
DADOS DA LITERATURA

ALTERAÇÕES CAUSADAS POR 2,3,7,8 TETRACHLORODIBENZO-P-DIOXINA

Wasting Syndrome – disrupção do metabolismo energético caracterizado por depleção no estoque de tecido adiposo, parada no transporte de glicose.

Distúrbios imunológicos – População intoxicada de (Yusho – Japão) e (Yu-Cheng – Taiwan) através de óleo de arroz exibiu alta incidência de infecções respiratórias altas.

Crianças do Norte do Canadá Inuit – exibem alta incidência de infecções respiratórias, bronquites, asma e otites média de repetição. São anérgicas às vacinas.

As taxas de IgA e IgM no soro ficaram rebaixadas bem como diminuição dos linfócitos T e T-helper, monócitos e polimorfonucleares.

A dosagem de frações de IgA (1 – 2) e IgG (1- 4) são os melhores testes para identificação de contaminantes ambientais químicos.

Deficiência nas sub-classes de IgG em humanos tem sido associada com aumento de infecções do trato respiratório superior causadas por hemophilus influenza e por streptococo pneumonia, alergias, asma e desordens gastrointestinais.

Caso clínico de paciente tratado com Dioxina em CH 31. Evolução das dosagens de imunoglobulinas após a medicação.

Sr. R. M – Paciente tratado para leucemia linfocítica crônica com quimioterapia, ablação de medula e transplante medular, apresenta infecções respiratórias de repetição (gripes seguidas de sinusites e bronquites).

Sr. R desde criança trabalhou em plantações de fumo no RS. Foi uma criança extremamente triste com grande dificuldade de comunicação, de relacionamento e de expressão. Apresentava dores de estômago e diarreia por dificuldades na expressão falada e escrita. Teve caxumba recolhida para os testículos o que gerou atrofia testicular.

IgA	IgG	IgM
101	393	194
101	391	190
135	624	231 - após Dioxina CH 31

O TCDD ataca as células reticulares epiteliais do timo.

Diminui o tamanho do timo

Diminuição do timo no feto pode ser o primeiro sinal de intoxicação química ambiental

Crianças de Seveso tiveram aumento da resposta linfoproliferativa a mitógenos no sangue periférico 6 anos após a explosão.

Há um aumento no IgA sérico.

Residentes de Aberdeen (Carolina do Norte) tiveram 3 x mais incidência de herpes zoster do que populações não expostas ao DDT.

Expostos da Flórida apresentam índice aumentado de leucemia mieloide.

Expostos a pesticidas entre 1975-1991 mostraram um aumento em doenças mieloproliferativas.

Estudos nos Grande Lagos – Gilbertson mostrou 226% a mais na incidência de mortalidade por doença de Hodking em mulheres.

Índice de morbidade em leucemia mostrou-se 33% a mais em homens e 44% a mais para mulheres

DIOXINA – poderosos tóxico policlorado cíclico (ARYL) carbohidrato com $\frac{1}{2}$ vida de 4 a 12 anos.

Todos os efeitos tóxicos da dioxina são mediados pelo AhR (receptor Aryl hidrocarbono)

O Aryl carbohidrato (dioxina) atua como um ligante e interage com a proteína AhR induzindo sua translocação para o núcleo celular onde ativa a expressão de certos gens.

Compostos bioativos competidores da Aryl carbohidrato presentes nos alimentos protegem contra os efeitos tóxicos da dioxina, incluindo crescimento tumoral – flavonoides e resveratrol.

O receptor AhR foi identificado em quase todas as células e tecidos do organismo humano e foi localizado num braço curto do cromossoma 7.

A proteína AhR é responsável pela regulação + (ativação) de transcrição gênica nos mamíferos.

Pertencem a classe de fatores de transcrição com helix-loop-helix domínio bHLP, superclasse que inclui 9 famílias com domínios básicos.

