregnant women with elevated blood lead levels (16-64 μg/dL) were identified in New York City as a result of routine prenatal screening. All six were Indian-born women who used oral ayurvedic medications made in India. These medications contained up to 2.4% **lead**, and several contained **mercury** and **arsenic**, which also can have adverse health effects. – All six patients in this report used "rasa shastra" which is a type of ayurvedic medication that is intentionally prepared with metal, mineral, or gem compounds as components. These compounds, called "bhasmas", are not always indicated on the product labels.

3. Véletlen expozíció tudatlanságból, gondatlanságból

- Ólommázas (PbO) cserépedényben savanyúság, limonádé tartása → Pb-mérgezés (a sav kioldja az Pb-t).
- Higanyos hőmérő eltörése zárt helyen a fémhigany (Hg^0) gőzének belélegzésével okozhat mérgezést.
- Tejpor As-szennyezése (1955, Japán) → tápszerrel táplált csecsemők arzénmérgezése (>100 haláleset).
- Metil-higannyal csávázott búza étkezési felhasználása (pl. Irak, 1971; ~500 haláleset; ld. 6. Fejezetben).
- Dimetil-higany – lásd az alábbi tragikus esetet:

Karen Wetterhahn kémia professzornő (Dartmouth College, NH) véletlenül **dimetil-higanyt** cseppentett gumikesztyűs kezére (1996). Öt hónap múlva kómában meghalt. Vérében 4 mg/L Hg volt, a határérték 80-szorosa. (Nierenberg et al., N. Engl. J. Med. 338:1672-1676, 1998). – A dimetil-Hg ($H_3C\text{-}Hg\text{-}CH_3$) a szervezetben gyorsan tiol-reaktív metil-higannyá ($CH_3\text{-}Hg^+$) alakul, ezért a mérgezés klinikai képe hasonló a metil-Hg mérgezéséhez (lásd a 6. Fejezetben).

4. Szándékos mérgezés

- Gyilkosság: idegenkezű arzénmérgezés gyakori volt a Marsh-próba bevezetése (1836) előtt. Nálunk a tiszazugi asszonyok esete vált hírhedtté, akik légyfogó-papírból áztatták ki az arzént. A bírósági tárgyalás (Nagyrév, 1929) 165 igazolt mérgezést és 40 halálesetet tárt fel.
- Öngyilkosság: pl. tallium-szulfáttal (patkányméreg).
- Gondatlan veszélyeztetés: pl. míniumos paprika (mínium = Pb_3O_4 ólom-tetroxid) → ólommérgezés.

A fenti az expozíciók (1-4) súlyos egészségkárosodást és esetleg halált is okozhatnak, általában azonban viszonylag kevés embert érintenek.

5. Környezeti expozíció – alkalmanként nem nagyfokú az egyénre nézve, de tartós és sok embert érinthet.

Honnan kerülnek a környezetbe fémionok?
- Mindig is ott voltak – a földkéreg összetevői, ásványok alkotói.
- A fémionok koncentrációja azonban a közvetlen környezetünkben (a bioszférában) folyamatosan nő! Ennek két oka van:
  (1) *Fémionok folyamatosan jutnak a bioszférába – a termőföldbe, a vízbe; a Hg^0 a levegőbe is.*
  (2) *A fémek nem degradálódnak, szemben a szerves vegyületekkel.*

A bioszférába jutó fémszennyezés forrásai: természeti és antropogén forrásból származhatnak.

a. Természeti eredetű környezeti fémszennyezés: A földkéregben jelenlevő ércek és fémvegyületek erózió révén, vulkanikus tevékenység nyomán és a talajvízbe történő kioldódással a környezetünkbe juthatnak; Példák:

- Így került **arzén** a csongrádi, békési kutak vizébe (megközelíti az 50 μg/L-es értéket): Kárpátok: As-dús kőzetek → a kőzettörmeléket a Körösök lehordták az Alföldre → ebbe a hordalékrétegbe ásták a kutakat → a kútvízbe beleoldódik az arzén.
- Az ivóvíz As-szennyezése milliókat érint Bangladesben: ez „a történelem legnagyobb tömegmérgezése". Háttere: a WHO csőkutakat létesített; vizük magas As-tartalma csak később derült ki (ld. 6. Fejezet).

Az ivóvíz arzénmentesítése több módon lehetséges – példák:
- A semleges pH-n nem-ionos arzenitet – $As(OH)_3$ – arzenáttá oxidálják (amely dianion), majd az arzenátot *anion-cserélő gyantával* megkötik.
- Egy másik mód az arzenát eltávolítására az ún. *koagulációs eljárás*: A vízhez vas(III)-kloridot adnak; ebből kolloidális vas(III)-hidroxid a képződik, amely az arzenáttal ko-precipitálódik. Ezután a csapadékot szűréssel eltávolítják. A koaguláció is hatékonyabb arzenáttal, mint arzenittel, ezért az utóbbi oxidálása (pl. a víz levegőztetésével) e módszer alkalmazásakor is szükséges.
- Az arzénes vizet alacsony As-tartalmú vízzel hígítják a határérték (10 μg/L) alá.

- Vulkánokból évente 100-150 tonna **Hg^0** (fémhigany) jut az atmoszférába!

b. Antropogén eredetű környezeti fémszennyezés: forrása az emberi ipari tevékenység

- *Ércbányászat, kohászat:*
  - **Cd**-szennyezés az ércbányák szennyvizéből a rizsföldeken → Itai-itai betegség (lásd a 6. Fejezetben).
  - **Cd**-szennyezés a kohók környékén – környéken termelt zöldségfélékbe juthat.
  - **As**-szulfidok (pl. arzenopirit, realgar és orpiment) gyakori érc-összetevők az arany- és rézbányákban.
  - **Hg^{2+}** (ipari szennyvízben) → metilhigany-képződés tavakban, tengerekben (ld. 6. Fejezet).
- *Vegyipar:*
  - **Metilhigany**-tartalmú ipari szennyvizet vezettek a tengeröbölbe → Minamata-kór (ld. a 6. Fejezetben).
- *Szénégetés* (főleg széntüzelésű erőművekben) – a szén több-kevesebb fémet is tartalmaz.
  - **Cd**: a zöldségfélék Cd-tartalma nő az erőművek körül (svédországi tanulmány).
  - **As**: kibocsátása évi 3000 t volt Európában, az 1980-as években.
- *Ólmozott benzin égetése* (kb. 1990-ig): A **Pb** koncentrációja a grönlandi jégben 200-szorosára nőtt az 1920-as évektől kezdve. Oka: a tetraetil-ólom bevezetése a benzin kompresszió-tűrésének fokozására („kopogás-gátlás"). A kipufogó aeroszollal PbO jut az atmoszférába. Becslések szerint az 1960-as években évente kb. 300 000 kg ólom került így az ólmozott benzint használó járművekből a légkörbe egyedül Svájcban!

B. A FÉMIONOK MÉRGEZŐ HATÁSÁNAK MECHANIZMUSAI

A fémionok toxikus hatása (mint a legtöbb vegyületé) *biomolekulákkal való reaktivitásukon alapul.*
Reaktivitásuk három féle lehet:

1. **Kovalensen kötődhetnek fehérjék** (enzimek, transzporterek, jelátvivő és szerkezeti fehérjék) **tiol- vagy szelenol csoportjaihoz** (-SH, -SeH), ezzel fehérjéket inaktiválnak.
   Így hatnak a **LÁGY** (és a KÖZTES) **ELEKRTOFILEK**, pl. a Hg, Cd, (Pb, Ni) ionok.
2. **Ionosan kötődhetnek biomolekulák (pl. ion-csatornák) anionos COO^-, PO_4^{3-}, OH^- csoportjaihoz,** ezzel utánozzák, vagy gátolják a fiziológiás fémionok (Na^+, K^+, Ca^{2+}) hatását.
   Így hatnak a **KEMÉNY** (és a KÖZTES) **ELEKTROFILEK,** pl. a Li, Ba, Sr, Be, Co (Pb, Ni) ionok.
3. **Elektronleadással katalizálhatják a Fenton-reakciót,** vagyis a HOOH reduktív, homolitikus bomlását, amelynek terméke az igen reaktív hidroxil-gyök ($HO^\bullet$), amely biomolekulák oxidatív károsodását okozza.
   Így hathatnak az **ÁTMENETI FÉMEK REDUKÁLT IONJAI**, pl. a Fe^{2+}, Cu^+, Mn^{2+}, Ni^{2+}, Cr^{5+} ionok.

Ad 1 és 2 – Kovalens, illetve ionos interakciók fémionok és biomolekulák között

Alapjuk: A fémionok + töltésűek = *elektronhiányosak* = *elektrofilek*, ezért reagálnak biomolekulák (illetve testidegen vegyületek, pl. fémkelátorok) *elektrondús* = *nukleofil* atomjaival.

Az elektrofil és nukleofil atomok reaktivitása nem egységes:
reaktivitásuk függ az elektrofil ill. nukleofil atomok jellegétől,
főleg az elektronfelhőjük méretétől és elektronfelhőjük polarizálhatóságától.

Ezen az alapon **mind az *elektrofil* fémionok, mind pedig a *nukleofil* atomok 3 csoportba sorolhatók:**

	LÁGY Elektronfelhő: **nagy** Polarizálhatósága: **nagy**	**KÖZTES** Elektronfelhő: **közepes** Polarizálhatósága: **kp.**	**KEMÉNY** Elektronfelhő: **kicsi** Polarizálhatósága: **kicsi**
ELEKTROFIL:	Hg^{2+}, Cd^{2+}, Ag^+	Pb^{2+}, Ni^{2+}	Li^+, Ba^{2+}, Sr^{2+}, Be^{2+}, Cr^{3+}, Co^{3+}
	↓↑	↓↑	↓↑
NUKLEOFIL:	-SH, -SeH, $-S-CH_3$	$-NH_2$, =NH	$-COO^-$, $-PO_4^{3-}$, OH^-
A kötés formája:	**kovalens**	**kovalens** vagy **ionos**	**ionos**

A Pearson féle sav-bázis elmélet (HSAB teória = hard and soft acid and base) ***szerint az elektrofilek*** (más terminológia szerint savak) ***a hozzájuk hasonló jellegű nukleofilekkel*** (más néven bázisokkal) ***reagálnak***:

- A **lágy** elektrofil a **lágy** nukleofillel reagál, és egymáshoz **kovalensen** kötődnek.
- A **kemény** elektrofil a **kemény** nukleofillel reagál, és egymáshoz **ionosan** kötődnek.
- A **köztes** elektrofil reaktivitása univerzális: - kötődhet **kovalensen** a köztes és a lágy nukleofilhez, de
  - kötődhet **ionosan** is a köztes és a kemény nukleofilhez.

Megj.: Szerves vegyületek is lehetnek lágy, kemény és köztes elektrofilek. Pl. az NAPBQI (a paracetamol metabolitja) *lágy* elektrofil C-atomján át fehérjék ciszteinjének *lágy* nukleofil tiol-csoportjával reagálva vált ki májnekrózist (ld. 3. Fejezet). A 2,5-hexándion (a hexán metabolitja) *viszonylag kemény* elektrofil két C-atomja neurofilamentális fehérjék lizinjének *viszonylag kemény* elektrofil ε-aminocsoportjával reagálva idéz elő perifériás neuropátiát (ld. 7. Fejezet).

Példák a LÁGY ELEKTROFIL (tiol-reaktív) fémionok reakciójára fehérjékkel a szervezetben

Hg^{2+}, Cd^{2+} – Válogatás nélkül reagálnak minden hozzáférhető SH (és SeH) csoporttal, így sok enzimet (pl. GAPDH, PDH), transzportert (pl. Ca^{2+}-ATPáz) és szelenocisztein-tartalmú fehérjéket (pl. tioredoxin-reduktázt, glutation-peroxidázt) inaktiválnak. Ezen alapul a Hg^{2+} és Cd^{2+} sejtkárosító hatása, pl. a vesében.

Ag^+ – Az ezüst toxikológiai jelentősége kicsi, de SH-reaktivitásán (és SeH-reaktivitásán) alapul az Ag^+ ion:
- Fertőtlenítő hatása – az Ag-acetát cseppet gonorrhoeás neonatális szemfertőzés megelőzésére használták.
- Szövetkárosító hatása – a lápisz pálcát (szilárd $AgNO_3$) egykor szemölcsök eltávolítására használták.

