

السموميات

موسوعة

المهنة

والسلامة

المهنية

الإمدار الرابع

I المجلد

33 السموميات الفصل

ترجمة

منظمة العمل العربية
المعهد العربي للصحة والسلامة المهنية
دمشق

المحتويات

الصفحة

7	- تقديم
9	1. مدخل
15	2. مبادئ عامة في السموميات
15	— تعاريف ومفاهيم
	بوهولبيرغ، جوهان هوغبيرغ، جونار جوهانسون
31	— الحركيات السمية
	دوسان دجوريك
57	— العضو الهدف والتأثيرات الحرجة
	ماريك جاكوبوسكي
65	— تأثيرات العمر والجنس والعوامل الأخرى
	سبومنيكا تيليسمان
75	— المحددات الوراثية للاستجابة السمية
	دانييل و. نيبيرت، روس أ. ماكينون
101	3 آليات السمية
101	— مدخل ومفاهيم
	فيليب ج. واتانابي
115	— الأذية الخلوية والموت الخلوي
	بنجامين ف. ترومب، إيرين ك. بيريزيسكي
123	— السموميات الجينية
	ر. ريتا ميزرا، ميشيل ب. والكز

- 133 السموميات المناعية
جوزيف ج. فوس، هينك فان لوفيرين
- 149 سموميات العضو الهدف
إلين ك. سيلبرغيلد
- 153 **4. طرق اختبار السموميات**
153 العلامات الحيوية
فيليب غراندجين
- 165 تقييم السمية الجينية
ديفيد م. ديماريني، جيمس هاف
- 175 اختبارات السمية في الزجاج
جوان زورلو
- 191 علاقات الفاعلية - البنية
إلين ك. سيلبرغيلد
- 197 **5. السموميات التنظيمية**
197 السموميات في قانون الصحة والسلامة
إلين ك. سيلبرغيلد
- 199 مبادئ تحديد الخطر: المقاربة اليابانية
ماسايوكي إيكيديا
- مقارنة الولايات المتحدة لتقييم خطر السموم التناسلية والعوامل
ذات السمية العصبية
207 إلين ك. سيلبرغيلد
- 223 مقاربات إلى تحديد الخطر : IARC
هاري فينيو ، جوليات ويلبورن
- ملحق: تقييمات إجمالية للسرطنة للإنسان
مجندات الدراسات الخاصة بالوكالة الدولية لبحوث السرطان.....
235
- 263 تقييم خطر المسرطنات: مقاربات أخرى
سيس أ. فان ديرهيغدين
- 277 المراجع
.....

تقديم

بالنظر لأهمية موسوعة الصحة والسلامة المهنية الصادرة عن منظمة العمل الدولية كمرجع علمي متميز من المفيد توفيره لكافة المهتمين بمسائل حماية بيئة العمل في الدول العربية، فقد ارتأى المعهد بصورة أولية القيام بترجمة فصول منها وإصدارها على شكل نشرات دورية سنوية ريثما يتم اتخاذ القرار بخصوص الترجمة الكاملة للموسوعة وتوفير الإمكانات اللازمة لذلك.

وإنه لمن دواعي سرورنا أن نطل على قرائنا الكرام حاملين إليهم ترجمة الفصل 33 من الموسوعة حول (السموميات) والذي يسلط الضوء على المبادئ العامة للسموميات وآليات السمية وطرق الاختبار، بالإضافة إلى السموميات التنظيمية، وذلك بهدف تحديد وتقدير النتائج العكسية المترافقة مع التعرضات للعوامل الفيزيائية والمواد الكيميائية والظروف الأخرى. وتقديم معلومات حول مقبولية الارتباطات الملاحظة بين التعرضات متضمنة المهن والمرضى. آمليين أن يحقق الغاية المرجوة في نشر الوعي وتوفير مادة مفيدة في مجال الحماية من الكيماويات لجميع المعنيين بالصحة والسلامة المهنية في الدول العربية.

وتجدر الإشارة إلى أننا قمنا بتضمين الكتاب قائمة اختصارات تتيح للقارئ معرفة دلالات مختلف الاختصارات الواردة في هذا الفصل مستعنيين في ذلك بموسوعة الصحة والسلامة المهنية المذكورة.

ونجد لزاماً علينا أن نتوجه إلى مكتب العمل الدولي في جنيف بخالص شكرنا وتقديرنا لتكرمه بمنحنا الموافقة على الترجمة ودعمه لقضايا الصحة والسلامة المهنية في المنطقة العربية.

والله ولي التوفيق

مدير المعهد

د. محمود إبراهيم

1. مدخل

إلين . ك . سيلبرغيد

Ellen K. Silbergeld

علم السموم هو دراسة المواد السامة، أو بشكل أكثر شمولية تحديد وتقدير النتائج العكسية المترافقة مع التعرضات للعوامل الفيزيائية والمواد الكيميائية والظروف الأخرى. وهكذا فإن علم السموم يتطور معتمداً على معظم العلوم الحيوية الأساسية، والنظم الطبية، وعلم الوبائيات وبعض مجالات علوم الفيزياء والكيمياء من أجل المعلومات، ومخططات البحث والطرق. إن علم السموم يمتد من الاستقصاءات البحثية الأساسية حول آلية تأثير المواد السامة، إلى تطوير وتفسير الاختبارات العيارية موضحاً الخصائص السامة للعوامل. يقدم علم السموم معلومات هامة لكل من الطب والوبائيات في فهم السببيات وفي تقديم معلومات حول مقبولية الارتباطات الملاحظة بين التعرضات متضمنة المهن، والمرض.

يمكن تقسيم علم السموم إلى اختصاصات قياسية مثل علم السميات السريري، النظري الجدلي، الاستقصائي، والنظامي. ويمكن التعبير عن علم السميات بواسطة جهاز (أو عملية) العضو الهدف مثل علم السموم المناعي أو الوراثة، كما يمكن تقديمه بمصطلحات وظيفية مثل البحث العلمي، والاختبار، وتقييم الخطر.

إنه تحد واضح أن نقترح عرضاً شاملاً لعلم السموم في هذه الموسوعة، ولا يقدم هذا الفصل خلاصة وافية للمعلومات حول علم السموم أو التأثيرات العكسية لعوامل نوعية. هذه المعلومات يتم الحصول عليها بصورة أفضل من قواعد البيانات التي يتم تحديثها بصورة مستمرة كما هو مذكور في المقطع الأخير من هذا الفصل. علاوة على ذلك فإن الفصل لا يحاول وضع علم السموم ضمن نظم فرعية نوعية مثل علم السموم النظري. إن المقدمة المنطقية للفصل أن المعلومات المقدمة متعلقة بجميع أنواع التجارب السمية وباستخدام علم السموم في الاختصاصات والحقول الطبية المختلفة.

في هذا الفصل، تتركز النقاط بشكل رئيس على التوجيه العملي والتكامل مع القصد والهدف من الموسوعة ككل. وقد تم اختيار المواضيع أيضاً لسهولة الإسناد الترافقي ضمن الموسوعة. في المجتمع الحديث، أصبح علم السميات عنصراً هاماً في الصحة البيئية والمهنية. هذا لأن العديد من المنظمات الحكومية وغير الحكومية تستخدم المعلومات من السموميات لتقييم وتنظيم الأخطار في مكان العمل والبيئة غير المهنية. كجزء من استراتيجيات السيطرة فإن علم السموم ليس ذا قيمة، لأنه مصدر المعلومات حول الأخطار المحتملة في غياب تعرضات الإنسان واسعة الانتشار. تستخدم الطرائق السمية أيضاً بشكل واسع من قبل الصناعة في تطوير المنتج لتأمين معلومات مفيدة في تحديد جزيئات نوعية أو صيغ منتج.

يبدأ الفصل بخمس فقرات حول المبادئ العامة الأولى تتعلق بفهم العلاقات بين التعرض الخارجي والجرعة الداخلية. بالمصطلح الحديث يشير **التعرض** إلى تراكيز أو كمية المادة المقدمة إلى الأفراد أو السكان - كميات موجودة بحجوم نوعية من الهواء أو الماء، أو في كتل التربة. بينما تشير **الجرعة** إلى تركيز أو كمية المادة داخل الشخص المعرض أو العضوية. في الصحة المهنية توضع المعايير والإرشادات غالباً **ببلغة التعرض** أو الحدود المسموحة للتراكيز في مواقع نوعية مثل الهواء في مكان العمل. وحدود التعرض هذه تبنى على افتراضات أو معلومات حول العلاقات بين التعرض والجرعة، وغالباً تكون المعلومات حول الجرعة الداخلية غير متوافرة. لذلك وفي العديد من دراسات الصحة المهنية، يمكن استنتاج ارتباطات فقط بين التعرض والاستجابة أو التأثير. في حالات قليلة يتم وضع المعايير بالاستناد إلى الجرعة (مثل السويات المسموح بها للخصائص في الدم أو الزئبق في البول)، ورغم أن هذه القياسات ترتبط بشكل مباشر بالسمية، لا يزال من الضروري حساب سويات التعرض مجدداً والمرتبطة مع هذه السويات بغرض السيطرة على المخاطر.

الفقرة الثانية تعنى بالعوامل والأحداث التي تحدد العلاقات بين التعرض والحركة والاستجابة. تتعلق العوامل **الأولى** بالتمثل والامتصاص والتوزع - وهي العمليات التي تحدد النقل الفعلي للمواد داخل الجسم من البيئة الخارجية عبر مواضع الدخول مثل الجلد والرئة والقناة الهضمية. وهذه العمليات هي عند الحدود المشتركة بين البشر وبيئاتهم. العوامل **الثانية** والخاصة بالاستقلاب تتعلق

بفهم كيفية تعامل الجسم مع المواد المتصلة. بعض المواد تُحول، عبر العمليات الخلوية للاستقلاب والتي يمكن أن تزيد أو تنقص من فعاليتها الحيوية.

لقد تم تطوير مفاهيم العضو الهدف والتأثير الحرج للمساعدة في تفسير المعطيات السمية. وبالاعتماد على الجرعة وفترة وطريق التعرض إضافة إلى عوامل تتعلق بالمضيف مثل العمر، يمكن للعديد من العوامل السامة أن تحدث عدداً من التأثيرات ضمن الأعضاء والعضوية. وإن الدور الهام لعلم السموم هو تحديد التأثير الهام أو مجموعات التأثيرات بغرض منع المرض غير القابل للعكس أو الموهن. وهناك جزء هام في هذه المهمة هو تحديد العضو الذي يتأثر أولاً أو الأكثر تأثراً بالعامل السام، وهذا العضو يعرف بالعضو الهدف. ضمن العضو الهدف من الهام تحديد الحدث أو الأحداث الهامة التي تحيط بعملية التسمم أو الأذية للتحقق من أن العضو قد تأثر خلف نطاق التغير الطبيعي. وهذا يعرف «بالتأثير الحرج»، وهو يمثل الحدث الأول في تطور المراحل المرضية الفيزيولوجية (مثل إطراح البروتينات ذات الوزن الجزيئي الصغير كتأثير حرج في السمية الكلوية) أو قد يمثل التأثير الأول وغير القابل للعكس في عملية المرض (مثل تشكل معقد الدنا DAN في عملية السرطنة). هذه المفاهيم هامة في الصحة المهنية لأنها تحدد أنماط السمية والمرض السريري المترافق مع تعرضات نوعية، وفي معظم الحالات فإن خفض التعرض يستهدف الوقاية من التأثيرات الحرجة في الأعضاء الهدف، أكثر من الوقاية من كل تأثير في كل عضو.

تتناول المفقرتان التاليتان عوامل هامة تتعلق بالمضيف تؤثر على أنواع عديدة من الاستجابات لأنواع عديدة من المواد السامة، وهي تشمل: المحددات الوراثية، أو الحساسية الموروثة، عوامل المقاومة والعمر والجنس، وعوامل أخرى مثل الغذاء أو وجود مرض خمجي مرافق. يمكن لهذه العوامل أيضاً أن تؤثر على التعرض والجرعة عبر تعديل التمثل والامتصاص والتورع والاستقلاب. وبالنظر لاختلاف الأشخاص العاملين حول العالم فيما يتعلق بالعديد من هذه العوامل، من الهام بالنسبة لاختصاصيي الصحة المهنية وصانعي السياسة فهم الطريقة التي قد تساهم فيها هذه العوامل في إحداث تغيرات في الاستجابة بين المجموعات والأفراد ضمن المجموعات. في المجتمعات ذات المجموعات متغايرة الخواص، تكون هذه الاعتبارات هامة بصورة خاصة. ولا بد أن يؤخذ في الاعتبار التغير في مجموعات

البشر لدى تقييم مخاطر التعرضات المهنية والوصول إلى استنتاجات منطقية من دراسة عضويات غير بشرية بواسطة البحوث أو الاختبارات السمية.

يقدم المقطع بعد ذلك وجهتي نظر عامتين حول علم السموم على المستوى الميكانيكي. ميكانيكياً يعتبر علماء السموم الجدد أن جميع التأثيرات السمية تبدي آثارها الأولى على المستوى الخلوي، لذلك تمثل الاستجابات الخلوية المؤشرات الأبركر لتصادمات الجسم مع العامل السمي. وقد جرى الافتراض بأن هذه الاستجابات تمثل طيفاً من الأحداث بدءاً من الأذية حتى الموت. تشير الأذية الخلوية إلى عمليات نوعية تحدث في الخلايا (أصغر وحدة للتنظيم الحيوي ضمن الأعضاء) استجابة للاختبار. تتضمن هذه الاستجابات تغيرات في وظيفة العمليات ضمن الخلية، بما في ذلك الغشاء وقدرته على التقاط أو تحرير أو استبعاد مواد، والاصطناع الموجه للبروتينات من الحموض الأمينية، وتحويل مكونات الخلية. قد تكون هذه الاستجابات عامة لجميع الخلايا المتأذية، أو قد تكون نوعية لأنواع محددة من الخلايا ضمن أجهزة عضوية محددة. موت الخلية هو تدمير الخلايا ضمن جهاز عضوي كنتيجة لأذية خلوية غير قابلة للعكس أو غير قابلة للتعويض. قد تسبب العوامل السامة موت الخلية بشكل حاد نتيجة أفعال محددة مثل **التسمم بنقل الأوكسجين**، أو قد يكون الموت الخلوي نتيجة سمية مزمنة، يمكن أن يلبي موت الخلية عملية استبدال في بعض الأجهزة العضوية لا جميعها، إلا أنه في بعض الحالات قد يتم اعتبار التكاثر الخلوي الذي يحثه الموت الخلوي استجابة سمية. حتى في حال غياب موت الخلية، قد تحدث الأذية الخلوية المتكررة الإجهاد ضمن الأعضاء بحيث يشمل وظيفتها ويؤثر على نتائجها.

يتناول بعدها الفصل نقطتين أكثر نوعية حول الآلية وطرائق الاختبار والتنظيم وتقييم الخطر. تركز الفقرات المتعلقة بالآلية في الغالب على الأجهزة الهدف أكثر من الأعضاء الهدف. وهذا يعكس ممارسة أسلوب علم السموم والطب الحديث، والذي يدرس الأجهزة العضوية أكثر من الأعضاء المعزولة. لذلك على سبيل المثال فإن مناقشة علم السموم الوراثي لم يتم التركيز فيها على التأثيرات السمية للعوامل ضمن عضو نوعي، وإنما على المادة الوراثية كهدف للتأثير السمي. وبصورة مماثلة تناقش الفقرة حول علم السموم المناعي أعضاء وخلايا الجهاز المناعي المتنوعة كهدف للعوامل السامة. وإن الفقرات الخاصة

بالطرائق مصممة لتكون عملية بشكل كبير، فهي توصف الطرق الحالية قيد الاستخدام لتحديد الخطر في دول عديدة، أي تطور المعلومات المتعلقة بالخصائص الحيوية للعوامل.

يستمر الفصل مع خمس فقرات حول تطبيقات علم السموم في التنظيم وصنع السياسة، من تحديد الخطر إلى تقييم الخطر. كما سيجري عرض الممارسة الحالية في دول عديدة بالإضافة إلى الهيئة الدولية لبحوث السرطان IARC، يجب أن تمكن هذه الفقرات القارئ من فهم كيفية تكامل المعلومات المستمدة من اختبارات علم السموم مع الاستنتاجات الأساسية والميكانيكية للوصول إلى معلومات كمية تستخدم في وضع سويات التعرض وتحديد الوسائل الأخرى للسيطرة على المخاطر في مكان العمل والبيئة العامة.

ويمكن إيجاد موجز عن قواعد البيانات المتاحة لعلم السموم والتي يمكن لقراء الموسوعة الرجوع إليها للحصول على معلومات مفصلة عن العوامل والتعرضات السامة النوعية، وذلك في المجلد III (انظر «قواعد البيانات الخاصة بعلم السموم» في فصل التداول الآمن للكيمائيات، CHEOOAE، حيث تتوفر معلومات حول العديد من قواعد البيانات هذه، ومصادر المعلومات الخاصة بها، وطرق التقييم والتفسير، ووسائل الوصول إليها). تزود قواعد البيانات هذه مع الموسوعة كلاً من اختصاصي الصحة المهنية والعامل وصاحب العمل بالقدرة على الحصول على المعلومات الحديثة حول علم السموم واستخدامها، وتقييم العوامل السامة من قبل الهيئات الوطنية والدولية.

يركز هذا الفصل على تلك الجوانب من علم السموم المتعلقة بالسلامة والصحة المهنية. لهذا السبب، لم يتم تناول علم السموم السريري وعلم السموم الشرعي على وجه الخصوص كاختصاصات فرعية من هذا المجال. يستخدم العديد من المبادئ والوسائل نفسها الموصفة هنا في هذه الاختصاصات الفرعية، وفي مجال الصحة البيئية أيضاً، وهي قابلة للتطبيق أيضاً لتقييم تأثيرات العوامل السامة على المجموعات من غير البشر، وهي المسألة الرئيسية للسياسات البيئية في دول عديدة. وقد جرت محاولة جادة للاستفادة من وجهات نظر وخبرات مختلف الخبراء والممارسين من جميع القطاعات ومن دول عديدة، إلا أن القارئ قد

يلاحظ انحيازاً محدداً عند علماء أكاديميين في العالم المتطور. ورغم اعتقاد الكاتب والمساهمين بأن المبادئ والممارسات الخاصة بعلم السموم دولية، فإن المشاكل المتعلقة بالنزعة الثقافية وقلّة الخبرة قد تكون واضحة في هذا الفصل. ويأمل كاتب الفصل أن يساعد قراء هذا الفصل في ضمان وجهة النظر الأوسع الممكنة باعتبار أن هذا المرجع الهام مستمر في الحداثة والتوسع.

2. مبادئ عامة في السموميات

— تعاريف ومفاهيم

بوهولبيرغ، جوهان هوغبيرغ، جوناو جوهانسون

Boholmberg, Johan Hogberg, Gunnar Johanson

التعرض والجرعة والاستجابة

السمية: هي القدرة المتأصلة للعامل الكيميائي على التأثير على العضوية بشكل عكسي.

المواد الحيوية الغريبة: وهو مصطلح خاص بالمواد الغريبة، أي الغريبة على العضوية. نقيضها هو المركبات داخلية النمو. تتضمن المواد الحيوية الغريبة الأدوية والمواد الكيميائية الصناعية والتي تحدث بشكل طبيعي سموماً وملوثات بيئية.

الخطر Hazard: هو إمكانية (أو احتمالية) تحقق السمية في منشأة ما أو موقع معين.

الخطر Risk: هو احتمالية حدوث تأثير عكسي معين. ويعبر عنه غالباً بالنسبة المئوية من الحالات في عدد مفترض وخلال فترة زمنية محددة. قد يستند تقييم الخطر إلى الحالات الفعلية أو تقدير الحالات المستقبلية بالاستناد إلى الاستقرارات.

تقدير السمية وتصنيف السمية: يمكن استخدام كل منهما لأغراض تنظيمية. تقدير السمية هو فرز اعتباطي للجرعات أو سويات التعرض التي تسبب تأثيرات سمية. قد يكون الفرز شديد السمية، عالي السمية، متوسط السمية... وهكذا، تتعلق التقديرات الأكثر شيوعاً بالسمية الحادة. ويعنى تصنيف السمية بتصنيف المواد الكيميائية إلى فئات عامة وفقاً لتأثيرها السمي الأكثر أهمية. قد تتضمن مثل هذه الفئات المواد المؤرجة والسامة للأعصاب والمسرطنة وغيرها. قد يكون مثل هذا التصنيف ذا قيمة إدارية في مجال الإنذار والتوعية .

العلاقات جرعة - استجابة: هي العلاقة بين الجرعة والنسبة المئوية للأشخاص الذين يبدون تأثيراً محدداً. مع تزايد الجرعة سوف يتأثر عدد أكبر من الأشخاص في المجموعة المعرضة.

من الهام والأساسي بالنسبة لعلم السموم أن نحدد علاقات الجرعة - التأثير والجرعة - الاستجابة . في الدراسات الطبية (الوبائية)، فإن المعيار المستخدم غالباً لقبول العلاقة السببية بين العامل والمرض هو التأثير أو الاستجابة بالتناسب مع الجرعة.

يمكن رسم منحنيات عديدة للجرعة - الاستجابة بالنسبة لمادة كيميائية - منحني واحد لكل نوع من التأثيرات. وإن منحنى الجرعة - الاستجابة بالنسبة لمعظم التأثيرات السامة (لدى دراستها في مجموعات عديدة كبيرة) له شكل أسّي (S).

يكون هناك عادة مجال جرعي منخفض عندما لا يكون هناك استجابة مكتشفة، ومع تزايد الجرعة، تتبع الاستجابة منحنياً تصاعدياً يصل عادة إلى مرتفع مع 100% من الاستجابات. يعكس منحنى الجرعة - الاستجابة المتغيرات بين الأشخاص في المجموعة. يختلف انحدار المنحنى من مادة إلى أخرى وبين أنواع مختلفة من التأثيرات. بالنسبة لبعض المواد الكيميائية ذات التأثيرات النوعية (المسرطنات، البادئات، المطفرات)، قد يكون منحنى الجرعة - الاستجابة خطياً من الجرعة صفر ضمن مجال جرعي محدد. هذا يعني عدم وجود عتبة، ويمكن حتى للجرعات الصغيرة أن تمثل خطورة. وفوق هذا المجال الجرعي يمكن أن تزداد الخطورة بسرعة أو معدل أكبر من المعدل الخطي.

إن الاختلاف في التعرض خلال اليوم وإجمالي فترة التعرض خلال الحياة قد يكون هاماً بالنسبة للنتيجة (الاستجابة) كمعدل وسطي أو حتى سوية جرعية متكاملة. إن التعرضات الذروية العالية قد تكون مؤذية أكثر من سوية التعرض الأكثر استواءً. هذا هو الحال بالنسبة لبعض المحلات العضوية. من جهة أخرى بالنسبة لبعض المسرطنات فقد ظهر تجريبياً أن تجزئة جرعة مفردة إلى تعرضات متعددة مع الجرعة الإجمالية نفسها قد يكون أكثر فاعلية في توليد الأورام.

يعبّر عن الجرعة غالباً بكمية المادة الغريبة الداخلة إلى العضوية (في وحدات مثل مغ/كغ من وزن الجسم). وقد يعبر عن الجرعة بعدة طرق (أكثر أو أقل إنباء): جرعة التعرض، وهي عبارة عن التركيز الهوائي للملوث المستشق خلال فترة زمنية محددة (في إصباح العمل عادة ثماني ساعات)، الجرعة المحتفظ بها أو الممتصة

(في الإصحاح الصناعي تدعى أيضاً حمولة الجسم) وهي الكمية الموجودة في الجسم في زمن محدد خلال أو بعد التعرض. جرعة النسيج، هي كمية المادة في نسيج محدد وجرعة الهدف هي كمية المادة (مستقلب عادة) المرتبطة بالجزيء الحرج، ويمكن أن يعبر عن الجرعة الهدف بالملغ من المادة الكيميائية المرتبطة بالملغ من جزيء صغير محدد في النسيج. لتطبيق هذا المفهوم من الضروري وجود معلومات حول آلية التأثير السمي على المستوى الجزيئي. إن الجرعة الهدف تترافق أكثر ما يمكن مع التأثير السمي.

قد تكون جرعة التعرض أو حمولة الجسم متاحة بسهولة أكبر، إلا أنها أقل ارتباطاً بالتأثير على وجه الضبط.

في مفهوم الجرعة، يضمن جانب الزمن غالباً حتى ولو لم يعبر عنه دائماً. إن الجرعة النظرية وفقاً لقانون هابر هي $D = ct$ حيث D هي الجرعة و c تركيز المادة الغريبة في الهواء، و t زمن التعرض للمادة الكيميائية. عندما يستخدم هذا المفهوم على العضو الهدف أو على المستوى الجزيئي، قد يتم استخدام الكمية في مغ نسيج أو جزيء على مدى زمن محدد. إن جانب الزمن عادة أكثر أهمية لفهم التعرضات المتكررة والتأثيرات المزمدة من التعرضات المفردة والتأثيرات الحادة.

تحدث التأثيرات المضافة نتيجة التعرض لمجموعة من المواد الكيميائية، حيث أن السميات المستقلة تضاف ببساطة إلى بعضها البعض ($2 = 1 + 1$). عندما تعمل المواد الكيميائية عبر الآلية نفسها، يكون من المفترض إضافة تأثيراتها رغم أنه ليس هذا هو الحال دوماً في الواقع. قد يؤدي التداخل بين المواد الكيميائية إلى تثبيط، مع تأثير أصغر من التأثير المتوقع والناجم عن إضافة تأثيرات المواد الكيميائية المستقلة ($2 > 1 + 1$). وقد يؤدي اجتماع المواد الكيميائية إلى تأثير أكثر وضوحاً من التأثير المتوقع نتيجة الإضافة (استجابة متزايدة بين الأشخاص أو زيادة في تواتر الاستجابة لدى المجموعة). تدعى هذه الظاهرة بالتآزر (أو التضافر) ($2 < 1 + 1$).

زمن الكمون: هو الزمن الكائن بين التعرض الأول وظهور التأثير أو الاستجابة. يستخدم المصطلح غالباً للتأثيرات السرطنة، حيث يمكن للأورام أن تظهر بعد فترة زمنية طويلة من بداية التعرض وفي بعض الأحيان بعد فترة طويلة من توقف التعرض.

عتبة الجرعة : (الجرعة العتبية) عبارة عن مستوى الجرعة الذي لا يظهر دونه أي تأثير ملاحظ. يعتقد بوجود حدود العتبة لتأثيرات محددة مثل التأثيرات السامة الحادة، ولا يعتقد بوجودها بالنسبة لتأثيرات أخرى كالتأثيرات المسرطنة (عبر التأثير على DNA وتشكيل البادئات). إن مجرد غياب الاستجابة لدى مجموعة مفترضة يجب عدم اعتماده كدليل على وجود حد عتبة، فقد يكون غياب الاستجابة ناجماً عن ظواهر إحصائية بسيطة: إذ أن التأثير العكسي الذي يحدث بتواتر منخفض قد لا يكتشف لدى مجموعة صغيرة.

LD₅₀ (الجرعة الفعالة): وهي الجرعة التي تسبب وفاة 50% من مجموعة حيوانات التجربة. تعطى هذه الجرعة غالباً في الأدب الطبي القديم كقياس للسمية الحادة للمواد الكيميائية، إذ كلما كانت هذه الجرعة أعلى كانت السمية الحادة أخفض. وإن المادة عالية السمية (ذات جرعة النصف المنخفضة) يقال عنها إنها مادة فعالة أو قوية. لا يوجد ربط هام بين السمية الحادة والمزمنة. وإن الجرعة الفعالة (ED₅₀) هي الجرعة التي تسبب تأثيراً نوعياً غير الموت لدى 50% الحيوانات.

NOEL (NOAEL): تعني المستوى الذي لا يلاحظ عنده تأثير عكسي أو الجرعة الأعلى التي لا تسبب تأثيراً سميماً. ويستلزم تحديد Noel جرعات متعددة ومجموعة كبيرة ومعلومات إضافية للتأكد من أن غياب الاستجابة ليس مجرد ظاهرة إحصائية. بينما **LOEL** تعني الجرعة الفعالة الأخفض الملاحظة على منحني الجرعة الاستجابة، أو أخفض جرعة تسبب تأثيراً.

