

Механизам на метаболичка токсичност на 2,3,7,8-тетрахлородибензо-*p*-диоксин (TCDD) – можност за развој на нови целни терапии насочени кон арил јаглеводородни рецептори (AhR)

Андреј Вучковски*, Даринка Ѓоргиева Ацкова

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, ул. „Крсте Мисирков“ бр. 10-А, 2000, Штип, Северна Македонија (andrej.154309@student.ugd.edu.mk)

2,3,7,8-тетрахлородибензо-*p*-диоксин (TCDD) претставува еден од најтоксичните диоксини, група хемикалии кои што не само што се сметаат за високо токсични перзистентни загадувачи на животната средина во траги, туку и се типични загадувачи во храната. Неговата токсичност пред сè е посредувана преку активација на арил јаглеводородниот рецептор (AhR). Како лиганд-зависен транскрипциски фактор и јадрен ксеносензор, AhR иницира сложен одговор кој што вклучува: формирање на лиганд - рецептор комплекс, транслокација на комплексот во клеточното јадро, формирање хетеродимер со арил јаглеводороден јадрен транслокатор (ARNT), врзување за „елементите на одговор на ксенобиотиците“ (DRE/XRE секвенци), што резултира со засилена експресија на гени, кои што симултано ги зголемуваат нивоата на CYP - mRNA и на CYP ензимите (главно CYP1A1 и CYP1A2). TCDD предизвикува серија на биохемиски и токсиколошки одговори, меѓу кои се индукција на оксидативен стрес, нарушена регулација на клеточниот циклус и имунолошка дисфункција. Дополнително, преку индукција на P450 ензимите (CYP1A1), TCDD може да се метаболизира до реактивни метаболити што го зголемува канцерогениот потенцијал по негенотоксичен пат, сместувајќи го истиот во групата на епигенетски канцерогени. Соединението претставува предизвик за метаболичките процеси во рамките на човечкото тело, како резултат на неговиот сложен механизам за поттикнување на болести. Затоа, поседува значителен ризик кој во голема мерка сèуште е неоткриен. Идентификувани се и AhR-зависни и независни патишта на токсичност, што ја отвара можноста за развој на нови целни терапии со инхибитори на AhR или неговите коактиватори. Овој молекуларен механизам го позиционира AhR како потенцијална фармаколошка цел за модулација на штетните ефекти предизвикани од изложеност на TCDD и сродни загадувачи.

Клучни зборови: Арил јаглеводороден рецептор, диоксини, метаболизам, токсичност, цитохром P450.