Példák a KEMÉNY ELEKTROFIL (nem tiol-reaktív) fémionok interakcióira a szervezetben	
Sr^{2+}	A Sr^{2+} hasonlít a Ca^{2+}ionhoz. A csontban a Ca^{2+} (kötődve a PO_4^{3-} és OH^- anionokhoz) Ca-apatitot képez: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Ebbe a komplexbe épül be a Sr^{2+} a Ca^{2+} helyére: $Ca_xSr_{10-x}(PO_4)_6(OH)_2$, és így tárolódik a csontban. A radioaktív Sr (^{90}Sr) veszélyes a csontban, mert β-sugárzásával oszteoszarkomát kelthet (^{90}Sr T½ = 28 év). A nem radioaktív Sr^{2+} ion azonban *stroncium-ranelát* só formában adagolva a posztmenopauzális oszteoprózis per os gyógyszere. Ebből a sóból a Sr^{2+} ion viszonylag jól felszívódik, majd beépül a csont Ca-apatitjába, ahol gátolja a csontlebontást és fokozza a csontképződést.
Be^{2+}	A Be^{2+} hasonlít a Ca^{2+} és a Mg^{2+} ionhoz is, de azoknál „keményebb" elektrofil; ezért a Be^{2+} ion: • Kiszorítja a Ca^{2+} iont a Ca-ATPáz Ca^{2+}-kötő helyéről, így inaktiválja a Ca-pumpát → tartósan nő az i.c. Ca^{2+}-szint → sejtnekrózis. – Az i.c. Ca^{2+} szint-emelkedése sejtkárosító hatású; ld. 7. Fej. 20. old. • Kiszorítja a Mg^{2+} iont a Mg-ATP-ből → Mg-ATP-használó enzimek, transzporterek inaktiválódnak.
Ba^{2+}	A Ba^{2+} hasonlít a K^+ ionhoz. Mivel ion-rádiusza hasonló a K^+ ionéhoz, a Ba^{2+} bejut a sejtmembrán feszültségfüggő K^+ csatornáiba, ahol kötődik, és blokkolja a K^+ effluxát. Ezzel két fő hatást vált ki: • Gátolja a repolarizációt = depolarizált (izgalmi) állapot lép fel: a *simaizomban* görcs (kólika), ill. a *vázizomban* átmeneti izgalom, majd petyhüdt bénulás, mint a depolarizáló izomrelaxánsok hatására. • Extracelluláris hipokalémiát okoz.
Tl^+	A Tl^+ hasonlít a K^+ ionhoz, ezért • A NaK-ATPáz transzportálja a sejtekbe – így halmozódik fel a Tl^+ ion az intracelluláris térben. • Mitokondriális K^+-csatornákon át bejut a mitokondriumokba, ahol ismeretlen módon toxikus hatású. • K^+-csatornákon át a vese gyűjtőcsatornájának fő sejtjei és a bél hámsejtek is szekretálják; így „kapja el" a Tl^+ iont a p. os adott berlinikék – **K**Fe(Fe(CN)$_6$ – és képezi a nem felszívódó **Tl**Fe(Fe(CN)$_6$-et.
Li^+	A Li^+ hasonlít a Na^+ ionhoz, ezért átjut a feszültségfüggő Na^+ csatornán; de a NaK-ATPáz nem pumpálja ki, így depolarizációt és izgalmi tünetek vált ki az excitábilis sejtekben: a simaizomban hányást, hasmenést; a szívben aritmiát; a KIR-ben remegést, ataxiát, konvulziót; az endokrin rendszerben pl. fokozott aldoszteron-szekréciót, ezzel Na^+ retenciót (ld. a 2. Fejezet 6. Függelékét is).
Cr^{3+}	A Cr^{3+} maga v. aszkorbát-komplexként kötődik a DNS foszfátjához → karcinogén – ld. 11. Fejezet.

Példák a KÖZTES ELEKTROFIL fémionok interakcióira – *a Pb^{2+} ion interakciói*

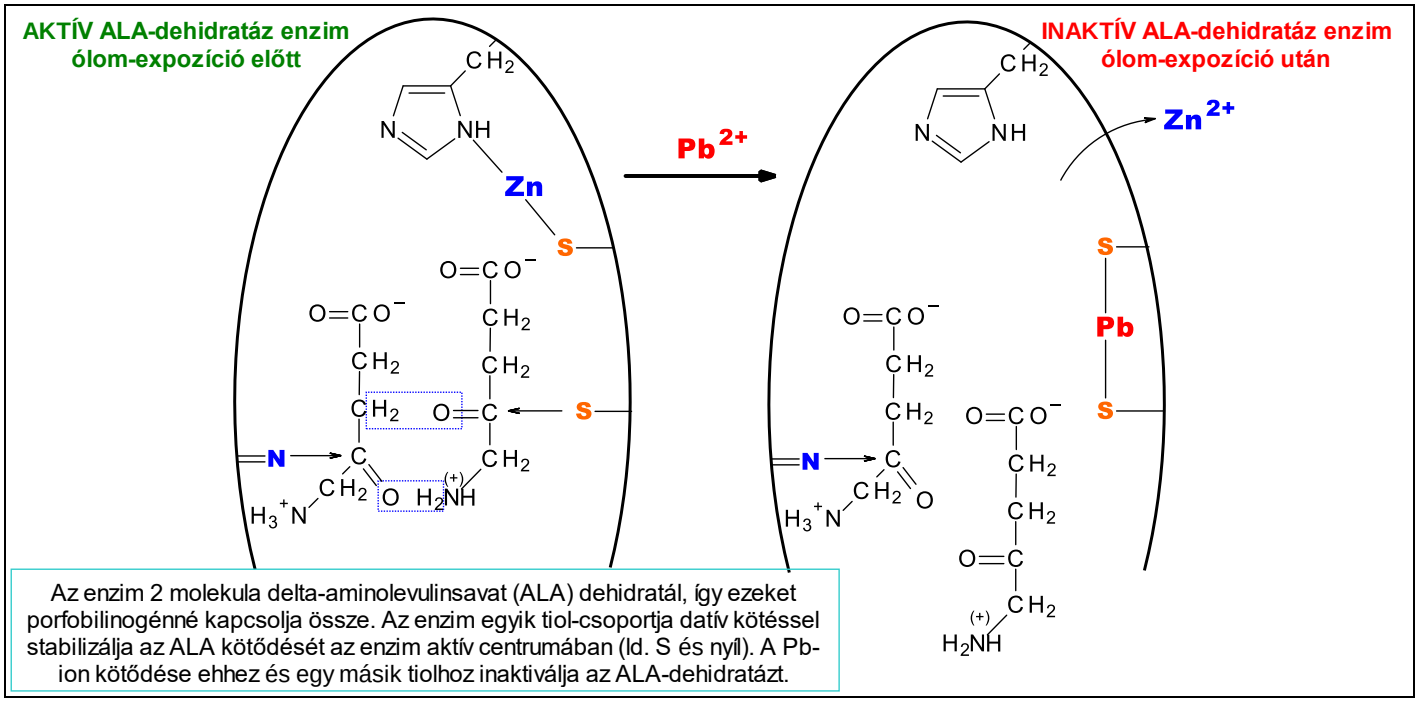
Az Pb^{2+} ion kemény elektrofilként a Ca^{2+} iont utánozza. Ezen alapul az Pb^{2+} alábbi viselkedése és hatásai:

- Beépül a *kalcium-apatitba* a Ca^{2+} helyére: $Ca_xPb_{10-x}(PO_4)_6(OH)_2$; a csontban így tárolódik. Veszélye: A csontból felszabadulhat Ca^{2+} mobilizációval járó állapotokban, pl. terhesség, szoptatás, ágynyugalom alatt!
- Átjut a plazmamembrán *feszültségfüggő* Ca^{2+} csatornáin, így kerül az Pb^{2+} ion az intracelluláris térbe.
- Bejut a Ca^{2+} iont is átengedő *ligandum-aktivált* kation csatornákba, majd kötődve, az Pb^{2+} blokkolja ezeket:
  - *Az acetilkolin neuronális N-típusú receptorát*; bár az itt kifejtett gátló hatás szerepe az Pb^{2+} toxicitásában kérdéses.
  - *A glutamát NMDA-típusú receptorát.* E hatásnak szerepe lehet az Pb-okozta gyermekkori IQ csökkenésben. Ez a receptor mediálja a hippocampusban az ún. *long-term potentiation* jelenségét, amely a memória és tanulás alapja. Az NMDA-receptor izgalom BDNF (brain-derived neurotrophic factor) felszabadulást vált ki, amely a pre-szinaptikus végződésre visszahatva, ott trofikus hatást kelt, ezzel erősíti a transzmissziót. Így károsíthatja a neurotranszmissziót az Pb^{2+}. E mechanizmust támogatja, hogy az Pb^{2+} in vitro hatása hippocampus neuronokon kivédhető a neuronok BDNF-el történő inkubációjával (Neal & Guilarte, Mol. Neurobiol. 42: 151, 2010).
- Kötődik *Ca^{2+}-kötő fehérjék*hez és így aktiválja azokat. Ilyen Ca^{2+}- és Pb^{2+}-aktivált fehérjék pl. az alábbiak:
  - *Calmodulin*, amely a miozin-könnyűlánc-kinázt aktiválja. Így a Pb^{2+} bélsimaizom-kontrakciót, „ólom-kólikát" kelt.
  - *Protein-kináz C* (PKC), amely a mitogén jelátvitelt aktiválja. Így vált ki hepatomegáliát patkányban ólom-só adása.

KITÉRŐ: *Fiziológiás és nem-fiziológiás protein-kináz C (PKC) aktivátorok*

- *Fiziológiás* PKC aktivátorok: (1) **Ca^{2+} ion** és (2) **diacil-glicerol** (DAG, a PLC terméke) – lásd a farmakológiában.
- *Nem-fiziológiás* PKC aktivátorok
  (1) A **Pb^{2+}ion**, a PKC Ca^{2+} kötő helyéhez kötődve hat, mivel utánozza a Ca^{2+} iont.
  (2) **Forbolészterek,** mint pl. forbol-mirisztát-acetát (PMA). Ezen vegyületek a PKC enzim DAG-kötő helyén hatnak. Ezért tumor-promoter hatásúak a forbol-észterek – ld. a 11. Fejezetben, nem-genotoxikus karcinogének alatt.

Az Pb^{2+} ion lágy elektrofilként kötődik az *ALA-dehidratáz* kritikus SH csoportjaihoz (lásd az ábrát a következő oldalon), így az Pb^{2+} ion gátolja a hem-szintézist; továbbá ezért vált ki hypochrom microciter anémiát és emeli a δ-aminolevulinsav (ALA) szintjét a plazmában és a vizeletben.



Az enzim 2 molekula delta-aminolevulinsavat (ALA) dehidratál, így ezeket porfobilinogénné kapcsolja össze. Az enzim egyik tiol-csoportja datív kötéssel stabilizálja az ALA kötődését az enzim aktív centrumában (ld. S és nyíl). A Pb-ion kötődése ehhez és egy másik tiolhoz inaktiválja az ALA-dehidratázt.

Példák a KÖZTES ELEKTROFIL fémionok interakcióira (folytatás) – ***a Ni^{2+}ion interakciói*:**

A Ni^{2+} köztes elektrofilként kötődik fehérjék hisztidinjének köztes nukleofil jellegű imidazol N-atomjához (ld. a 4. oldali táblázatban) – ennek *toxikológiai szerepe* van: kötődése miatt a Ni^{2+} erős **kontakt allergén**. Más kontakt allergénektől eltérően, a Ni^{2+} nem szöveti fehérjékhez kötődve, hapténként aktiválja az antigén-prezentáló sejteket (APC, pl. a bőr dendrit sejtjeit – lásd a 9. oldalon), hanem azáltal, hogy közvetlenül kötődik az APC sejtek **TLR4 receptor**ának két hisztidinjéhez (His456 és His458). A lakosság 10-20%-a lehet Ni-érzékeny. Ezért nem szabad a bőrrel érintkező tárgyakat nikkelezni (pl. óra, ruhakapocs)!

A Ni^{2+} ionok reaktivitása a hisztidin imidazol N-atomjával a biológiai *kutatásban is felhasználható*, amikor sejtek által génmanipulációval termeltetett fehérjét kívánnak tisztán kinyerni. Ilyenkor a kérdéses fehérjéhez néhány hisztidinből álló peptidet is kapcsoltatnak (ez az ún. His tag), majd a sejt-lizátumban lévő fehérjéket egy olyan kromatográfiás oszlopra viszik fel, amelynek töltetéhez stabilan Ni^{2+} ionokat kötnek. Az oszlop Ni^{2+} ionjai szelektíven megkötik a His-tagot hordozó fehérjét, amely aztán nagy koncentrációban imidazolt tartalmazó oldattal eluálható az oszlopról. Ekkor az imidazol N atomja kötődik az oszlophoz immobilizált Ni^{2+} ionokhoz, leszorítva a His-tagot hordozó fehérjét.