عامل السلامة (الأمان): هو رقم اعتباطي اصطلاحي يتم معه تقسيم NOEL أو LOEL المأخوذ من تجارب الحيوان للحصول على جرعة مؤقتة (غير نهائية) مسموح بها للإنسان. وهذا العامل يستخدم غالباً في مجال سميات الطعام، إلا أنه قد يستخدم أيضاً في مجال السميات المهنية. وقد يستخدم عامل السلامة أيضاً من أجل استقرار المعطيات من مجموعات صغيرة وإسقاطها على مجموعات أكبر. وتتراوح عوامل السلامة من 10^0 إلى 10^3 . إن عامل السلامة 10^2 قد يكفي بشكل نموذجي للحماية من التأثير الأقل خطورة (مثل التهيج)، بينما يستخدم العامل الأكبر 10^3 للتأثيرات شديدة الخطورة (مثل السرطان). ويمكن استبدال مصطلح عامل الأمان بمصطلح أفضل هو عامل الحماية أو حتى عامل الشك،

ويعكس استخدام المصطلح الأخير شكوكاً علمية، مثلاً، هل يمكن إسقاط المعطيات الخاصة بالجرعة - الاستجابة نفسها والمأخوذة من التجارب على الحيوان على البشر سواء بالنسبة لمادة كيميائية أو تأثير سمي أو حالة تعرض.

الاستقرارات: وهي عبارة عن تقديرات نظرية نوعية أو كمية للسمية تُستخدم من ترجمة المعطيات الخاصة بأحد الأنواع وإسقاطها على آخر أو من معطيات للجرعة - الاستجابة (توجد بشكل نموذجي في مجال الجرعة العالية) إلى مناطق للجرعة - الاستجابة لا تتوافر معطيات بشأنها. يجب إجراء الاستقرارات بالمعتاد لتوقع الاستجابات السمية خارج مجال الملاحظة. وتستخدم النمذجة الرياضية بالنسبة للاستقرارات استناداً إلى فهم وإدراك سلوك المادة الكيميائية في العضوية (نمذجة الحركية السمية)، أو إلى إدراك الاحتمالات الإحصائية للحوادث الحيوية النوعية التي سوف تقع (نماذج ذات أساس حيوي أو ميكانيكي). وقد طورت بعض الوكالات الوطنية نماذج استقرارات معقدة كطريقة رسمية لتوقع المخاطر لأغراض تنظيمية (انظر مناقشة تقييم المخاطر لاحقاً في الفصل (TOX21AE TOX18AE)).

التأثيرات الجهازية: عبارة عن تأثيرات سامة في النسيج البعيدة عن طريق الامتصاص.

العضو الهدف: هو العضو الرئيسي أو الأكثر حساسية المتأثر بعد التعرض. وإن المادة الكيميائية نفسها التي تدخل الجسم عبر طرق مختلفة للتعرض مع معدل جرعة مختلفة وجنس مختلف وأنواع مختلفة، قد تؤثر على أعضاء مستهدفة مختلفة. وإن التفاعل بين المواد الكيميائية، أو بين مواد كيميائية وعوامل أخرى قد يؤثر أيضاً على أعضاء مستهدفة مختلفة.

التأثيرات الحادة: وتحدث بعد تعرض محدود وخلال فترة قصيرة بعد التعرض (ساعات وأيام) وقد تكون قابلة أو غير قابلة للعكس.

التأثيرات المزمنة: وتحدث بعد تعرض مطول (أشهر، سنوات، عقود) و/أو تدوم بعد توقف التعرض.

التعرض الحاد: وهو تعرض قصير الأمد، بينما التعرض المزمن هو تعرض طويل الأمد (أحياناً مدى الحياة).

قد يحدث **التحمل** لمادة كيميائية عندما تؤدي التعرضات المتكررة إلى استجابة أخفض مما هو متوقع بدون معالجة مسبقة.

التمثيل والتوضع

عمليات النقل

الانتشار: بغرض الدخول إلى العضوية والوصول إلى الموقع الذي تحدث فيه الأذية، على المادة الغريبة أن تمر عبر حواجز متعددة متضمنة الخلايا وأغشيتها. تمر معظم المواد السامة عبر الأغشية بشكل منفعل عبر الانتشار. وهذا قد يحدث بالنسبة للجزيئات الصغيرة المنحلة بالماء بواسطة المرور عبر قنوات مائية، أو بالنسبة للجزيئات المنحلة بالشحوم بواسطة الانحلال والانتشار من خلال الجزء الشحمي للغشاء. الإيتانول، وهو عبارة عن جزيء صغير ينحل في كل من الماء والشحوم، ينتشر بسرعة من خلال الأغشية الخلوية.

انتشار الحموض والأسس الضعيفة، قد تقوم الحموض والأسس الضعيفة بعبور الأغشية مباشرة بشكلها غير الشاردي المنحل بالشحوم حيث أن الأشكال المتشردة زائدة القطبية بحيث لا يتسنى لها المرور. وتعتمد درجة تشرد هذه المواد على درجة الحموضة. عندما يكون هناك انحدار في درجة الحموضة عبر الغشاء، فإنها ستتراكم على جانب واحد. إن الأطراح البولي للحموض والأسس الضعيفة يعتمد بشكل كبير على درجة حموضة البول. إن درجة الحموضة المضغية أو الجينية أعلى من درجة حموضة الأم، الأمر الذي يؤدي إلى تراكم خفيف للحموض الضعيفة في المضغة أو الجنين.

الانتشار الميسر: قد يجري تسهيل مرور المادة عبر النواقل في الغشاء. الانتشار الميسر مشابه للعمليات الأنزيمية في أنه متواسط بالبروتينات، وانتقائي بشكل عالٍ وقابل للإشباع. يمكن لمواد أخرى أن تثبط النقل الميسر للمواد الحيوانية الغريبة.

النقل الفاعل: يتم نقل بعض المواد بشكل فاعل عبر الأغشية الخلوية. ويتوسط هذا النقل بروتينات ناقلة في عملية مماثلة لتلك الخاصة بالأنزيمات. النقل الفاعل مشابه للانتشار الميسر، إلا أنه قد يحدث ضد ممال التركيز. وهو يتطلب طاقة ويمكن لمثبط استقلابي أن يحبط العملية. معظم الملوثات البيئية لا تنقل بشكل فاعل. والاستثناء الوحيد هو الأطراح النيببي الفاعل وإعادة امتصاص المستقبلات الحمضية في الكلى.

البلعمة عبارة عن عملية تقوم فيها خلايا متخصصة مثل البالعات الكبيرة بإحاطة الجسيمات من أجل الابتلاع اللاحق. إن عملية النقل هامة، على سبيل المثال، من أجل إزالة الجسيمات في الأسناخ.

الجريان في الجسم: تنقل المواد أيضاً في الجسم مع حركة الهواء في الجهاز التنفسي خلال التنفس، وحركات الدم أو اللمف أو البول.

الترشيح (التصفية): نتيجة الضغط التناضحي (الحلولي) أو المائي السكوني يجري الماء بمقادير كبيرة من خلال مسامات في البطانة. سيتم ترشيح أي مادة مذابة صغيرة بما يكفي مع الماء. يحدث الترشيح إلى حد ما في سرير الشعيرات في جميع النسيج، إلا أنه هام بشكل خاص في تشكيل البول الرئيسي في الكبيبات الكلوية.

الامتصاص

الامتصاص عبارة عن قبض المادة من البيئة إلى العضوية. والمصطلح لا يشتمل عادة على الدخول إلى النسيج الحاجزي فقط، وإنما النقل إلى دوران الدم أيضاً.

الامتصاص الرئوي: الرئتان هما الطريق الرئيسي لتوضع وامتصاص الجسيمات الهوائية الصغيرة والغازات والأبخرة والأيروسولات. بالنسبة للغازات والأبخرة عالية الانحلالية في الماء، يحدث جزء هام من القبط في الأنف والشجرة التنفسية، لكن بالنسبة للمواد الأقل انحلالية، فإنه يحدث بشكل رئيسي في الأسناخ الرئوية. تملك الأسناخ مساحة سطحية كبيرة جداً (حوالي 100 م² لدى البشر). إضافة إلى ذلك، فإن حاجز الانتشار صغير للغاية مع طبقتين رقيقتين فقط من الخلايا ومسافة برتبة الميكرومترات من الهواء السنخي إلى دوران الدم الجهازى. وهذا يجعل الرئتين في غاية الفاعلية لا في تبادل الأوكسجين وثاني أكسيد الكربون فقط، وإنما تبادل الغازات والأبخرة أيضاً. عموماً، يكون الانتشار عبر الجدار السنخي سريعاً جداً بحيث لا يحد من عملية القبط. ويعتمد معدل الامتصاص عوضاً عن ذلك على الجريان (التهوية الرئوية، الناتج القلبي)، والانحلالية (الدم: معامل توزع الهواء). هناك عامل هام آخر هو الطرح الاستقلابي. وتختلف الأهمية النسبية لهذه العوامل من أجل الامتصاص الرئوي بشكل كبير لمواد مختلفة. ويؤدي النشاط الفيزيائي إلى زيادة التهوية الرئوية والناتج القلبي، وانخفاض جريان الدم في الكبد (ومعدل التحول الحيوي وفقاً

لذلك). وهذا يؤدي بالنسبة للعديد من المواد المستنشقة إلى زيادة ملحوظة في الامتصاص الرئوي.

الامتصاص الجلدي: الجلد عبارة عن حاجز شديد الفاعلية. بعيداً عن دوره في التنظيم الحراري، فهو مصمم لحماية العضوية من العضويات الدقيقة والإشعاع فوق البنفسجي والعوامل الأخرى الضارة بالصحة ، وللحماية أيضاً من فقدان الماء الزائد. إن مسافة الانتشار في الأدمة هي من رتبة عشرات الميكرات. إضافة إلى ذلك، فإن طبقة الكيراتين ذات مقاومة عالية جداً لانتشار معظم المواد. ومع ذلك قد يحدث امتصاص جلدي هام يؤدي إلى السمية بالنسبة لبعض المواد - مواد منحلّة بالشحوم عالية السمية مثل المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية والمحلّات العضوية على سبيل المثال، من المرجح أن يحدث امتصاص هام بعد التعرض لمواد سائلة. وقد يكون الامتصاص الجلدي للبخار هاماً بالنسبة للمحلّات ذات الضغط البخاري المنخفض جداً والألفة العالية للماء والجلد.

يحدث الامتصاص المعدي المعوي بعد الابتلاع العرضي أو المتعمد. قد يتم ابتلاع الجسيمات الكبيرة المستنشقة أصلاً والمتوضعة في الطريق التنفسي بعد النقل المخاطي الهدبي إلى البلعوم. تمتص جميع المواد المنحلّة عملياً بفاعلية في الطريق المعدي المعوي. ويمكن لدرجة الحموضة المنخفضة للأمعاء أن تسهل الامتصاص، للمعادن مثلاً.

طرق أخرى، في اختبارات السمية والفحوص الأخرى، تستخدم طرق خاصة للإعطاء غالباً وفقاً لما هو ملائم، رغم أنها نادرة وغير مصادفة بالمعتاد في المنشأة المهنية. وتشمل هذه الطرق الحقن داخل الوريد (iv)، وتحت الجلد (sc)، وداخل الصفاق (ip)، وداخل العضلات (im). تمتص المواد بشكل عام بمعدل أعلى وبصورة كاملة أكثر عبر هذه الطرق وبخاصة بعد الحقن داخل الوريد (iv). وهذا يؤدي إلى ذروات قصيرة الأمد وعالية التركيز قد تزيد من سمية الجرعة .

التوزع

إن توزع المادة ضمن العضوية عبارة عن عملية ديناميكية تعتمد على معدلات القبط والإطراح، إضافة إلى جريان الدم إلى نسج مختلفة وألفتها لهذه المادة. وتنتشر الجزيئات الصغيرة المنحلّة بالماء غير المشحونة، والكاتيونات أحادية التكافؤ ومعظم الأنيونات بسهولة وتحقق في النهاية توزعاً سهلاً نسبياً في الجسم.

حجم التوزع: هو كمية المادة في الجسم في زمن مفترض، متوزعة بالتركيز في الدم أو البلاسما أو المصل في ذلك الوقت. والقيمة ليست ذات معنى كحجم فيزيائي حيث أن العديد من المواد لا تتوزع بشكل منتظم في العضوية. ويشير حجم التوزع الأقل من واحد 1/كغ من وزن الجسم إلى توزع مفضل في الدم (أو المصل أو البلاسما). في حين تشير القيمة الأعلى من واحد إلى أفضلية بالنسبة للنسج المحيطية مثل النسيج الشحمي من أجل المواد المنحلة بالشحوم.

التراكم: هو تجمع المادة في نسيج أو عضو بسويات أعلى منها في الدم أو البلاسما، وقد يشير أيضاً إلى التجمع التدريجي مع الزمن في العضوية. إن العديد من المواد الحيوية الغريبة عالية الانحلالية في الشحوم وتميل إلى التراكم في النسيج الشحمي، في حين تملك مواد أخرى ألفة خاصة للعظام. على سبيل المثال، قد يتم تبادل الكالسيوم في العظام مع كاتيونات الرصاص والسترونشيوم والباريوم والراديوم، كما قد يتم تبادل أي مجموعات هيدروكسيل في العظام مع الفلوريد.

الحواجز: تملك الأوعية الدموية في الدماغ والخصى والمشيمة ملامح تشريحية مميزة تثبط مرور الجزيئات الكبيرة مثل البروتينات. هذه الملامح والتي يشار إليها غالباً بالحاجز الدماغي الدموي والحاجز الدموي **الخصيوي** والحاجز المشيمي الدموي، قد تعطي انطباعاً خادعاً بأنها تمنع مرور أي مادة. هذه الحواجز ذات أهمية ضئيلة أو عديمة الأهمية بالنسبة للمواد الحيوية الغريبة التي يمكن أن تنتشر عبر الأغشية الخلوية.

الارتباط بالدم: يمكن للمواد أن ترتبط بخلايا الدم الحمراء أو مكونات البلاسما، أو قد توجد بشكل غير مرتبط بالدم. تملك مركبات أول أكسيد الكربون والزرنيخ والزنبق العضوي والكروم سداسي التكافؤ ميلاً عالياً لخلايا الدم الحمراء، في حين يبدي الزنبق غير العضوي والكروم ثلاثي التكافؤ أفضلية تجاه بروتينات البلاسما. كما يرتبط عدد من المواد الأخرى أيضاً ببروتينات البلاسما. والجزء غير المرتبط فقط يبقى متاحاً للترشيح (للتصفية) أو الانتشار إلى أعضاء الإطراح. لذلك فإن الارتباط بالدم قد يزيد من زمن البقاء في العضوية إلا أنه يخفض القبط من قبل الأعضاء الهدف.

الإطراح *Elimination*

وهو زوال المادة من الجسم. وقد تشمل هذه العملية الإطراح من الجسم أو التحول الحيوي لها إلى مواد أخرى غير قابلة للكشف بطريقة قياس نوعية. وقد

يعبر عن معدل الزوال (التلاشي) بثابت معدل الإطراح، أو نصف العمر الحيوي أو التصفية .

منحني التركيز - الزمن : إن منحني التركيز في الدم (أو البلازما) مقابل الزمن هو طريقة ملائمة لتوصيف قبط وتوضع المادة الحيوية الغريبة.

المنطقة تحت المنحني (AUC): هي تكامل التركيز في الدم (البلازما) مع الزمن. عندما يكون الإشباع الاستقلابي والعمليات الأخرى غير الخطية غائبة، تكون منطقة AUC متناسبة مع كمية المادة الممتصة.

نصف العمر الحيوي (أو العمر النصفى) : هو الزمن اللازم بعد نهاية التعرض لخفض الكمية في العضوية إلى النصف. وحيث أنه من الصعب غالباً تقييم الكمية الإجمالية للمادة، تستخدم القياسات مثل التركيز في الدم (البلازما). يجب استخدام نصف العمر الحيوي بحذر إذ إنه قد يتغير، على سبيل المثال مع الجرعة وطول فترة التعرض. إضافة إلى ذلك، يملك العديد من المواد منحنيات تفكك معقدة بأعمار نصفية مختلفة.

التوافر الحيوي: هو الجزء من الجرعة المعطاة الذي يدخل إلى الدوران الجهازى. بغياب التصفية الجهازية، أو الاستقلاب بالمرور الأول يكون الجزء واحداً. في التعرض الفموي، قد تكون التصفية الجهازية ناجمة عن الاستقلاب ضمن المحتوى المعدي المعوي أو جدار الأمعاء أو الكبد. وسوف يخفض استقلاب المرور الأول من الامتصاص الجهازى للمادة، ويزيد عوضاً من ذلك من امتصاص المستقبلات. هذا قد يؤدي إلى نموذج سمية مختلفة.

التصفية: هي حجم الدم (البلازما) في واحدة الزمن المصفى بشكل كامل من المادة، ولتمييزها عن التصفية الكلوية، يضاف لها في الغالب كلمة الاستقلابية أو الدم (البلازما).

التصفية داخلية المنشأ: وهي قدرة الأنزيمات الداخلية على تحويل المادة، ويعبر عنها أيضاً بالحجم في واحدة الزمن. عندما تكون التصفية الفعلية في عضو ما أخفض بكثير من جريان الدم، يقال عن الاستقلاب إنه محدود القدرة. وبالعكس عندما تكون التصفية الفعلية أعلى بكثير من جريان الدم، يكون الاستقلاب محدود الدفع.

الإطراح

الإطراح هو خروج المادة ومنتجات تحولها من العضوية.

الإطراح في البول والصفراء: تعد الكلى أعضاء الإطراح الأكثر أهمية. ويتم إطراح بعض المواد وبخاصة الحموض ذات الأوزان الجزيئية العالية مع الصفراء. وقد تتم إعادة امتصاص جزء من المواد الصفراوية المطروحة في الأمعاء. وهذه العملية، الدوران المعوي الكبدي، شائعة بالنسبة للمواد المترافقة (المتقارنة)، بعد الحلمهة المعوية لهذه المواد.

طرق أخرى للإطراح: بعض المواد مثل المحلات العضوية ومنتجات التفكك مثل الأسيتون، عبارة عن مواد طيارة بما يكفي بحيث يمكن أن يتم إطراح جزء هام عبر الزفير بعد الاستنشاق. ويمكن للجزيئات الصغيرة المنحلة بالماء إضافة إلى الجزيئات المنحلة بالشحوم أن تصل إلى الجنين عبر المشيمة، وإلى الحليب في الثدييات. بالنسبة للآم، يمكن للإرضاع أن يكون طريق إطراح هام كميأً بالنسبة للكيمواويات المنحلة بالشحوم. قد يتعرض النسل بشكل ثانوي عبر الأم خلال الحمل والإرضاع. ويمكن للمركبات المنحلة بالماء أن تطرح بدرجة ما في العرق واللعاب. هذه الطرق عموماً ذات أهمية ثانوية. وحيث أنه يتم توليد حجم كبير من اللعاب وابتلاعه، يمكن للإطراح عبر اللعاب أن يساهم في إعادة امتصاص المركب. ويجري إطراح بعض المعادن مثل الزئبق عبر الارتباط بمجموعات السلفهيدريل للكيراتين في الشعر.

النماذج الحركية السمية

النماذج الرياضية عبارة عن أدوات هامة لفهم وتوصيف قبط (امتصاص وتمثل) وتوضع المواد الغريبة. معظم النماذج مقسمة إلى أجزاء أو حجرات أي أن العضوية ممثلة بواحدة أو أكثر من الحجرات. الحجرة عبارة عن حجم نظري كيميائياً وفيزيائياً، يُفترض توزيع المادة فيه بشكل متجانس وثابت. قد يعبر عن النماذج البسيطة بمجموعة مصطلحات دليلية، في حين تتطلب النماذج الأكثر تعقيداً إجراءات عددية على الحاسب لحلها. ويمكن تقسيم النماذج إلى فئتين، توصيفية وفيزيولوجية.

في النماذج التوصيفية يتحقق التلاؤم مع المعطيات المقيسة عبر تغيير القيم العددية لمحددات النموذج أو حتى بنية النموذج نفسه. إن بنية النموذج عادة ذات

علاقة ضئيلة ببنية العضوية. وتكمن فوائد الطريقة التوصيفية في وضع عدة افتراضات بحيث لا يكون هناك حاجة لمعطيات إضافية، وسيئة مثل هذه النماذج التوصيفية هي فائدتها المحدودة في الاستقراء.

النماذج الفيزيولوجية تبنى من المعطيات الفيزيولوجية والتشريحية والمعطيات المستقلة الأخرى. ويتم تهذيب النموذج فيما بعد وإثباته عبر المقارنة مع المعطيات التجريبية. وفائدة النماذج الفيزيولوجية هي إمكانية استخدامها لأغراض الاستقراء. على سبيل المثال، يمكن التنبؤ بتأثير النشاط الفيزيائي على قبط وتوضع المواد المستنشقة من التعديلات الفيزيولوجية المعروفة في التهوية والنتاج القلبي. وسيئة النماذج الفيزيولوجية هي أنها تتطلب قدراً كبيراً من المعطيات المستقلة.

التحول الحيوي

التحول الحيوي هو عبارة عن عملية تؤدي إلى تحول استقلابي لمركبات غريبة (مواد حيوية غريبة) في الجسم. يشار إلى هذه العملية غالباً باستقلاب المواد الحيوية الغريبة. يحول الاستقلاب عموماً المواد الحيوية الغريبة المنحلة بالشحوم إلى مستقلبات كبيرة منحلة بالماء يمكن إخراجها بفاعلية.

الكبد هو الموقع الرئيسي للتحول الحيوي. يجري نقل جميع المواد الحيوية الغريبة المأخوذة من الأمعاء إلى الكبد بواسطة وعاء دموي وحيد (الوريد البابي). عندما تكون المادة الغريبة ممتصة بكميات صغيرة قد يتم استقلابها بشكل كامل في الكبد قبل الوصول إلى الدوران العام والأعضاء الأخرى (تأثير المرور الأول). ويجري توزيع المواد الحيوية الغريبة المستنشقة عبر الدوران العام إلى الكبد. في هذه الحالة يستقلب جزء من الجرعة في الكبد قبل الوصول إلى الأعضاء الأخرى.

تحتوي خلايا الكبد أنزيمات متعددة تؤكسد المواد الحيوية الغريبة. تنشط هذه الأوكسدة عموماً المركب - حيث يصبح أكثر تفاعلية من الجزيء الأم. في معظم الحالات، يجري استقلاب المستقلب المؤكسد بصورة إضافية من قبل أنزيمات أخرى في طور ثانٍ. تقوم هذه الأنزيمات بقرن وتوحيد المستقلب مع ركيزة داخلية، وبالتالي يصبح الجزيء أكبر وأكثر قطبية، الأمر الذي يسهل إخراجها.

الأنزيمات التي تستقلب المواد الحيوية الغريبة تكون موجودة أيضاً في أعضاء أخرى مثل الرئتين والكلى. وهي في مثل هذه الأعضاء قد تلعب أدواراً نوعية هامة كميّاً في استقلاب مواد حيوية محددة. وقد يجري في عضوٍ ثانٍ استقلاب إضافي للمستقلبات المشكلة في عضوٍ ما. وقد تشارك البكتيريا في الأمعاء أيضاً في عملية التحول الحيوي.

يمكن إطرّاح مستقلبات المواد الحيوية الغريبة عن طريق الكلى أو عبر الصفراء، كما يمكن زفيرها أيضاً عبر الرئتين أو ربطها مع الجزيئات الداخلية في الجسم.

إن العلاقة بين التحول الحيوي والسمية معقدة. يمكن النظر للتحول الحيوي كعملية ضرورية للبقاء، فهي تحمي العضوية من التسمم بواسطة منع تراكم المواد المؤذية في الجسم. إلا أنه قد تتشكل في هذه العملية مستقلبات وسيطة متفاعلة يحتمل أن تكون ضارة. وهذا ما يسمى بالتنشيط الاستقلابي. لذلك يمكن للتحول الحيوي أيضاً أن يحدث السمية. ويمكن للمستقلبات الوسيطة المؤكسدة غير المقترنة أن ترتبط بالبنى الخلوية مسببة أذية لها. عندما يرتبط مستقلب المادة الحيوية الغريبة، على سبيل المثال، بالDNA، يمكن حدوث طفرة (انظر «علم السموم الوراثي TOX 09 AE»). عند الإفراط في عمل نظام التحول الحيوي، قد يحدث تخريب كتلي للبروتينات الأساسية أو الأغشية الشحمية. وهذا يمكن أن يؤدي إلى الموت الخلوي (انظر «الأذية الخلوية والموت الخلوي TOX 08 AE»).

الاستقلاب: كلمة تستخدم غالباً بصورة قابلة للتبادل مع التحول الحيوي. وهي تشير إلى تفاعلات الاصطناع أو التخريب الكيميائي المحفزة بالأنزيمات في الجسم، إن المغذيات الناجمة عن الطعام، والمركبات الداخلية، والمواد الحيوية الغريبة، تستقلب جميعها في الجسم.

التنشيط الاستقلابي يعني تحويل المركب الأقل تفاعلاً إلى جزيء أكثر تفاعلية ونشاطاً. وهذا يحدث عادة خلال تفاعلات الطور 1.

التثبيط الاستقلابي يعني تحويل الجزيء النشط السام إلى مستقلب أقل نشاطاً وفعالية. وهذا يحدث عادة خلال تفاعلات الطور 2. في حالات محددة يمكن إعادة تنشيط مستقلب مُثبّط، على سبيل المثال بواسطة تشطر أنزيمي.

يشير تفاعل الطور 1 إلى الخطوة الأولى في استقلاب المواد الحيوية الغريبة. وهو يعني عادة أن المركب مؤكسد. والأكسدة بالمعتاد تجعل المركب أكثر انحلالية بالماء وتسهل التفاعلات الإضافية.

إن أنزيمات السيتوكروم P450 هي مجموعة من الأنزيمات التي تؤكسد المواد الحيوية الغريبة بشكل مفضل في تفاعلات الطور 1. الأنزيمات المختلفة متخصصة للتعامل مع مجموعات نوعية من المواد الحيوية الغريبة ذات خصائص محددة. الجزيئات الداخلية أيضاً عبارة عن ركائز. ويجري حث وتحريض أنزيمات السيتوكروم P450 بواسطة مواد حيوية غريبة بطريقة نوعية. إن الحصول على معطيات الحث حول السيتوكروم P450 يمكن أن يكون منبئاً حول طبيعة التعرضات السابقة (انظر «المحددات الوراثية للاستجابة السمية TOX 06 AE»).

يشير تفاعل الطور 2 إلى الخطوة التالية في استقلاب المواد الحيوية الغريبة، وهو يعني بالمعتاد أن المركب المؤكسد مقترن مع جزيء داخلي. وهذا التفاعل يزيد الانحلالية بالماء بصورة أكبر. تطرح العديد من المستقبلات المقترنة بشكل فاعل عبر الكلى.

النواقل: هي مجموعة من الأنزيمات التي تحفز تفاعلات الطور 2. وهي تقترن المواد الحيوية الغريبة مع مركبات داخلية مثل الغلوتاتيون أو الحموض الأمينية أو حمض الغلوكورونيك أو السلفات.

الغلوتاتيون عبارة عن جزيء داخلي ثلاثي الببتيد يقترن مع المواد الحيوية الغريبة في تفاعلات الطور 2. وهو موجود في جميع الخلايا (وفي خلايا الكبد بتراكيز عالية)، حيث يحمي بالمعتاد من المواد الحيوية الغريبة المفعلة. عندما يتم استنفاد الغلوتاتيون، قد تحدث التفاعلات السامة بين مستقبلات المواد الحيوية الغريبة المنشطة والبروتينات أو الشحوم أو الدنا.

الحث أو التحريض يعني زيادة فعالية أو كمية الأنزيمات المتضمنة في التحول الحيوي كاستجابة للتعرض للمواد الحيوية الغريبة. في بعض الحالات، وخلال عدة أيام يمكن زيادة الفعالية الأنزيمية عدة أضعاف. الحث يكون في الغالب متوازناً بحيث يزداد كل من تفاعلات الطور 1 والطور 2 في وقت واحد. وهذا قد يؤدي إلى تحول حيوي أكثر سرعة، ويمكن أن يفسر التحمل. بالمقابل فإن الحث غير المتوازن قد يزيد السمية.

يمكن أن يحدث تثبيط التحول الحيوي عندما يجري استقلاب اثنين من المواد الحيوية الغريبة بواسطة الأنزيم نفسه. إذ يكون على الركيزتين أن تتنافس، وتفضل عادة واحدة على الأخرى. في هذه الحالة، لا يتم استقلاب الركيزة الثانية، أو يجري استقلابها بشكل بطيء فقط. وكما هو الحال مع الحث (التحريض)، فالتثبيط قد يزيد أو يخفض السمية.

