

Toxicología



Tema 5. Toxicodinamia

Bruzos Cidón, Cristina
Marichalar Mendiá, Xabier
Departamento de Enfermería I
Facultad de Medicina y
Enfermería



Tema 5. Toxicodinamia



Índice

- Contextualización. Fase toxicodinámica.
- Contextualización. Factores que pueden alterar el desarrollo de la toxicidad.
- Reacciones del agente tóxico con la molécula diana.
 - Atributos de la molécula diana
 - Tipos de reacciones
 - Resultados
- La molécula diana como determinante del efecto tóxico.
- Procesos de reparación y/o adaptación inapropiados.
- Importancia del estudio de la Toxicodinamia.



Contextualización. Fase toxicodinámica



Fases en el desarrollo de la toxicidad tras la exposición al agente tóxico.

- El agente tóxico puede interaccionar con la molécula diana o alterar el entorno celular. Esto puede tener como consecuencia un disfunción de la célula y daño celular (toxicidad).
- En respuesta la célula puede repararse mediante mecanismos reparadores o responder mediante respuestas adaptativas inapropiadas. En este último supuesto también estaríamos hablando de toxicidad.



Contextualización

Fase toxicodinámica



Sistema biológico – receptor del xenobiótico

Reconocer de modo específico al agente químico.

Responder con un efecto bioquímico, o biofísico, a la acción de ese agente.

Acciones tóxicas de los xenobióticos que llegan al organismo humano

Alteración de la **estructura celular**.

Alteración de la **función celular**.



Contextualización. Factores que pueden alterar el desarrollo de la toxicidad



Factores favorecedores de la toxicidad

- Absorción del tóxico.
- Distribución por el organismo.
- Reabsorción en los túbulos renales o en el intestino.
- Bioactivación o biotoxicación.

Factores que obstaculizan la toxicidad

- Excreción del tóxico.
- Retención en órganos no diana.
- Los procesos de detoxificación.



Reacciones del agente tóxico con la molécula diana



Para que el agente tóxico se una a la molécula diana esta tiene que ser accesible y reactiva al agente tóxico.

Su unión puede dar diversos resultados: Que la molécula diana pierda su función o se modifique. Otra posibilidad es que la molécula diana se destruya y por último se podrían formar neo-antígenos que activen el sistema inmune.

La unión se puede dar mediante unión no covalente, unión covalente, abstracción de átomos de hidrógeno, transferencia electrónica y reacción enzimática.



Reacciones del agente tóxico con la molécula diana.

Atributos de la molécula diana



- Prácticamente todos los compuestos endógenos son dianas potenciales. Las más prevalentes y toxicológicamente relevantes son las macromoléculas, como los ácidos nucleicos (ADN) y proteínas. Los lípidos (moléculas pequeñas) de membrana también están frecuentemente afectados.
- Moléculas endógenas expuestas a compuestos reactivos o que se sitúan cerca de donde se forman los metabolitos reactivos son frecuentemente dianas.
- La principal molécula diana para los metabolitos reactivos suele ser la enzima que se encarga de catalizar la reacción que los produce o las estructuras intracelulares adyacentes al lugar de producción.
- **No todas las dianas contribuyen a efectos tóxicos.**
- Para identificar una molécula como responsable de la toxicidad
 - El agente tóxico reacciona y altera (daña) su función.
 - La concentración de agente tóxico que llega a la molécula diana es efectiva.
 - La alteración mecanicista que se observa está relacionada con el efecto tóxico.



Reacciones del agente tóxico con la molécula diana.

Tipos de reacciones



- Efectos tóxicos debidos a la forma activa de la **estructura primaria** del xenobiótico.
 - Acción basada en la formación de un enlace débil.
- Efectos tóxicos debidos a **metabolitos activos** del xenobiótico.
 - Acción basada en la formación de un enlace covalente.
- Efectos tóxicos debidos a compuestos **intermediarios reactivos**.
 - Acción basada en la formación de radicales libres.
 - Acción basada en la formación de peróxidos.



Reacciones del agente tóxico con la molécula diana.

Resultados



Disfunción de la molécula diana. La forma más común es que la interacción del agente tóxico con la diana lleve a un cambio conformacional en la estructura de la misma, y ello provoque cambios profundos en su actividad e incluso su inactivación. Especialmente importante serán los derivados de una interacción covalente.

- El efecto tóxico será grave, si la función de esa proteína era importante/crítica en la obtención de energía celular o en la transducción de señales externas y el mantenimiento de la homeostasis celular, o bien si el agente tóxico interacciona con el ADN.



Reacciones del agente tóxico con la molécula diana.

Resultados



Destrucción de la molécula diana. Además de la formación de aductos sobre la molécula diana, el agente tóxico puede alterar la estructura primaria de la molécula diana por medio de reacciones de entrecruzamiento y fragmentación.

- Radicales libres que generan grupos reactivos en proteínas que finalmente reaccionan entre ellas. Estas moléculas diana que han sufrido este ataque químico en muchas ocasiones son susceptibles de sufrir una degradación espontánea.



Reacciones del agente tóxico con la molécula diana. Resultados



Formación de un neo-antígeno. La mayoría de uniones covalentes del xenobiótico o su metabolito no tienen consecuencias inmunitarias. Sin embargo, en algunos individuos, la proteína alterada que transporta el aducto como un hapteno evoca una respuesta inmunitaria.

Algunos agentes tóxicos no interactúan con una molécula diana para producir toxicidad, sino que esta es consecuencia de las alteraciones que producen en el microambiente celular.