A Ni^{2+} lágy elektrofilként tiol-reaktív. Ezért használható a nikkel-karbonil – $Ni(CO)_4$ – mérgezésben a két **SH** csoportot is tartalmazó **dietil-ditio-karbamát** mint Ni^{2+} kelátor (ld. a 12. oldalon). Az illékony $Ni(CO)_4$ belégzése után ugyanis a mérgező hatásért a szervezetben keletkező Ni^{2+} ionok felelősek (ld. 6. Fejezet).

Kiegészítés: Nemcsak a toxikus *fém-kationok* utánozhatnak biológiailag fontos fém kationokat (lásd a fenti példákat: Na^+~Li^+, K^+~Ba^{2+}, K^+~Tl^+, Ca^{2+}~Pb^{2+}, Ca^{2+}~Sr^{2+}), hanem **fém-oxianionok is utánozhatnak biológiailag fontos oxianionokat** (pl. PO_4^{3-}, SO_4^{2-}). Példaként az alábbiakat említjük.

(1) Az arzenát (AsO_4^{3-}) utánozza a foszfátot (PO_4^{3-}).

- Az arzenát is tárolódik a csontban, helyettesítve ott a foszfátot a Ca-apatitban [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$].
- Az arzenátot a mitokondrium *foszfát-transzportere* felveszi, majd az *ATP-szintáz* is használja, az pedig instabil ADP-arzenátot képez (ATP helyett). Mivel ADP-arzenát elbomlik, a mitokondriális ATP szintézis csökken.
- Az arzenátot a *GAPDH* enzim is használhatja foszfát helyett; ekkor az 1,3-BPG instabil arzenát-analógja képződik, emiatt a glikoltikus ATP szintézis is csökken. Ez főleg az eritrocitákat érinti, mert bennük csak glikolízis termel ATP-t. Ennek ellenére, *az arzenát (As^V vegyület) azért mérgező elsősorban, mert az arzenát a sokkal toxikusabb, tiol-reaktív arzenitté (As^{III} vegyület) redukálódik a szervezetben* (lásd a 6. Fejezetben).

(2) A molibdenát (MoO_4^{2-}) utánozza a szulfátot (SO_4^{2-}).

A molibdenát aniont az *ATP-szulfuriláz enzim* képes szubsztrátként felhasználni szulfát anion helyett; ekkor ez az enzim instabil foszfo-adenozin-foszfo-molibdenátot képez – foszfo-adenozin-foszfo-szulfát (PAPS) helyett. Mivel a PAPS a *szulfotranszferáz enzimek* szulfát-donor koszubsztrátja, a csökkent a PAPS képződés következtében csökken a szulfatált glükózaminoglikánok (pl. kondroitin-szulfát) szintézise a porcban. Ezért alakul ki *arthropathia (izületi porc-degeneráció) a molibdenátban gazdag területen legelő állatokban.*

Ad 3. Átmeneti fémionok (Fe, Cu, Mn, Cr, Ni) redukált formái elektront adhatnak le a HOOH-nak.

E folyamat – a **Fenton-reakció** – következménye: *A HOOH reduktív homolitikus hasadása* során rendkívül reaktív **hidroxil-szabadgyök** ($HO^{\bullet}$) képződik (lásd az ábrát).

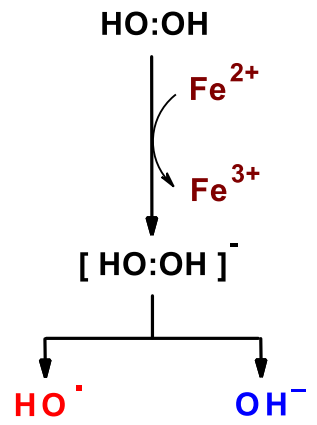
Vedd észre:

A Fenton reakció toxikálási mechanizmus

(1) a katalizáló átmeneti fémek számára,

(2) a HOOH számára, és

(3) olyan vegyületek számára, amelyek redox-körforgás révén szuperoxid-aniongyököt ($O_2^{\bullet-}$) termelnek, hiszen ennek spontán vagy szuperoxid-dizmutáz (SOD) által katalizált dizmutációja HOOH képződését eredményezi. Ilyen vegyületek például a *doxorubicin* (lásd 1. Függelék) és a *paraquat* (lásd 4. Fejezet).



Vas-katalizált Fenton reakció:
A hidrogén-peroxid reduktív homolitikus hasadása hidroxil-szabadgyökre és hidroxid-ionra.

Miért veszélyes a $HO^{\bullet}$? *Mert rendkívül reaktív ($T_{1/2} = 10^{-7}$ sec) – válogatás nélkül reagál biomolekulákkal* (lipidekkel, fehérjékkel, nukleinsavakkal) H atom absztrakció, vagy a $HO^{\bullet}$ gyök addiciója révén, pl. az alábbi módokon:

1. Lipidekben a telítetlen zsírsavak $-CH_2-$ csoportjából egy H atom absztrakciója *lipid peroxidációt* indít el, amely lipid-fragmentációt és reaktív lipid-termékek (gyökök, aldehidek, pl. malon-dialdehid és 4-hidroxi-nonenál) képződését eredményezheti (lásd a 7. Fejezetben, a CCl_4 tárgyalása alatt).

2. Fehérjék $HO^{\bullet}$ gyökkel történő addíciós reakciója *protein-karbonilek* képződéséhez vezethet, amelyek ún. Schiff-bázis reakcióban keresztkötéseket képezhetnek protein-NH_2 csoportokkal. A H atom absztrakciója pedig protein-tiolokból (protein-SH) tiil-gyökök (protein-$S^{\bullet}$), majd ezek reakciója révén *protein-diszulfidok* képződéséhez vezet.

3. DNS-ben a $HO^{\bullet}$ addiciója a DNS-bázisokhoz *8-hidroxipurinok* képződését eredményezheti (amelyek mispairing révén mutációt okozhatnak – lásd a 11. Fejezetben). H atom absztrakció a dezoxiribóz C4' atomjáról pedig a *foszfodiészter kötés hasadását* (single strand brake, SSB) idézheti elő; ez is mutagén lézió – lásd a 11. Fejezetben.

A fémion-katalizált Fenton-reakció ($HO^{\bullet}$ képződés) toxikus hatásai – a példákat lásd a 6. Fejezetben:

- Sejtkárosodás → sejthalál (pl. Fe, Cu és Mn ionok hatására).
- DNS-károsodás → malignus transzformáció (pl. Ni és Cr ionok hatására) → daganatképződés.

Honnan származhat a HOOH a szervezetben? – a HOOH három forrása:

1. A mitokondriális elektrontranszport-lánc (Komplex-I és -III) – Ha 4 helyett csak 1 elektront visz át az oxigén molekulára, szuperoxid anion-gyök képződik: $O_2 \rightarrow O_2^{\bullet-}$ (Mi a szabadgyök? – ld. a 15. Fejezetet).

2. A **NAD(P)H oxidáz (NOX)** által katalizált reakció terméke szintén szuperoxid-anion gyök: $O_2^{\bullet-}$

a. *Aktivált fagocitákban* (neutrofil granulociták és makrofágok) a NOX robbanásszerűen <u>sok</u> $O_2^{\bullet-}$ gyököt termel, és azt az *extracelluláris* térbe bocsátja. Ez az "oxidative burst" jelensége, ami „vegyi fegyverként" szolgálhat pl. mikroorganizmusok ellen. Ilyenkor azonban a szomszédos sejteket is érheti károsodás!

b. *Más sejtekben* (pl. az endotél- és a vasculáris simaizom-sejtekben) lévő NOX (ha aktiválódik, pl. As^{III} hatására – ld. a 6. Fejezetben) viszonylag <u>kevés</u> $O_2^{\bullet-}$ gyököt termel, de azt a NOX az *intracelluláris* térbe bocsátja. Ezért a NOX-aktiváció „önveszélyes" lehet az ilyen sejtek számára!

A fenti módokon képzett szuperoxid anion-gyökből spontán módon, vagy szuperoxid dizmutáz (SOD) által katalizált dizmutációval előbb peroxid anion ($O_2^{=}$) képződik, majd annak protonálódásával HOOH keletkezik:

$$O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} \rightarrow O_2 + O_2^{=}, \quad \textit{majd protonálódás}: O_2^{=} + 2H^+ \rightarrow \mathbf{HOOH}$$

3. Intracelluláris oxidázok, pl. MAO, XO, AOX, acil-CoA-oxidáz (peroxiszómákban) HOOH-t termelnek.

A **MAO**-katalizált HOOH képződés a monoamin-szubsztrát (pl. dopamin) dehidrogenálásához kapcsolt. A dehidrogenálás az első lépése a dopamin (vagy más monoaminok) MAO-katalizált oxidatív dezaminálásnak:

Dehidrogenálás: $R\text{-}CH_2\text{-}NH_2 + FAD \rightarrow FADH_2 + R\text{-}CH{=}NH$ (majd hidratálás és dezaminálás)

$FADH_2$ regenerálása: $FADH_2 + O_2 \rightarrow FAD + \mathbf{HOOH}$

Fémek-okozta immunreakciók

Reaktivitásuk alapján a fémek két módon idézhetnek elő károsodást:

- A fém-ion vagy az általa képzett $HO^{\bullet}$ biomolekulákkal reagálva sejtkárosodást vagy funkciózavart okoz; ld. feljebb.
- Indirekt módon: a fém-ion hapténként fehérjével reagálva, így azt így neoantigénné téve, immunreakciót vált ki.

Négy típusú immunreakció alakulhat ki az arra hajlamos egyénben bizonyos fémekkel történő expozíció hatására. Ezek közül az 1-3. **antitestek (IgE, IgG, IgM) által mediált (humorális) immunválaszt**, a 4. pedig **antigén-prezentáló sejtek (APC) és T-limfociták által közvetített (celluláris) immunválaszt** jelent.

1. IgE képződés → az IgE hízósejtekhez kötődik → Ag-At reakció a *hízósejtek* felszínén zajlik → hisztamin, leukotrién és PAF felszabadulás → hörgszűkület, asztma. Kiváltó fémionok lehetnek: **Cr, Ni, Co, Pt.**

2. IgM, IgG képződés → *citolitikus reakció*, komplement aktiválással vagy anélkül – Kiváltó: pl. penicillin (hemolízis), szulfonamid (granulocytopenia). Ezt a típust fémek nem, gyógyszerek is ritkán idézik elő.

3. IgG képződés → Ag-At komplex-képződés → szolúbilis *immunkomplexek* lerakódása a glomerulusban → glomerulus-károsodás. Kiváltó lehet: **Hg^0** → Hg-gőz nephritis, **Hg-só** tartalmú bőrvilágosító kozmetikum → nephrosis szindróma nagyfokú proteinuriával és ödémával.

4. T-limfocita aktiválás (másik neve késői típusú immunreakció) – ez napok alatt jön létre az alábbi módon:

a. Antigén-prezentáló sejtek (APC; pl. a bőrben lévő dendrit-sejtek = Langerhans sejtek) fagocitálják a neoantigént, majd – miközben a regionális nyirokcsomóba vándorolnak – a neoantigént feldolgozzák (processzálják), azaz kisebb peptiddé alakítják. Ezután az *APC sejtek* externalizáják a processzált neoantigént és a felszínükön lévő *major histocompatibility complex*hez (MHC-II) kapcsolják.

b. A regionális nyirokcsomóba érve, az APC sejtek az MHC-II közvetítésével kapcsolatba lépnek a T-*helper* sejtekkel, az utóbbiakon lévő T-sejt receptoron (TCR) át, de a kapcsolat kialakításában a sejtek ún. ko-stimuláló molekulái is részt vesznek. Ezáltal a T-sejtek specifikusakká válnak a prezentált antigénre („antigén-specifikus T-sejtek"). A T-*helper* sejtek a nyirokcsomóban aktiválódnak: differenciálódnak (T-sejt növekedési faktort – azaz IL-2-t – és IL-2 receptort expresszálnak), proliferálnak, majd a keringésbe jutnak.