التثبيط الأوكسجيني يمكن إحداثه بواسطة مستقلبات مواد حيوية غريبة محددة. إذ إنها قد تؤكسد ذاتياً في إطار إنتاج أنواع الأوكسجين المفعّل. وهذه الأنواع المشتقة من الأوكسجين والتي تتضمن سوبر أوكسيد، هيدروجين بيروكسيد وجذر الهيروكسيل قد تؤذي الدنا والشحوم والبروتينات في الخلايا. إن تثبيط الأوكسجين متضمن أيضاً في العمليات الالتهابية.

التغير الوراثي بين الأشخاص يشاهد في العديد من الجينات التي تميز أنزيمات الطور 1 والطور 2. وقد يفسر هذا الاختلاف الوراثي أن هناك أشخاصاً محددين أكثر حساسية للتأثيرات السمية للمواد الحيوية الغريبة من غيرهم.

– الحركيات السمية

دوسان دجوريك

Dusan Djuric

تمثل عضوية الإنسان جهازاً حيوياً معقداً مع سويات تنظيم متنوعة من المستوى الجزيئي - الخلوي إلى النسيج والأعضاء. العضوية عبارة عن نظام مفتوح يتبادل المادة والطاقة مع البيئة عبر تفاعلات كيميائية حيوية متعددة في توازن ديناميكي، يمكن للبيئة أن تتلوث بعوامل سامة متعددة.

إن مرور جزيئات أو أيونات السموم من بيئة العمل أو البيئة العامة إلى هذا الجهاز الحيوي شديد التناسق يمكن أن يحدث اضطراباً قابلاً أو غير قابل للعكس في العمليات الكيميائية الحيوية الخلوية العادية، أو حتى قد يؤدي أو يدمر الخلية (انظر «الأذية الخلوية والموت الخلوي» TOX 08 AE).

يمكن تقسيم مرور العامل السمي من البيئة إلى مواقع تأثيره السمي داخل العضوية إلى ثلاثة أطوار:

1- طور التعرض، ويشمل جميع العمليات التي تحدث بين سموم متنوعة و/أو تأثير العوامل البيئية عليها (ضوء، حرارة، رطوبة، ... الخ). ويمكن أن تحدث تحولات كيميائية، تفكك، تفكك حيوي (بواسطة عضويات دقيقة) إضافة إلى تحلل السموم.

2- طور الحركية السمية، ويشمل امتصاص السموم إلى العضوية وجميع العمليات التي تلي ذلك: النقل عبر سوائل الجسم، التوزع والتراكم في النسيج والأعضاء، التحول الحيوي إلى مستقبلات وطرح السموم و/أو المستقبلات من العضوية.

3- طور الديناميكية السمية، ويشير إلى تفاعل السموم (جزيئات، شوارد، غرويات) مع مواقع تأثير نوعية على أو داخل الخلايا - مستقبلات - مولدة في النهاية التأثير السمي.

وسوف نركز اهتمامنا هنا حصرياً على عمليات الحركية السمية داخل عضوية الإنسان بعد التعرض للسموم في البيئة.

إن جزيئات أو شوارد السموم الموجودة في البيئة ستدخل العضوية عبر الجلد والمخاط، أو الخلايا الظهارية للطرق التنفسية والمعدية المعوية اعتماداً على نقطة الدخول. وهذا يعني أن جزيئات وشوارد السموم يجب أن تدخل عبر الأغشية الخلوية لهذه الأجهزة الحيوية، وعبر نظام معقد للأغشية الداخلية داخل الخلية. تحدث جميع العمليات الخاصة بالحركية السمية والديناميكية السمية على أساس جزيئي - خلوي، وتتأثر عوامل عديدة على هذه العمليات يمكن تقسيمها إلى مجموعتين رئيسيتين:

• التركيب الكيميائي والخواص الفيزيائية الكيميائية للسموم.

• بنية الخلية وبخاصة خصائص ووظيفية الأغشية حول الخلية وعضياتها الداخلية (Organelles).

الخصائص الفيزيائية - الكيميائية للسموم

في عام 1854 قام عالم السموم الروسي E. V بيليكان بإجراء دراسات حول العلاقة بين البنية الكيميائية للمادة ونشاطها الحيوي - علاقة البنية بالفاعلية (SAR). تحدد البنية الكيميائية مباشرة الخصائص الفيزيائية - الكيميائية والتي يكون بعضها مسؤولاً عن الفاعلية الحيوية. لتحديد البنية الكيميائية، يمكن اختيار بارامترات عديدة كموصفات حيث يمكن تقسيمها إلى مجموعات متنوعة:

1- فيزيائية كيميائية.

• عامة - نقطة الانصهار، نقطة الغليان، ضغط البخار، ثابت التفكك PK_a ، معامل توزيع نرنست (P)، قدرة التنشيط أو الحث، حرارة التفاعل، جهد الاختزال (كمون الإرجاع) ... الخ.

• كيميائية كمية - الشحنة الذرية، طاقة الترابط، طاقة الرنين، كثافة الألكترون، التفاعل الجزيئي، .. الخ.

2- تجسمية: الحجم الجزيئي، الشكل ومساحة السطح، الشكل الأساس، التفاعل الجزيئي، ... الخ.

3- بنيوية: عدد الروابط، عدد الحلقات (في المركبات عديدة الحلقات) درجة التفرع، ... الخ.

بالنسبة لكل سم، من الضروري اختيار مجموعة توصيفات ترتبط بآلية التفاعل الخاصة، لكن من وجهة نظر الحرائك السمية، يوجد بارامتران (عاملان) لهما أهمية عامة بالنسبة لجميع السموم هما:

\bar{Y} معامل توزيع نرنست (P) والذي يبرهن انحلالية جزيئات السم في النظام ثنائي الطور ماء - أوكتانول (زيت)، بالارتباط مع انحلاليته الدهنية أو المائية. وسيؤثر هذا البارامتر بشكل كبير على توزع وتراكم الجزيئات السمية في العضوية.

\bar{Y} ثابت التفكك (الانحلال) (PK_a) ويحدد درجة التآين (التفكك الألكتروليتي) لجزيئات السم في الأيونات الموجبة والسالبة المشحونة عند درجة حموضة محددة. ويمثل هذا الثابت درجة الحموضة التي يتحقق عندها حوالي 50% من التآين.

يمكن للجزيئات أن تكون محبة للدهون أو الماء، إلا أن الأيونات (الشوارد) منحلة حصرياً في ماء سوائل وأنسجة الجسم، وبمعرفة (PK_a) من الممكن حساب درجة تآين مادة من أجل كل درجة حموضة باستخدام معادلة هندرسن - هاسلباك.

بالنسبة للأغبرة والأيروسولات المستنشقة، فإن كلاً من حجم الجسيمة والشكل ومساحة السطح والكثافة يؤثر على حرائكها السمية وديناميكياتها السمية.

بنية وخصائص الأغشية

إن الخلية حقيقية النواة للعضويات البشرية والحيوانية محاطة بغشاء سيتوبلازمي ينظم نقل المواد ويحفظ استتباب الخلية. وتملك عضيات الخلية (النواة، الميتوكوندريا) أغشية أيضاً. وإن سيتوبلازما الخلية مقسمة بواسطة بنى غشائية معقدة، هي الشبكة الهيولية الباطنة ومعقد غولجي (الأغشية الداخلية)، وجميع هذه الأغشية متماثلة بنيوياً إلا أنها تختلف في المحتوى من الدهون (الليبيدات) والبروتينات.

إن الهيكل البنيوي للأغشية عبارة عن طبقتين من الجزيئات الليبيدية (فوسفوليبيدات، سفينجوليبيدات Sphingolipids، كولسترول). ويعد الغليسيرول

الأساس لجزيئة الفوسفوليبيد حيث تمت أسترة اثنتين من مجموعات الهيدروكسيل لديه - OH بواسطة حموض أليفاتية دسمة مع 16 إلى 18 من ذرات الكربون، بينما تمت أسترة المجموعة الثالثة بواسطة مجموعة فوسفاتية ومركب آزوتي (كولين، إيتانول أمين، سيرين). وان السفنجوزين في السفنجوليبيدات هو الأساس.

إن جزيء الليبيد مزدوج الألفة لأنه يتكون من «رأس» قطبي محب للماء (كحول أميني، فوسفات، غليسيرول) و «ذيل» مزدوج غير قطبي (حموض دسمة). ويجري ترتيب الطبقة الثنائية الليبيدية بحيث تشكل الرؤوس المحبة للماء السطح الخارجي والداخلي للغشاء، بينما تمتد الأذيال المحبة للدسم باتجاه الجزء الداخلي للغشاء والذي يحتوي على الماء وشوارد وحزيئات مختلفة.

يتم إدخال البروتينات والبروتينات السكرية إلى الطبقة الثنائية الليبيدية (بروتينات داخلية المنشأ) أو وصلها مع سطح الغشاء (بروتينات خارجية). تساهم هذه البروتينات في سلامة الغشاء البنيوية، إلا أنها قد تعمل أيضاً كأنزيمات أو حوامل أو جدران مسامية أو مستقبلات.

يمثل الغشاء بنية ديناميكية يمكن تحللها وتجديد بنائها مع نسبة مختلفة من الليبيدات والبروتينات وفقاً للاحتياجات الوظيفية. إن تنظيم نقل المواد داخل وخارج الخلية يمثل إحدى الوظائف الأساسية للأغشية الخارجية والداخلية.

بعض الجزيئات المحبة للدسم تعبر مباشرة عبر الطبقة الثنائية الليبيدية. ويتم نقل الشوارد والجزيئات المحبة للماء عبر المسام. تستجيب الأغشية للظروف المتغيرة عبر فتح وإغلاق مسامات محددة بأحجام مختلفة.

وتتشارك العمليات والآليات التالية في نقل المواد بما فيها السموم عبر الأغشية:

• الانتشار عبر الطبقة الثنائية الليبيدية.

• الانتشار عبر المسامات.

• النقل عبر ناقل (انتشار ميسر).

العمليات الفاعلة:

• نقل فاعل عبر ناقل.

• التقام (احتساء).

الانتشار

وهو يمثل حركة الجزيئات والشوارد عبر الطبقة الثنائية bilayer أو المسامات من منطقة ذات تركيز عالٍ، أو كمون كهربائي عالٍ، إلى منطقة ذات تركيز منخفض أو كمون منخفض («انحدار»). وإن الفرق في التركيز أو الشحنة الكهربائية هو القوة المحركة المؤثرة على شدة التدفق في كلا الاتجاهين. في حالة التوازن سيكون التدفق الداخل معادلاً للتدفق الخارجي. وإن معدل الانتشار يتبع قانون فيك (Fick)، والذي ينص على أنه متناسب طردياً مع السطح المتاح من الغشاء، والاختلاف في درجة انحدار التركيز (الشحنة) ومعامل الانتشار المميز، وعكساً مع ثخانة الغشاء.

تمر الجزيئات الصغيرة المحبة للدهن بسهولة عبر الطبقة الدهنية للغشاء، وفقاً لمعامل توزيع نرنست.

وتقوم الجزيئات الكبيرة المحبة للدهن، والشوارد والجزيئات المنحلة بالماء باستخدام قنوات مسامية مائية لعبورها، وسيؤثر كل من الحجم والشكل الجسم في عبور الجزيئات. بالنسبة إلى الشوارد، وبالإضافة إلى الحجم، سيكون نوع الشحنة أمراً حاسماً، ويمكن لجزيئات بروتين الجدران المسامية أن تكون ذات شحنة موجبة أو سالبة. تميل المسامات الضيقة لأن تكون انتقائية. إن اللجان المشحونة سلباً تسمح بمرور الشوارد الموجبة (الكاتيونات) فقط، بينما تسمح اللجان المشحونة إيجاباً بمرور الشوارد السالبة (الأنيونات) فقط. ومع زيادة قطر المسام يكون التدفق الهيدرو ديناميكي مهيمناً ليسمح بمرور حر للشوارد والجزيئات، وفقاً لقانون Poiseuille. هذا الترشيح هو نتيجة المدروج التفاضلي. في بعض الحالات يمكن للشوارد أن تتغلغل عبر جزيئات دقيقة ذات تأثيرات صادة حيوياً (نوناكتين، فالينومايسين، جراماسيدين، الخ).

الانتشار الميسر أو المحفز

وهو يتطلب وجود ناقل في الغشاء، هو عادة جزيء بروتيني (أنزيم بيرميان). يرتبط الناقل مع المواد بشكل انتقائي يشبه المعقد ركيزة - أنزيم. ويمكن لجزيئات متماثلة (بما في ذلك السموم) أن تتنافس على ناقل نوعي إلى أن يتم الوصول إلى

نقطة الإشباع. ويمكن للسموم أن تتنافس على الناقل، وعندما ترتبط معه بشكل غير قابل للعكس، يكون النقل مجمداً (محاصراً).
إن معدل الانتقال سمة مميزة لكل نوع ناقل. ولدى إتمام النقل في كلا الاتجاهين، يسمى حينئذٍ بالانتشار التبادلي .

النقل الفعال

من أجل نقل بعض المواد الحيوية بالنسبة للخلية، يستخدم نوع خاص للنواقل، ينقل بعكس مجال التركيز أو الكمون الكهربائي («صعوداً»). الناقل محدد لجسم Streospecific ويمكن إشباعه.

الطاقة مطلوبة من أجل النقل الصاعد، ويتم الحصول على الطاقة الضرورية من الانقسام بالحفز لجزيئات ATP إلى ADP بواسطة أنزيم الأدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز (ATP - أنزيم) . ويمكن للسموم أن تتداخل مع هذا النقل عبر التثبيط التنافسي أو اللاتنافسي للناقل، أو عبر تثبيط فاعلية أنزيم ATP.

الالتقام

ويُعرف بأنه آلية نقل يحيط فيها الغشاء الخلوي بالمادة عبر الانغلاف لتشكل حويصلة تنقلها عبر الخلية. عندما تكون المادة سائلة، يطلق حينها على العملية اسم الاحتساء. في بعض الحالات يجري ربط المادة بمستقبل ومن ثم يُنقل هذا المعقد عبر حويصلة غشائية. ويستخدم هذا النوع من النقل بشكل خاص من قبل الخلايا الظهارية للطريق المعدي المعوي، وخلايا الكبد والكلية.

امتصاص السموم

يتعرض الناس للعديد من السموم الموجودة في العمل والبيئة الحية، والتي يمكن أن تدخل عضوية الإنسان عبر ثلاثة طرق دخول رئيسية:

• عبر الطرق التنفسية باستنشاق الهواء الملوث.

• عبر الطريق المعدي المعوي عن طريق ابتلاع الطعام الملوث والماء والمشروبات.

• عبر الجلد عن طريق النفوذ الجلدي.

في حالة التعرض بالصناعة، يمثل الاستنشاق طريق الدخول الأكثر شيوعاً للسموم، يليه الاختراق الجلدي. وإن التعرض للمبيدات في الزراعة عبر الامتصاص الجلدي معادل تقريباً لحالات التعرض المشترك بالاستنشاق والنفوذ الجلدي. ويحدث تعرض عامة الأفراد في الغالب عبر ابتلاع كل من الطعام والماء والمشروبات الملوثة، ومن ثم عبر الاستنشاق، وبصورة أقل غالباً عبر النفوذ الجلدي.

الامتصاص عبر الطريق التنفسي

يمثل الامتصاص في الرئتين الطريق الرئيس لتمثل (قبط) سموم هوائية متعددة (غازات، أبخرة، أدخنة، سديميات، أغبرة، ضبوبات (أيروزولات) ، إلخ). ويمثل الطريق التنفسي (RT) جهازاً مثالياً لتبادل الغازات حيث يملك غشاء بمساحة 30 م² (زفير) إلى 100 م² (شهيق عميق)، تكمن خلفه شبكة من الأوعية الشعرية بطول 2.000 كم. وإن الجهاز المتشكل عبر النمو والتطور، يأويه حيز صغير نسبياً (تجويف الصدر) محمي بالأضلاع.

ويمكن تقسيم الطريق التنفسي تشريحياً وفيزيولوجياً إلى ثلاثة أجزاء:

Y الجزء العلوي من الطريق التنفسي، أو البلعوم الأنفي (NP) والذي يبدأ من ثقب الأنف ويمتد إلى البلعوم والحنجرة، ويعمل هذا الجزء كنظام تكييف هوائي.

Y الشجرة الرغامية - القصبية (TB) وتشمل عدة أنابيب بأحجام مختلفة تجلب الهواء إلى الرئتين.

Y الجزء الرئوي (P) والذي يتكون من ملايين الأسناخ (أكياس هواء) المتوضعة في شكل يشبه عناقيد العنب.

يتم امتصاص السموم المحبة للماء بسهولة عبر ظهارة المنطقة البلعومية الأنفية. إن كامل ظهارة مناطق البلعوم الأنفي (NP) والشجرة الرغامية القصبية (TB) مغطاة بطبقة رقيقة جداً من الماء. وتمتص السموم المحبة للدهن جزئياً من البلعوم الأنفي والشجرة الرغامية القصبية، لكنها تمتص في الغالب في الأسناخ بالانتشار عبر الأغشية السنخية - الشعرية. يعتمد معدل الامتصاص على تهوية

الرئة، والنتاج القلبي (تدفق الدم عبر الرئتين)، وانحلالية السم في الدم ومعدله الاستقلابي.

في الأسناخ تجري عملية التبادل الغازي. يتكون الجدار السنخي من الظهارة، وبنية خلالية لغشاء قاعدي، ونسيج ضام، وبطانة شعرية. إن انتشار السموم سريع جداً عبر هذه الطبقات والتي تملك ثخانة بحوالي 0.8 ميكرومتر، ويتم نقل السم في الأسناخ من طور الهواء إلى الطور السائل (الدم). ويعتمد معدل امتصاص السم على تركيزه في الهواء السنخي، ومعامل توزع نرنست بالنسبة للدم (معامل الانحلالية).

في الدم، يمكن للسم أن ينحل في الطور السائل عبر عمليات فيزيائية بسيطة، أو يتم ربطه مع خلايا الدم و/أو مكونات البلازما وفقاً للألفة الكيميائية أو عبر الادمصاص. إن المحتوى المائي للدم حوالي 75%، ولذلك تبدي الغازات والأبخرة المحبة للماء انحلالية عالية في البلازما (مثل الكحولات). في حين أن السموم المحبة للدهن (مثل البنزن) ترتبط عادة مع الخلايا أو الجزيئات الكبيرة مثل الألبومين.

منذ البداية الحقيقية للتعرض في الرئتين، تحدث عمليتان متعاكستان: الامتصاص والانتفاظ. ويعتمد التوازن بين هاتين العمليتين على تركيز السم في الهواء السنخي والدم. في بداية التعرض يكون تركيز السم في الدم (0) صفر، والاحتجاز في الدم 100% تقريباً، مع استمرار التعرض، يتحقق التوازن بين الامتصاص والانتفاظ. تحقق السموم المحبة للماء مثل هذا التوازن بشكل سريع، ويعتمد معدل الامتصاص على التهوية الرئوية أكثر من اعتماده على الجريان الدموي. وتحتاج السموم المحبة للدهن إلى فترة زمنية أطول لتحقيق التوازن، وهنا يحكم معدل الامتصاص جريان الدم غير المشبع.

يعتمد ترسب الجسيمات والضبوبات (الأيروسولات) في الطريق التنفسي على عوامل فيزيائية وفيزيولوجية، إضافة إلى حجم الجسيمة، واختصاراً، كلما كان حجم الجسيمة أصغر، فإنها تنفذ أعمق داخل الطريق التنفسي.

وإن الاحتجاز المنخفض الثابت نسبياً لجسيمات الغبار في رئات الأشخاص المعرضين بشكل كبير (مثل عمال التعدين)، يوحي بوجود نظام فاعل حقيقي لتصفية الجسيمات. في الجزء العلوي من الطريق التنفسي (الرغامى - القصبي)،

تقوم البطانة المخاطية الهدبية بعملية التصفية، أما في الجزء الرئوي تكون هناك ثلاث آليات عمل مختلفة:

(1) البطانة المخاطية الهدبية.

(2) البلعمة.

(3) النفوذ المباشر للجسيمات عبر الجدار السنخي.

تملك التفرعات السبعة عشر الأولى من التفرعات الثلاثة والعشرين للشجرة الرغامية القصية خلاياظهارية مهدبة، تقوم هذه الأهداب عبر ضرباتها النظامية المتكررة بتحريك البطانة المخاطية باتجاه الفم. وسيتم ابتلاع الجسيمات المترسبة على هذه البطانة المخاطية في الفم. تغطي البطانة المخاطية أيضاً سطح الظهارة السنخية، متحركة باتجاه البطانة المخاطية الهدبية.

إضافة إلى ذلك، فإن الخلايا المتحركة المختصة - البالعات - تبتلع الجسيمات والعضويات الدقيقة في الأسناخ وترحل باتجاهين محتملين:

Y باتجاه البطانة المخاطية الهدبية والتي تنقلها إلى الفم.

Y عبر الفراغات بين الخلية (الواقعة بين الخلايا) للجدار السنخي إلى الجهاز اللمفي للرئتين، يمكن للجسيمات أيضاً أن تنفذ مباشرة عبر هذا الطريق.

الامتصاص عبر الطريق المعدي المعوي

يمكن ابتلاع السموم في حالة الابتلاع العرضي، أو تناول طعام ملوث ومشروبات ملوثة، أو ابتلاع الجسيمات التي أزيلت من الطريق التنفسي.

إن القناة الهضمية بكاملها، من المري إلى الشرج، تكونت بشكل أساسي بالطريقة نفسها. إذ توجد طبقة مخاطية (الظهارة) مدعومة بنسيج ضام، ومن ثم شبكة من الأوعية الشعرية وعضلات ملساء. الظهارة السطحية للمعدة مجمدة جداً لزيادة مساحة سطح الامتصاص/الإطراح. تحتوي المنطقة المعوية على نتوءات صغيرة متعددة (زغابات)، قادرة على امتصاص المواد عبر «الضخ للداخل»، وتبلغ المساحة الفاعلة للامتصاص في الأمعاء حوالي 100 م².

جميع عمليات الامتصاص في الطريق المعدي المعوي (GIT) فاعلة جداً:

• النقل عبر الخلايا بواسطة الانتشار من خلال الطبقة الليبيدية و/أو مسامات الأغشية الخلوية، إضافة إلى الترشيح المسامي.

• الانتشار بمحاذاة الخلايا، عبر نقاط اتصال بين الخلايا.

• الانتشار الميسر والنقل الفاعل.

• الالتقام وآلية الضخ للزغابات.

تستخدم بعض الشوارد المعدنية السامة نظم نقل متخصصة من أجل عناصر أساسية : يستخدم الثاليوم والكوبالت والمنغنيز نظام الحديد، في حين يستخدم الرصاص على ما يبدو نظام الكالسيوم.

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على معدل امتصاص السموم في أجزاء مختلفة من الطريق المعدي المعوي:

• الخواص الفيزيائية - الكيميائية للسموم، وبخاصة معامل توزيع نرنست، وثابت التفكك، ويكون حجم الجسيم هاماً جداً بالنسبة للجسيمات - إذ كلما كان حجمها أصغر كانت الانحلالية أكبر.

• كمية الطعام الموجودة في الطريق المعدي المعوي (تأثير محدد).

• مدة البقاء في كل جزء من الطريق المعدي المعوي (من عدة دقائق في الفم إلى ساعة واحدة في المعدة إلى عدة ساعات في الأمعاء).

• مساحة الامتصاص وقدرة الامتصاص للظاهرة.

• درجة الحموضة الموضعية والتي تحكم امتصاص السموم المتفككة، ففي درجة الحموضة الحمضية للمعدة، سيجري امتصاص المركبات الحمضية غير المتفككة بسرعة أكبر.

• التحوي (التمعج) (حركة الأمعاء بواسطة العضلات) والجريان الدموي الموضعي.

• تحول الإفرازات المعدية والمعوية السموم إلى منتجات أكثر أو أقل انحلالاً، الصفراء عامل مستحلب يولد معقدات أكثر انحلالاً (تغذية مائية).

• التعرض المشترك لسموم أخرى، والذي يمكن أن يولد تأثيرات تضافرية أو تضادية في عمليات الامتصاص.

Y وجود عوامل مشكلة للمعقدات/مخلبة Chelating.

Y تأثير الفلورا الدقيقة للطريق التنفسي (حوالي 1.5 كغ)، إذ يوجد حوالي 60 نوعاً بكتيريا مختلفاً يمكن أن يحقق التحول الحيوي للسموم.

ومن الضروري أيضاً أن نذكر الدوران الداخلي الكبدي. فالسموم و/أو المستقلبات القطبية (غلوكورويندات وترافقات أخرى) يتم طرحها مع الصفراء إلى المعى الإثني عشري (العفج). هنا تقوم أنزيمات الفلورا الدقيقة بإجراء التحلل المائي (الحلمة) محررة منتجات يمكن إعادة امتصاصها ونقلها عبر الوريد البابي إلى الكبد. والآلية خطيرة جداً في حالة المواد ذات السمية الكبدية، حيث تتيح تراكمها المؤقت في الكبد.

في حالة السموم المحولة حيويًا في الكبد إلى مستقلبات أقل سمية أو غير سامة، يمكن للابتلاع أن يمثل طريق دخول أقل خطورة. بعد الامتصاص في الطريق المعوي، يجري نقل هذه السموم عبر الوريد البابي إلى الكبد، وهناك يمكن إزالة سميتها جزئياً بواسطة التحول الحيوي.

الامتصاص عبر الجلد (امتصاص جلدي)

يغطي الجلد (والذي يشكل 1.8 م² من السطح لدى الإنسان البالغ) مع الأغشية المخاطية لفتحات الجسم سطح الجسم. وهو يمثل حاجزاً تجاه العوامل الفيزيائية والكيميائية والحيوية، ليحقق سلامة الجسم وتوازنه (استتبابه)، إضافة إلى إنجازه العديد من المهام الفيزيولوجية الأخرى.

يتكون الجلد بشكل أساسي من ثلاث طبقات: البشرة، والأدمة، والنسيج تحت الجلد. وإن البشرة هي الأكثر أهمية هنا من وجهة نظر سمية، فهي مكونة من عدة طبقات من الخلايا. إن السطح القرني من الخلايا الميتة المسطحة (الطبقة المتقرنة) هو الطبقة العليا والتي تتوضع تحتها طبقة متصلة من الخلايا الحية (Stratum Comeum Compactum)، يليها غشاء ليبيدي نموذجي، ومن ثم الطبقة الصافية والطبقة الحبيبية والطبقة المخاطية.

يمثل الغشاء الليبيدي حاجزاً واقعياً، لكن في الأجزاء المشعرة من الجلد فإن كلاً من الجريبات الشعرية وقنوات الغدد العرقية تنفذ عبره. لذلك يمكن للامتصاص الجلدي أن يحدث عبر الآليات التالية:

الامتصاص عبر البشرة عن طريق الانتشار من خلال الغشاء الليبيدي (الحاجزي)، من قبل المواد المحبة للدسم في الغالب (محلات عضوية، مبيدات، الخ) وإلى درجة صغيرة من قبل بعض المواد المحبة للماء عبر المسامات .

الامتصاص عبر الجريبات حول سويقة الشعرة إلى الجريب الشعري، متجاهلاً الحاجز الغشائي، ويحدث هذا الامتصاص فقط في المناطق المشعرة من الجلد .

الامتصاص عبر قنوات الغدد العرقية والتي تملك مساحة متصالبة المقطع بحدود 0.1 إلى 1% من المساحة الكلية للجلد (الامتصاص النسبي واقع في هذا الجزء).

الامتصاص عبر الجلد عندما يكون متأدياً ميكانيكياً أو حرارياً أو كيميائياً أو عبر الأمراض الجلدية، هنا تُمزق طبقات الجلد بما في ذلك الحاجز الليبيدي وتصبح الطريق مفتوحة لدخول السموم والعوامل المؤذية.

ويعتمد معدل الامتصاص عبر الجلد على عوامل عديدة:

تركيز السم ونوع السواغ (الوسيط) ووجود مواد أخرى .

محتوى الجلد من الماء ودرجة الحموضة، ودرجة الحرارة، وجريان الدم الموضوعي، والتعرق، والمساحة السطحية للجلد الملوث وثخانة الجلد .

الخصائص التشريحية والفيزيولوجية للجلد بحسب الجنس والعمر والتغيرات الشخصية، والاختلافات التي تحدث في مجموعات وسلالات إثنية متنوعة.. الخ.

نقل السموم عبر الدم واللمف

بعد الامتصاص عبر أي من طرق الدخول هذه، ستصل السموم إلى الدم أو اللمف أو سوائل الجسم الأخرى. ويمثل الدم السواغ الرئيس لنقل السموم ومستقبلاتها .