No todas las dianas de los agentes tóxicos contribuyen a los efectos adversos, la aparición del efecto adverso requiere que la interacción del agente tóxico con una **diana modifique su función biológica, y que esta función sea crítica para la función celular.**



La molécula diana como determinante del efecto tóxico



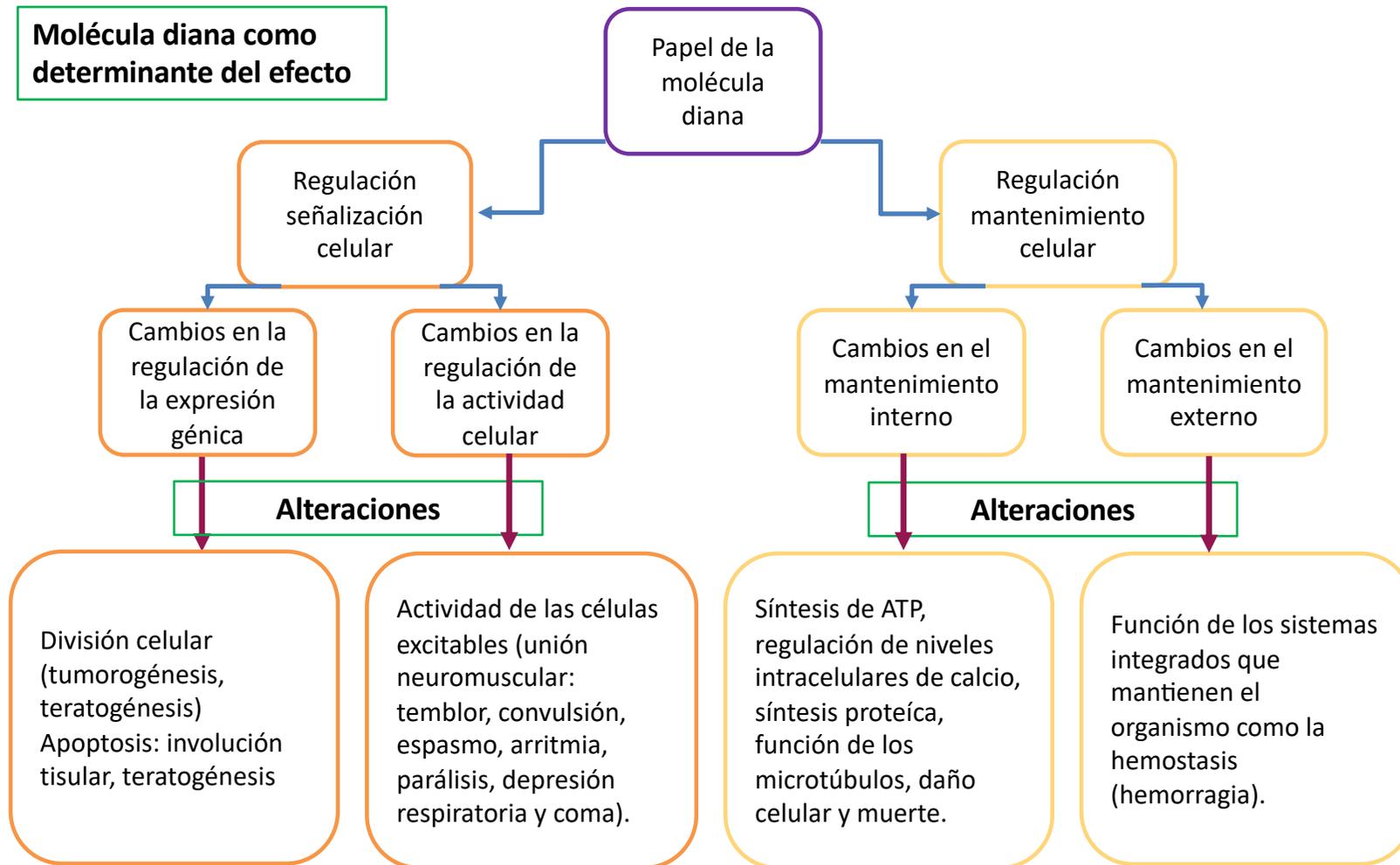
Molécula diana como determinante del efecto

Dependiendo de la función que ejerza la molécula diana las consecuencias de la interacción con el agente tóxico pueden ser diferentes.

- Implicada en la señalización: debido a cambios en la expresión genética pueden ocurrir alteraciones a nivel de la división celular o de la muerte celular. Asimismo, podrían aparecer cambios en la actividad celular.
- Implicada en el mantenimiento interno o externo de la célula, como síntesis de ATP o homeostasia, respectivamente.



La molécula diana como determinante del efecto tóxico



Procesos de adaptación



Mecanismos de adaptación

- Disminución del transporte del agente tóxico al lugar de acción.
 - Disminución de la absorción, unión a proteínas intracelulares, incremento de la **detoxificación**.
- Disminución de la densidad o de la susceptibilidad de la molécula diana.
 - Administración crónica de opioides.
- Incrementar la capacidad de reparación del organismo.
 - Inducción de enzimas reparadoras.
- Reforzar los mecanismos compensatorios de la disfunción provocada por el agente tóxico (en el organismo, sistema orgánico u órgano específico).



Toxicidad por procesos de reparación y/o adaptación inapropiados



- **Necrosis tisular.** Cuando fallan los mecanismos apoptótico y/o de proliferación celular.
- **Fibrosis.** Condición patológica derivada de la deposición excesiva de matriz extracelular de composición anormal.
- **Carcinogénesis.** A nivel molecular. Expresión alterada de proteínas con funciones críticas, como proteínas proto-oncogénicas y supresoras de tumores.
- **Carcinogénesis.** A nivel celular la principal causa de tumorigénesis es la proliferación celular.