Kiegészítés: *Az a. és b. pontban leírt ún. haptén modell csak az egyik (indirekt) módja a xenobiotikumok által kiváltott APC és T-sejt aktivációnak. Kiderült, hogy a **Ni^{2+}** ion közvetlenül képes az APC (dendrit) sejteket aktiválni, azok TLR4 receptorának két hisztidinjéhez (His456 és His458) kötődve (a gyógyszer szulfametoxazol nitrózó metabolitja pedig a helper T-sejtek T-sejt receptorát közvetlenül aktiválva indítja el az immunfolyamatot). – Vedd észre, hogy a 4. oldal táblázata szerint a Ni^{2+} köztes elektrofil, ezért reaktív a hisztidin köztes nulkeofil imidazol N atomjával.*

c. Újabb antigén-expozíció esetén az antigén-specifikus T-sejtek az expozíció helyére (pl. a bőrbe) jutnak, majd IL-2 és más citokinek révén *citotoxikus* T-sejteket aktiválnak, amelyek *citotoxikus mediátorok*at szabadítanak fel. Ilyenek pl. a perforin (egy citolitikus fehérje), a granzyme B (gyulladást és apoptózist indukáló fehérje), és a Fas-ligand (receptor-mediált apoptózist kiváltó fehérje; lásd a 11. Fejezetben).

A *citotoxikus* T-sejtek mediátorai gyulladást (pl. kontakt dermatitiszt) és sejtkárosodást (citolízist és/vagy apoptózist) idéznek elő az antigén-expozíció ill. képződés helyén. Ha szövetkárosító és szöveti reparációs folyamatok tartósan fennállnak, azok fibrózishoz és granulóma-képződéshez is vezethetnek (ld. Be és Co).

A T-limfocita aktiválást kiváltó fémvegyületek lehetnek:
- Dermális expozícióval: **Ni, Cr, Pt, Be** → kontakt dermatitisz (a kiváltót kontakt allergénnek nevezik).
- Inhalációs úton: **Be** → pulmonális granulóma képződés; **Co** → pulmonáris fibrózis = keményfém betegség.

A kontakt allergének in vitro kimutatása – emberi bőr dendrit-sejtjeinek tenyészetén végezhető el. Ilyen teszt pl. a GARD™skin assay (lásd a 13. Fejezet 7. oldalán). GARD = Genomic Allergen Rapid Detection.

A kontakt allergének állatkísérletes kimutatása: E célra dolgozták ki a local lymphnode assay-t (ld. a 13. Fejezetben), amelyben azt vizsgálják, hogy az egér fülére felvitt vegyület okoz-e limfocita-proliferációt (a fenti mechanizmus szerint) a regionális (auriculáris) nyirokcsomóban. Ha igen, akkor a vegyület kontakt allergén. – A Ni^{2+} azonban ebben a tesztben nem pozitív, annak ellenére, hogy erős humán kontakt allergén. Ezt *fajok közötti eltérés* magyarázza. Az *egér* dendrit sejtjének TLR4 receptorában ugyanis nincs az a 6. oldalon említett két közeli hisztidin, amelyeken át a Ni^{2+} ion a *humán* TLR4 receptorhoz kötődve, képes az emberi dendrit sejtet aktiválni. TLR4 = Toll-like receptor 4.

A kontakt allergének klinikai kimutatása – Példa a Be-érzékenység igazolása: Berillium Lymphocyta Proliferációs Teszt: pozitív esetben a beteg véréből vagy bronchoalveoláris öblítő folyadékjából nyert limfociták Be jelenlétében proliferálnak (lásd berilliózis, a 6. Fejezet 20. oldalán).

C. VÉDŐMECHANIZMUSOK FÉMIONOK ELLEN

1. Védőmechanizmusok lágy elektrofil (tiol-reaktív) fémekkel szemben

A védőmolekulák SH-csoportot tartalmazó, funkcionálisan nem kritikus endogén molekulák, amelyek reagálva a fémionnal, megelőzik a fém kötődését funkcionálisan fontos endogén tiol-molekulákhoz.

a. Glutation (gyakori rövidítése GSH)

- A GSH egy tripeptid: γ-Glu-Cys-Gly; fő funkciós csoportja a ciszteinben (Cys) lévő tiol-csoport (-SH).
- A GSH igen fontos molekula (biokémiai toxikológiai jelentőségét a 7. Fejezet, 25. oldalán ismertetjük), azonban feleslegben van jelen a sejtekben; a májban pl. 5-10 mM a GSH koncentrációja.
- A GSH az SH-csoportján át reagál tiol-reaktív (lágy elektrofil) fémionokkal. Ezáltal a GSH megelőzi a fémionoknak fehérjék SH- és SeH (szelenol)-csoportjaival történő reakcióját. A májban képződött fém-GSH komplex jórészt az epébe transzportálódik (a májsejtek epe-kanalikuáris membránjában lévő ATP-igényes Mrp-2 transzporteren át). Így ürül a metil-Hg, a Cd, az Pb és az As^{III}. A bélbe jutott fém-GSH komplex tripeptid komponensét ektoenzimek (GGT és dipeptidázok) hidrolizálják. Így az eredeti fém-GSH komplexből előbb fém-Cys-Gly, majd fém-Cys-komplex képződik. Az utóbbi reabszorbeálódhat a bélből, így enterohepatikus cirkuláción (EHC) eshet át. Az EHC a metil-Hg esetében jelentős mértékű.

b. Cys-dús, funkcionálisan nem jelentős fehérjék; ezek fém-ionokat kötnek meg és így tárolnak a sejtekben.

- Metallotionein (MT)
  - A MT szerkezete: 61 aminosavat tartalmazó peptid (moltömege 6800 Da), közülük 20 Cys (33%)!
  - A MT jelentősége és jellemzői:
    > Esszenciális fémionokat (Cu és Zn) tárol – a fötális-neonatális korban magas a szöveti MT szint.
    > Toxikus fémeket (Cd, Hg, Ag) köt, pl. 7db Cd/MT → csökkenti kötődésüket fontos fehérjékhez.
    > Csak átmeneti védelmet nyújt. A MT-Cd^{2+} komplex is veszélyes, mert a májból a vesébe jutva idült vese károsodást (Cd-nefropátiát) okozhat (lásd a 6. Fejezet, 9. oldalán).
    > Indukálható - Fémekkel (Zn^{2+}, Cd^{2+}) – Zn-só adagolásával a bélhámsejtekben is indukálható a MT, így csökkenthető a réz intesztinális felszívódása Wilson kórban (lásd 3. Függelék).
    - Sokféle „stresszel” – a MT gén promoter régiója sokféle response elemet *tartalmaz!*
- Keratin – Cys-dús struktúrfehérje a bőrsejtekben (a keratinocitákban) és a bőrfüggelékben (haj, köröm) Diagnosztikai jelentőségű: fémek (As, Hg, Cd) kimutathatók a hajban, körömben (pl. As, Napóleon).
  Analízis: - Extrakció után, atom-abszorpciós spektrometria (AAS) alkalmazásával.
  - In situ kimutatás: - Röntgen-fluoreszcenciás technikával – ld. 6. Fejezet, 3. Függelék.
  - Proton-indukált Rtg-emissziós fotometria (PIXE) módszerrel.

2. Védőmechanizmusok a Fenton-reakciót katalizáló fémek ellen

a. Kötőfehérjék:

- Fe^{3+} - *Ferritin* = apoferritinből (24 alegység) és vasmicellákból épül fel (2500 Fe^{3+} iont tartalmaz egy micella). A vasmicella szerkezete: $[FeO(OH)]_8 \cdot Fe(O)OPO_3H_2$. A ferritin vastartalma 25%.
  - *Hemosziderin* = denaturált ferritin a makrofágokban (a fagocitált hemből) 45% Fe^{3+}-t tartalmaz.
- Cu^{2+} - *Cöruloplazmin* – köti a Cu^{2+} iont. Másik funkciója: oxidálja a felszívódott vasat: $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$.
- Mn^{2+} - *Melanin* – egy intracelluláris polianionos aromás polimer; a bőr és függelékeinek festékanyaga. Figyelem: A kötött fém depóként is szerepelhet! Pl.: Neuromelanin van a Substantia nigrában; ez Mn^{2+} iont köt és halmoz, így Parkinsonkór-szerű állapothoz vezethet (ld. 6. Fejezet, 16. o.).

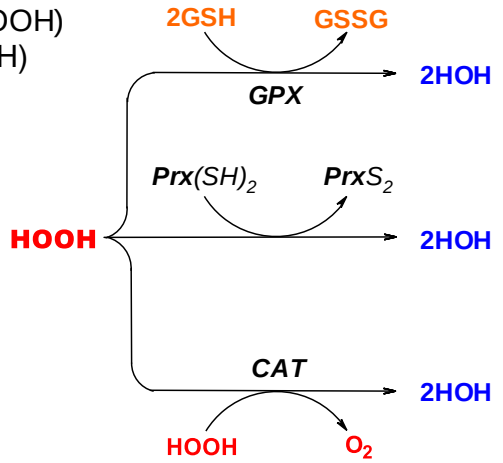
b. HOOH-eliminálló enzimek:

- ***GSH-peroxidáz*** – egy *szelen*oenzim a citoszolban és mitokondriumban.
- ***Peroxiredoxin*** – egy *ditiol*-fehérje a citoszolban és a mitokondriumban.
- ***Kataláz*** – egy *hem*-tartalmú fehérje a peroxiszómákban, de a szívben a mitokondriumokban is jelen van.

A Fenton-reakciót katalizáló fémionok megkötése, ill. a HOOH eliminálása kivédi a Fenton-reakciót.

A hidrogén-peroxid (HOOH) detoxikálása vízzé (HOH) három módon

GPX = glutation-peroxidáz
Prx = peroxiredoxin
CAT = kataláz



c. A HO• eliminálása antioxidáns molekulákkal – ez csak elvi lehetőség.

Az „antioxidánsok” = H atom donorok (XH) így reagálnak a hidroxil-gyökkel: **HO• + XH → HOH + X•**

Vedd észre: Miközben a HO• vízzé redukálódik, az antioxidáns molekula (GSH, aszkorbát, E vitamin) – elvesztve egy H atomot az elektronjával együtt – szabadgyökké alakul (oxidálódik). Az endogén antioxidáns-gyök visszaredukálása (regenerálása) azonban biokémiailag megoldott, és a következő módon történhet:

- GSH → GS• (tiil gyök), majd 2GS• → GSSG (amit a GSSG reduktáz NADPH-val 2 GSH-vá redukál).
- Aszkorbinsav → aszkorbil-gyök, majd újabb H atom vesztés → dehidroaszkorbát (amit a glutaredoxin redukál aszkorbáttá, az oxidált glutaredoxint pedig a GSH redukálja vissza).
- E vitamin (α-tokoferol) → α-tokoferoxil gyök (az aszkorbát redukálja vissza α-tokoferollá).

Antioxidánsok azonban alig hatékonyak a HO• ellen, mert a HO• igen reaktív ($T_{1/2} = 10^{-7}$ sec), vagyis „nem vár”, amíg egy antioxidáns molekulával „találkozik”, hanem azonnal reagál a legközelebbi biomolekulával:

- Lipidekkel, következménye lipid peroxidáció (lásd a 7. Fejezet 16. oldalán, a szén-tetraklorid kapcsán).
- DNS-el, így oxidált bázis képződhet (pl. 8-OH-guanin) a HO• addíciója után. A HO• azonban a dezoxiribózból (C4’) történő H absztrakció révén DNS lánctörést is előidézhet (ld. a 11. Fejezet 16. oldalán).
- Fehérjékkel → Protein-karbonilek képződése; ezek Schiff-bázis reakcióval kötődnek NH_2-csoporthoz.
  → Protein-SH oxidálás → protein-S• (tiil-gyök) → Protein-S-S-Protein (protein-diszulfid).

Ezért a fő védekezési „stratégia”: a HO• képzés megelőzése az (a) és (b) alatt jelzett mechanizmusokkal.

D. ANTIDÓTUMOK FÉMIONOK ELLEN: FÉMKELÁTOROK

A fémkelátorok olyan szerves vegyületek, amelyek megkötik a fémionokat, ezzel két fő hatást fejthetnek ki:

- Gátolják a toxikus hatásukat, mert csökkentik a fémion kötődését a toxikus hatás célpontját jelentő biomolekulákhoz.
- Fokozzák exkréciójukat, mert a fémion kelát-komplexe jellemzően gyorsabban ürül, mint a nem kötött vagy biomolekulákhoz kötődő fémion.

Reaktivitásuk alapja: *nukleofil (elektrondús) atomokat tartalmaznak (S, N, O),* amelyek kovalens, datív és/vagy ionos kötésekkel köthetik az elektrofil (elektronhiányos) fémiont. A név eredete: kela = rákolló.

A fémkelátorok kompetálnak endogén biomolekulákkal a fémionért. Ezért minél előbb adjuk a kelátort a fém-expozíciót követően, a kelátor annál több fémiont köthet meg, ezzel csökkentve a fémion kötődését biomolekulákhoz, köztük olyanokhoz is, amelyek a toxikus hatás célpontjai.