الدم عبارة عن سائل يدور في الأعضاء ناقلاً الأوكسجين الضروري والمواد الحيوية إلى الخلايا ومزياً منتجات نفايات الاستقلاب. يحتوي الدم أيضاً على

مكونات خلوية وهرمونات وجزيئات أخرى متضمنة في وظائف فيزيولوجية عديدة. يجري الدم داخل جهاز دوراني مغلق جيداً نسبياً وعالي الضغط مكون من أوعية دموية تدفع بواسطة فعالية القلب، ونتيجة للضغط العالي يحدث ارتشاح (تسرب) السائل. يمثل الجهاز اللمفي نظام تصريف في شكل شبكة دقيقة، ذات أوعية شعرية لمفية رقيقة الجدران تتفرع عبر الأعضاء والنسج الرخوة.

الدم عبارة عن مزيج من طور سائل (بلازما 55%) وخلايا دم صلبة (45%)، تحتوي البلازما على بروتينات (ألبومينات، غلوبولينات وفبرينوجينات أو مولدات الليفين) وحموض عضوية (لاكتيك، غلوتاميك، سيتريك) والعديد من المواد الأخرى (ليبيدات، ليوبروتينات، غليكوبروتينات، أنزيمات، أملاح، مواد حيوية غريبة.. إلخ). وتشمل عناصر خلايا الدم الكريات الحمراء، والكريات البيضاء، والكريات الشبكية والوحيدات والصفائح.

تمتص السموم كجزيئات وشوارد. ويشكل بعض السموم في درجة حموض الدم جسيمات غروانية كشكل ثالث في هذا السائل. وهناك احتمالات مختلفة لدى نقل الجزيئات والشوارد والجسيمات الغروانية في الدم:

• ترتبط فيزيائياً أو كيميائياً بعناصر الدم، والكريات الحمراء في الغالب.

• تتحلل فيزيائياً في البلازما بحالة حرة.

• ترتبط بنوع أو أكثر من بروتينات البلازما، وتشكل معقدات مع الحموض العضوية أو ترتبط بأجزاء أخرى من البلازما.

وتوجد معظم السموم في الدم جزئياً بحالة حرة وترتبط جزئياً بالكريات الحمراء ومكونات البلازما. ويعتمد التوزع على ألفة السموم لهذه المكونات، وتكون جميع الأجزاء بحالة توازن ديناميكي.

تتقل بعض السموم بواسطة عناصر الدم - على الغالب بواسطة الكريات الحمراء، وبصورة نادرة بواسطة الكريات البيضاء. يمكن للسموم أن تمتص على سطح الكرية الحمراء، أو يمكن أن ترتبط بلجائن سدوية. وعندما تنفذ إلى داخل الكرية الحمراء يمكن أن ترتبط بالهيم (haem) (مثل أول أوكسيد الكربون والسيلينيوم) أو بالغلوبين (Po^{210} , Sb^{111})، ومن السموم التي تنقل بواسطة الكرية الحمراء الزرنيخ والسييزيوم والثوريوم والرادون والرصاص والصدوديوم. وبصورة

حصرية يرتبط الكروم سداسي التكافؤ بالكريات الحمر، بينما يرتبط الكروم ثلاثي التكافؤ بيروتينات البلاسما. وبالنسبة للزنك، تحدث المنافسة بين الكريات الحمر والبلاسما. ويجري نقل حوالي 96% من الرصاص بواسطة الكريات الحمر. ويرتبط الزئبق العضوي في معظمه بالكريات الحمر، بينما يتم حمل الزئبق غير العضوي في معظمه بواسطة ألبومين البلاسما. وتحمل أجزاء صغيرة من البيريليوم والنحاس والتيلوريوم واليورانيوم بواسطة الكريات الحمر .

يتم نقل غالبية السموم عبر البلاسما أو بروتينات البلاسما. يوجد العديد من الكهارل كأيونات في توازن مع جزيئات غير متفككة (غير منحلة) حرة أو مرتبطة مع أجزاء البلاسما. وهذا الجزء الشاردي للسموم شديد القابلية للانتشار حيث ينفذ عبر جدران الأوعية الشعرية داخل النسج والأعضاء. ويمكن للغازات والأبخرة أن تتحلل في البلاسما.

تملك بروتينات البلاسما مساحة سطحية إجمالية بحدود 600 إلى 800 كم² متاحة لامتصاص السموم. تملك جزيئات الألبومين حوالي 109 من اللجان الكاتيونية و 120 من اللجان الأنيونية لدى التخلص من الشوارد. يجري حمل العديد من الشوارد جزئياً بواسطة الألبومين (مثل النحاس والزنك والكادميوم)، كما هو الحال بالنسبة لبعض المركبات مثل مركبات الدي نترو - وأورتوكريزولات، ومركبات النترو - ومشتقات مهلجنة للهيدروكربونات العطرية والفينولات.

تقوم جزيئات الألبومين (ألفا وبيتا) بنقل الجزيئات الصغيرة للسموم إضافة إلى بعض الشوارد المعدنية (نحاس وزنك وحديد)، والجسيمات الغروانية. يبدي الفيبرينوجين ألفة لجزيئات صغيرة محددة. ويمكن لأنواع عديدة من اللجان أن تكون متورطة في ارتباط السموم بيروتينات البلاسما: قوى فان دروولز، جذب الشحنات، الترابط بين المجموعات القطبية واللاقطبية، جسور الهيدروجين، روابط تساهمية.

تنقل البروتينات الشحمية للبلاسما السموم المحبة للشحوم مثل PCBs، وتفيد الأجزاء الأخرى للبلاسما كسواغات نقل أيضاً. وإن ألفة السموم تجاه بروتينات البلاسما تقترح ألفتها للبروتينات في النسج والأعضاء خلال التوزع.

تشكل الحموض العضوية (مثل اللاكتيك والغلوتاميك والسيترك) معقدات مع بعض السموم. وإن الأكاسيد القلوية والأكاسيد النادرة، إضافة إلى بعض العناصر

الثقيلة في شكل كاتيونات تشكل معقدات أيضاً مع الحموض العضوية الأيونية والأكسجينية. إن جميع هذه المعقدات قابلة للانتشار عادة وسهلة التوزع في النسج والأعضاء.

تتنافس العوامل المخلبة فيزيولوجياً في البلازما مثل الترانسفيرين والثيونين المفلز (الفلزي أو المعدني) مع الحموض العضوية والحموض الأيونية على الكاتيونات (الشوارد الموجبة) لتشكيل مخصلات ثابتة. وتُحرر الشوارد الحرة القابلة للانتشار وبعض المعقدات وبعض الجزيئات الحرة من الدم إلى النسج والأعضاء. وإن الجزء الحر من الشوارد والجزيئات في حالة توازن ديناميكي مع الجزء المرتبط. ويحكم تركيز السم في الدم معدل توزعه في النسج والأعضاء، وتحركه منها باتجاه الدم.

توزع السموم في العضوية

يمكن تقسيم العضوية البشرية إلى الأجزاء (الحجرات) التالية:

- 1- الأعضاء الداخلية.
- 2- الجلد والعضلات.
- 3- النسج الشحمية.
- 4- العظام والنسج الضامة.

يستند هذا التصنيف بشكل رئيسي إلى درجة التروية الوعائية (الدموية) بترتيب متناقص. على سبيل المثال، فإن الأعضاء الداخلية (بما في ذلك الدماغ)، والتي تمثل 12% فقط من وزن الجسم الكلي، تتلقى حوالي 75% من حجم الدم الإجمالي. من جهة أخرى، تتلقى العظام والنسج الضامة (15% من وزن الجسم الإجمالي) 1% فقط من حجم الدم الإجمالي.

تصل الأعضاء الداخلية جيدة التروية عموماً إلى أعلى تركيز للسموم، في أقصر وقت، إضافة إلى تحقيق توازن بين الدم وهذا الجزء. وإن امتصاص السموم من قبل النسج الأقل تروية أبطأ بكثير، إلا أن قدرة الاحتفاظ بها واحتجازها تكون أعلى كما أن مدة بقائها تكون أطول بكثير (تراكم) نتيجة للتروية المنخفضة.

توجد ثلاثة مكونات ذات أهمية كبيرة من أجل التوزع داخل الخلايا للسموم: محتوى الماء والشحوم والبروتينات في خلايا النسج والأعضاء المتنوعة. ويتبع الترتيب المذكور أعلاه للحجرات أيضاً إلى حد بعيد محتوى الماء المتناقص في

خلاياها . تتوزع السموم المحبة للماء بسرعة في سوائل الجسم والخلايا ذات المحتوى العالي من الماء، في حين تتوزع السموم المحبة للشحوم إلى الخلايا ذات المحتوى العالي من الشحوم (نسيج شحمي).

تملك العضوية بعض الحواجز التي تضعف نفاذ بعض مجموعات السموم، المحبة للماء في الغالب إلى أعضاء ونسج محددة، مثل:

• الحاجز الدموي الدماغي (الحاجز المخي النخاعي)، والذي يقيد نفاذ الجزيئات الكبيرة والسموم المحبة للماء إلى الدماغ والجهاز العصبي المركزي، ويتكون هذا الحاجز من طبقة من الخلايا البطانية المتلاصقة إلى حد بعيد، وبذلك يمكن للسموم المحبة للدسم أن تتفد عبرها.

• الحاجز المشيمي، والذي يملك تأثيراً مماثلاً على نفاذ السموم إلى الجنين من دم الأم.

• الحاجز النسيجي الدموي في جدران الأوعية الشعرية والتي تكون نفوذة للجزيئات الصغيرة ومتوسطة الحجم، وبعض الجزيئات الأكبر، إضافة إلى الشوارد.

كما لوحظ سابقاً، فإن الأشكال الحرة فقط للسموم في البلازما (جزيئات، شوارد، غروانيات) تكون متاحة للنفاذ عبر الجدران الشعرية المشاركة في التوزيع. هذا الجزء الحر في توازن ديناميكي مع الجزء المرتبط، إن تركيز السموم في الدم في توازن ديناميكي مع تركيزها في الأعضاء والنسج، الأمر الذي يؤثر على احتجازها (تراكمها) أو تحركها منها.

ويلعب كل من حالة العضوية، والحالة الوظيفية للأعضاء (وبخاصة التنظيم العصبي الهرموني) والتوازن الهرموني والعوامل الأخرى دوراً في التوزيع.

إن احتجاز السم في حجرة خاصة مؤقتة عموماً ويمكن أن تحدث إعادة التوزيع داخل النسج الأخرى. يستند الاحتجاز والتراكم إلى الاختلاف بين معدلات الامتصاص والإطراح. ويعبر عن مدة الاحتجاز في حجرة ما بنصف العمر الحيوي، وهو عبارة عن الفترة الزمنية التي يحرر فيها 50% من السم من النسيج أو العضو، وتتم إعادة توزيعها أو نقلها أو طرحها من العضوية.

تحدث عمليات التحول الحيوي خلال التوزع والاحتجاز في أعضاء ونسج متنوعة. ويولد التحول الحيوي مستقلبات أكثر قطبية وأكثر حياً للماء بحيث يسهل طرحها بصورة أكبر. ويسبب المعدل المنخفض للتحول الحيوي لسم المحب للشحوم عموماً، تراكمه في حجرة الجسم.

يمكن تقسيم السموم إلى أربع مجموعات رئيسة وفقاً لألفتها وقدرتها على الاحتجاز وتراكمها في حجرة ما:

1. السموم المنحلة في سوائل الجسم، وتتوزع بشكل متجانس وفقاً للمحتوى المائي للحجيرات. وتتوزع العديد من الكاتيونات أحادية التكافؤ (مثل الليثيوم والصوديوم والبوتاسيوم والروبيديوم)، وبعض الأنيونات (مثل الكلورين والبرومين) وفقاً لهذا النموذج.
2. السموم المحبة للشحوم، وتبدي ألفة عالية تجاه النسج والأعضاء الغنية بالشحوم (الجهاز العصبي المركزي)، (دسمة، شحمية).
3. السموم المشكلة لجسيمات غروانية، ويتم أسرها من قبل خلايا الجهاز البطني الشبكي المتخصصة للأعضاء والنسج. وتتوزع الكاتيونات ثلاثية ورباعية التكافؤ (لانثانوم، سيزيوم، هافنيوم) في الجهاز البطني الشبكي للنسج والأعضاء.
4. السموم التي تبدي ألفة عالية تجاه العظام والنسج الضامة (عناصر مؤثرة على العظم، مستهدفات العظم) وتشمل الكاتيونات ثنائية التكافؤ (مثل الكالسيوم والباريوم والسترونشيوم والرادون، والبيليليريوم والألمنيوم والكادميوم والرصاص).

التراكم في النسج الغنية بالشحوم

يحتوي «الشخص القياسي» البالغ وزنه 70 كغ، حوالي 15% من وزن الجسم بشكل نسيج شحمي، وتزداد النسبة في حالة السمنة لتصل إلى 50%. إلا أن هذا الجزء الشحمي غير منتظم التوزع. فالدماغ (الجهاز العصبي المركزي) عضو غني بالشحوم، وتغلف الأعصاب المحيطية بغمد النخاعين الغني بالشحوم وخلايا شفان، الغنية بالشحوم. تبدي جميع هذه النسج إمكانية لتراكم السموم المحبة للشحوم. ويتوزع العديد من السموم اللاكهرلية واللاقطبية مع معامل توزع نرنست ملائم في هذه الحجرة، إضافة إلى العديد من المحلات العضوية (كحولات،

ألدهيدات، كيتونات، الخ) والهيدروكربونات المهلجنة (بما في ذلك المبيدات الحشرية الكلورية العضوية مثل د. د. ت) وبعض الغازات الخاملة (الرادون)، الخ.

يراكم النسيج الشحمي السموم نظراً لتكوينه الوعائي المنخفض ومعدل التحول الحيوي المنخفض. وإن تراكم السموم هنا قد يمثل نوعاً من «التعديل» المؤقت بسبب نقص أهداف التأثير السمي. إلا أن الخطر المحتمل على العضوية موجود دوماً نتيجة لإمكانية تحرك السموم من هذه الحجرة وعودتها إلى الدوران.

إن توضع السموم في الدماغ (الجهاز العصبي المركزي) أو النسيج الغني بالشحوم لغمد النخاعين للجهاز العصبي المحيطي خطر جداً. تتوضع السموم العصبية هنا مباشرة بصورة أقرب إلى أهدافها. ويمكن للسموم المحتجزة في النسيج الغني بالشحوم للغدد الصم أن تحدث اضطرابات هرمونية. ورغم الحاجز الدموي الدماغي، يمكن لسموم عصبية متعددة ذات طبيعة محبة للشحوم أن تصل إلى الدماغ (الجهاز العصبي المركزي): مثل المينجات، المحلات العضوية، المبيدان، رابع إيتيل الرصاص، مركبات الزئبق العضوية، الخ.

الاحتجاز في الجهاز الشبكي البطاني

في كل نسيج وعضو، هناك نسبة محددة من الخلايا المتخصصة في النشاط البلغمي والتي تبتلع العضويات الدقيقة والجسيمات والغروانيات وغيرها. يدعى هذا الجهاز بالجهاز الشبكي البطاني (RES) والذي يتكون من خلايا ثابتة إضافة إلى خلايا متحركة (بلغميات). توجد هذه الخلايا في شكل غير فعال. وإن الزيادة في الميكروبات والجسيمات المذكورة أعلاه تقوم بتفعيل الخلايا إلى درجة الإشباع.

ويتم أسر السموم في الشكل الغرواني من قبل الجهاز الشبكي البطاني للأعضاء والنسج. ويعتمد التوزع على حجم الجسيمات الغروانية، بالنسبة للجسيمات الأكبر، يجري دعم الاحتجاز في الكبد. ومع الجسيمات الغروانية الأصغر، يحدث توزع منتظم تقريباً بين الطحال ونقي العظم والكبد. ويكون تحرر الغروانيات من الجهاز الشبكي البطاني بطيئاً جداً، في حين أن الجسيمات الأصغر تتحرر بصورة أسرع نسبياً.

التراكم في العظام

يمكن تحديد حوالي 60 عنصراً من العناصر المؤثرة على العظم أو مستهدفات العظم .

وتقسم العناصر المؤثرة على العظم إلى ثلاث مجموعات:

1- عناصر تمثل أو تحل محل المكونات الفيزيولوجية للعظم. وإن عشرين من مثل هذه العناصر توجد بكميات عالية. بينما توجد العناصر الأخرى بكميات زهيدة. تحت ظروف التعرض المزمن، يمكن لمعادن سامة مثل الرصاص والألنيوم والزرنيق أن تدخل أيضاً **المطرس المعدني** للخلايا العظمية.

2- الأكاسيد القلوية والعناصر الأخرى المشكلة للكاتيونات مع قطر شاردي مماثل لقطر الكالسيوم، وهي قابلة للتبادل معها في معدن العظم. وإن بعض الأنيونات أيضاً قابل للتبادل مع أنيونات معدن العظم (فوسفات، هيدروكسيل).

3- عناصر مشكلة لغروانيات دقيقة (أكاسيد نادرة) يمكن أن تمتص على سطح معدن العظم.

يشكل هيكل الشخص القياسي حوالي 10 إلى 15% من إجمالي وزن الجسم، ويمثل مخزناً كامناً كبيراً للسموم **المؤثرة على العظم**. العظم نسيج عالي التخصص ويتكون حجماً من 34% معادن و 38% **مواد مطرسية عضوية**. وإن **المادة المطرسية المعدنية** للعظم هي هيدروكسي أباتيت $(OH)_2$ ، $Ca_{10}(PO_4)_2$ ، والتي تكون فيها نسبة الكالسيوم إلى الفوسفور حوالي 1.5 إلى واحد. وتبلغ مساحة سطح المعدن المتاحة للامتصاص حوالي 100 م² لكل غرام من العظم.

ويمكن تقسيم الفعالية الاستقلابية لعظام الهيكل إلى فئتين:

• عظم فعال استقلابي تكون فيه عمليات الارتشاف وتشكيل العظم الجديد، أو إعادة تشكيل العظم الحالي واسعة.

• عظم ثابت بمعدل منخفض لإعادة نمذجة النمو.

لدى الجنين والرضيع والطفل يمثل العظم الاستقلابي (انظر «الهيكل العظمي الموجود») حوالي 100% من الهيكل العظمي. تنخفض هذه النسبة للعظم

الاستقلابي مع العمر، واندماج السموم خلال التعرض يظهر في العظم الاستقلابي وبصورة أبطأ في الحجرات الدوارة .

يحدث دخول السموم في العظم بطريقتين:

- 1- بالنسبة للشوارد، يحدث تبادل شاردي مع كاتيونات الكالسيوم الموجودة فيزيولوجياً أو الأنيونات (فوسفات، هيدروكسيل) .
- 2- بالنسبة للسموم التي تشكل جسيمات غروانية، يحدث الامصاص على السطح المعدني.

تفاعلات التبادل الشاردي

يمثل معدن العظم، هيدروكسي أباتيت، نظاماً معقداً للتبادل الشاردي. يمكن استبدال كاتيونات الكالسيوم بكاتيونات متنوعة. يمكن استبدال الأنيونات الموجودة في العظم أيضاً بأنيونات: الفوسفات بالسترات والكاربونات، الهيدروكسيل بالفلورين. كما يمكن امتصاص الشوارد غير القابلة للتبادل على السطح المعدني. لدى دخول الشوارد السامة في المعدن، يمكن لطبقة جديدة من المعدن أن تغطي السطح المعدني مغيبة السم في بنية العظم.

إن تبادل الشوارد عملية عكوسة بالاعتماد على تركيز الشوارد ودرجة الحموضة وحجم السائل. لذلك فإن أي زيادة في كالسيوم الغذاء على سبيل المثال، قد يزيد من توضع شوارد السموم في النظام الشبكي للمعادن. وقد ذكر أن نسبة العظم الاستقلابي تنخفض مع العمر، مع أن التبادل الشاردي يبقى مستمراً. مع تقدم العمر، تحدث إعادة امتصاص لمعدن العظم حيث تنخفض الكثافة العظمية بشكل فعلي وفي هذه المرحلة قد تتحرر السموم في العظم (مثل الرصاص).

حولي 30% من الشوارد المندخلة في معادن العظم تكون مرتبطة بصورة غير محكمة ويمكن استبدالها وأسرها بواسطة عوامل مخلبة طبيعية ومن ثم إطراحها، مع نصف عمر حيوي حوالي 15 يوماً، بينما تكون النسبة المتبقية (70%) مرتبطة بصورة محكمة أكثر. ويشير تحرك وإطراح هذا الجزء إلى نصف عمر حيوي يقدر بحوالي 2.5 سنة وأكثر بالاعتماد على نوع العظم (عمليات إعادة تشكيل).

يمكن للعوامل المخلبة (EDTA - الكالسيوم و BAL، الخ) أن تحرك كميات كبيرة من بعض المعادن الثقيلة حيث يزداد إطرانها في البول بشكل كبير.

الادمصاص الغرواني

يتم ادمصاص الجسيمات الغروانية كطبقة (فيلم) على السطح المعدني (100 م^2 لكل غرام) بواسطة قوى فان ديروولز والامتزاز الكيميائي. تُغطى طبقات الغروانيات هذه على السطوح المعدنية بالطبقة التالية من المعادن المتشكلة، حيث تظمر السموم أكثر في بنية العظم. ويعتمد معدل الحركة والإطراح على عمليات إعادة النمذجة.

التراكم في الشعر والأظافر

يحتوي الشعر والأظافر على الكيراتين، مع مجموعات سلفهيدريل قادرة على مخلبة الكاتيونات المعدنية مثل الزئبق والرصاص.

توزيع السموم داخل الخلية

لقد أصبح توزيع السموم حديثاً وبخاصة بعض المعادن الثقيلة ضمن خلايا النسج والأعضاء ذا أهمية. مع تقنيات النبذ فائقة السرعة يمكن فصل أجزاء متنوعة من الخلية لتحديد محتواها من الشوارد المعدنية والسموم الأخرى.

لقد أظهرت الدراسات الحيوانية أن بعض الشوارد المعدنية بعد النفاذ إلى الخلية ترتبط ببروتين نوعي هو التيونين المعدني. هذا البروتين ذو الوزن الجزيئي المنخفض موجود في خلايا الكبد، والكلى والأعضاء والنسج الأخرى. ويمكن لمجموعات السلفهيدريل فيه أن ترتبط ست شوارد لكل جزيء. وإن زيادة وجود الشوارد المعدنية تحت الاصطناع الحيوي لهذا البروتين. وتعد شوارد الكادميوم العامل الحاث الأكثر فعالية. ويفيد التيونين المعدني في استتباب الشوارد الحيوية للنحاس والزنك. يمكن للتيونين المعدني أن يرتبط بالزنك والنحاس والكادميوم والزئبق والبزموت والذهب والكوبالت والكاتيونات الأخرى.

التحول الحيوي للسموم والتخلص منها

خلال احتجازها في خلايا النسيج والأعضاء المتنوعة، تكون السموم عرضة لأنزيمات يمكن أن تحولها حيويًا (تستقلبها) مولدة مستقلبات. هناك العديد من الطرق الخاصة بالتخلص من السموم و/أو المستقلبات: عن طريق هواء الزفير عبر الرئتين، وعن طريق البول عبر الكلى، وعن طريق الصفراء عبر GIT، وعن طريق العرق عبر الجلد، وعن طريق الغدد اللعابية عبر مخاطية الفم، وعن طريق الحليب عبر غدد الثدي، وعن طريق الشعر والأظافر عبر النمو الطبيعي والانعقاب الخلوي.

ويعتمد التخلص من سم ممتص على طريق الدخول. ففي الرئتين تبدأ عملية الامتصاص/الالتقاط مباشرة ويتم التخلص من السموم جزئيًا عبر هواء الزفير. ويكون التخلص من السموم الممتصة عبر طرق دخول أخرى مطولاً، ويبدأ بعد النقل عبر الدم، ويتم إنهاؤه بشكل كامل بعد عمليات التوزيع والتحول الحيوي. خلال الامتصاص يحدث توازن بين تراكيز السم في الدم وتراكيزه في النسيج والأعضاء. ويخفض الإطراح من التراكيز الدموية للسم، وقد يحدث تحرك السم من النسيج إلى الدم.

يمكن للعديد من العوامل أن تؤثر على معدل التخلص من السموم ومستقلباتها من الجسم:

• الخصائص الفيزيائية - الكيميائية للسموم وبخاصة معامل توزيع نرنست (P)، وثابت التفكك (PKa)، والبنية الجزيئية والشكل والوزن.

• مستوى التعرض وزمن الإطراح التالي للتعرض.

• التوزيع في حجرات الجسم، والذي يختلف في معدل التبادل مع الدم والتروية الدموية.

• معدل التحول الحيوي للسموم المحبة للشحوم إلى مستقلبات أكثر حياً للماء.

• الحالة الصحية العامة للعضوية وبخاصة أعضاء الإطراح (الرئتان، الكلى، الطريق المعدي المعوي، الجلد، الخ).

• وجود سموم أخرى يمكن أن تتداخل مع الإطراح.

ونحن نميز هنا بين مجموعتين من الحجرات:

(1) نظام سريع التبادل - في هذه الحجرات يكون التركيز النسيجي للسم مماثلاً للتركيز في الدم.

(2) نظام بطيء التبادل حيث يكون التركيز النسيجي للسم أعلى من الدم نتيجة الارتباط والتراكم .

يمكن لكل من النسيج الشحمي والهيكل العظمي والكلى أن يحتفظ ببعض السموم مثل الزرنيخ والزنك.

يمكن للسم أن يطرح بواسطة طريقي إخراج أو أكثر، إلا أن السائد عادة طريق واحد.

ويطور العلماء نماذج رياضية لتوصيف إخراج سم خاص. وتستند هذه النماذج إلى الحركة من إحدى مجموعتي الحجرات المذكورتين أعلاه أو كليهما (نظم التبادل)، والتبادل الحيوي وغيره.

الاطراح عن طريق هواء الزفير عبر الرئتين

إن الاطراح عبر الرئتين (الالتفاظ) نموذجي للسموم ذات قابلية التطاير العالية (مثل المحلات العضوية). ويجري إخراج الغازات والأبخرة ذات الانحلالية المنخفضة في الدم بسرعة عبر هذا الطريق، في حين يتم إخراج السموم ذات الانحلالية العالية في الدم بطرق أخرى.

يجري إخراج المحلات العضوية الممتصة عبر GIT أو الجلد جزئياً عبر هواء الزفير في كل مرور للدم عبر الرئتين، إن كان لديها ضغط تبخر كاف. وإن اختبار تحليل النفس المستخدم من أجل السائقين الذين يشتهه بتناولهم الكحول، يستند إلى هذه الحقيقة. إن تركيز CO في هواء الزفير في توازن مع محتوى الدم من CO المرتبط مع الهيموغلوبين CO-Hb. كما يظهر الغاز النشط إشعاعياً (الرادون) في هواء الزفير نتيجة انحلال الراديوم المتراكم في الهيكل العظمي.

ويعبر عن إخراج السم عبر هواء الزفير بالعلاقة مع الفترة الزمنية التالية للتعرض عادة بالمنحنى ثلاثي الطور. يمثل الطور الأول إخراج السم من الدم، مبدئاً عمراً نصفياً قصيراً. ويمثل الطور الثاني الأبطأ الإخراج نتيجة تبادل الدم مع النسيج والأعضاء (نظام تبادل سريع). وينجم الطور الثالث البطيء جداً عن

تبادل الدم مع النسيج الشحمي والهيكلي العظمي، عندما لا يتم تراكم السم في مثل هذه الحجرات سيكون المنحني ذا طورين. وفي بعض الحالات قد يكون من الممكن وجود منحني بأربعة أطوار.

يتم اللجوء في بعض الأحيان إلى تحديد الغازات والأبخرة في هواء الزفير في الفترة التالية للتعرض من أجل تقييم التعرضات لدى العمال.

الإطراح الكلوي

الكلية عضو متخصص في إطراح سموم ومستقلبات عديدة منحلّة بالماء، بما يحافظ على استتباب العضوية. تملك كل كلية حوالي مليون من الكليونات (النفرونات أو الوحدات الكلوية) القادرة على إنجاز الإطراح. يمثل الإطراح الكلوي حدثاً معقداً جداً يشمل ثلاث آليات مختلفة:

• الترشيح الكبيبي عبر محفظة بومان.

• النقل الفاعل في النبيب القريب.

• النقل المنفعل في النبيب البعيد.

ويعتمد إطراح السم عبر الكلى إلى البول على كل من معامل توزع نرنست وثابت التفكك ودرجة حموضة البول، والحجم الجزيئي والشكل ومعدل الاستقلاب إلى مستقلبات أكثر حياً للماء إضافة إلى الحالة الصحية للكلى.