O PAS (PER/ARNT/SIM) constitui uma destas famílias

O domínio ou território PAS contém homólogos de proteínas de gens de drosófilas responsáveis pelo ritmo circadiano – PER – período e desenvolvimento do sistema nervoso fetal – SIM – single minded. Este domínio também contém uma região de ligação ao ARNT (Ah receptor nuclear translocator) carreador de AhR para dentro do núcleo.

A família do PAS também inclui além do AhR, o ARNT (HIF alfa, fator de indução de hipóxia alfa), HIF beta, AhRR (AhR repressor), BMAL2 (brain-muscle Arnt-like protein, etc.

Por algumas propriedades físico-químicas o AhR é similar ao receptor do hormônio estrogênio.

O AhR está largamente difundido pelo citoplasma das células e é funcionalmente inativo por sua baixa associação com proteínas internas. A proteína AhR parece ser um ligante de xenobióticos (químicos exógenos). Em presença do TCDD ele faz uma ligação e se transloca para dentro do núcleo localizando-se em lócus de transcrição do DNA onde sob ação de cofatores de transcrição promove o mRNA tendo efeito ativo e importante na embriogênese, atividade funcional do fígado, do sistema imune, proliferação e diferenciação celular e organogênese.

O lócus genético do ARYL/AhR/PER/ARNT/SIM é o CYP 1 A1

Experimentos de Q. Ma e K. T. Baldwin

Mecanismo tóxico do TCDD

Atua como ligante do AhR e dana com a estrutura do receptor através de um sistema de proteólise, causando a disfunção fisiológica deste receptor.

O FUMO reduz a contagem leucocitária

O AAS produz inibição da resposta linfocitária aos mitógenos e depressão da função neutrofílica.

O TCDD e outros PAC (carboidratos aromáticos policíclicos) induzem intensa expressão do AhRR em células normais e cancerosas.

TOXICIDADE DO TCDD RELACIONADA À SUPERINDUÇÃO DO CYTOCROMO P450 – genes para enzimas biotransformadoras de xenobióticos da família do CYP1 responsável pela conversão de procarcinógenos e promutagênicos (ex: bifenil alogenados, PAC, compostos nitrosos) para carcinogênicos e mutagênicos envolvidos na transativação e expressão dos genes responsáveis pela teratogênese, progressão tumoral, imunotoxicidade e hiperplasia epitelial, anormalidades estruturais no AhR e ativação de AhRR (receptor Aryl carbono repressor).

Hepatotoxicidade

Porfiria

Imunotoxicidade

Embriotoxicidade

Toxicidade reprodutiva

Distúrbios endócrinos

Síndrome da caquexia – Wasting Syndrom

Chloroacne

Promoção de crescimentos tumorais

Carcinogênese

Os FLAVONOIDES são compostos fenóis de plantas que consistem em 2 anéis benzênicos (A e B) conectados com piran e pirone ciclicamente (C).

Existem mais de 4000

Presentes a + de 1 bilhão de anos

Agentes protetores

Pigmentam as plantas

Em baixas concentrações atuam como antagonistas do AhR

Ligam-se ao receptor e funcionam como competidores do TCDD e outros xenobióticos.

Não transformam o AhR em fator de transcrição ativa e não danificam o DNA

Em altas concentrações interagem com o AhR potencializam o TCDD incluindo sua ação na transcrição do gene CYP1A1.

O RESVERATROL identificado primeiramente nas raízes da planta *Polygonum cuspidatum* em 1963. Esta planta chamada de KOIOKONS é usada na medicina tradicional chinesa e japonesa.

Possui em boa quantidade nos vinhos em especial no vinho tinto.

O Resveratrol é um antibacteriano, antifúngico, anti-oxidante e anti-tumoral.

O resveratrol em quantidades micromoleculares bloqueia completamente a transativação induzida pelo TCDD e atua como antagonista do TCDD na ligação com o AhR.

EFEITOS TARDIOS DA EXPOSIÇÃO PERINATAL À DIOXINA

Desenvolvimento cerebral e metabolismo do hormônio tireoidiano

Efeitos hepáticos

Efeitos sobre o sistema hematopoiético

Efeitos sobre a função pulmonar

Em animais de laboratório os PCBs e as DIOXINAs podem alterar o metabolismo hepático dos hormônios tireoidianos, diminuir a tiroxina circulante e aumentar o TSH.