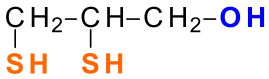
A fémkelátorok csoportjai – a kelátképzőben lévő nukleofil atom alapján: S-, N-, O-tartalmúak

Fémion (elektrofil)	**Kötő atom a kelátorban** (nukleofil)	**Kelátor**
Arzén (és Sb, Bi, Po)	S	*Ditiol-kelátorok:* - Dimercaprol [DICAPTOL inj.] - Dimerkapto-propánszulfonát, DMPS [DIMAVAL caps., inj.] - Dimerkapto-szukcinát, DMSA (Succimer) [CHEMET caps.]
Higany (és Au)	S	Ditiol-kelátorok és Penicillamin [BYANODYNE caps.]
Réz	S, N	Penicillamin [BYANODINE caps.], vagy trientin [SYPRINE caps.]
Ólom	S, N, O	$CaNa_2$-EDTA + Ditiol-kelátorok + Penicillamin
Mangán	N, O	$CaNa_2$-EDTA [EDTACAL inj. infúzióhoz] – kérdéses hatékonyságú
Vas (és Al)	O	Deferoxamin [DESFERAL inj.]*

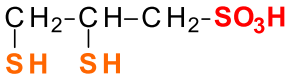
*Azon vaskelátorokat, amelyek nem akut vasmérgezésben javalltak, hanem a doxorubicin toxicitás, ill. a talasszémiás beteg gyakori vérátömlesztése miatti idült vasmérgezés kezelésére használnak, az 1. és 2. Függelék tárgyalja.

1. Ditiol-kelátorok – az alábbi fémeket kelálhatják:

- **As (Sb, Bi):** csak ditiol-kelátorokkal képeznek stabilis komplexet; vegyületük monotiolokkal bomlékony.
- **Au, Hg, Pb:** mono- és ditiolokkal is stabil komplexet képeznek.
- **Po^{210}**: Újabban a dimercaprolt Po^{210} ellen is javasolják, mivel a polónium kémiailag a Bi-hoz hasonló. A Po^{210} α-sugárzó, ezért veszélyes, ha a szervezetbe jut (LD ~ 1 μg)! Alexander Litvinenko Po^{210} mérgezés áldozata lett; akut sugárbetegségben halt meg (London, 2006) – lásd a 2. Fejezetben.



dimercaprol
2,3-dimerkaptopropanol; BAL



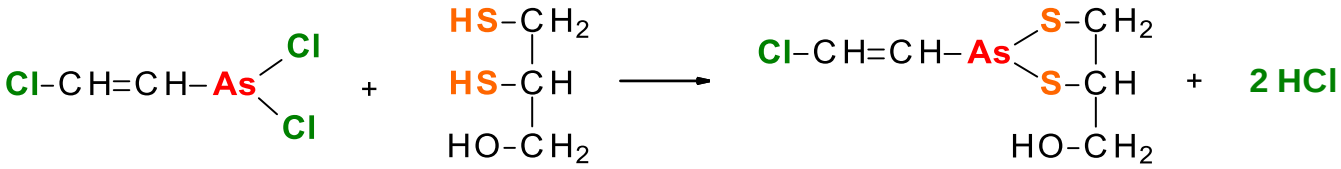
2,3-dimerkaptopropán-1-szulfonsav
DMPS

succimer
2,3-dimerkaptoborostyánkősav

a. Dimercaprol (= dimerkaptopropanol, BAL; DICAPTOL olajos inj.):

1940-ben *Rudolph Peters* brit biokémikus (a Biochemical Pharmacology c. folyóirat alapító főszerkesztője; később Sir R.P.) fejlesztette ki, aki a lewisite nevű, III-vegyértékű arzént tartalmazó hólyaghúzó harci méreg ellen antidótumot keresett. Tudta, hogy az As^{III} monotiolokkal instabil, ditiolokkal azonban stabil komplexet képez. Nyúlkisérletek alapján alkalmasnak találta a dimerkaptopropanolt, amit bevezettek és elneveztek British antilewisite-nek (BAL). – A lewisitet az amerikai Capt. Winford Lee *Lewis* vezetésével fejlesztették ki az I. világháború alatt. Talán sohasem használták, de valószínűleg ma is több ezer tonnát raktároznak.

A dimercaprol reakciója lewisite-tel (2-klórvinil-diklór-arzin):



A dimercaprol jellemzői:

Előnye: Lipidoldékony, ezért bejut az i.c. térbe és az agyba és alkalmas Bi- és Pb-encephalopátia kezelésére. A szerves Hg-vegyületeket (pl. metil-Hg, fenil-Hg) azonban „beviszi” az agyba, ezért ellenük nem alkalmas!

Előnytelen tulajdonságai:

- Vizes oldatban gyorsan diszulfiddá oxidálódik, ezért per os nem, csak *olajos* injekcióban i.m. adagolható.
- Sok nem-kívánt hatása van:
  - Hipertenzió és tachycardia
  - Fokozott szekréciók (nyál-, könny-, orrfolyás) – hisztamin release okozhatja, mert antihisztamin kivédi.
  - Hányinger és hányás – ha kifejezett, i.v. folyadékpótlásra lehet szükség.
  - Paresztéziák (égő fájdalommal)
  - Lázas reakciók
  - Steril tályog képződhet az injekció helyén.

Dózisa: 3 -5 mg/kg 4 óránként, 3-5 napon át, mélyen i.m. injektálva.

b. Ditiol szerves savak: DMSA, succimer (CHEMET, SUCCICAPTAL caps), DMPS (DIMAVAL inj. caps)

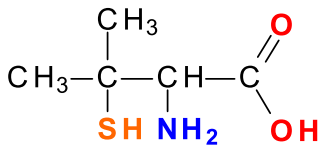
Előnyeik (ezek miatt a dimercaprolt kiszorították, kivéve a Bi- és Pb-encephalopátia kezelését):

- Nem oxidálódnak könnyen, ezért per os is adagolhatók kapszulákban.
- Egy vagy 2 anionos csoportot tartalmaznak, emiatt
  - vízoldékonyak, ezért intracelluláris megoszlásuk kisebb, az agyba sem jutnak be.
  - gyorsan eliminálódnak – pl. DMSA $T_{1/2}$ = 3 óra; főleg DMSA-Cys kevert diszulfidként ürül a vizelettel.
- Sokkal kevesebb nem-kívánt hatásuk van, mint a BAL-nak.

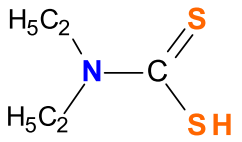
Dózisuk:

- DMPS (Dimaval caps.; inj. i.m. vagy i.v.): 3-4 x 2-4 mg/kg/nap
- DMSA (Chemet caps., Succicaptal caps.): napi 3 x 10-20 mg/kg – nagyobb az adagja, mert a DMPS-nél jobban tolerálható és gyorsabban eliminálódik.

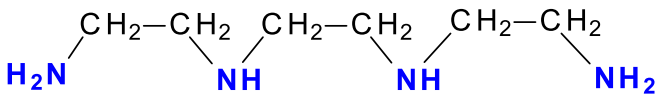
2. Penicillamin (PA)**:** S-, N-, O-tartalmú kelátor (BYANODINE caps; CUPRIMINE caps.; DEPEN tabl.)



D-penicillamin
β,β-dimetilcisztein



dithiocarb
dietil-ditio-karbamát



trientin
trietilén-tetramin; trien

A penicillamin javallatai:
- **Hg, Pb** és **Cu** mérgezés
- **Wilson-kór** – genetikus Cu-tárolási betegség. Oka: mutáns ATP7B Cu^{2+}-transzporter. A szövetekben felhalmozódó réz-ion főleg májkárosodást okoz, de a Wilson-kór neurológiai következménnyel is járhat. A penicillamin (PA) ún. reduktív módon kelálja a réz-iont: Cu^{2+} oxidálja a PA-t PA-diszulfiddá, majd a PA-diszulfid az S atomjain át megköti a képződött lágy elektrofil Cu^{+} iont.
- Egyéb javallatai:
  - Cisztinuria: A PA az oldhatatlan cisztint (Cys-S-S-Cys) vízoldható Cys-S-S-PA kevert diszulfiddá alakítja egy ún. tiol-diszulfid csere-reakcióban: Cys-S-S-Cys + **HS-PA** → Cys-S-**S-PA** + Cys-SH.
  - Reumatoid artritisz – elavult indikáció.

A penicillamin nem-kívánt hatásai:

a. Immunhátterű reakciók (a PA az SH csoportján át fehérjék SH-csoportjával reagál → neoantigén képzés):
- Akut allergiás reakciók (pl. urticaria) – a PA keresztreakciót adhat penicillinnel.
- Autoimmun betegségek: SLE, nephrosis (proteinuriával), myasthenia gravis.
- Agranulocytosis, aplasticus anemia – talán a mieloperoxidáz toxikus tiil-gyökké alakítja a csontvelőben.

b. Piridoxál depléció. Így piridoxin-szenzitív polyneuropathia, konvulzió, ízlelés- és szaglás-zavar léphet fel. Mech.: **PA-NH2** + piridoxál (aldehid) → Schiff-bázis-képzés (mint az isoniazid és hidralazin esetében). Kezelés: B_6 vitamin (= piridoxin; a piridoxál-foszfát prekurzora) – Tartós PA kezelés során rendszeres B_6 vitaminpótlásról kell gondoskodni (csakúgy, mint az isoniaziddal kezelt betegben is)!

c. Teratogén, ezért terheseknek tilos adni (X kategóriás szer). A penicillamint a PEPT transzportálhatja a placentán át a magzatba, ott Cu^{2+} és Zn^{2+} hiányt okozhat. Túlzottan laza és sérülékeny bőr („cutis laxa") kialakulását okozza az újszülöttben. A laza kötőszövet miatt a bőr és a fülek rendkívüli mértékben nyújthatók, az ujjak abnormális mértékben elmozdíthatók az ízületi vápából. A cutis laxa veszélyei: a bőr rossz gyógyulási hajlama és szívbillentyű-hibák.

Dózis: legfeljebb 1 g/nap (4 x 250 mg) per os. – *A Wilson kórról és a betegek kezelésére alkalmazott más gyógyszerekről (pl. ammónium-tetratio-molibdenát és cink-sók) a 3. Függelék ad további ismereteket.*

3. Dithiocarb (dietil-ditiokarbamát, DDC; Imuthiol): S- és N-tartalmú kelátor – ún. „investigational drug".

Javallata: **nikkel-karbonil** ($Ni(CO)_4$) mérgezés. A DDC sok fémiont köt (pl. Ni, Cu, Cd, Tl), de Cd és Tl ellen nem javallt, mert ezeket „beviszi" az agyba, ugyanis a képződő komplex lipofilebb, mint e fémek DDC-vel nem-komplexált formái. Adható per os (Imuthiol caps.) és i.v. is.

Nemkívánt hatása: A DDC acetaldehid-dehidrogenáz (ALDH) gátló, ezért „diszulfiram-szerű" hatása van, vagyis alkohol fogyasztása DDC-vel kezelt egyénben acetaldehid-szindrómát okoz. – Ez nem csoda, hiszen a diszulfiram első metabolitja a DDC; ennek SH csoportján bekövetkező metilációja, majd oxidációja vezet az ALDH-hoz kovalensen kötődő, ezért az ALDH-t irreverzibilisen gátló elektrofil metabolit (dietil-tiometil-karbamát-szulfoxid) képződéséhez (lásd az ábrát a 6. Fejezet 16. oldalán, a $Ni(CO)_4$ tárgyalása alatt). – Gondolkoztató kérdés: Miért enyhíthető a diszulfiram-szerű hatás (acetaldehid-szindróma) fomepizollal?

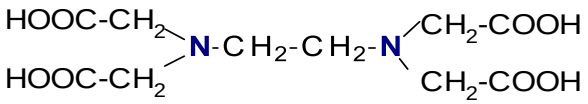
4. Trientin: N-tartalmú kelátor (SYPRINE caps.)

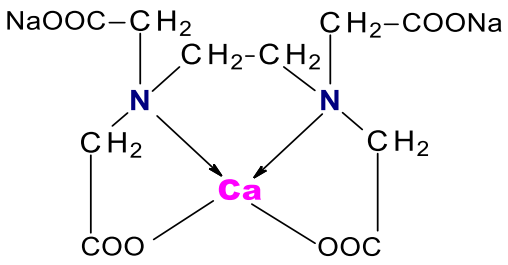
Javallt **Wilson-kór**ban a **Cu^{2+}** megkötésre (a Cu^{2+} a N atomhoz kötődő kemény elektrofil), ha a penicillamin kontraindikált; a trientinnek ugyanis kevesebb nem-kívánt hatása van (bár kevésbé hatékony, mint a PA). A vas megkötésével vashiányt okozhat, ezért az adagolási időpontok között vaspótlásról kell gondoskodni.