يمكن أن يعبر عن حركيات الإطراح الكلوي للسم أو مستقبله بمنحني إطراح ثنائي أو ثلاثي أو رباعي الطور، وذلك بالاعتماد على توزع السم الخاص في مجرات الجسم المتنوعة التي تختلف في معدل التبادل مع الدم.

اللعاب

يمكن لبعض الأدوية والشوارد المعدنية أن تطرح عبر مخاطية الفم عن طريق اللعاب - مثل الرصاص («خط الرصاص») والزرنيخ والزنك إضافة إلى البروميديات واليوديدات والكحول الإيثيلي والقلويات وغيرها. يتم ابتلاع السموم بعد ذلك لتصل إلى الطريق المعدي المعوي حيث يمكن إعادة امتصاصها أو إطراحها عن طريق البراز.

العرق

يمكن طرح العديد من المركبات غير المتحللة بالكهرباء جزئياً عبر الجلد عن طريق العرق: الكحول الإيثيلي، الأسيتون، الفينولات، دي سولفيد الكربون، والهيدروكربونات الكلورية.

الحليب

يجري طرح العديد من المعادن والمحلات العضوية وبعض المبيدات الكلورية العضوية (DDT) عبر غدة الثدي في حليب الأم. ويمكن لهذا الطريق أن يشكل خطورة على الأطفال الرضع.

الشعر

يمكن اللجوء إلى تحليل الشعر كمؤشر على استتباب بعض المواد الفيزيولوجية. كما يمكن تقييم التعرض لبعض السموم أيضاً وبخاصة المعادن الثقيلة عبر هذا النوع من المعايرة الحيوية.

يمكن زيادة إطراح السموم من الجسم عبر ما يلي :

• النقل (الإزفاء) الميكانيكي عبر الغسيل المعدي أو التروية الدموية أو الديليزة.

• خلق ظروف فيزيولوجية تحرك السموم عبر الحمية، تغيير التوازن الهرموني، تحسين الوظيفة الكلوية عبر تطبيق المدرات.

• إعطاء عوامل معقّدة (سترات، أوكسالات، سالييلات، فوسفات) أو عوامل مخلّبة (EDTA الكالسيوم، BAL، ATA، DMSA، البنسيلامين). ويوصى بهذه الطريقة فقط لدى أشخاص خاضعين لمراقبة طبية صارمة. ويستخدم تطبيق العوامل المخلّبة غالباً من أجل إطراح المعادن الثقيلة من جسم العمال المعرضين وذلك في سياق معالجتهم الطبية. كما تستخدم هذه الطريقة أيضاً من أجل تقييم حمولة الجسم الكلية ومستوى تعرض سابق.

محددات التعرض

يتم اللجوء إلى تحديد السموم والمستقبلات في الدم وهواء الزفير والبول والعرق والبراز والشعر بشكل متزايد لتقييم تعرض الإنسان (اختبارات التعرض)

و/أو تقييم درجة إزالة السمية. لذلك فقد تم حديثاً وضع حدود التعرض الحيوية (قيم MAC الحيوية، مؤشرات التعرض الحيوية BEI -). تظهر هذه المعايير الحيوية «التعرض الداخلي» للعضوية، أي التعرض الإجمالي للجسم في كل من بيئات العمل والبيئات الحية عبر كل طرق الدخول (انظر «طرق الاختبار السمية : العلامات الحيوية» TOX12 AE).

التأثيرات المشتركة الناجمة عن التعرض للمركب

يكون الناس في بيئة العمل و/أو البيئة الحية معرضين عادة إلى عوامل فيزيائية وكيميائية متنوعة في وقت واحد أو على التوالي. ومن الضروري أيضاً أن نأخذ في الاعتبار أن بعض الأشخاص يتعاطون الأدوية أو الدخان أو يستهلكون الكحول والطعام الحاوي على مضافات وغيرها. وهذا يعني حدوث التعرض للمركب بالمتعاد. يمكن للعوامل الفيزيائية والكيميائية أن تتداخل في كل خطوة من عمليات الحرائك السمية أو الديناميكيات السمية، لتولد ثلاثة تأثيرات محتملة:

- 1- مستقلة. حيث يولد كل عامل تأثيراً مختلفاً نتيجة آلية تأثير مختلفة.
 - 2- متضافرة. حيث يكون التأثير المشترك أكبر من تأثير كل عامل بمفرده. ونميز هنا بين نوعين: (a) جمعي، حيث يكون التأثير المشترك معادلاً لمجموع التأثيرات المتولدة عن كل عامل بشكل منفصل. و(b) مفاعل، حيث يكون التأثير المشترك أكبر من الجمعي.
 - 3- تضادية. حيث يكون التأثير المشترك أقل من التأثير الجمعي.
- إلا أن الدراسات على التأثيرات المشتركة نادرة، حيث يكون هذا النوع من الدراسات معقداً جداً نتيجة اشتراك عوامل متنوعة.
- ويمكن أن نستنتج أنه عندما تكون عضوية الإنسان معرضة إلى اثنين أو أكثر من السموم في وقت واحد أو على التتابع، يكون من الضروري أن نأخذ بالاعتبار احتمالية ظهور بعض التأثيرات المشتركة التي يمكن أن تزيد أو تنقص من معدل عمليات الحرائك السمية.

– العضو الهدف والتأثيرات الحرجة

ماريك جاكوبوسكي

Marek Jakubowski

إن الهدف ذا الأولوية لعلم السموم المهني والبيئي هو تحسين الوقاية أو الحد فعلياً من التأثيرات الصحية للتعرض لعوامل خطرة في البيئات العامة والمهنية. ولتحقيق هذا الهدف تم وضع نظم لتقييم الخطر الكمي بالعلاقة مع التعرض المفترض (انظر المقطع «علم السموم التنظيمي» TOX00 AE).

إن تأثيرات مادة كيميائية على أجهزة وأعضاء خاصة ترتبط بحجم التعرض ونوعه حاداً كان أو مزمنياً، وبالنظر لاختلاف التأثيرات السمية حتى ضمن جهاز واحد أو عضو واحد، فقد جرى اقتراح فلسفة متسقة تتعلق بالعضو الحرج والتأثير الحرج، بهدف تقييم الخطر ووضع حدود التراكم الموصى بها والمستندة إلى الصحة للمواد السامة في أوساط بيئية مختلفة.

من وجهة نظر الطب الوقائي، من الهام جداً تحديد التأثيرات العكسية الباكرا، استناداً إلى الفرضية العامة التي تقول: إن منع التأثيرات الباكرا أو الحد منها قد يمنع حدوث التأثيرات الصحية الأكثر حدة.

وقد تم تطبيق مثل هذا الإجراء على المعادن الثقيلة. رغم أن المعادن الثقيلة مثل الرصاص والكاديوم والزنك، تنتمي إلى مجموعة نوعية من المواد السامة، حيث يعتمد فيها التأثير المزمن للفعالية على تراكمها في الأعضاء، فقد نشرت التعاريف الواردة أدناه من قبل مجموعة عمل حول سمية المعادن (1976 Nordberg).

لقد تم تبني التعريف الخاص بالعضو الحرج والمقترح من قبل مجموعة العمل حول سمية المعادن مع تعديل طفيف: تم استبدال كلمة معدن بتعبير **مادة محتملة السمية** (1993 Duffus).

وإن اعتبار العضو أو الجهاز حرجاً لا يعتمد على الحركات السمية للعامل الخطر فقط، وإنما على طريق الامتصاص والمجموعة المعرضة أيضاً.

• التركيز الحرج من أجل خلية: وهو التركيز الذي تحدث عنده تغيرات وظيفية عكسية قابلة أو غير قابلة للعكس في الخلية.

• تركيز العضو الحرج: وهو وسطي التركيز في العضو عند زمن يصل فيه نوع الخلايا الأكثر حساسية في العضو إلى التركيز الحرج.

• العضو الحرج: وهو ذلك العضو الخاص الذي يصل أولاً إلى التركيز الحرج للمعدن تحت ظروف تعرض محددة ومن أجل مجموعة مفترضة من الأفراد.

• التأثير الحرج: نقطة محددة في العلاقة بين الجرعة والتأثير لدى الشخص، أي النقطة التي يحدث عندها تأثير عكسي في الوظيفة الخلوية للعضو الحرج. عند مستوى التعرض الأخفض من ذلك الذي يعطي التركيز الحرج لمعدن في العضو الحرج، قد تحدث بعض التأثيرات التي لا تضعف الوظيفة الخلوية بذاتها، كما أنها قابلة للكشف عبر الاختبارات الكيميائية الحيوية وغيرها، وتعرف مثل هذه التأثيرات بالتأثيرات تحت الحرجة.

إن المعنى الحيوي للتأثير تحت الحرج غير معروف في بعض الأحيان، فقد يرمز إلى علامة التعرض الحيوية، أو مؤشر التكيف، أو نذير التأثير الحرج. (انظر «طرق اختبار السمية: العلامات الحيوية TOX 12 AE»). يمكن للاحتمال الأخير أن يكون هاماً بشكل خاص من وجهة نظر الأنشطة الوقائية.

ويعرض الجدول TOX 01 TE 1.33 أمثلة عن الأعضاء والتأثيرات الحرجة من أجل مواد كيميائية مختلفة. لدى التعرض البيئي المزمن للكادميوم حيث يكون طريق الامتصاص ذا أهمية ثانوية (تتراوح تراكيز الكادميوم الهوائية من 10 إلى 20 ميكروغرام/م³ في المناطق المدنية، ومن 1 إلى 2 ميكروغرام/م³ في المناطق الريفية)، يكون العضو الحرج هو الكلية. في المنشأة المهنية التي تصل فيها قيم حدود العتبة إلى 50 ميكروغرام/م³ ويشكل الاستنشاق الطريق الرئيس للتعرض، ويعتبر اثنان من الأعضاء هما الرئة والكلى كأعضاء حرجة.

الجدول 1.33. أمثلة عن الأعضاء الحرجة والتأثيرات الحرجة

المادة	المعضو الحرج في التعرض الزمن	التأثير الحرج
الكادميوم	الرئتان	لا عتبي : سرطان الرئة (واحدة خطورة 4.6×10^{-3})
الرصاص	الكلى	زيادة إخراج البروتينات الجزيئية المنخفضة (β_2 -M, RBP) في البول
	الرئتان	نفاخ ، وتغيرات وظيفية خفيفة.
الزئبق (عنصري)	الجهاز المناعي	زيادة إخراج حمض ديلتا - أمينوليفولينيك في البول (ALA-U)، زيادة تركيز البروتوبورفيرين
	الجهاز المناعي للم	الحر للخلايا الحمراء في الخلايا الحمراء . بطء سرعات النقل للألياف العصبية الأبطأ .
الزئبق	الجهاز العصبي المركزي	انخفاض في IQ والتأثيرات الأخرى الدائمة ، ارتعاش زبقي (اصابع، شفتان، جفون العين
	الكلى	بيلة بروتينية
المنغنيز	الجهاز العصبي المركزي	اعتلال الوطائف التنفسية الحركية
	الجهاز العصبي المركزي	اعتراض تنفسية
التولوين	الأطفال	اعتلال الوطائف التنفسية الحركية
	الجهاز العصبي المركزي	اعتلال الوطائف التنفسية الحركية
فينيل كلوريد	الأغشية المخاطية	تخريش
	الكبد	سرطان (انجيوساركوما واحدة خطورة 1×10^{-6}).
إيثيل أسيتات	الغشاء المخاطي	تخريش

بالنسبة للرصاص، فإن الأعضاء الحرجة لدى البالغين هي الجهاز المشكل للدم والجهاز العصبي المحيطي، حيث تظهر التأثيرات الحرجة (مثل ارتفاع تركيز البروتوبورفيرين الحري في الكرية الحمراء (FEP)، أو تزايد إطراح دلتا أمينوليفولينيك أسيد في البول، أو ضعف ناقلية الأعصاب المحيطية) عندما يصل مستوى الرصاص في الدم (مؤشر لامتصاص الرصاص في الجهاز) إلى 200-300 ميكروغرام/لتر. والعضو الحرج لدى الأطفال الصغار هو الجهاز العصبي المركزي، وقد وجد أن أعراض الاعتلال الوظيفي المكتشفة مع استخدام بطارية الاختبار النفسي تظهر لدى المجموعات المفحوصة حتى عند التراكيز الواقعة عند حوالي 100 ميكروغرام/لتر من الرصاص في الدم.

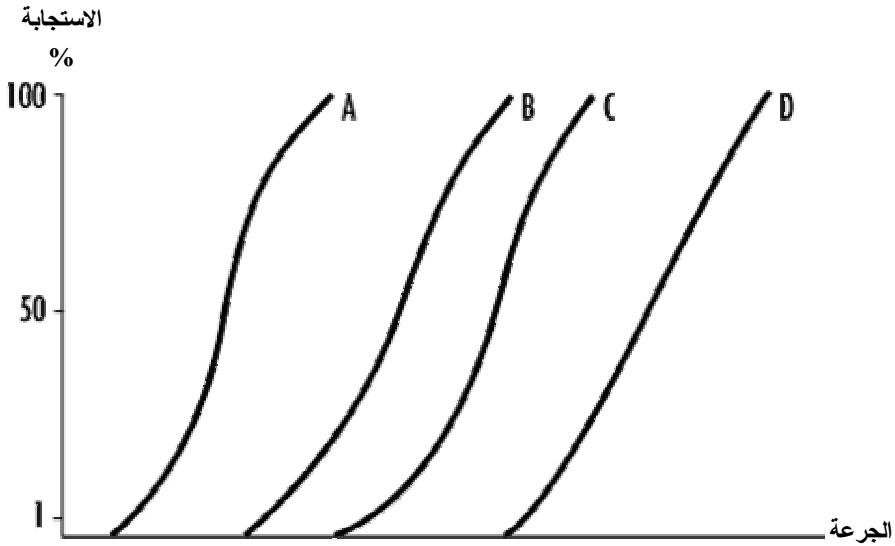
لقد جرت صياغة عدد من التعاريف الأخرى والتي قد تعكس معنى هذا المفهوم بصورة أفضل. وفقاً لمنظمة الصحة العالمية (1989)، فقد عرف التأثير الحرج بأنه «التأثير العكسي الأول الذي يظهر لدى الوصول إلى الجرعة أو التركيز العتبي (الحرج) في العضو الحرج. وتعتبر التأثيرات العكسية، مثل السرطان، والتي لا تملك تركيزاً عتبياً محدداً، تأثيرات حرجة في الغالب. وإن اتخاذ القرار حول ما إذا كان التأثير حرجاً هو مسألة محاكمة عقلية تحتاج إلى خبير. في إرشادات البرنامج الدولي حول السلامة الكيميائية (IPCS) والخاصة بوضع وتطوير وثائق معايير الصحة البيئية، يُوصف التأثير الحرج بأنه «التأثير العكسي الذي يعتبر الأكثر ملاءمة لتحديد المدخول القابل للتحمل». وقد تمت صياغة التعريف الأخير بشكل مباشر بهدف تقييم حدود التعرض المستندة إلى الصحة في البيئة العامة، وفي هذا السياق فإن المسألة الأكثر أهمية على ما يبدو هي تحديد التأثير الذي يمكن اعتباره تأثيراً عكسياً. وابتاع الاصطلاح الحالي، فإن التأثير العكسي هو «التغير في الشكل أو الفيزيولوجيا أو النمو أو التطور أو مدة حياة العضوية والذي يؤدي إلى ضعف في القدرة على معاوضة الإجهاد الإضافي أو تزايد الحساسية تجاه التأثيرات المؤذية للتأثيرات البيئية الأخرى. ويتطلب اتخاذ القرار حول ما إذا كان التأثير عكسياً أم لا محاكمة خبير».

ويعرض الشكل 1.33 TOX 01 FE المنحنيات الافتراضية للجرعة - استجابة من أجل تأثيرات مختلفة. في حالة التعرض للرصاص، يمكن لـ A أن يمثل تأثيراً تحت حرجاً (تثبيط ALA - ديهيدراتاز في الكرية الحمراء)، ويمثل B التأثير

الحرّج (زيادة في بروتوبورفيرين الزنك في الكرية الحمراء أو زيادة في إطراح دلتا أمينوليفولينيك أسيد) ويمثل C التأثير السريري (فقر الدم) و D التأثير القاتل (الموت).

من أجل التعرض للرصاص، هناك دليل قوي يوضح كيف أن التأثيرات الخاصة للتعرض تعتمد على تركيز الرصاص في الدم (المتعم العملي للجرعة) سواء في شكل العلاقة جرعة - استجابة، أو بالعلاقة مع المتغيرات المختلفة (الجنس، العمر، الخ). إن تحديد التأثيرات الحرجة والعلاقة جرعة - استجابة لمثل هذه التأثيرات لدى البشر يتيح التنبؤ بتواتر تأثير مفترض من أجل جرعة مفترضة أو متمامها (التركيز في المادة الحيوية) لدى مجموعة محددة.

الشكل 1.33. منحنيات الجرعة - الاستجابة الافتراضية من أجل تأثيرات متنوعة



يمكن للتأثيرات الحرجة أن تكون بنوعين: تلك التي تملك عتبة، وتلك التي قد تملك خطورة عند أي سوية تعرض (بدون عتبة، المسرطنات السامة للجينات والمطفرات الجرثومية). يجب استخدام المعطيات البشرية الملائمة متى أمكن ذلك كأساس لتقييم الخطر. وبهدف تحديد التأثيرات العتبية لعامة الأفراد، يجب وضع الافتراضات المتعلقة بمستوى التعرض (المدخول القابل للتحمل، علامات التعرض

الحيوية بحيث يتوافق تواتر التأثير الحرج لدى المجموعة المعرضة لعامل خطر مفترض مع تواتر هذا التأثير لدى المجموعة العامة. في التعرض للرصاص فإن تركيز الرصاص الأقصى الموصى به في الدم من أجل عامة الأفراد (200 ميكروغرام/لتر، بمتوسط أدنى من 100 ميكروغرام/لتر) (WHO 1987) هو أدنى عملياً من قيمة العتبة للتأثير الحرج المفترض - المستوى المرتفع للبروتوبورفيرين الحر في الكرية الحمراء، رغم أنه ليس أدنى من المستوى المترافق مع التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي لدى الأطفال أو ضغط الدم لدى البالغين، بشكل عام، عندما تكون المعطيات الناتجة عن الدراسات على الإنسان المجراة بشكل جيد والتي لا تحدد مستوى تأثير عكسي ملاحظ، هي الأساس لتقييم السلامة، عندها يعتبر عامل الشك 10 ملائماً. في حالة التعرض المهني قد تنطبق التأثيرات الحرجة على جزء محدد من الأفراد (10% مثلاً). وفقاً لذلك، وفي التعرض المهني للرصاص، فقد تم تبني التركيز الموصى به للرصاص في الدم والمستند إلى الصحة ليكون بحدود 400 مغ/ل لدى الرجال، حيث أن مستوى الاستجابة 10% من أجل 5 مغ/ل أمينوليفولينيك أسيد في البول، حدث عند تراكيز للرصاص في الدم بحدود 300 إلى 400 مغ/ل. من أجل التعرض المهني للكاديوم (بافتراض أن زيادة الإطراح البولي للبروتينات ذات الوزن المنخفض هي التأثير الحرج)، فقد اعتبر المستوى 200 جزء في المليون من الكاديوم في القشرة الكلوية قيمة مقبولة، وبالنسبة لهذا التأثير فقد لوحظ لدى 10% من الأفراد المعرضين. هذا ويجري النظر بتخفيض كلتا القيمتين في الوقت الحالي (أي 1996) في العديد من الدول.

لا يوجد تصور واضح حول الطريقة الملائمة لتقييم خطر الكيماويات التي لا يملك التأثير الحرج لها عتبة، مثل المسرطنات السامة للجينات، وقد تم تبني عدد من المقاربات التي تستند بشكل كبير إلى وصف العلاقة جرعة - استجابة من أجل تقييم مثل هذه التأثيرات. وبسبب نقص القبول الاجتماعي - السياسي للخطر الصحي الناتج عن المسرطنات في وثائق مثل الإرشادات الأوروبية الخاصة بجودة الهواء (WHO 1987)، فإنه يجري فقط تقديم قيم مثل وحدة الخطر مدة الحياة (أي الخطر المترافق مع التعرض مدى الحياة إلى 1 ميكروغرام/م³ من العامل الخطر) من أجل التأثيرات عديمة العتبة (انظر «علم السموم التنظيمي» (TOX 00 AE).

حالياً، فإن الخطوة الأساسية في تنفيذ أنشطة خاصة بتقييم الخطر هي تحديد العضو الحرج والتأثيرات الحرجة. وتعكس التعاريف الخاصة بكل من التأثير الحرج والعكسي مسؤولية اتخاذ القرار حول التأثيرات التي يجب اعتبارها حرجة ضمن عضو أو جهاز مفترض، وهذا مرتبط بشكل مباشر بالتحديد اللاحق للتقييم الموصى بها من أجل مادة كيميائية مفترضة في البيئة العامة - على سبيل المثال، الإرشادات الأوروبية الخاصة بجودة الهواء (WHO 1987) أو الحدود المستندة إلى الصحة في التعرض المهني (WHO 1980). إن تحديد التأثير الحرج ضمن حدود مجال التأثيرات تحت الحرجة قد يؤدي إلى حالة يمكن أن تكون فيها الحدود الموصى بها لتراكيز المواد الكيميائية السامة في البيئة العامة أو المهنية غير ممكنة التحقيق عملياً. إن اعتبار تأثير ما قد يتداخل مع التأثيرات السريرية الباكرة كتأثير حرج، يمكن أن يؤدي إلى تبني قيم قد تحدث عندها تأثيرات عكسية لدى جزء من الأفراد. ويبقى اتخاذ القرار حول اعتبارات تأثير مفترض حرجاً أم لا مسؤولية مجموعات ذات خبرة واختصاص في مجال السميات وتقييم الخطر.

— تأثيرات العمر والجنس والعوامل الأخرى

سبومينكا تيليسمان

Spomenka Telisman

توجد غالباً اختلافات كبيرة بين البشر في شدة الاستجابة للمواد الكيميائية السامة، واختلافات في قابلية تأثر الشخص (حساسيته) خلال فترة حياته. وهذا يمكن أن يعزى إلى عوامل متنوعة يمكن أن تؤثر على معدل الامتصاص، التوزيع في الجسم، التحول الحيوي و/أو معدل الإطراح لمادة كيميائية معينة. بعيداً عن العوامل الوراثية المعروفة والتي ظهر بوضوح ارتباطها مع الحساسية المتزايدة للسمية الكيميائية لدى البشر «انظر العوامل المحددة الوراثية للاستجابة السمية (TOX06 AE)» فإن العوامل الأخرى تتضمن: الخصائص البيئية المرتبطة بالعمر والجنس، حالات المرض السابقة أو نقص وظيفة الأعضاء (غير وراثية، مثلاً مكتسبة)، العادات الغذائية، التدخين، تناول الكحول، تعاطي العلاجات، التعرض المرافق للتوكسينات الحيوية (العضويات الدقيقة المتنوعة) والعوامل الفيزيائية (إشعاع، رطوبة، درجات حرارة شديدة الارتفاع أو الانخفاض، أو ضغوط خاصة فيما يتعلق بالضغط الجزئي للغاز) بالإضافة إلى حالات الإجهاد النفسي والتعب الفيزيائي، التعرض المهني و/أو البيئي لمادة كيميائية معينة والتعرض لمواد كيميائية أخرى ليست سامة بالضرورة (المعادن الأساسية). إن المساهمة الممكنة للعوامل المذكورة أعلاه سواء في زيادة أو خفض قابلية التأثر بالتأثيرات الصحية العكسية، بالإضافة إلى آليات تأثيرها نوعية لكل مادة كيميائية. لذلك فإن العوامل الأكثر شيوعاً فقط والآليات الأساسية وبعض الأمثلة الخاصة سنقدمها هنا. بينما يمكن الحصول على المعلومات النوعية المتعلقة بكل مادة في مكان آخر من هذه الموسوعة.

وفقاً للمرحلة التي تؤثر فيها هذه العوامل (امتصاص، توزيع، تحول حيوي أو إطراح المادة الكيميائية)، يمكن تصنيف الآليات بشكل مبدئي وفقاً لاثنتين من نواتج التفاعل الأساسية:

(1) التغير في كمية المادة الكيميائية في العضو الهدف أي عند موقع التأثير في العضوية (تفاعلات الحركية السمية).

(2) التغير في شدة الاستجابة النوعية لكمية المادة الكيميائية في العضو الهدف (تفاعلات الفاعلية السمية).

تتمثل الآليات الأكثر شيوعاً لكل نوع من التفاعلات في التنافس مع مواد كيميائية أخرى على الارتباط مع نفس المركبات المتضمنة في نقلها في العضوية (مثل بروتينات مصلية نوعية)، و/أو على نفس طريق التحول الحيوي (أنزيمات نوعية مثلاً) مؤدية إلى تغير في السرعة أو التعاقب بين التفاعل البدئي والتأثير الصحي العكسي النهائي. ويمكن للتفاعلات الحركية السمية والفاعلية السمية أن تؤثر على الحساسية الشخصية لمادة كيميائية ما. هذا وإن تأثير عوامل مصاحبة مختلفة يمكن أن يؤدي إلى:

(أ) تأثيرات مضافة - شدة التأثير المشترك مساوية لمجموع التأثيرات الناتجة من كل عامل بشكل منفصل.

(ب) تأثيرات تعاونية - شدة التأثير المشترك أكبر من مجموع التأثيرات الناتجة من كل عامل بشكل منفصل.

(ج) تأثيرات مضادة - شدة التأثير المشترك أقل من مجموع التأثيرات المستقلة.

يمكن تقييم كمية مادة كيميائية سامة ما، أو مستقلب خاص عند موقع التأثير في جسم الإنسان بواسطة الرصد الحيوي وذلك عبر اختيار العينة الحيوية الصحيحة وزمن أخذ العينة المثالي مع الأخذ بالحسبان أنصاف العمر الحيوية للمادة في كل من العضو الحرج وفي الحجرة الحيوية المقيسة. وهناك نقص في المعلومات الموثوقة المتعلقة بعوامل ممكنة أخرى قد تؤثر على الحساسية الشخصية لدى البشر، وبالنتيجة، تستند معظم المعرفة المتعلقة بتأثير العوامل المختلفة إلى معطيات حيوانية تجريبية. ولا بد من التأكيد على أنه في بعض الحالات تتواجد فروقات كبيرة بين البشر والحيوانات الثديية الأخرى في شدة الاستجابة للمستوى نفسه و/أو مدة التعرض نفسها للعديد من المواد الكيميائية السامة، على سبيل المثال يبدو البشر أكثر حساسية بشكل كبير للتأثيرات الصحية العكسية للعديد من المعادن السامة من الجرذان (والتي تستخدم بشكل شائع في دراسات الحيوانات التجريبية). يمكن أن يعزى بعض هذه الفروقات إلى اعتماد كل من النقل والتوزيع وطرق التحول الحيوي لمواد كيميائية متنوعة بشكل

كبير على التغيرات في درجة حموضة (PH) النسيج ومكافئ الأكسدة والاختزال في العضوية (كما في أنشطة الأنزيمات المختلفة) وإن جهاز الأكسدة والاختزال للإنسان يختلف بشكل كبير عنه للجرذ.

هذه هي بالذات الحالة المتعلقة بمضادات الأكسدة الهامة مثل فيتامين C والغلوتاتيون والأساسية في الحفاظ على مكافئ الأكسدة والاختزال (الإرجاع) والتي تلعب دوراً وقائياً ضد التأثيرات العكسية للجذور الحرة المشتقة من الأوكسجين أو المواد الحيوية الغريبة والمتورطة في ظروف مرضية متنوعة (Kehrer 1993). لا يمكن للبشر أن يقوموا باصطناع فيتامين C ذاتياً، بخلاف الجرذان، وإن السويات إضافة إلى معدل تحول (انقلاب) غلوتاتيون الخلية الحمراء لدى البشر أخفض بشكل كبير منها لدى الجرذ. ويفتقر البشر أيضاً إلى بعض أنزيمات الوقاية المضادة للأكسدة، مقارنة بالجرذ أو الثدييات الأخرى (مثلاً يعتبر الغلوتاتيون - بيروكسيداز فاعلاً بشكل ضئيل في السائل المنوي للبشر). توضح هذه الأمثلة قابلية التأثر الأكبر بصورة محتملة لدى البشر بالإجهاد المؤكسد (وبخاصة في الخلايا الحساسة، إذ أن هناك حساسية أكبر بشكل واضح للسائل المنوي البشري تجاه التأثيرات السامة مقارنة بالجرذ)، الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى استجابة مختلفة أو حساسية أكبر لتأثير العوامل المختلفة لدى البشر مقارنة بالثدييات الأخرى (Telisman 1995).