Os PCBs competem com o T4 pela ligação ao TTR – transthyretin. Nos roedores este problema é maior pois nos humanos 80% do transporte se dá via TBG – tiroxina binding globulin e nos roedores é o contrário.

O feto necessita de quantidade adequada de T4 o qual é desiodado para T3 ativo no nível tecidual que será responsável por estimular a proliferação neuronal e glial e diferenciar o sistema nervoso central do feto.

Tanto o hipotireoidismo congênito como exposições fetais a PCBs e DIOXINAs podem causar déficit de crescimento, disfunção motora, incapacidade de desenvolvimento neuronal, problemas de aprendizado e audição.

Desordens auditivas, distúrbios comportamentais e déficit de aprendizado foram relacionados a ratos tratados com PCBs e DIOXINAs.

Estudos em corvos macroshynchos correlacionou índice de contaminação com Dioxina, faixa etária e lesões de tireóide. Encontraram alta incidência de hiperplasia folicular cística que é resultado de uma ação intensa do TSH sobre o tecido tireoidiano não responsivo com feedback negativo.

O mecanismo é:

- 1- bloqueio da ligação orgânica do iodo ao hormônio triiodothyronine
- 2- inibição do mecanismo captador do iodo
- 3- inibição da secreção do hormônio tireoidiano por um efeito sobre a proteólise do hormônio ativo pelo colóide
- 4- ruptura dos níveis de hormônio tireoidiano por aumento no metabolismo periférico do hormônio da tireóide através da indução de enzimas microsossomiais hepáticas.

Androgênios e estrogênios também produzem diferenças comportamentais sexuais e podem alterar o desenvolvimento do sistema nervoso central.

A organização neural do comportamento reprodutivo é influenciada por eventos hormonais durante um período perinatal crítico.

Ex: - Meninas com alta testosterona prenatal são fortemente destros e tem forte representação hemisférica esquerda da fala.

Meninos com alta testosterona prenatal tem forte especialização do hemisfério direito para o reconhecimento de emoções.

SISTEMA HEMATOPOIETICO

FUNÇÃO PULMONAR

FUNÇÃO HEPÁTICA

DIABETE TIPO II

Estudos sobre a população de Seveso foram inequívocos para Diabetes II

Somente em mulheres.

Crammer et al. Encontraram associação positiva entre TCDD e hiperinsulinemia ou teste de tolerância a glicose +

BLOQUEIO OVARIANO

O TCDD produz anovulação, supressão do estrus e infertilidade.

Aumenta o fluxo, perda de gestação e morte de recém-nascidos.

O TCDD altera os hormônios peri-ovulatórios, compete com o estradiol pelas proteínas receptoras. Compete agindo como o estrogênio porém com ½ vida de 4 a 12 anos e efeito tanto agonista como antagonista.

DIOXINA E STRESS CELULAR

Fumia Matsumura

A DIOXINA modula as proteínas C/EBP, GLUT4 e PEPCK down regulation, reduz o T4 sérico, inibe a acyl-CoA-synthase.

Causa supressão dos receptores de insulina aumentando a taxa de glicose, ativa a lipoproteína lipase no tecido adiposo e aumenta a produção de insulina pelo pâncreas e ao mesmo tempo aumenta a produção de TNF alfa.

A Dioxina causa supressão do transporte de glicose⁴ nos músculos e tecido adiposo ela também ativa o transporte de glicose² no fígado.

A razão pela qual o tecido hepático responde de forma diferente dos outros (músculos e tecido adiposo) é porque a Dioxina causa uma aceleração na glicogenólise parcialmente por suprimir o PEPCK no fígado que é uma enzima chave para a gliconeogenese e parcialmente por uma ação de acelerar a atividade de exportação da glicose.

Estes fatores contribuem para o Diabetes II