Dózisa: 0,75-1,5 g/nap per os (napi 3-4 részletben).

5. $CaNa_2$-EDTA: N- és O-tartalmú kelátor (EDTACAL inj. infúzió készítéséhez!)

Edetát
Etiléndiamintetraecetsav, EDTA





$CaNa_2$-EDTA

Javallatai:
- **Pb**-mérgezés (akkumulátor-bontók, híd-felújító munkások, míniumos paprika). Krónikus Pb-mérgezésben is gyorsan hat: megszünteti az ólomkólikát, reaktiválja az ALA-dehidratázt.
- **Mn**-mérgezés, pl. hegesztőkben (a hegesztőpálca mangánt tartalmaz, amely hegesztéskor aeroszolt képez). *Eset*: Egy férfi heteken át hegesztette erkélye vasrácsát → szubakut Mn-intoxikáció a mellette játszó gyermekében epilepsziás rohamokkal, amelyek antiepileptikumra nem múltak, de $CaNa_2$-EDTA-ra igen. A $CaNa_2$-EDTA hatékonysága krónikus Mn-mérgezésben (manganizmus) azonban kérdéses.

Nem az EDTA-t adagoljuk (mert az hypocalcemiát okozna), hanem a $CaNa_2$-EDTA-t!
A $CaNa_2$-EDTA is megköti az ólmot és a mangánt, mert az

EDTA-**Ca**-komplex stabilitási állandója:	$\mathbf{10^{11}}$	
EDTA-**Pb**-komplex stabilitási állandója:	$\mathbf{10^{18}}$	vagyis, 10 milliószor nagyobb!
EDTA-**Mn**-komplex stabilitási állandója:	$\mathbf{10^{13}}$	vagyis, 100-szor nagyobb!

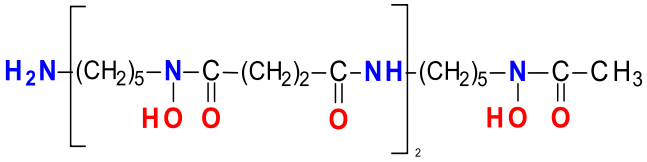
Farmakokinetika: Az EDTA négy -COOH csoportot tartalmazó vízoldékony szerves sav, ezért
- nem szívódik fel a bélből, ezért i.m. injekcióban, vagy i.v. infúzióban adagoljuk;
- az extracelluláris térben oszlik meg (tehát az e.c. térbe megoszló/újra megoszló fémet tudja kelálni);
- renális glomerulus filtrációval ürül.

Nem-kívánt hatás: Renális proximális tubulus károsodást okozhat tartós adagolás esetén. Ezt talán a kelált exogén fémionnak a proximális tubulus-sejtbe történő leadása, vagy endogén fémionoknak a tubulus-sejtből történő extrakciója váltja ki. Az endogén fémionok (pl. Zn^{2+}és Mg^{2+}) a vizelettel történő vesztését az EDTA más kelátoroknál nagyobb mértékben fokozza.

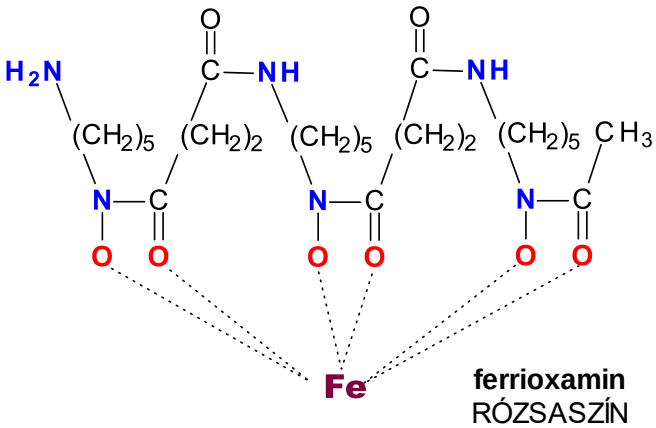
Dózis: naponta 2-3 x 20 mg/kg infúzióban (<0,5% oldatból, mert töményebb oldatban az EDTA venoirritatív hatása révén thrombophlebitist okozhat), vagy i.m. injekcióban.

Az EDTÁ-hoz hasonlóan N- és O-tartalmú kelátor a DTPA – használatáról lásd a 4. Függeléket!

6. Deferoxamin (DFO; DESFERAL por, inj. készítéséhez): O-tartalmú kelátor



deferoxamin (desferrioxamin)
SZÍNTELEN



ferrioxamin
RÓZSASZÍN

A deferoxamin (DFO) egy talajbaktérium – a Streptomyces pylosus – sziderofor (vaskötő) tulajdonságú terméke, amely 3 hidroxámsavas csoportot tartalmaz; e három csoport azonban csak egyetlen vas-iont köt.

A DFO igen erősen kötődik **Fe^{3+}** és **Al^{3+}** ionokhoz. Mindhárom hidroxámsav-csoport részt vesz a Fe^{3+}/Al^{3+} kelálásában. Igen erősen affinis a Fe^{3+} ionhoz (vaskomplexének stabilitási állandója 10^{31}), de a DFO affinitása Fe^{2+} ion irányába alacsony. A DFO a hemosziderinből és a ferritinből is képes a Fe^{3+} iont komplexálni.

A deferoxamin farmakokinetikája:

Három hidroxámsavas csoportot tartalmaz, vagyis a DFO vízoldékony, erős szerves sav, ezért:
• a bélből nem szívódik fel, ezért parenterálisan adagoljuk,
• főleg az extracelluláris térben oszlik meg,
• a vizelettel és az epével ürül.

A deferoxamin indikációi:

a. Vasmérgezés vaspótló szerrel

• Terápiás alkalmazás:
- I.v. infúzióban (10-15 mg/kg/óra, legfeljebb 80 mg/kg/24 óra), esetleg s.c. infúzióban vagy i.m. injekcióban adagolják – a felszívódott vas (Fe^{3+}) kötésére.
- Per os dekontaminálásra hatékonysága azonban kérdéses. A deferoxamin ugyanis az orális vaspótló készítményben lévő Fe^{2+} iont viszonylag kevéssé köti. Ezért a deferoxamint igen nagy adagban kellene adagolni, ami aránytalanul drágítaná a kezelést.

• Diagnosztikus alkalmazás:
- In vitro próba – célja az Fe kimutatása hányadékból, gyomormosó folyadékból, vizeletből. Összemérni: 2 ml minta + 2 csepp konc. H_2O_2 + DFO oldat. Pozitív esetben az oldat rózsaszínűvé válik (ilyen színű a DFO-vas-komplex). A H_2O_2 oxidálja a per os vaskészítményből származó Fe^{2+} iont Fe^{3+} ionná, amit a DFO erősebben köt.
- In vivo próba – a felszívódott vas kimutatása: DFO i.v. injekcióját követően vizeletet gyűjtünk. A próba pozitív, ha a vizelet rózsaszínűvé válik. Sajnos viszonylag gyakori az álnegatív eredmény.

b. Alumínium-mérgezés

Művese-kezelt betegeken figyeltek meg *oszteodisztrófiát és/vagy encephalopathiát*; ezt okozhatta:

• Az *Al-hidroxid tartós per os adagolása* azzal a céllal, hogy a foszfátot a bélben megkössék, így a veseelégtelenség-okozta hiperfoszfatémiát csökkentsék. E célra később Ca-karbonátot használtak, ma pedig lantán-karbonátot, vagy sevelamert adagolnak (lásd a 2. Fejezet 7. Függelékében).
• Az Al-ion származhatott *Al-szennyezett dialízis folyadékból* is – ez történt az alábbi különleges esetben:

1996, Curacao (Holland Antillák): ***Az alumíniummal szennyezett dialízis folyadék súlyos intoxikációt okozott.***
A helyi műveseállomáson új öntöttvas vízvezeték-csövet szereltek be, amelyet belülről cementtel vontak be, hogy védjék a korróziótól. A cementből – amely Ca-aluminátot ($Ca_3Al_2O_6$) tartalmaz – Al^{3+} oldódott ki a vízbe, amelyet dialízis folyadék készítéséhez használtak. A dialízis folyadékból az Al^{3+} ionok a hemodializátor szemipermeábilis membránján át a dializált betegek vérébe jutottak. A 27 művese-kezelt beteg közül 10 beteg akut alumínium encephalopathiában meghalt (tünetek: myoclonus, kovulzió, kóma).

Aluminium-oszteodisztrófia gyanúja esetén csak akkor indokolt deferoxamin adagolása, ha a gyanú igazolható a biopsziával nyert csont magas Al tartalmával.

A deferoxaminnak sok nem-kívánt hatása van:

• Hipotenzió – A DFO hisztamint szabadít fel hízósejtekből, ezért csak lassú infúzióban adható.
• Neurotoxikus hatás: látás- és halláskárosodás.
• Allergiás reakciók.
• A DFO-Fe komplex több mikroorganizmus szaporodását segíti, így a DFO kezelés infekciókhoz vezethet. Ilyen kórokozók pl. a *Yersinia enterocolitica* (amely hasi tályogot okozhat), az *Aeromonas hydrophila* (amely gázgangrénát idézhet elő) és a *mucor gomba* (black fungus), amely életveszélyes mucormycosist válthat ki. – A mucor a Zygomycetes család tagja, jellemzően felsőlégúti (pl. sinus) ill. tüdő fertőzést idéz elő. Az erek falában is megtelepszik és trombózisra hajlamosít. A mucormycosis ritka opportunista infekció; hajlamosító tényezők: diabetesz, égés, leukémia, immunhiány, vagy immunszuppresszió, pl. szteroid-kezelés következtében (ezért jelentek meg ilyen esetek 2021-ben Indiában a szteroid-kezelt covidos betegekben).

E. AZ OLDÉKONYSÁG SZEREPE FÉMVEGYÜLETEK TOXICITÁSÁBAN

1. A sem vízben, sem lipidekben nem oldékony fémvegyületek nem szívódnak fel a bélből szájon át történő expozíció után, ezért így nem mérgezőek. Nyilvánvaló magyarázat: *Részecskék (szilárd vagy folyékony) nem képesek felszívódni, csak molekulák vagy atomok.*

Példák:

- **Fém higany** (Hg^0): cseppeket képez, így nem szívódik fel a GI traktusból. Higanyos hőmérő elharapása esetén a Hg lenyelése nem ártalmas, de a Hg-gőz veszélyes, mert a belélegzett Hg^0 atomok a tüdő alveolusaiból könnyen felszívódnak. Tanács: Szórj kénport az elgurult Hg-cseppekre! A képződő HgS nem párolog, nem belélegezhető.

- **Hg_2Cl_2** (= kalomel) – vízben nem oldódik, a bélben komplexképzéssel igen lassan oldódik. A Hg_2Cl_2 alig szívódik fel a bélből, ezért kevéssé toxikus (szemben a vízoldékony $HgCl_2$-vel). A kalomelt valaha hashajtóként adták 200-500 mg-os adagban; ilyen dózisban a szublimát ($HgCl_2$) letális (ld. a 6. Fejezetet).

- **$BaSO_4$** – nem oldódik vízben, ezért nem toxikus. Per os adott kontrasztanyagként (báriumpép) a béltraktus Rtg-vizsgálatára alkalmazható. A Ba-nitrát és Ba-karbonát viszont jól oldódik vízben, felszívódik a bélből és mérgező (rodenticid – lásd a 4. Fejezet 31. oldalán)!

- Az **azrzén-trioxid (As_2O_3)** igen lassan oldódik a gyomornedvben, ezért felszívódása lassú per os As_2O_3 mérgezés estén. Ez lehetővé teszi, hogy parenterális kelátor (pl. DMPS) adagolása mellett végzett korai és agresszív gasztrointesztinális dekontaminációval megelőzhető legyen a súlyos kimenetel. Ismételt gyomormosással és aktív szén adagolással megakadályozható a lassan oldatba jutó As^{III} felszívódása, esetleg endoszkóppal (gasztroszkóp, kolonoszkóp), vagy műtéti feltárással (pl. gastrectomia) pedig eltávolítható lehet a gyomor-bél traktusban lévő fel nem oldódott As_2O_3 massza nagy része. Így mentettek meg olyan egyéneket is, akik 35-55 g arzén-trioxidot vettek be öngyilkossági szándékkal (Lu et al., J. Clin. Pharm. Ther. 42:506-508, 2017).

  Megjegyzés: Az As_2O_3 hidratációval oldódik: $As_2O_3 + 3\ H_2O = 2\ As(OH)_3$. A képződő arzénessav, ill. sói – az arzenitek – gyorsan felszívódó, igen mérgező, három vegyértékű As-vegyületek.