تأثير العمر

إن الأطفال الصغار غالباً أكثر قابلية للتأثر بالسمية الكيميائية من البالغين بالنظر لحجوم الاستنشاق ومعدل الامتصاص المعدي المعوي الأكبر نسبياً نتيجة النفوذية الأعلى للظهارة المعوية، وبالنظر للنظم الأنزيمية لإزالة السمية غير الناضجة ومعدل الأطراح الأقل نسبياً للمواد الكيميائية السامة. ويبدو أن الجهاز العصبي المركزي حساساً بشكل خاص في المرحلة المبكرة للتطور فيما يتعلق بالسمية العصبية لمواد كيميائية متنوعة، مثل الرصاص وميتيل الزئبق. من جهة أخرى، قد يكون كبار السن أكثر حساسية بالنظر لتاريخ التعرض الكيميائي (السجل الطويل للتعرض) وتزايد مخزون الجسم لبعض المواد الحيوية الغريبة، أو الوظيفة المعرضة للخطر مسبقاً للأعضاء الهدف و/أو الأنزيمات ذات الصلة

الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض معدل إزالة السمية والإطراح. يمكن لكل من هذه العوامل أن يساهم في إضعاف دفاعات الجسم - انخفاض في القدرة على المعاوضة الأمر الذي يؤدي إلى زيادة التأثر بالتعرض اللاحق لمخاطر أخرى. على سبيل المثال، يمكن لأنزيمات السيتوكروم P450 (المتضمنة في طرق التحول الحيوي لجميع المواد الكيميائية السامة تقريباً) أن تحرض أو تكون ذات فعالية منخفضة نتيجة تأثير العوامل المختلفة على مدى الحياة (متضمنة العادات الغذائية والتدخين والكحول وتعاطي الأدوية العلاجية والتعرض للمواد الحيوية الغريبة في البيئة).

تأثير الجنس

جرى توصيف دور الاختلافات المتعلقة بالجنس في مجال قابلية التأثر بالنسبة لعدد كبير من المواد الكيميائية السامة (حوالي 200 مادة)، وتوجد مثل هذه الاختلافات لدى العديد من أنواع الثدييات. وإن الذكور على ما يبدو أكثر تأثراً بشكل عام بالسموم البولية والنساء أكثر تأثراً بالسموم الكبدية. وجرى ربط أسباب الاستجابة المختلفة بين الذكور والإناث بالاختلافات في عدد من العمليات الفيزيولوجية (النساء مثلاً قدرات على الإطراح الإضافية لبعض المواد الكيميائية السامة عبر فقد الدم الحيضي، حليب الصدر و/أو الانتقال إلى الجنين، إلا أنهم يعانون إجهاداً إضافياً خلال الحمل والولادة والإرضاع)، أو الأنشطة الأنزيمية أو آليات الإصلاح الجينية، أو العوامل الهرمونية، أو وجود مخازن شحوم أكبر نسبياً لدى النساء، الأمر الذي يؤدي إلى تراكم أكبر لبعض المواد الكيميائية السامة المحبة للشحوم مثل المحلات العضوية وبعض الأدوية العلاجية.

تأثير العادات الغذائية

للعادات الغذائية تأثير هام على قابلية التأثر بالسمية الكيميائية، وهذا ناجم في الغالب عن أهمية التغذية الملائمة في تفعيل دور نظام الدفاع الكيميائي للجسم في حفظ الصحة. إن المدخول الملائم للمعادن الأساسية (بما في ذلك أشباه المعادن) والبروتينات، وبخاصة الحموض الأمينية الحاوية على الكبريت، ضروري من أجل الاصطناع الحيوي للأنزيمات المتنوعة التي تزيل السمية، وتوفير الغليسين والغلوتاتيون من أجل تفاعلات الاقتران مع المركبات الداخلية والخارجية. إن

الليبيدات وبخاصة الفوسفوليبيدات ومانحات مجموعة الميتيل ضرورية من أجل اصطناع الأغشية الحيوية، يملك كل من السيلينيوم (شبه معدن رئيسي) والغلوتاتيون والفيتامينات مثل الفيتامين C (منحل بالماء) والفيتامين E والفيتامين A (منحلة بالدهون)، دوراً هاماً كمضادات أكسدة (أي في السيطرة على فوق أكسدة الشحوم وحفظ سلامة الأغشية الخلوية) وكاسحات للجذور الحرة من أجل الحماية ضد المواد الكيميائية السامة.

إضافة إلى ذلك، فإن المكونات الغذائية المتنوعة (البروتين والمحتوى الليفي، المعادن، مركبات الفوسفات، حمض السيتريك، ... الخ) إضافة إلى كمية الطعام المستهلك يمكن أن تؤثر بشكل كبير على معدل الامتصاص المعدي المعوي للعديد من المواد الكيميائية السامة (مثلاً يقدر متوسط معدل الامتصاص لأملاح الرصاص المنحلة المتناولة مع الوجبات بحوالي 8% تقريباً، مقابل حوالي 60% لدى الأشخاص الصائمين). إلا أنه يمكن للحمية نفسها أن تشكل مصدراً إضافياً لتعرض شخصي لمواد كيميائية سامة متنوعة (مثلاً المدخول اليومي المتزايد بشكل كبير لكل من الزرنيخ والزرنيق والكاديوم و/أو الرصاص وتراكم هذه العناصر لدى الأشخاص الذين يستهلكون الأطعمة البحرية الملوثة).

تأثير التدخين

يمكن لعادة التدخين أن تؤثر على قابلية التأثر الشخصية بالعديد من المواد الكيميائية السامة بالنظر لتنوع التفاعلات الممكنة التي تشمل عدداً كبيراً من المركبات الموجودة في دخان السجائر (وبخاصة الهيدروكربونات العطرية عديدة الحلقات، أول أكسيد الكربون، البنزن، النيكوتين، الأكرولين، بعض المبيدات، الكاديوم، وبدرجة أقل، الرصاص والمعادن السامة الأخرى، ... الخ) والتي يكون بعضها قادراً على التراكم في جسم الإنسان على مدى الحياة، بما في ذلك الحياة قبل الولادة (مثل الرصاص والكاديوم). تحدث التفاعلات بشكل رئيسي لأن المواد الكيميائية السامة المتنوعة تتنافس على مواقع الارتباط نفسها من أجل النقل والتوزيع في العضوية و/أو من أجل طرق التحول الحيوي نفسها التي تشمل أنزيمات خاصة. على سبيل المثال، يمكن لمكونات مختلفة لدخان السجائر أن تحت أنزيمات السيتوكروم P450 في حين يمكن لأخرى أن تثبط هذه الفعالية، الأمر

الذي يؤثر على طرق التحول الحيوي العامة للعديد من الكيماويات السامة الأخرى، مثل المحلات العضوية وبعض الأدوية العلاجية. ويمكن لتدخين السجائر الثقيل على مدى فترة زمنية طويلة أن يخفض بشكل كبير الآليات الدفاعية للجسم عبر خفض قدرة المعاوضة اللازمة لمواجهة التأثير العكسي للعوامل الأخرى المتعلقة بنمط الحياة.

تأثير الكحول

يمكن لاستهلاك الكحول (الإيتانول) أن يؤثر على قابلية التأثر بالعديد من المواد الكيميائية السامة بطرق مختلفة. إذ يمكن أن يؤثر على معدل الامتصاص وتوزع مواد كيميائية محددة في الجسم - على سبيل المثال، يزيد معدل الامتصاص المعدي المعوي للخصااص، أو يخفض معدل الامتصاص الرئوي لأبخرة الزئبق عبر تثبيط الأكسدة الضرورية لحفظ أبخرة الزئبق المستنشقة. يمكن للإيتانول أيضاً أن يؤثر على قابلية التأثر بمواد كيميائية متنوعة عبر تغيرات قصيرة الأمد في درجة حموضة (PH) النسيج، ويزيد في قدرة الأكسدة والإرجاع الناتجة عن استقلاب الإيتانول، إذ أن كلاً من أكسدة الإيتانول إلى أسيت أدهيد وأكسدة الأسيت أدهيد إلى أسيتات يولد مكافئاً للنيكوتين أميد أدينين دي نيكليوتيد المرجع (NADH) والهيدروجين (H^+). وبالنظر لأن نزوع كل من أشباه المعادن والمعادن الأساسية السامة للارتباط بمركبات ونسج متنوعة يتأثر بدرجة الحموضة والتغيرات في قدرة الأكسدة والإرجاع (Telisman, 1995)، فإنه حتى المدخول المعتدل للإيتانول قد يؤدي إلى سلسلة من النتائج مثل: (1) إعادة توزيع الرصاص المتراكم على مدى طويل في عضوية الإنسان لصالح الجزء الفعال حيوياً من الرصاص، (2) استبدال الزنك الأساسي بالرصاص في الأنزيمات الحاوية على الزنك الأمر الذي يؤثر على فعالية الأنزيمات، وقد يتظاهر تأثير الرصاص المتحرك على توزيع المعادن وأشباه المعادن الأساسية الأخرى في العضوية مثل الكالسيوم والحديد والنحاس والسيلينيوم، (3) تزايد الإطراح البولي للزنك وغيره، ويمكن ازدياد تأثير الأحداث المذكورة نتيجة إمكانية احتواء المشروبات الكحولية على كمية من الرصاص من الأوعية أو المعالجة (Prpic - Majic - وآخرون 1984, Telisman, 1984 وآخرون 1993).

هناك سبب شائع آخر للتغيرات المرتبطة بالإيتانول في قابلية التأثر، هو أن العديد من المواد الكيميائية السامة كالمحلات العضوية المتنوعة مثلاً تتشارك طرق التحول الحيوي نفسها متضمنة أنزيمات السيتوكروم P 450. وبالاعتماد على شدة التعرض للمحلات العضوية بالإضافة إلى كمية وتواتر تناول الإيتانول (أي استهلاك كحول حاد أو مزمن)، يمكن للإيتانول أن يخفض أو يزيد معدلات التحول الحيوي لمحلات عضوية متنوعة الأمر الذي يؤثر على سميتها (1991 Sato).

تأثير الأدوية العلاجية

يمكن للاستخدام الشائع لأدوية علاجية متنوعة أن يؤثر على قابلية التأثر بمواد كيميائية سامة، بشكل رئيسي نتيجة ارتباط العديد من الأدوية ببروتينات المصل، الأمر الذي يؤثر على نقل أو توزع أو معدل إخراج مواد كيميائية متنوعة، أو لأن العديد من الأدوية قادرة على حث أنزيمات إزالة السمية ذات الصلة أو خفض فعاليتها (مثل أنزيمات السيتوكروم P 450) الأمر الذي يؤثر على سمية المواد الكيميائية مع طرق التحول الحيوي نفسها. وما يميز كلاً من هذه الآليات هو تزايد الإخراج البولي لحمض تري كلورو أسيتيك (مستقلب لهيدروكربونات مكثورة مختلفة) لدى تعاطي الساليسيلات أو السولفوناميد أو الفينيل بوتازون، وتزايد السمية الكبدية - الكلوية لرابع كلوريد الكربون لدى تعاطي الفينوباربيتال. إضافة إلى ذلك، تحتوي بعض الأدوية العلاجية على كمية معتبرة من مواد كيميائية محتملة السمية، مثل مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم أو المستحضرات المستخدمة للتدبير العلاجي لفرط فسفاتاز الدم الناتج عن قصور كلوي مزمن.

تأثير التعرض المشترك لمواد كيميائية أخرى

تمت دراسة التغيرات في الحساسية تجاه التأثيرات الصحية العكسية الناجمة عن تفاعل مواد كيميائية متنوعة (مثل التأثيرات الجمعية أو التضافرية أو التضادية) بشكل حصري تقريباً لدى حيوانات تجريبية هي الجرذان في معظم الأحيان. هناك نقص في الدراسات الوبائية والسريرية ذات الصلة. وهذا له أهميته وبخاصة مع الأخذ بعين الاعتبار شدة التعرض الأكبر نسبياً أو تنوع التأثيرات الصحية العكسية للمواد الكيميائية السامة المختلفة لدى البشر مقارنة بالجرذان

والشدييات الأخرى. بعيداً عن المعطيات المنشورة في مجال تأثير الأدوية (الفارماكولوجي)، فإن معظم المعطيات يتعلق باتحاد اثنين من المواد الكيميائية المختلفة فقط ضمن مجموعات نوعية مثل المبيدات المتنوعة أو المحلات العضوية أو المعادن وأشباه المعادن الأساسية و/أو السامة.

يمكن للتعرض المشترك لمحلات عضوية مختلفة أن يؤدي إلى تأثيرات متنوعة جمعية أو تضافرية أو تضادية (اعتماداً على اتحاد محلات عضوية محددة، وشدة وفترة التعرض لها)، وهذا ناجم بشكل رئيسي عن قدرة تأثير التحولات الحيوية على بعضها البعض (Sato 1991).

هناك مثال مميز آخر هو تفاعلات كل من المعادن وأشباه المعادن الأساسية و/أو السامة، حيث أن هذه مشمولة في التأثير المحتمل للعمر (مثل تراكم الرصاص والكادميوم البيئيين في الجسم خلال الحياة) والجنس (مثل نقص الحديد الشائع لدى المرأة) والعادات الغذائية (مثل المدخول الغذائي المتزايد للمعادن وأشباه المعادن السامة و/أو المدخول الغذائي الناقص للمعادن وأشباه المعادن الأساسية) وعادة التدخين واستهلاك الكحول (مثل التعرض الجمعي للكادميوم والرصاص والمعادن السامة الأخرى) وتعاطي الأدوية العلاجية (إذ يمكن للجرعة الوحيدة من مضاد الحموضة أن تؤدي إلى زيادة بمقدار 50 ضعفاً في معدل المدخول اليومي للألمنيوم عبر الطعام). ويمكن توضيح احتمالية التأثيرات المتنوعة الجمعية أو التضافرية أو التضادية لدى البشر والناجمة عن التعرض لمعادن وأشباه معادن متنوعة، عبر أمثلة أساسية تتعلق بالعناصر السمية الرئيسية (انظر الجدول 2.33 TOX 02 TE)، بعيداً عن تلك التي قد تحدث فيها تفاعلات إضافية، إذ يمكن للعناصر الأساسية أيضاً أن تؤثر الواحدة على الأخرى (مثل التأثير التضادي المعروف للنحاس على معدل الامتصاص المعدي المعوي إضافة إلى استقلاب الزنك، والعكس بالعكس). إن السبب الرئيسي لجميع هذه التفاعلات هو تنافس المعادن وأشباه المعادن المتنوعة على موقع الارتباط نفسه (وبخاصة مجموعة السلفهيدريل - SH) في أنزيمات متنوعة، وبروتينات معدنية (وبخاصة الثيونين المعدني) ونسج (مثل الأغشية الخلوية والحوارج العضوية). قد تلعب مثل هذه التفاعلات دوراً هاماً في إحداث أمراض مزمنة مختلفة عبر تأثير الجذور الحرة والإجهاد المؤكسد (Telisman 1995).

الجدول 2.33. التأثيرات الأساسية للتأثيرات (التفاعلات التبادلية) المتعددة المحتملة المتعاقبة بالعدان وأشياء الفلزان الرئيسية السامة و/أو الأساسية في الثدييات .

الفلز أو شبه الفلز السام	التأثيرات الأساسية للتأثير (التفاعل التبادلي) مع معدن أو شبه فلز آخر
(Al) الألمنيوم	يخفيض من معدل امتصاص الكالسيوم ويضعف استقلاب الكالسيوم، النظام الغذائي ناقص الكالسيوم يزيد من معدل امتصاص الأنيوم يضعف استقلاب الفوسفات المعلمات حول التأثيرات مع الحديد والزنك والنحاس ملتبسة (أي الدور المحتمل لمعدن آخر كوسيط).
(As) الزرنيخ	يؤثر على توزيع النحاس (زيادة النحاس في الكلى، وانخفاضه في الكبد والمصل والبول)، يضعف استقلاب الحديد (زيادة الحديد في الكبد) مع انخفاض مصاحب في الهيماتوكريت، الزنك يقض معدل امتصاص الزرنيخ غير العضوي ويخفض سمية الزرنيخ. السيلينيوم يخفيض من سمية الزرنيخ والعكس بالعكس.
(Cd) الكادميوم	يخفيض معدل امتصاص الكالسيوم ويضعف استقلاب الكالسيوم، النظام الغذائي ناقص الكالسيوم يزيد معدل امتصاص الكادميوم، يضعف استقلاب الفوسفات أي يزيد الإطراح البولي لبركات الفوسفات. يضعف استقلاب الحديد، النظام الغذائي ناقص الحديد يزيد من معدل امتصاص الكادميوم، يؤثر على توزيع الزنك، الزنك يخفض من سمية الكادميوم في حين أن تأثيره على معدل امتصاص الكادميوم ملتبس. السيلينيوم يخفض من سمية الكادميوم، المنغنيز يخفض من سمية الكادميوم عند التعرض منخفض المستوى للكادميوم، المعلمات حول التأثير مع النحاس ملتبسة (أي الدور المحتمل للزنك أو معدن آخر كوسيط). يمكن للسويات العالية من الرصاص، النيكل، المنغنيز، الكروم الثلاثي والسترونيوم في النظام الغذائي أن تخفض معدل امتصاص الكادميوم.
Hg الزئبق	يؤثر على توزيع النحاس (زيادة النحاس في الكبد) الزنك يخفض معدل امتصاص الزئبق غير العضوي ويقض سمية الزئبق. السيلينيوم يخفض سمية الزئبق. الكادميوم يزيد من تركيز الزئبق في الكلى لكن يخفض في الوقت نفسه من سمية الزئبق في الكلى (تأثير تصنيغ الميتاميتوزين المحدث بالكادميوم).
Pb الرصاص	يضعف استقلاب الكالسيوم، النظام الغذائي ناقص الكالسيوم يزيد معدل امتصاص الرصاص غير العضوي ويزيد من سمية الرصاص، يضعف استقلاب الحديد، النظام الغذائي ناقص الحديد يزيد من سمية الرصاص في حين أن تأثيره على معدل امتصاص الرصاص ملتبس. يضعف استقلاب الزنك ويزيد الإطراح البولي للزنك، النظام الغذائي ناقص الزنك يزيد معدل امتصاص الرصاص غير العضوي ويزيد من سمية الرصاص، السيلينيوم يخفض من سمية الرصاص، المعلمات حول التأثيرات مع النحاس والمنغنيز ملتبسة (أي الدور المحتمل للزنك أو معدن آخر كوسيط).

ملاحظة: المعلمات مرتبطة أكثر ما يمكن بالدراسات التجريبية على الجرذ. في حين أن المعلمات السريرية والوبائية ذات الصلة (وبخاصة المتعاقبة منها) بالعلاقات الكمية للجرعة - الاستجابة) ناقصة عموماً (Eisenhans) وآخرون 1991، Ferguson، 1990، Telisman، وآخرون 1993).

— المحددات الوراثية للاستجابة السمية

دانييل و. نيبيرت ، روس آ. ماكينون

Daniel W. Nebert, Ross A. Mckinnon

تم منذ زمن بعيد إدراك الاختلاف في استجابة كل شخص للمواد الكيميائية البيئية. وقد قدمت الثورة الحديثة في علم الأحياء الجزيئي وعلم الوراثة فهماً أوضح حول الأساس الجزيئي لمثل هذا الاختلاف. وتشمل المحددات الرئيسية لاستجابة الفرد للمواد الكيميائية الاختلافات الهامة بين أكثر من اثنتي عشرة فصيلة عليا للأنزيمات والتي جرت تسميتها اصطلاحاً بصورة جماعية بالأنزيمات المستقبلية للمواد الحيوية الأجنبية (الغريبة على الجسم) أو الأنزيمات المستقبلية للدواء. رغم أن دور هذه الأنزيمات قد اعتبر بشكل كلاسيكي أنه إزالة السمية. وهذه الأنزيمات نفسها تحول أيضاً عدداً من المركبات الخاملة إلى مواد وسيطة عالية السمية. وحديثاً تم تحديد العديد من الاختلافات الدقيقة والجسيمة في الجينات التي تشفر هذه الأنزيمات، والتي أدت على ما يبدو إلى اختلافات ملحوظة في الفعالية الأنزيمية. ومن الواضح الآن أن كل شخص يمتلك مجموعة كاملة متميزة من الأنشطة الأنزيمية المستقبلية للمواد الحيوية الغريبة. ويعتقد أن هذا الخلاف عبارة عن بصمة إصبع استقلابية. إنه التفاعل المعقد لهذه الفصائل العليا الأنزيمية المختلفة العديدة والذي يحدد في النهاية مصير واحتمالية سمية المادة الكيميائية لدى أي فرد مفترض، كما يحدد أيضاً تقييم التعرض. وقد اخترنا في هذه الفقرة استخدام فصيلة أنزيم سيتوكروم P450 لإبراز التقدم الملحوظ في فهم وإدراك الاستجابة الفردية للمواد الكيميائية. وإن تطور اختبارات بسيطة نسبياً بالاستناد إلى الدنا DNA صممت لتحديد تغيرات جينية نوعية في هذه الأنزيمات، يوفر الآن تنبؤات أكثر دقة بالاستجابة الفردية للتعرض الكيميائي. ونحن نأمل أن نتوصل بالنتيجة إلى ما يسمى علم السموم الوقائي. بمعنى آخر على كل شخص أن يكون عالماً بالمواد الكيميائية التي

يتحسس لها بصورة خاصة، ليتجنب بذلك مسبقاً السمية غير المتوقعة أو السرطان غير المتوقع.

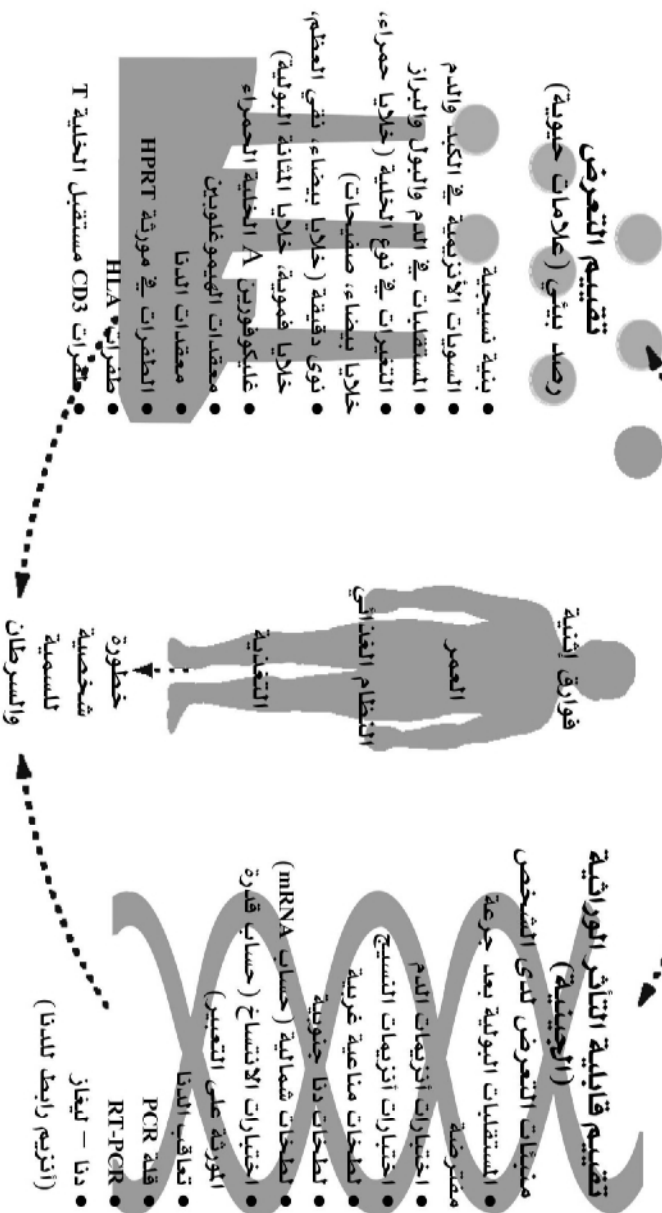
يتعرض الإنسان يومياً إلى وابل من المواد الكيميائية المتنوعة التي لا تعد ولا تحصى، رغم عدم إدراك ذلك بصورة كاملة. وإن العديد من هذه المواد الكيميائية عالية السمية وهي نشأت من تنوع واسع من المصادر البيئية والغذائية. وإن العلاقة بين مثل هذه التعرضات وصحة الإنسان كانت ولا تزال، مركز النشاط الرئيسي للجهود البحثية الحيوية الطبية في مختلف أنحاء العالم.

ما هي الأمثلة الهامة على مثل هذه المواد الكيميائية؟ جرى في الواقع عزل أكثر من 400 مادة كيميائية على الأقل من السيجارة المشتعلة. كما توجد مواد كيميائية لا تحصى في مواد التجميل والصوابين المعطرة. ويوجد مصدر آخر هام للتعرض الكيميائي هو الزراعة. في الولايات المتحدة الأميركية وحدها، تتلقى الأراضي الزراعية أكثر من 75,000 ماد كيميائية كل عام على شكل مبيدات، ومبيدات عشبية، وعوامل مخصبة، وبعد تمثلها من قبل النباتات والحيوانات العاشبة إضافة إلى السمك في مجاري المياه المجاورة، يقوم الإنسان (في نهاية سلسلة الغذاء) بابتلاع هذه المواد الكيميائية. ويوجد مصدران آخران لتراكم كبير من المواد الكيميائية التي يمتصها الجسم وهي تشمل: (أ) الأدوية التي يتم تناولها بشكل مزمن، (ب) التعرض لمواد خطيرة في مكان العمل طوال فترة الاستخدام.

ومن الثابت الآن أن التعرض الكيميائي قد يؤثر عكسياً على العديد من جوانب صحة الإنسان، مسبباً أمراضاً مزمنة ونشوء العديد من السرطانات. في العقد الأخير أو نحو ذلك، بدأ الأساس الجزيئي للعديد من هذه العلاقات بالانحلال. إضافة إلى ذلك، فقد برز الإدراك بأن الناس يختلفون في قابلية تأثرهم بالتأثيرات المؤذية للتعرض الكيميائي.

وإن الجهود الحالية للتنبؤ باستجابة الإنسان للتعرض الكيميائي تشمل طريقتين أساسيتين (الشكل 2.33 FE 02 TOX): رصد درجة تعرض الإنسان من خلال واسمات حيوية، والتنبؤ بالاستجابة المحتملة للفرد لمستوى تعرض مفترض. ورغم الأهمية الكبيرة لكلتا الطريقتين، لا بد من التأكيد بأن الطريقتين مختلفتان عن بعضهما بشكل واضح. وسوف تركز هذه الفقرة على العوامل الوراثية التي

الشكل 2.33 . العلاقات الداخلية ضمن تقييم التعرض ، والفوارق الاثنية، والعمر، والنظام الغذائي والتغذية وتقييم قابلية التأثير الوراثية – والتي يجمعها تابع دوراً في الخطورة الشخصية لسسمية السرطان



تشكل الأساس للقابلية الشخصية للتأثر بأي تعرض كيميائي خاص. وهذا الحقل من البحوث يعرف اصطلاحاً بعلم الوراثة البيئية (ecogenetics) أو علم الوراثة الدوائية (pharmacogenetics) (انظر كالمو 1962 و 1992). ولقد ظهرت التطورات الحديثة في تحديد قابلية التأثر الشخصية للسمية الكيميائية من الإدراك الأكبر للعمليات التي يقوم الإنسان والثدييات الأخرى بواسطتها بإزالة سمية المواد الكيميائية، وللتعقيد الملحوظ في النظم الأنزيمية المتضمنة.

سنقوم أولاً بتوصيف التغير في الاستجابات السمية لدى البشر. وسنقوم فيما بعد بالتعريف ببعض الأنزيمات المسؤولة عن مثل هذا التغير في الاستجابة والناجم عن اختلافات في استقلاب المواد الكيميائية الغريبة. بعدها سيتم الحديث مفصلاً عن تاريخ واصطلاحات الفصيلة العليا للسيتوكروم P 450. كما سيتم باختصار توصيف الأشكال الخمسة البلورية المتعددة البشرية P 450 بالإضافة إلى الأشكال المتعددة المختلفة غير P 450، وهذه هي المسؤولة عن الاختلافات البشرية في الاستجابة السمية. وسوف نعرض فيما بعد مثلاً للمناقشة لتأكيد فكرة أن الاختلافات الوراثية لدى الأشخاص يمكن أن تؤثر على تقييم التعرض، وفقاً لما يحدده الرصد البيئي. وأخيراً ستتم مناقشة دور هذه الأنزيمات المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة في الوظائف الحيوية الحرجة.

التغير في الاستجابة السمية بين أفراد البشر

يتحدث علماء السموم وعلماء العقاقير بشكل عام عن متوسط الجرعة القاتلة لـ 50% من الأفراد (LD_{50})، ومتوسط الجرعة القصوى المحتملة لـ 50% من الأفراد (MTD_{50}) ومتوسط الجرعة الفعالة لدواء معين بالنسبة لـ 50% من الأفراد (ED_{50}). لكن، كيف يمكن لهذه الجرعات أن تؤثر على كل واحد منا على أساس مستقل؟
بكلمات أخرى، فإن شخصاً عالي الحساسية قد يتأثر أو يرجح أن يتأثر أكثر بـ 500 مرة من الشخص الأكثر مقاومة في المجموعة، بالنسبة لهؤلاء الأشخاص فإن قيم (LD_{50}) (و MTD_{50} و ED_{50}) تكون ذات معنى أو مدلول ضئيل. حيث أن كلاً من قيم (LD_{50}) و (MTD_{50}) و ED_{50} تكون مناسبة وذات صلة فقط عند الإشارة إلى المجموعة ككل.

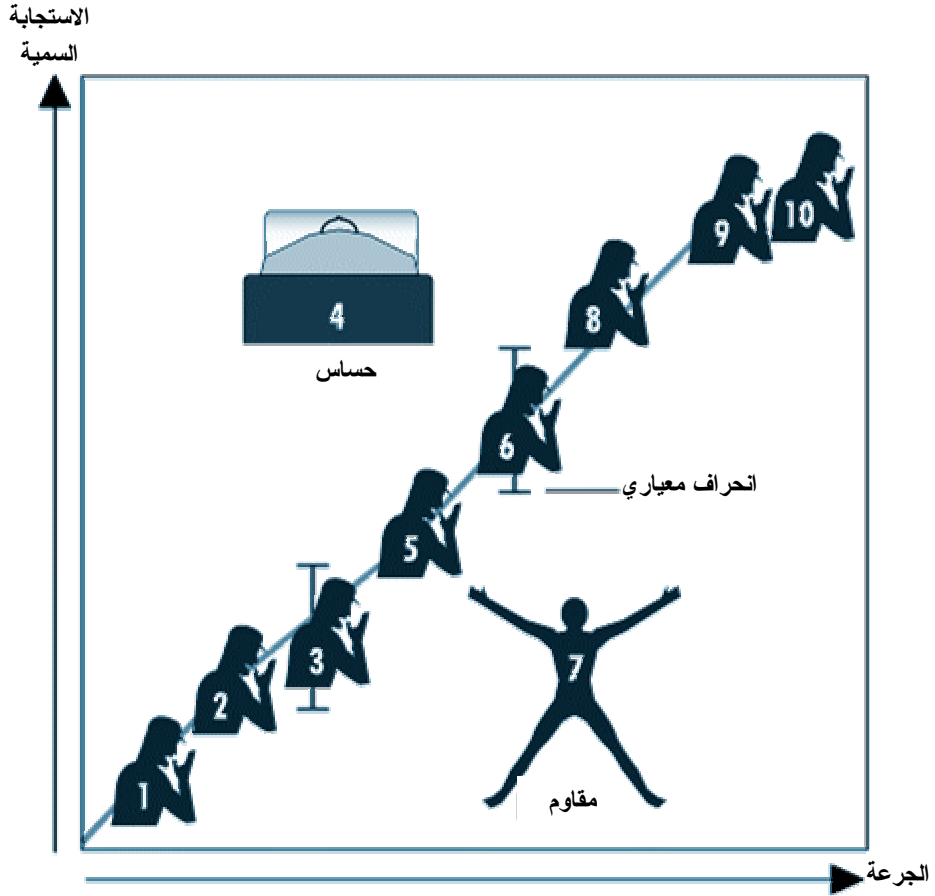
ويوضح الشكل FE 03 TOX العلاقة الافتراضية جرعة - استجابة من أجل الاستجابة السمية للأفراد في أية مجموعة مفترضة. هذا الرسم البياني العام قد يمثل الكارسينوما قصبية المنشأ التي تحدث استجابة لعدد السجائر المدخنة، أو العد الكلوري كدالة على سويات الديوكسين في مكان العمل، أو الربو كدالة على التراكيز الهوائية للأوزون أو الأدهيد، أو حروق الشمس استجابة للضوء فوق البنفسجي، أو انخفاض زمن التخثر كدالة على مأخوذ الأسبيرين، أو الألم المعدي المعوي استجابة لعدد من العقاقير المسهلة المستهلكة. عموماً في كل من هذه الحالات، كلما كان التعرض أكبر، كلما كانت الاستجابة السمية أكبر. يبدي معظم أفراد المجموعة انحرافاً وسطياً معيارياً للاستجابة السمية كدالة على الجرعة. «الناشر المقاوم» (أسفل اليمين في الشكل 3.33 FE 03 TOX) عبارة عن شخص لديه الاستجابة الأقل للجرعات العالية من التعرضات. «الناشر الحساس» (أعلى اليسار) عبارة عن شخص يملك استجابة مبالغ فيها لجرعة أو تعرض صغير نسبياً. هؤلاء الأشخاص ذوو الاختلافات الكبيرة في الاستجابة مقارنة بمعظم الأشخاص في المجموعة قد يمثلون أنماطاً وراثية هامة يمكن أن تساعد العلماء في محاولة فهم الآليات الجزيئية الأساسية للاستجابة السمية.

باستخدام هؤلاء الأشخاص الناشزين في دراسات العائلة فقد بدأ العلماء في عدد من المخابر بإدراك أهمية الوراثة المندلية من أجل استجابة سمية مفترضة. ومن ثم يمكن بعدها التحول إلى علم الأحياء الجزيئي والدراسات الجينية لإبراز الآلية الأساسية على المستوى الجيني والمسؤولة عن المرض المسبب بيئياً.

الأنزيمات المستقبلية للأدوية أو الأجسام الحيوية الغريبة

كيف يستجيب الجسم لأعداد كبيرة من المواد الكيميائية خارجية المنشأ التي نتعرض لها؟ البشر والثدييات الأخرى قد طوروا نظماً أنزيمية استقلابية معقدة بشكل عالٍ لتشكيل أكثر من اثنتي عشرة فصيلة عليا مميزة من الأنزيمات. تقريباً سيجري تعديل كل مادة كيميائية يتعرض لها الإنسان بواسطة هذه الأنزيمات، بهدف تسهيل إزالة المادة الغريبة من الجسم. بصورة جماعية، يشار إلى هذه الأنزيمات غالباً بالأنزيمات المستقبلية للأدوية أو الأنزيمات المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة. وإن كلاً من هذين المصطلحين فعلياً عبارة عن أسماء مغلوطة. أولاً، العديد من هذه

الشكل 3.33 . العلاقة بين أية استجابة سمية وجرعة أي عامل فيزيائي أو كيميائي بيئي



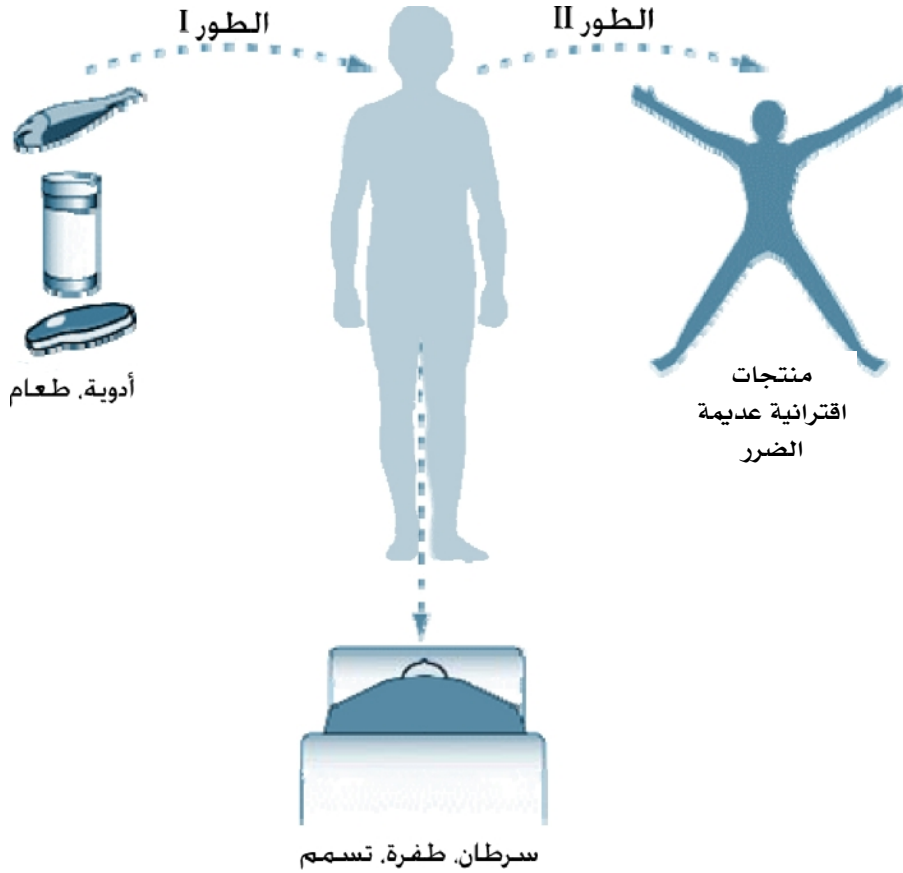
الأنزيمات لا يستقلب الأدوية فقط بل مئات آلاف المواد الكيميائية البيئية والغذائية. ثانياً، جميع هذه الأنزيمات أيضاً تملك مركبات أساسية طبيعية كمواد متأثرة بالأنزيمات (ركائز)، ولا يستقلب أي من هذه الأنزيمات المواد الكيميائية الغريبة فقط.

ولأكثر من أربعة عقود، جرى تصنيف العمليات الاستقلابية التي تتوسطها هذه الأنزيمات إلى تفاعلات الطور I أو الطور II (الشكل 4.33 FE 04 TOX). تتضمن تفاعلات الطور I عموماً (التوظيف) تعديلات بنوية قليلة نسبياً للمادة الكيميائية الأم عبر الأكسدة أو الإرجاع أو الحلمة بهدف توليد مستقلب أكثر انحلالاً بالماء. توفر

تفاعلات الطور I غالباً «الأساس» لتعديل إضافي للمركب عبر تفاعلات الطور II اللاحقة. تتوسط تفاعلات الطور II بشكل أساسي فصيلة عليها من الأنزيمات المنقلبة بشكل كبير يطلق عليها اصطلاحاً أنزيمات السيتوكروم P450، رغم أنه يمكن لفصائل عليا أنزيمية أخرى أن تكون مشمولة (الشكل 5.33 FE 05 TOX).

الشكل 4.33 . التصنيف الكلاسيكي للأنزيمات المستقلبة للدواء

أو المواد الحيوية الغريبة من الطور I والطور II



رغم أنه في معظم الحالات تكون النتيجة النهائية إزالة التسمم، فإن عدداً محدداً من المركبات الأم الحاملة يفعل استقلابياً عبر أنزيمات الطور I إلى وسائط متفاعلة تلعب دوراً في السرطنة والتطهير والسمية.

الشكل 5.33 . أمثلة عن الأنزيمات المستقبلية للدواء



تشمل تفاعلات الطور II زوجاً من الجزيئات الداخلية المنحلة بالماء للمادة الكيميائية (المادة الكيميائية الأم أو مستقلب الطور I) بهدف تسهيل الإطراح. يطلق على تفاعلات الطور II اصطلاحاً تفاعلات «الاقتران» أو «الاشتقاق». إن الفصائل الأنزيمية العليا التي تحفز تفاعلات الطور II تسمى عموماً وفقاً للجزء المتضمن في الاقتران الداخلي: على سبيل المثال، الأستلة بواسطة N - أسيتيل ترانسفيراز، الكبريتة بواسطة سلفوترانسفيراز، اقتران الغلوتاتيون بواسطة غلوتاتيون ترانسفيراز، وتشكيل الغلوكورونيدات بواسطة الغلوكورونوسيل ترانسفيراز UDP (الشكل TOX 5.33 FE 05). ورغم أن العضو الرئيسي لاستقلاب الدواء هو الكبد، فإن سويات

بعض الأنزيمات المستقبلية للأدوية عالية جداً في الطريق المعدي المعوي والأقنات والرئة والدماغ والكلية، كما أن مثل هذه الأنزيمات موجودة بلا شك في كل خلية حية بدرجة ما .

الأنزيمات المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة تمثل سيفاً ذا حدين

حيث أننا عرفنا الكثير عن العمليات الحيوية والكيميائية المؤدية إلى انحرافات في صحة الإنسان، يبدو من الواضح بشكل متزايد أن الأنزيمات المستقبلية للأدوية تعمل بطريقة متضاربة (مزدوجة) (الشكل 4.33 FE 04 TOX). في معظم الحالات، تحول المواد الكيميائية المنحلة في الشحوم إلى مستقبلات منحلة بالماء أكثر قابلية للإطراح. لكن من الواضح أنه في مناسبات عديدة تكون الأنزيمات نفسها قادرة على تحويل المواد الكيميائية الخاملة الأخرى إلى جزيئات أكثر فاعلية (قابلية للتفاعل). يمكن لهذه المواد الوسيطة فيما بعد أن تتفاعل مع الجزيئات الكبيرة الخلوية مثل البروتينات والDNA). وهكذا، بالنسبة لكل مادة يتعرض لها الإنسان، يكون هناك احتمال وجود طرق منافسة للتشيط الاستقلابي وإزالة السمية.

مراجعة موجزة لعلم الوراثة

في علم الوراثة البشري، يتوضع كل جين على واحد من الأزواج الثلاثة والعشرين للصبغيات. ويمكن أن يكون كلا الأليلين (يتوضع كل واحد على كل صبغي من الزوج) متماثلين أو يمكن أن يكونا مختلفين عن بعضهما. على سبيل المثال، الأليلان B و b، حيث تكون B (العيون البنية) مسيطرة على b (العيون الزرقاء): فإن الأشخاص ذوي النمط الظاهري للعيون البنية يمكن أن يكون لديهم الأنماط الجينية BB أو Bb في حين أن الأشخاص ذوي النمط الظاهري للعيون الزرقاء يمكن أن يكون لديهم النمط الجيني bb فقط.

تعرف ظاهرة تعدد الأشكال بأنها اثنان أو أكثر من الأنماط الظاهرية الموروثة بثبات - مشتقة من الجينات نفسها - والتي يتم الحفاظ عليها لدى الأشخاص، وغالباً لأسباب غير واضحة بالضرورة. بالنسبة للجين متعدد الشكل، فإن الناتج الجيني يجب ألا يكون أساسياً للتطور، أو القوة التوالدية أو عمليات الحياة الحرجة الأخرى. في الواقع، إن «ظاهرة تعدد الأشكال المتوازنة» والتي من خلالها تملك

اللاقحة (الزيجوت) المختلفة أفضلية البقاء الواضحة على اللاقحة (الزيجوت) المتماثلة (أي المقاومة للملاريا، وأليل هيموغلوبين الكرية المنجلية) هي تليل عام للحفاظ على أليل لدى الأشخاص بتواترات عالية غير مفسرة (انظر Gonzalez و Nebert 1990).

تعدد الأشكال البشري للأنزيمات المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة

إن الاختلافات الجينية في استقلاب أدوية ومواد كيميائية بيئية متنوعة تم إدراكها لأكثر من أربعة عقود (Kalow 1962 و 1992). هذه الاختلافات يشار إليها غالباً بظواهر تعدد الأشكال الجينية الدوائية أو بشكل أوسع الجينية البيئية. وتمثل ظواهر تعدد الأشكال هذه أليلات متنوعة تحدث بتواتر عال نسبياً لدى الأفراد تترافق عموماً مع انحرافات في وظيفة أو تعبير expression الأنزيم، وقد حددت ظواهر تعدد الأشكال تاريخياً بعد استجابات غير متوقعة لعوامل علاجية. وحديثاً، مكنت تكنولوجيا الدنا المأشوب (recombinant DNA) العلماء من تحديد التغيرات الدقيقة في الجينات المسؤولة عن بعض تعدد الأشكال هذه. وتحدث ظواهر تعدد الأشكال في العديد من الأنزيمات المستقبلية للأدوية - بما في ذلك أنزيمات الطور I والطور II. وحيث أنه يجري تحديد الكثير من تعددات الأشكال، فقد أصبح من الواضح بشكل متزايد أن كل شخص قد يملك مجموعة كاملة مميزة من الأنزيمات المستقبلية للأدوية، وقد يوصف هذا الاختلاف بـ «بصمة الاصبع الاستقلابية».

إنه التفاعل المعقد للفصائل العليا الأنزيمية المستقبلية للأدوية المتنوعة لدى أي شخص والذي يحدد في النهاية استجابته أو استجابتها الخاصة لمادة كيميائية مفترضة (Kalow 1962 و 1992، Nebert 1988، Gonzalez و Nebert 1990، Weber و Nebert 1990).

تعبير الأنزيمات البشرية المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة

في مزرعة خلوية (مستنبت خلوي)

كيف يمكن أن نطور أجهزة تنبؤ أفضل بالاستجابات السمية البشرية للمواد الكيميائية؟ ولا بد للتقدم في تحديد العدد الوافر (التعددية) في الأنزيمات المستقبلية للأدوية أن يترافق مع معرفة دقيقة حول الأنزيمات التي تحدد المصير الاستقلابي

لمواد كيميائية مستقلة. وإن المعطيات التي جمعت من الدراسات المخبرية على القوارض قدمت بالتأكيد معلومات مفيدة. إلا أن الاختلافات الهامة بين الأنواع في الأنزيمات المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة يستوجب الحذر لدى إسقاط المعطيات على الإنسان. وللتغلب على هذه الصعوبة قام العديد من المخابر بتطوير أنظمة يمكن فيها توجيه مجموعة خلايا متنوعة في مستنبت لتوليد أنزيمات بشرية وظيفية ثابتة وبتراكيز عالية (Crespi, Gonzalez, و Gelboin 1991). وقد تم التوصل إلى إنتاج ناجح للأنزيمات البشرية في تنوع لمجموعات خلوية مختلفة من مصادر تشمل البكتريا، والخميرة والحشرات والثدييات.

وبهدف تحديد استقلاب الكيماويات بصورة أكثر دقة، جرى إنتاج أنزيمات متعددة أيضاً بنجاح في مجموعة خلوية وحيدة (Crespi, Gonzalez, و Gelboin 1991). توفر مثل هذه المجموعات الخلوية إدراكاً قيماً للأنزيمات الصحيحة المتضمنة في المعالجة الاستقلابية لأي مركب مفترض ومستقلبات سمية محتملة. عندما يمكن ربط هذه المعلومات فيما بعد مع المعرفة المتعلقة بوجود سوية أنزيم ما في النسيج البشرية، لا بد لهذه المعطيات حينها أن توفر إمكانية كبيرة للتنبؤ بالاستجابة.

السيتوكروم P 450

التاريخ والتسمية

إن فصيلة السيتوكروم P450 هي واحدة من الفصائل الأنزيمية المستقبلية للأدوية الأكثر دراسة، حيث تملك مقداراً كبيراً من الاختلاف الشخصي في الاستجابة للكيماويات. وإن السيتوكروم P450 عبارة عن مصطلح عام ملائم يستخدم لوصف فصيلة كبيرة من الأنزيمات بالغة الأهمية في استقلاب مواد لا تحصى داخلية وخارجية. وقد أطلق مصطلح السيتوكروم P450 بداية عام 1962 لتوصيف خضاب غير معروف في الخلايا، عندما يتم إرجاعه وربطه مع أول أوكسيد الكربون، يقوم بتوليد ذروة امتصاص مميزة عند 450 نانومتر. ومنذ بدايات الثمانينيات أحدثت تكنولوجيا استنساخ الدنا DAN، إدراكاً ملحوظاً لتعدد أنزيمات السيتوكروم 450. وقد جرى حتى الآن تحديد أكثر من 400 من جينات السيتوكروم 450 لدى الحيوانات والنباتات والبكتريا والخميرة. وقد قدر أن أياً من أنواع الثدييات مثل الإنسان قد يملك 60 أو أكثر من جينات P450 المميزة

(Nebert و Nelson 1991). وقد استلزم تعدد جينات P450 وضع نظام تسمية عياري (Nebert وآخرون 1987، Nelson وآخرون 1993).

يستند نظام التسمية الذي اقترح أولاً عام 1987 وجرى تحديثه على أساس حيوي سنوي، إلى الجذور المتباينة لسلسلة الحموض الأمينية بين بروتينات P450. وتقسم جينات P450 إلى فصائل وفصائل. الأنزيمات ضمن الفصيلة تبدي أكثر من 40% تماثلاً في الحموض الأمينية، بينما تبدي الأنزيمات ضمن الفصيلة نفسها تماثلاً بمقدار 55%. تسمى جينات P450 تبعاً لرمز الجذر CYP متبوعاً بعدد عربي يحدد عائلة P450، وحرف يرمز إلى الفصيلة، ورقم عربي إضافي يحدد الجين المستقل (Nelson وآخرون 1993، Nebert وآخرون 1991). وهكذا فإن CYP1A1 يمثل الجين P450 1 في الفصيلة 1 و الفصيلة A.

وفقاً لشباط 1995، يوجد 403 من جينات CYP في قاعدة البيانات، مكونة من 59 فصيلة و 105 فصيلة. وهذه تشمل ثماني فصائل (عائلات) ذات نوى خلوية حقيقية، و 15 فصيلة نباتية، و 19 فصيلة بكتيرية. وتتضمن الفصائل الجينية البشرية P450 الخمسة عشرة 26 فصيلة، 22 منها موضوعة على مواقع كروموزومية على طول معظم المجين (الجينوم). بعض التعاقبات ذاتية Orthologous بشكل واضح عبر أنواع عديدة - على سبيل المثال وجد فقط جين واحد CYP 17 (ستيروئيد - α 17 هيدروكسيلاز) لدى جميع الفقاريات المفحوصة حتى الآن، وهناك سلاسل أخرى ضمن الفصيلة مضاعفة بشكل كبير لتجعل من غير الممكن تحديد أزواج أصلية Orthologous (مثلاً، الفصيلة CYP2). وبصورة مثيرة للانتباه يشترك الإنسان والخميرة في جين أصلي Orthologous في الفصيلة CYP 51. وتتوافر مراجعات شاملة عديدة للقراء الذين يطلبون معلومات إضافية حول الفصيلة العليا (Nelson وآخرون 1993، Nebert وآخرون 1991، McKinnon 1994، Guengerich 1993، Gonzalez 1992).

وقد أدى نجاح نظام التسمية P450 إلى نظم اصطلاحية مماثلة وضعت من أجل UDP غلوكورونوزيل ترانسفيراز (Burchell وآخرون 1991) والمونوأوكسيجيناز الحاوية على الفلافين (صبغ أصفر) (Lawton وآخرون، 1994). كما أن هناك نظم تسمية مماثلة تستند إلى جذر مختلف هي أيضاً قيد الوضع بالنسبة لفصائل عليا أنزيمية مستقبلية للدواء أخرى عديدة (أي سلفوترانسفيراز، إيبوكسيد هيدرولاز وألدهيد ديهيدروجيناز).

وحديثاً، قسمنا الفصيلة العليا الجينية P450 للشدييات إلى ثلاث مجموعات
كيميائية غريبة، وتلك المؤثرة في تركيب هرمونات ستيروئيدية متنوعة، وتلك
المشاركة في وظائف داخلية هامة أخرى. إنها الأنزيمات P450 المستقبلية للأجسام
الحيوية الغريبة التي تملك الأهمية الأكبر في تنبؤ السمية.

الأنزيمات 450 المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة

إن الأنزيمات P450 المؤثرة في استقلاب مركبات وأدوية غريبة توجد دوماً
تقريباً ضمن فصائل CYP 1، و CYP 2، و CYP 3، و CYP 4. تحفز هذه
الأنزيمات P 450 تنوعاً واسعاً من التفاعلات الاستقلابية، مع أنزيم P450 وحيد
قادر غالباً على استقلاب مركبات عديدة مختلفة. إضافة إلى ذلك، قد تقوم
أنزيمات P450 متعددة باستقلاب مركب وحيد عند مواقع مختلفة. أيضاً يمكن
لمركب ما أن يستقلب في الموقع الوحيد نفسه بواسطة أنزيمات P450 مختلفة لكن
بمعدلات مختلفة. إن الخاصية الأكثر أهمية للأنزيمات P450 المستقبلية للأدوية
هي أن العديد من هذه الجينات تُحث عبر المواد نفسها والتي تقوم مقام ركائزها.
من جهة أخرى، تُحث جينات P450 أخرى عبر اللاركانز. إن ظاهرة التحريض الأنزيمي
هذه تشكل الأساس للعديد من تفاعلات الأدوية - الأدوية ذات الأهمية العلاجية.
ورغم وجودها في نسج عديدة، فإن هذه الأنزيمات P450 الخاصة توجد بسويات
عالية نسبياً في الكبد، الموقع الرئيسي لاستقلاب الدواء. يبدي بعض هذه
الأنزيمات P450 المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة فعالية تجاه مواد داخلية محددة
(مثل حمض الأراشيدونيك). لكن يعتقد بشكل عام أن معظم هذه الأنزيمات P450
المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة لا تلعب أدواراً فيزيولوجية هامة - رغم أن هذا
لم يثبت تجريبياً حتى الآن. إن التمزق الانتقائي متمائل الزيجوت (متمائل
اللاقحة) أو «التعطيل» للجينات P450 الخاصة المستقبلية للأجسام الحيوية
الغريبة بواسطة طرائق تستهدف الجينات لدى الفئران، من المرجح أن يوفر
معلومات حاسمة أو فورية فيما يتعلق بالأدوار الفيزيولوجية للأنزيمات P450
المستقبلية للأجسام الحيوية الغريبة (لمراجعة استهداف الجينات، انظر Capecchi
1994).

بخلاف فصائل P450 التي ترمز الأنزيمات المؤثرة بشكل رئيسي في عمليات فيزيولوجية، فإن الفصائل التي ترمز الأنزيمات P450 المستقلة للأجسام الحيوية الغريبة تبدي خصوصية مميزة للأنواع وتحتوي في الغالب على جينات فاعلة عديدة في كل فصيلة (Nelson وآخرون 1993، Nebert وآخرون 1991).

بافتراض النقص الواضح للركائز الفيزيولوجية، من الممكن لأنزيمات P450 في الفصائل CYP 1، و CYP 2، و CYP 3، و CYP 4 والتي ظهرت خلال مئات ملايين السنين، أن تكون قد تطورت كوسائل لإزالة سمية المواد الكيميائية الغريبة المصادفة في البيئة والغذاء. ومن الواضح أن تطور الأنزيمات P450 المستقلة للأجسام الحيوية الغريبة قد حدث على مدى فترة زمنية تسبق كثيراً تركيب معظم المواد الكيميائية الصناعية التي يتعرض لها الإنسان الآن. وقد تكون الجينات في هذه الفصائل الجينية الأربع تطورت واختلفت لدى الحيوانات نتيجة تعرضها للمستقلبات النباتية خلال 1.2 بليون سنة الأخيرة - عملية يطلق عليها بشكل وصفي «صراع الحيوان - النبات» (Gonzalez) و (Nebert 1990).

إن صراع الحيوان - النبات عبارة عن ظاهرة طورت فيها النباتات مواد كيميائية جديدة (فيتو أليكسينات) كآلية دفاعية بهدف منع تناولها من قبل الحيوانات، والحيوانات بدورها استجابت عبر تشكيل جينات P450 جديدة للتكيف مع المواد المتنوعة. وإن الأمثلة الموصفة حديثاً للصراع الكيميائي نبات - حشرات ونبات - فطور متضمناً إزالة السمية P450 للمواد السامة (Nebert 1994)، توفر زخماً إضافياً لهذا العرض.