2. A lipid-oldékony fémvegyületek jól felszívódnak és jól penetrálnak a vér-agy gáton, ezért központi idegrendszeri (KIR) mérgezési tüneteket okozhatnak.

Példák:

- **Fémgőzök** = atomos állapotú, töltés nélküli fémek, ezért lipidoldékonyak, membránokon átdiffundálnak.
  - Hg^0 – szobahőn gőzölög, felszívódik a tüdőből, bejut az agyba, központi idegrendszeri károsodásra utaló tüneteket okozhat: Astheniás vegetatív szindróma és erethismus (lásd a 6. Fejezet 6. oldalán).
  - Más fémek magas hőmérsékleten (olvasztáskor) gőzölögnek. A fémgőzök belégzése mérgezést okozhat!
    > *Cink*: "öntőláz" rézöntőkön – influenza-szerű tüneteket okoz (interleukinok-okozta benignus reakció)
    > *Reaktívabb fémek (pl. Cd)*: lázat, életveszélyes tüdőkárosodást és KIR-i károsodást válthatnak ki így.

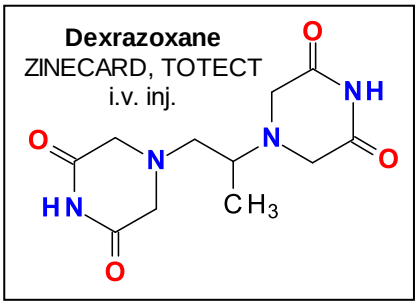
- **Nikkel-karbonil** vagy **nikkel-tetrakarbonil,** $Ni(CO)_4$: az egyik legveszélyesebb ipari vegyület, a Ni-finomítás folyékony, illékony, mérgező melléktermék (F.p. 43°C). Belélegzése súlyos következménnyel járhat:
  - Kezdetben öntőláz-szerű állapot, később súlyosbodó pneumonitis: köhögés, nehézlégzés és cianózis.
  - 30 ppm (210 mg/m^3) belégzése akutan halálos. LC_{50} értéke 30 perces expozíció estén 3 ppm (2,1 mg/m^3). TWA (expozíciós határérték a munkahelyi levegőben; ld. 7. Fejezet): 0,001 ppm = 0,007 mg/m^3.
  - Toxicitásáért a $Ni(CO)_4$ a tüdőben bekövetkező bomlásából származó Ni^{2+} ion a felelős.

  Antidótuma: Dithiocarb (Imuthiol, lásd a 12. oldalon).

- **Alkilált fémvegyületek**: jól felszívódnak a bélből, belélegezve a tüdőből → KIR-i károsodást okoznak
  - Tetraetil-ólom (TEL, lásd a 6. Fejezet 4. oldalán).
  - Metil-Hg – négyszer illékonyabb, mint a Hg^0 (lásd a 6. Fejezet 7-8. oldalán)!
  - Trimetil-ón: a dimetil-ón műanyag adalék (pl. PVC-ben). Szintézisekor illékony trimetil-ón is képződik.

F. FÜGGELÉK

1. Vaskelátor a doxorubicin-toxicitás ellen: *dexrazoxane.*



A **dexrazoxane** egy vas-kötő vegyület. Szemben a deferoxaminnal, jól permeál sejtmembránokon és bejut az i.c. térbe. A teljes víztérben oszlik meg. A szert i.v. infúziós készítményként forgalmazzák.

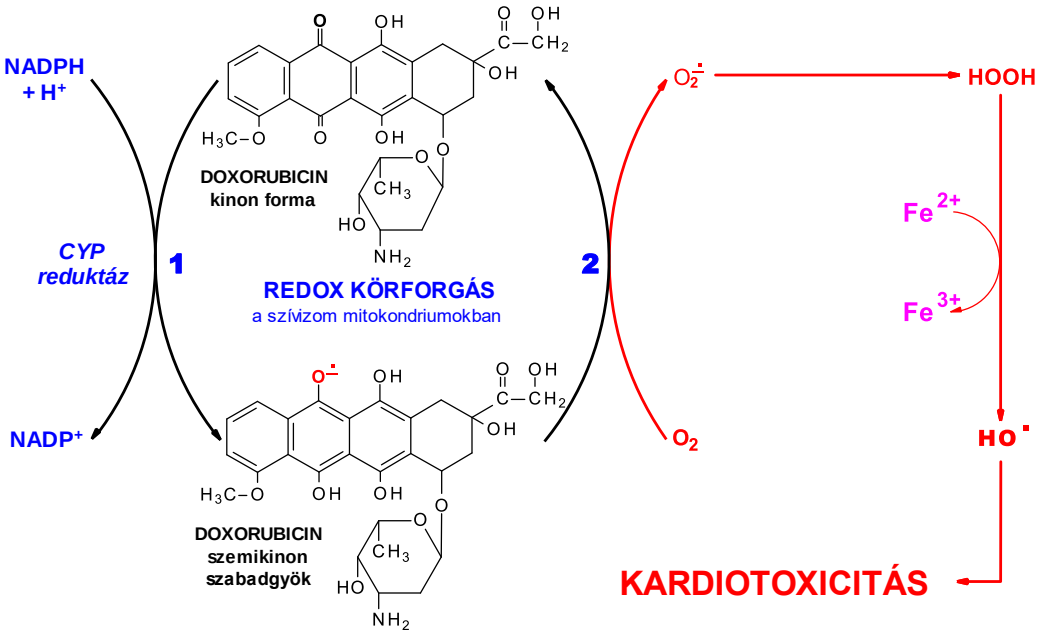
A dexrazoxane javallt az antraciklin-típusú daganatgátló antibiotikumok – pl. doxorubicin (DOX) = adriamicin; daunorubicin, epirubicin, és mitoxantron – alábbi két toxikus hatásának csökkentésére.

• **Kardiomiopátia,** amely tartós antraciklin kezelés esetén fenyeget, és a kumulatív dózis függvénye. Akinek már több mint 300 mg/m^2 DOX-t adagoltak és további DOX kezelésben részesül, dexrazoxane is adandó. Dózisa 10-szerese a doxorubicinénak (pl. 50 mg/m^2 DOX és 500 mg/m^2 dexrazoxane).

• **Szövetkárosodás az antraciklin extravazációja helyén.** Az i.v. injektált antraciklinek extravazációja során (amikor az infúzió „para megy") súlyos helyi szövetkárosodás léphet fel. Ennek mérséklésére dexrazoxane infundálandó (de *nem* az extravazáció környéki vénába).

Farmakológiai emlékeztető: Az antracikilin-antibiotikumok tumor-ellenes hatása azon alapul, hogy interkalálódnak a DNS kettős-spiráljába a bázispárok közé, és ott gátolják a DNS replikációjában és transzkripciójában közreműködő *topoizomeráz-II* enzimet.

A DOX és más antracikilin-antibiotikumok szövetkárosító hatása a szívben és az extravazáció helyén azon alapulhat, hogy redox körforgás révén szuperoxid anion-gyök ($O_2^{\bullet}$) termelődését eredményezik (lásd az ábrát). A $O_2^{\bullet}$ gyökből spontán vagy SOD-katalizált dizmutációval peroxid anion ($O_2^{=}$) képződik: $O_2^{\bullet} + O_2^{\bullet} \rightarrow O_2 + O_2^{=}$, majd a peroxid-anion protonálódásával hidrogén-peroxid keletkezik: $O_2^{=} + 2H^+ \rightarrow HOOH$. A HOOH Fe^{2+}-katalizált reduktív homolitikus hasadása (a Fenton-reakció) reaktív hidroxil-szabadgyök ($HO^{\bullet}$) termelődéséhez vezet, amely a szövetkárosodás közvetlen okozója. A DOX a $HO^{\bullet}$ képződést is fokozhatja, mert képes kelálni a Fe^{2+} iont a DOX-Fe^{2+} komplex pedig katalizálja a Fenton-reakciót. A sejtbe bejutó dexrazoxane a Fe^{2+} ion megkötésével megakadályozza a Fenton-reakciót és a $HO^{\bullet}$ képződését.

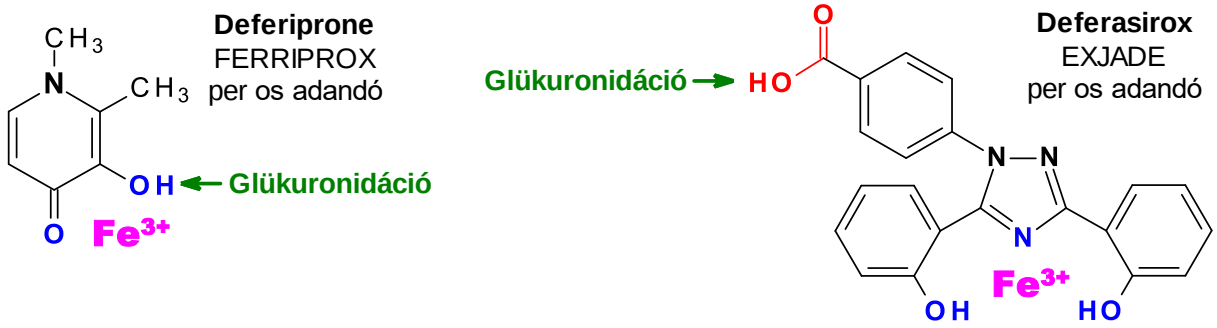


Három kísérleti megfigyelés támasztja alá, hogy az ábrán bemutatott folyamatok kritikus helye a szív-mitokondriumok lehetnek. (1) Izolált **kardiomiocitákhoz** adott DOX a mitokondriumokban koncentrálódott és növelte ott a vas szintjét (talán éppen a DOX-Fe^{2+} komplex képződésével), a sejtben pedig a reaktív O-metabolitok termelődését. (2) Dexrazoxane csökkentette a mitokondriális vasat és mérsékelte a DOX-okozta sejtkárosodást. (3) DOX-okozta kardiomiopátiában szenvedő **betegek szívében** a mitokondriális vas koncentrációja magasabb volt, mint az egészségesek, vagy más eredetű kardiomiopátiában szenvedő betegek szívében (Ichikawa et al.: *Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation.* J. Clin. Invest. 124: 617-630, 2014).

2. Szájon át adható vaskelátorok (deferiprone, deferasirox) a krónikus hemolízis és rendszeres transzfúziós kezelés-okozta krónikus vasmérgezés kezelésére.

Mivel a deferoxamin (DFO) alig szívódik fel a GI traktusból, ezért általában i.v. infundálva alkalmazzák. Ez a beviteli mód megfelelő, sőt kívánatos is akut vasmérgezés kezelésére. Krónikus vasmérgezéshez vezető állapotban – ilyen pl. a talasszémia – azonban egész életen át tartó vas-kelátor adagolásra van szükség. Ez a betegnek megterhelő és költséges is lenne deferoxamin készítménnyel, amely igen drága.

A **talasszémia** recesszíven öröklődő hemoglobinopátia: a betegek kóros hemoglobint képeznek, ami vörösvértestek fokozott hemolízisével jár. A következményes anémia csak rendszeres vérátömlesztéssel kerülhető el, ami rendszeres vasbevitelt is jelent. A széteső vörösvértestek az idült vasmérgezés forrásai. A talasszémia-okozta szöveti vas-depozíció mérséklése céljából fejlesztették ki a per os vaskötő szereket; ilyenek a **deferiprone** és a **deferasirox**.



A **deferiprone** (Ferriprox®) – egy hidroxipiridinon származék – 3 molekulája 1 Fe^{3+} iont komplexál az O atomjaival (kék). Gyorsan felszívódik a GI traktusból, már percek alatt megjelenik a vérben. Az anyavegyület, valamint *éter-glükuronidja** és vas komplexe a *vizelettel* ürül ki a szervezetből. Felezési ideje 2-3 óra. A deferiprone képes eltávolítani a vasat nemcsak az extracelluláris, hanem az intracelluláris térből is, beleértve a szívizomsejteket is. Így a talasszémia-okozta krónikus vasmérgezés szövődményeként kialakuló kardiális diszfunkció (pangásos szívelégtelenség, aritmiák) romlását és a mortalitást is jóval hatékonyabban csökkenti, mint a DFO, amely főleg az extracelluláris térben oszlik meg. Gyors eliminációja miatt napi 3 alkalommal kell bevenni. Ritka, de súlyos káros hatása az agranulocytosis.

A **deferasirox** (Exjade®) 2 molekulája 1 Fe^{3+} iont komplexál (a molekulák kékkel jelzett 2 O és 1 N atomjaival). Jól felszívódik a GI traktusból, plazma felezési ideje kb. 10 óra, így elegendő naponta egyszer bevenni. Nagyrészt az *epével* exkretálódik, főleg *észter-glükuronid*# formában. A glükuronid a vastagbélben bakteriális β-glükuronidáz hatására hidrolizálódik, majd az anyavegyület részben reabszorbeálódik. Enterohepatikus cirkulációja hozzájárul a viszonylag lassú eliminációjához. Végül főleg a széklettel ürül. A deferasirox biztonságosabbnak tűnik, mint a deferiprone (bár GI vérzést okozhat), azonban valamelyest gyengébb a protektív hatása a vas kardiotoxicitásával szemben. Magyarországon jelenleg a deferasirox van forgalomban, mint per os vaskelátor.

***Éter-glükuronid** képződik, amikor egy vegyület hidroxil-csoportján történik a glükuronidáció. Ilyen vegyületek pl. a deferiprone, a propofol, a morfin, az ösztradiol és a tiroxin.

#**Észter-glükuronid** – más néven acil-glükuronid – képződik, amikor egy vegyület karboxil-csoportján történik a glükuronidáció, mint pl. a deferasirox, valproinsav, diclofenac, furoszemid, gemfibrozil és a bilirubin esetében.

Vedd észre:

1. A deferasirox két hidroxil csoportjának egyikén is konjugálódhat glükuronsavval, de az éter-glükoronidjai kisebb mértékben képződnek, mint az acil-glükuronidja.

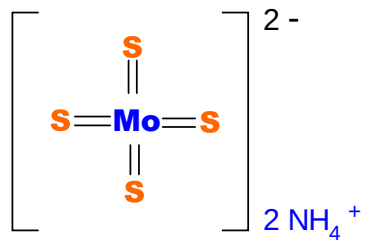
2. A deferiprone és deferasirox kiválasztódási útjának összehasonlítása is támogatja azt az empirikus szabályt, hogy a kis molekulák (és glükuronidjaik, mint pl. a deferiprone-glükuronid) főleg a *vizelettel* exkretálódnak, míg a nagyobb amfoter molekulák (és glükuronidjaik, mint pl. a deferasiroxe-glükuronid) főleg az *epével* ürülnek.

3. Más gyógyszerek a Wilson kór kezelésében: ammónium-tetratio-molibdenát (ATTM) és cink-sók (pl. $ZnSO_4$).

A **Wilson kór** egy autoszomális recesszív módon öröklődő betegség, ami a táplálékból felszívódó réz eliminációjának zavarához és krónikus rézmérgezéshez vezet. Oka az ATP7B gén inaktiváló mutációja. Ez a gén egy primer-aktív (ATP-igényes) transzportert kódol, a *copper-transporting ATPase*-t. A májbeli ATP7B szállítja a rezet egyrészt a Golgi lumenébe (itt történik a réz kapcsolása a córuloplasminhoz), másrészt az epekanalikulusokba. Az inaktív ATP7B Wilson kórban ezért csökkenti a córuloplasminhoz kovalensen kötött réz képződését és a plazmába irányuló transzportját, valamint csökkenti a réz biliáris exkrécióját. Ezzel nő a szövetekben (főként a májban és az agyban) valamint a plazmában a lazán kötött réz szintje, ami jellemzően májkárosodást és neurológiai rendellenességeket von maga után. A réz valószínűleg főleg azért toxikus, mert a Cu^+ ion (az Fe^{2+} ionhoz hasonlóan) katalizálja a Fenton-reakciót, a HOOH reduktív homolitikus hasítását hidroxid anionra és szuperreaktív hidroxil gyökre (lásd a 7. oldalon).

A Wilson kórt egykor dimercaprollal (BAL) kezelték, majd ezt felváltotta a biztonságosabb és per os adagolható D-penicillamin és trientin (lásd a 12. oldalon). Az utóbbiak bevezetése óta azonban két további szer bizonyult klinikailag hatásosnak – az ammónium-tetratio-molibdenát és a cink sói (acetátja, szulfátja vagy glukonátja).

Az **ammónium-tetratio-molibdenát (ATTM)** képes a réz-ionhoz kötődni annak fehérjékkel (pl. albumin) és aminosavakkal alkotott laza komplexeiben, egyrészt a bélben, másrészt az ATTM felszívódása után a vérplazmában. Az így képzett hármas (tripartite) komplex azonban nem szívódik fel a bélből, ill. nem transzportálódik a plazmából a szövetekbe. Vagyis ATTM kezelés csökkenti a réz felszívódását a táplálékból és a felszívódott réz szöveti felvételét. Az ATTM úgy tűnik jó alternatívát jelent a penicillaminhoz és trientinhez képest a Wilson kór kezelésében, különösen neurológiai érintettség esetén. A penicillamin és a trientin a kezelés korai szakaszában ugyanis a neurológiai tünetek romlását eredményezhetik, feltehetően azért, mert ezek a kelátorok mobilizálják a rezet a májból és így növelhetik az agyi koncentrációját. Az ATTM javasolt dózisa: 20 mg mindhárom fő étkezés közben és 20-60 mg a fő étkezések között. Az ATTM okozhat anémiát és leukopéniát, valószínűleg réz-hiány következtében. Ilyenkor dózisa csökkentendő. Az ATTM további – még vizsgálatok tárgyát képező – lehetséges indikációi: fibrózisok (pl. idiopátiás pulmonáris fibrózis), valamint immun-hátterű és daganatos betegségek (egyes citokinek és növekedési faktorok – pl. IL1, TNF, FGF, és TGFβ – szekréciója az immunsejtekből ugyanis réz-függő).

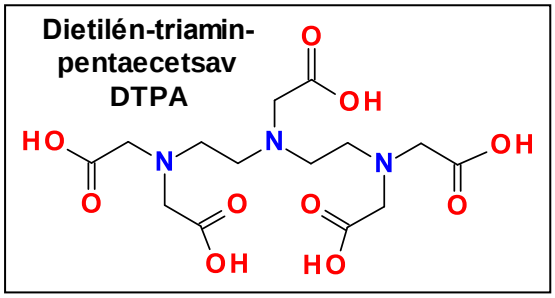


Ammónium-tetratio-molibdenát
ATTM

A **cink-sók (Zn-acetát, Zn-szulfát, Zn-glukonát)** alkalmazásának alapja az, hogy a cink-ion indukálja a metallotionein (MT) szintézisét a szövetekben (lásd a 9. oldalon), a bélnyálkahártya sejtjeiben is. A Cu^+ ionok igen nagy affinitással kötődnek a MT cisztein-SH csoportjaihoz (7 db Cu^+/MT), ezért a bélmukózában történő MT indukció következtében a táplálékban lévő réz ionok bélből történő felszívódásuk közben a bélmukóza-sejtekben rekednek MT-hoz kötött formában; ezért a réz felszívódása csökken. Később a sejtek rendszeres hámlásával a réz visszajut a bél lumenébe és a széklettel kiürül. Ez a hatás – mivel a MT indukcióján alapul – nem azonnali, hanem csak 1-2 hét múlva várható. A cink sók napi dózisa 3-szor 50 mg elemi cink.

4. Az EDTA-hoz hasonlóan szintén N- és O-atomot tartalmazó fémkelátor – a DTPA – alkalmazása a plutónium eliminációjának gyorsítására, MRI vizsgálatra és nem orvosi célra.

A dietilén-triamin-pentaacetát (DTPA) az EDTÁ-hoz hasonlóan N- és O-atomokat tartalmazó kelátor. Hasonló fémionokat köt, mint az EDTA, azonban annál általában mintegy 100-szor erősebben. Öt karboxil-csoportja miatt anionos, vízoldékony vegyület, ezért a bélből nem szívódik fel. Parenterálisan bevíve döntően az extracelluláris térben oszlik meg. A DTPA Ca^{2+}- és Zn^{2+}-komplexeinek Na sóját ($CaNa_3$-DTPA, ill. $ZnNa_3$-DTPA) terápiás célra plutónium (Pu) expozíció (lásd lejjebb) esetén alkalmazhatják a Pu eliminációjának fokozására. Ezeket váltakozva célszerű adagolni, hogy a Ca^{2+} ill. a Zn^{2+} ionok deplécióját elkerüljék. A Pu eliminációját a többszörösére lehet DTPA-val gyorsítani, de mivel a Pu eliminációja igen lassú (lásd lejjebb) és mivel a DTPA csak az extracelluláris térből képes a Pu-t eliminálni, a kezelés évekig tarthat.



A **plutónium (Pu)** két mesterségesen előállított izotópjának van toxikológiai jelentősége (^{238}Pu és ^{239}Pu), mindkettőnek radioaktivitása (α-sugárzása) miatt.

A **^{238}Pu** izotópot termoelektromos generátorokban használják olyan űrszondákban, amelyek túl messzire jutnak a naptól, így nem képesek a nap sugárzásából elegendő energiát nyerni, ^{238}Pu α-bomlása során ugyanis jelentős hőmennyiség is felszabadul. A ^{238}Pu felezési ideje 88 év.

A **^{239}Pu** atomreaktorokban keletkezik uránból. A ^{239}Pu izotópot nukleáris fegyverek gyártásához használják, mivel magas a hasadóképessége. A ^{239}Pu környezeti szennyező lehet, amely nukleáris fegyverek gyártásából és teszteléséből, illetve nukleáris balesetekből származhat. Mivel felezési ideje 24 000 év, a szennyezett területek tartósan radioaktívak maradnak.

Plutónium-expozíció történhet nukleáris erőmű balesetek és hadiipari területeken bekövetkezett környezeti szennyezés következményeként. A Pu vegyületek döntően *inhalációs úton* jutnak a szervezetbe, mert a bélből és a bőrről gyakorlatilag nem szívódnak fel. A Pu eliminációja a szervezetből igen lassú (eliminációs $T_{1/2}$ 20-50 év). A ^{238}Pu és ^{239}Pu főleg α-sugárzásukkal fejtik ki toxikus hatásukat. Mivel az α sugárzás áthatoló képessége igen kicsi (energiája azonban nagy), azok a szövetek károsodnak, ahova a radioaktív Pu leginkább eljut (tüdő, máj, csontvelő). – *Figyelem:* A plutónium (Pu) nem tévesztendő össze a polóniummal (Po)! A ^{210}Po is α-sugárzó, de radioaktivitásának felezési ideje sokkal rövidebb, 138 nap; ezzel gyilkolták meg Alexander Litvinyenkot 2006-ban Londonban (ld. 2. Fejezet).

Súlyos Pu expozíció (5 Gy) *akut sugárbetegség*hez vezet, amelynek tünetei 1-2 órán belül jelentkeznek (hányinger, hányás, láz, a bőrön első- és másodfokú égéshez hasonló sebek). Későbbi tünetek: gyengeség, leukopénia, hajvesztés, vérzések, végül 2-6 héten belül sokszervi elégtelenség következtében halál. Kisebb expozíció rosszindulatú daganatokat okozhat (tüdőben, májban, csontvelőben) a tartós radioaktív sugárzás hatására.

Minden idők *harmadik legsúlyosabb nukleáris katasztrófája* (a csernobili és a fukusimai után) Oroszország dél-uráli régiójában, a Majak városa melletti nukleáris fegyvertelepen esett meg 1957-ben. Itt egy radioaktív hulladékot tartalmazó nagyméretű tartály felrobbant (a hűtőrendszer meghibásodása miatt), ennek következtében 740 PBq (7,4 • 10^{17} bomlás/másodperc!) aktivitású hasadóanyag hulladék került a légkörbe (benne több tonna Pu is), amely mintegy 15-20 ezer négyzetkilométeres területen szóródott szét. A közvetlen egészségügyi következményekről kevés az információ, mert az esemény megtörténtét csak 1976-ban ismerték be. A régióban élő emberek között ma is jóval gyakoribbak a rosszindulatú daganatok, mint az átlag populációban.

A **DTPA** más célú felhasználása: **1**. Gadolínium-komplexét (Gd^{3+}-DTPA; Magnevist®) *intravénás kontrasztanyag*ként használják MRI vizsgálatokban. **2**. Vas-komplexét (Fe^{2+}-DTPA) vaspótlóként alkalmazzák *akvárium*i növények növekedésének elősegítésére. **3**. A DTPA tartós *hajfestékek* komponense is. A festési eljárásban HOOH-t is alkalmaznak. A DTPA megkötve az átmeneti fémek ionjait megakadályozza, hogy azok katalizálhassák a Fenton-reakciót (lásd a 7. oldalon), amelynek reaktív terméke – a $HO^{\bullet}$ – károsítaná a hajat. **4**. Szintén a Fenton-reakció gátlása céljából használnak DTPA-t a *papír-gyártás*ban, ahol a fa-pulpa fehérítése HOOH hozzáadásával történik.