وفيما يلي مقدمة موجزة لبعض تعددات الأشكال من الأنزيمات P450 البشرية المستقلة للأجسام الحيوية الغريبة والتي يعتقد أن المحددات الجينية فيها للاستجابة السمية ذات أهمية ودلالة كبيرة. حتى عهد قريب، كانت التعددات الشكلية لأنزيمات P450 هي المقترحة عموماً لتفسير الاختلاف غير المتوقع في استجابة المريض للعوامل العلاجية الموصوفة، وتسمى بعض التعددات الشكلية لأنزيمات P450 في الواقع تبعاً للدواء الذي حدد معه أولاً التعدد الشكلي. وتركز الجهود البحثية حديثاً على تحديد الأنزيمات P450 الدقيقة المؤثرة في استقلاب المواد الكيميائية التي يلاحظ الاختلاف معها والتوصيف الدقيق للجينات P450 المتضمنة. وفقاً لما ذكر سابقاً، فإن الفعالية القابلة

للقياس لأنزيم P450 تجاه مادة كيميائية نموذجية يمكن أن نطلق عليها اسم **النمط الظاهري**، كما تسمى الاختلافات الأليلية في الجين P450 بالنسبة لكل شخص بالنمط الجيني P450. ومع التفحص والتدقيق أكثر فأكثر في تطبيقات تحليل جينات P450، أخذ الأساس الجزيئي الدقيق للاختلاف في النمط الظاهري الموثق سابقاً يبدو أكثر وضوحاً.

الفصيلة CYP 1A

تشمل الفصيلة CYP 1A أنزيمين لدى البشر وجميع الثدييات الأخرى وهما: CYP 1 A1 و CYP 1 A2 تحت نظام التسمية المعياري P450. ويملك هذان الأنزيمان أهمية كبيرة إذ أنهما يؤثران في التفعيل الاستقلابي للعديد من طلائع المسرطنات، ويتم حثهما أيضاً بمركبات مختلفة ذات أهمية سمية تتضمن الديوكسين. على سبيل المثال، ينشط CYP 1 A1 استقلابياً العديد من المركبات الموجودة في دخان السجارة. كما يفعل CYP 1 A2 استقلابياً العديد من الأمينات العطرية - المترافقة مع سرطان المثانة البولية - والمصادفة في صناعة الأصبغة الكيميائية. كما يفعل CYP 1 A2 استقلابياً مركب - 4 (ميثيل نتروز أمينو) - 1- (-3 بيريديل) - 1- بوتانون (NNK)، وهو نتروز أمين ينشأ من التبغ. كما يوجد كل من CYP 1 A1 و CYP 1 A2 أيضاً في رثتي مدخني التبغ بسويات عالية نتيجة الحث والتحفيز بمركبات الهيدروكربونات متعددة الحلقات الموجودة في الدخان. لذلك تعتبر مستويات فاعلية CYP 1 A1 و CYP 1 A2 محددات هامة للاستجابة الشخصية للعديد من المواد الكيميائية السامة بشكل محتمل.

لقد تم التشديد على الأهمية السمية في الفصيلة CYP 1 A1 بشكل كبير من قبل تقرير 1973 الذي يربط مستوى تشكل CYP 1 A1 لدى مدخني السجائر مع قابلية التأثير الشخصية بسرطان الرئة (Kellermann، و Shaw و Kellermann-Luyten، 1973). إن الأساس الجزيئي لتشكيل CYP 1 A1 و CYP 1 A2 كان مركز اهتمام كبير للعديد من المخابر. يتواسط عملية التشكيل بروتين يسمى المستقبل Ah والذي ترتبط به الديوكسينات والمواد الكيميائية القريبة منها بنيوياً. إن الاسم Ah مشتق من الطبيعة الهيدروكربونية العطرية للعديد من حاثات CYP1A. ومن المثير أن الاختلافات في الجينة التي ترمز المستقبل Ah بين سلالات الفئران أدت إلى

اختلافات في الاستجابة والسمية للمادة الكيميائية. ويبدو أن تعدد الشكل في جينة المستقبل Ah يحدث أيضاً لدى البشر. يبدي عشر الأفراد تقريباً تشكيل CYP 1 A1 بنسبة عالية، وقد يكونون معرضين لخطر حدوث سرطانات محددة محدثة كيميائياً أكثر من تسعة أعشار الأفراد الآخرين. إن دور المستقبل Ah في السيطرة على الأنزيمات في الفصيلة CYP1A ودوره كمحدد للاستجابة البشرية للتعرض الكيميائي، كان موضوع مراجعات حديثة متنوعة (Nebert، و Petersen و Puga، 1991 و Puga و Vasilson 1993).

ألا توجد تعددات شكلية أخرى يمكن أن تتحكم بمستوى بروتينات CYP 1 A في الخلية؟ لقد جرى أيضاً تحديد التعدد الشكلي في جينة CYP 1 A1، وهذا على ما يبدو يؤثر على مدى احتمالية الإصابة بسرطان الرئة بين مدخني السجائر اليابانيين، رغم أن هذا التعدد الشكلي نفسه لا يؤثر على ما يبدو على الخطورة في مجموعات إثنية أخرى (Nebert و McKinnon 1994).

CYP 2 C 19

إن الاختلافات في المعدل الذي يستقلب عنده الأفراد الدواء المضاد للتشنج mephenytoin - (S) جرى توثيقها بشكل جيد لسنوات عديدة (Guengerich 1989). ما بين 2% إلى 5% من القوقازيين إضافة إلى 25% من الآسيويين تكون هذه الفعالية لديهم ضعيفة، وقد يكونون أكثر عرضة لخطر التسمم الناجم عن الدواء. وقد عرف طويلاً أن هذا الخلل الأنزيمي يشمل عضواً من الفصيلة CYP 2 C البشرية، إلا أن الأساس الجزيئي الدقيق لهذا الخلل كان موضوع جدل كبير. وقد كان السبب الرئيسي لهذه الصعوبة ست جينات أو أكثر في الفصيلة البشرية CYP 2 C. وقد وثق حديثاً أن الطفرة وحيدة الأساس في الجينة CYP 2 C19 هي السبب الرئيسي لهذا الخلل (Goldstein و denorais 1994). وقد طبق أيضاً اختبار DNA البسيط بالاستناد إلى تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) لتحديد هذه الطفرة بشكل سريع لدى الأفراد البشرية (Goldstein و denorais 1994).

CYP 2 D6

ربما يكون الاختلاف الأكثر تميزاً بشكل واسع في الجينة P450 هو الذي يتعلق بالجين CYP 2 D6. وقد تم توصيف أكثر من اثني عشر مثلاً لطفرات وعمليات

خبن deletion وعمليات إعادة تنظيم تؤثر على هذا الجين (Meyer 1994). وقد اقترح التعدد الشكلي هذا أولاً منذ عشرين سنة مضت عبر تغير سريري في استجابة المرضى للعامل المضاد لفرط التوتر، مركب **debrisoquine**. لذلك تسمى التحولات في الجين CYP 2 D6 والتي أدت إلى تغير في فعالية الأنزيم بالتعدد الشكلي **debrisoquine**.

قبل ورود الدراسات المستندة إلى الدنا (DNA)، جرى تقسيم الأفراد إلى ذوي استقلاب ضعيف وذوي استقلاب واسع لمركب **debrisoquine** (EMs, PMs)، وذلك بالاستناد إلى تراكيز المستقلب في العينات البولوية. ومن الواضح الآن أن التغيرات في الجين CYP 2 D6 قد تؤدي إلى أشخاص لا يبديون فقط استقلاباً ضعيفاً أو واسعاً لمركب **debrisoquine**، وإنما استقلاباً عالي السرعة أيضاً. وتترافق معظم التغيرات في الجينة CYP 2 D6 مع خلل جزئي أو كامل في وظيفة الأنزيم، وقد جرى توصيف الأشخاص في المجموعتين حديثاً بأنهم الذين يملكون نماذج وظيفية متعددة للجين CYP 2 D6 الأمر الذي يؤيد إلى استقلاب شديد السرعة لركائز (Meyer 1994) CYP 2 D6. وتوفر هذه الملاحظة اللافتة رؤى جديدة في الطيف الواسع لفعالية CYP 2 D6 الملاحظة سابقاً في دراسات على السكان. إن التغيرات في وظيفة CYP 2 D6 ذات أهمية خاصة، إذ يستقلب أكثر من 30 دواءً من الأدوية الموصوفة بشكل شائع بواسطة هذا الأنزيم. لذلك فإن وظيفة CYP 2 D6 لدى الشخص هي محدد هام لكل من الاستجابة العلاجية والسمية للعلاج الموصوف. وفي الواقع جرى حديثاً إظهار ضرورة الأخذ بعين الاعتبار حالة CYP 2 D6 لدى المريض من أجل الاستخدام الآمن لكل من الأدوية النفسية والقلبية الوعائية.

إن دور التعدد الشكلي CYP 2 D6 كمحدد لقابلية التأثر الشخصية بأمراض الإنسان مثل سرطان الرئة ومرض باركنسون كان أيضاً موضوع دراسة مكثفة (Nebert و McKinnon 1994). ورغم صعوبة تحديد النتائج بالنظر للطبيعة المتنوعة لبروتوكولات الدراسة المتبعة، فإن غالبية الدراسات على ما يبدو تشير إلى وجود ارتباط بين الأفراد ذوي الاستقلاب الزائد لمركب **debrisoquine** (نمط ظاهري EM) وسرطان الرئة. وإن أسباب مثل هذا الارتباط غير واضحة حالياً. وقد ظهر أن أنزيم CYP 2 D6 يستقلب النتروزامين المشتق من التبغ NNK.

ومع تحسن الفحوصات المستندة إلى الدنا (DNA) - والتي تمكن من إجراء تقييم أكثر دقة لحالة CYP 2 D6 - من المتوقع أن تتوضح العلاقة الدقيقة لـ CYP 2 D6 بخطورة الإصابة بالمرض. وفي حين أن الاستقلاب الزائد قد يكون مرتبطاً بقابلية التأثر بسرطان الرئة، فإن الاستقلاب الضعيف على ما يبدو (النمط الظاهري PM) يترافق بمرض باركنسون ذي السبب المجهول. ورغم أن هذه الدراسات صعبة المقارنة أيضاً، يبدو أن الأشخاص ذوي الاستقلاب الضعيف الذين يملكون قدرة ضعيفة على استقلاب ركائز CYP 2 D6 (أي الديبريزوكوين مثلاً)، يزداد لديهم خطر الإصابة بمرض باركنسون بمقدار 2 إلى 2.5 ضعف.

CYP 2E1

إن الجين CYP 2E1 ترمز الأنزيم الذي يستقلب العديد من الكيماويات ، متضمنة الأدوية والعديد من المسرطنات ذات الوزن الجزيئي المنخفض. وهذا الأنزيم ذو أهمية أيضاً لأنه عالي التأثير بالكحول ويمكن أن يلعب دوراً في الأذية الكبدية الناجمة عن الكيماويات مثل الكلوروفورم وفينيل كلوريد ورابع كلوريد الكربون. يوجد الأنزيم بشكل رئيس في الكبد، ويختلف مستوى الأنزيم بشكل ملحوظ بين الأشخاص. وقد أدى التفحص الدقيق لجينة CYP 2E1 إلى تحديد تعددات شكلية مختلفة (Nebert و McKinnon 1994). وقد سجل في بعض الدراسات وجود علاقة بين وجود اختلافات بنيوية محددة في الجينة CYP 2E1 وانخفاض واضح في خطر سرطان الرئة، إلا أنه توجد اختلافات إثنية واضحة تستلزم توضيح هذه العلاقة المحتملة.

الفصيلة CYP 3A

جرى تحديد أربعة أنزيمات لدى البشر كأعضاء في الفصيلة CYP 3A نتيجة تشابهها في سلسلة الحمض الأميني. تستقلب أنزيمات CYP 3A العديد من الأدوية الموصوفة بشكل شائع مثل الإريثرومايسين والسيكلوسبورين. إن الملوث الغذائي المسرطن/الأفلاتوكسين B₁ هو أيضاً ركيزة CYP 3A. إن أحد أفراد الفصيلة البشرية CYP 3A والمسمى CYP 3A4، هو P450 الرئيسي الموجود في كبد الإنسان إضافة إلى وجوده في الطريق المعدي المعوي. وكما هو الحال بالنسبة

للعديد من أنزيمات P450 الأخرى، فإن مستوى CYP 3A4 متغير بشكل كبير بين الأشخاص. ويوجد الأنزيم الثاني والمسمى CYP 3A5 لدى حوالي 25% فقط من الأشخاص. ولم يتم تفسير الأساس الجيني الوراثي لهذه النتيجة. كما أنه لم يتم بعد إثبات أهمية اختلاف CYP 3A4 أو CYP 3A5 كعامل في المحددات الجينية للاستجابة السمية (Nebert و McKinnon 1994).

التعددات الشكلية الأخرى

هناك تعددات شكلية كثيرة أيضاً في الفصائل العليا الأنزيمية الأخرى المستقبلية للأجسام الحيوية الغربية (مثل الغلوتاتيون ترانسفيراز، بارا أوكسوناز، ديهيدروجيناز، - N أسيتيل ترانسفيراز، ومونوأوكسيجيناز الحاول على الفلافين). وحيث أن السمية النهائية لأي مركب وسيط متولد - P450 تعتمد على فاعلية تفاعلات إزالة السمية اللاحقة للطور II، فإن الدور المشترك للتعددات الشكلية الأنزيمية المتعددة هام في تحديد قابلية التأثر بالأمراض المُحدثة كيميائياً. لذا يرجح أن يكون التوازن الاستقلابي بين تفاعلات الطور I والطور II (الشكل 4.33 TOX04FE) عاملاً هاماً في الأمراض البشرية المُحدثة كيميائياً والمحددات الجينية للاستجابة السمية.

التعدد الشكلي للجين GSTM1

يوجد مثال مدروس جيداً للتعدد الشكلي في أنزيمات الطور II وهو ذلك الذي يضم واحداً من أعضاء الفصيلة العليا الأنزيمية غلوتاتيون - S ترانسفيراز والمسمى GST MU أو GST M1. هذا الأنزيم الخاص ذو أهمية سمية كبيرة لأنه على ما يبدو متورط في عملية إزالة السمية اللاحقة للمستقلبات السمية المتولدة عن المواد الكيميائية في دخان السجائر بواسطة الأنزيم CYP 1A1. ويشمل التعدد الشكلي المحدد في جين الغلوتاتيون ترانسفيراز هذه غياباً كاملاً للأنزيم الوظيفي لدى حوالي نصف جميع القوقازيين المدروسين. إن هذا النقص في أنزيم الطور II على ما يبدو يترافق مع زيادة في قابلية التأثر بسرطان الرئة. وعبر تصنيف الأشخاص على أساس كل من الجينات المتغيرة CYP 1A1 وخبّن (deletion) أو وجود الجينة GST M1 الوظيفية، تم إظهار أن خطر نشوء سرطان الرئة المُحدث بالتدخين

يختلف بشكل كبير (Kawajiri, Hayashi و Watanabe 1994). وبصورة خاصة، فإن الأشخاص الذين يبدون تغيراً وحيداً نادراً في الجينة CYP 1A1 بالاشتراك مع غياب الجينة GST M1، كانوا عرضة لخطورة أعلى (حوالي تسعة أضعاف) لنشوء سرطان الرئة لدى التعرض لسوية منخفضة نسبياً من دخان السيجارة. والملفت على ما يبدو وجود اختلافات إثنية في دلالة الجينات المتغيرة الأمر الذي يستلزم إجراء دراسة إضافية بهدف توضيح الدور الدقيق لمثل هذه التغيرات في قابلية التأثر بالمرض (Kalow 1962، Nebert و McKinnon 1994، Kawajiri، Hayashi و Watanabe 1994).

التأثير التضاعفي لاثنين أو أكثر من التعددات الشكلية على الاستجابة السمية

قد تزداد الاستجابة السمية لعامل بيئي بشكل كبير عبر اشتراك اثنين من العيوب الوراثية الدوائية لدى الشخص نفسه، على سبيل المثال التأثيرات المشتركة للتعدد الشكلي -N أسيتيل ترانسفيراز (NAT2) والتعدد الشكلي غلوكوز -6- فوسفات ديهيدروجيناز (G6PD) يشكل التعرض المهني للأمينات العطرية خطراً مميتاً نتيجة الإصابة بسرطان المثانة البولية. منذ الدراسات الرائعة لصانع عربات النقل عام 1954، أصبح من الواضح أن حالة N- مؤستل (acetylator) هي عامل محدد لسرطان المثانة المحدث بصبغ الأزو. يوجد ارتباط قوي بشكل كبير بين النمط الظاهري للمؤستل البطيء ووقوع سرطان المثانة، إضافة إلى درجة غزو هذا السرطان في جدار المثانة. وعلى العكس تماماً هناك ارتباط هام بين النمط الظاهري للمؤستل السريع ووقوع كارسينوما الكولون المستقيمي. لقد تم تنسيل الجينات -N أسيتيل ترانسفيراز (NAT1, NAT2) وترتيبها بالتعاقب، وأصبحت الفحوص المستندة إلى الدنا (DNA)) قادرة الآن على كشف أكثر من اثني عشر من المتغيرات الأليلية والتي تفسر النمط الظاهري للمؤستل البطيء. إن الجينة NAT2 متعددة الشكل وهي مسؤولة عن معظم التغير في الاستجابة السمية للمواد الكيميائية البيئية (Nebert 1993 Grant, 1987).

إن الغلوكوز -6- فوسفات ديهيدروجيناز (G6 PD) عبارة عن أنزيم هام في توليد وحفظ NADPH. إذ يمكن للفعالية المنخفضة أو المعدومة لهذا الأنزيم G6 PD أن

تؤدي إلى انحلال دم حاد مُحَدَث بالأدوية أو المواد الحيوية الغريبة، وذلك نتيجة غياب السويات الطبيعية للغلوتاتيون المرجع (GSH) في خلية الدم الحمراء. ويوجد نقص الأنزيم G6 PD لدى حوالي 300 مليون شخص على الأقل في أنحاء العالم. ويبيدي أكثر من 10% من الذكور الأفارقة - الأميركيين النمط الظاهري الأقل شدة، في حين تبدي جماعات محددة من سردينية «النمط المتوسطي» الأكثر حدة بتواتر عالٍ بمعدل حالة لدى كل ثلاثة أشخاص. وقد جرى تنسيل الجينة G6PD وتحديد موقعها على الصبغي X، وتفسر الطفرات المتعددة المختلفة الدرجة الكبيرة للتغاير ظاهري النمط المشاهد لدى الأشخاص ناقصي G6 PD (1992 Beutler).

وجد أن مركب ثيوزال سلفون، وهو دواء سلفا أمين عطري، يسبب توزعاً ثنائي الشكل لفقر الدم الانحلالي لدى الأشخاص المعالجين. ولدى المعالجة بأدوية محددة، فإن الأشخاص الذين يعانون من اجتماع كل من نقص G6 PD إضافة إلى النمط الظاهري للمؤستل البطيء يكونون أكثر تأثراً من أولئك ذوي نقص G6 PD فقط أو النمط الظاهري للمؤستل البطيء فقط. وإن ذوي الأستلة البطيئة ناقصي G6 PD أكثر قابلية للتأثر بانحلال الدم المُحَدَث بمركب ثيوزال سلفون، من ذوي الأستلة السريعة والذين يكون لديهم أنزيم G6 PD طبيعياً بحوالي 40 مرة على الأقل.

تأثير التعدادات الشكلية الجينية على تقييم التعرض

يتطلب تقييم التعرض والرصد الحيوي أيضاً (الشكل 2.33 FE TOX02) معلومات حول التركيب الجيني لكل شخص. بافتراض تعرض مماثل لمادة كيميائية خطيرة، فإن مستوى تقريب الهيموغلوبين (أو علامات حيوية أخرى) قد يختلف بمقدار اثنين أو أكثر من رتب العظم بين الأشخاص، وذلك بالاعتماد على كل بصمة استقلابية خاصة بالشخص.

وقد جرت دراسة المواد ذات الأصل الدوائي المشترك نفسها لدى عمال مصنع كيميائي في ألمانيا (الجدول 3.33 TE TOX03). إن معقدات الهيموغلوبين بين العمال المعرضين للأنيلين والأسيت أنيليد أعلى بكثير لدى الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة ناقصي G6 PD، مقارنة مع الأنماط الظاهرية الممكنة الأخرى ذات الأصل الدوائي المشترك. وهذه الدراسة ذات نتائج هامة لتقييم التعرض.

حيث تظهر هذه المعطيات أنه رغم وجود شخصين قد يكونان معرضين لسوية المادة الكيميائية الخطرة المحيطة نفسها في مكان العمل، فإنه قد تقدر كمية التعرض (عبر واسمات حيوية مثل معقدات الهيموغلوبين) لتكون أقل بمقدار اثنين أو أكثر من مراتب العظم، وذلك نتيجة الاستعداد الجيني الأساسي للشخص بطريقة مماثلة، قد يختلف الخطر الناتج لتأثير صحي عكسي بمقدار اثنين أو أكثر من مراتب العظم.

الجدول 3.33 . معقدات الهيموغلوبين لدى العمال المعرضين للأنيلين والأسيت أنيليد

نقص G6PD		وضع المؤستل		
معقدات هيموغلوبين	نعم	لا	بطيء	سريع
2		+		+
30	+			+
20		+	+	
100	+		+	

المصدر : مأخوذ من ليوولتر وكورالوس (Lewalter, Korallus) 1985.

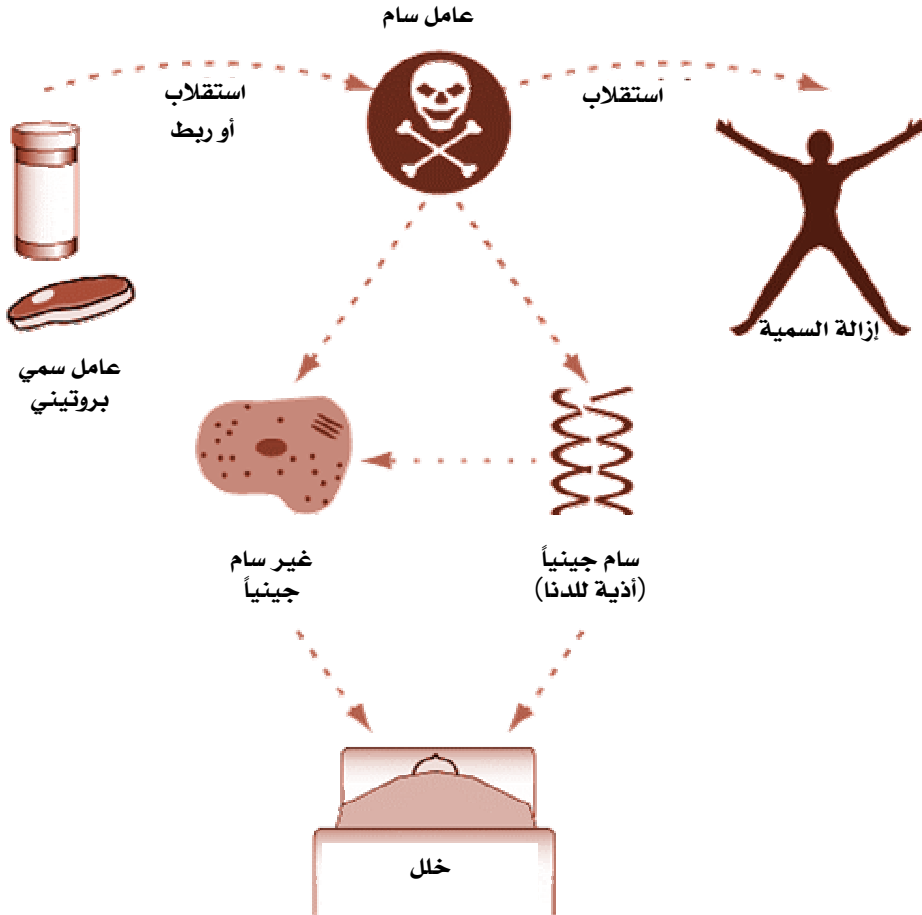
الاختلافات الجينية في الارتباط إضافة إلى الاستقلاب

لا بد من التأكيد هنا على أن الحالة نفسها المعتبرة هنا من أجل الاستقلاب، يمكن اعتبارها أيضاً من أجل الارتباط. إن الاختلافات الوراثية في ربط العوامل البيئية سوف يؤثر بشكل كبير على الاستجابة السمية. على سبيل المثال، إن الاختلافات في جينة الفأر cdm يمكن أن يؤثر عميقاً على حساسية الشخص تجاه التنكز الخصيوي المُحدث بالكادميوم (Heiniger, Taylor و Meier 1973). كما أن الاختلافات في ألفة الارتباط للمستقبل Ah قد تؤثر على السمية أو السرطان الناجمين عن الديوكسين (Petersen و Nebert، و Puga و Nebert، 1991 و Puga و Vasiliou 1993).

يلخص الجدول (6.33 FE TOX06) دور الاستقلاب والربط في السمية والسرطان. إن العوامل السمية، لدى وجودها في البيئة أو الاستقلاب أو الارتباط

التاليين، تحدث تأثيراتها إما عبر الطريق السام جينياً (حيث تحدث أذية للدنا DNA) أو عبر الطريق غير السام جينياً (إذ لا تحدث أذية للدنا أو التطفير). وقد أصبح من الواضح بصورة مثيرة أن العوامل المؤذية للدنا «التقليدية» يمكن أن تعمل عبر طريق تحويل الإشارة غير السام جينياً والمستند إلى الغلوتاتون المرجع (GSH)، حيث يتم البدء به على سطح الخلية أو قربها بغياب الدنا وخارج نواة الخلية (Devary وآخرون 1993). وتبقى الاختلافات الجينية في الاستقلاب والارتباط محددات هامة في التحكم بالاستجابات السمية الشخصية المختلفة.

الشكل 6.33 . الطريقة العامة التي تحدث بواسطتها السمية



دور الأنزيمات المستقبلية للأدوية في الوظيفة الخلوية

إن الاختلاف المبني على أساس جيني في وظيفة الأنزيمات المستقبلية للأدوية ذو أهمية رئيسية في تحديد الاستجابة الشخصية للمواد الكيميائية. هذه الأنزيمات بالغة الأهمية في تحديد مصير المادة الكيميائية الغريبة بعد التعرض.

وفقاً لما هو موضح في الشكل (6.33 TOX06 FE)، فإن أهمية الأنزيمات المستقبلية للأدوية في قابلية التأثر الشخصية بالتعرض الكيميائي، قد تعرض في الواقع قضية أكثر تعقيداً بكثير مما هو واضح من هذه المناقشة البسيطة للاستقلاب الخاص بالمواد الحيوية الغريبة. بكلمات أخرى، تم التأكيد بشكل كبير خلال العقدين الماضيين على الآليات السامة للجينات (قياسات معقدات DNA ومعقدات البروتين)، لكن ماذا لو كانت الآليات غير السامة للجينات بأهمية الآليات السامة للجينات على الأقل في إحداث الاستجابات السمية؟

كما ذكر سابقاً، لم يتم تحديد الأدوار الفيزيولوجية للعديد من الأنزيمات المستقبلية للأدوية المؤثرة في استقلاب المواد الحيوية الغريبة بشكل دقيق. وقد اقترح Nebert 1994 أنه وبالنظر لوجودها على هذا الكوكب لأكثر من 3.5 بليون سنة، فإن الأنزيمات المستقبلية للأدوية كانت مسؤولة أصلاً (ولا تزال حتى الآن بشكل رئيسي) عن تنظيم السويات الخلوية للعديد من اللجان اللا ببتيدية الهامة في تنشيط التنسخ للجينات المؤثرة على وظائف النمو والتمايز والاستماتة والاستتباب والوظائف العصبية الصماوية. علاوة على ذلك، تحدث سمية معظم العوامل البيئية، إن لم يكن جميعها، عبر التأثير **المتماثل** أو التضادي على طرق تحويل الإشارة هذه (Nebert 1994). بالاستناد إلى هذه الفرضية، فإن التغير الجيني في الأنزيمات المستقبلية للأدوية قد يكون له تأثيرات مذهلة تماماً على العديد من العمليات الحيوية - الكيميائية الهامة ضمن الخلية، الأمر الذي يؤدي إلى اختلافات هامة في الاستجابة السمية، ومن الممكن لهذا السيناريو في الواقع أن يشكل الأساس للعديد من التفاعلات العكسية لفرط الحساسية المصادفة لدى المرضى الذين يستخدمون الأدوية الموصوفة بشكل شائع.

الخلاصة

شهد العقد الماضي تقدماً ملحوظاً في فهمنا للأساس الجيني للاستجابة المختلفة للكيمائيات في الأدوية والأطعمة والملوثات البيئية. تملك الأنزيمات المستقبلية للأدوية تأثيراً عميقاً على الطريقة التي يستجيب بها البشر للكيمائيات. ومع استمرار تطور إدراكنا لتعددية الأنزيمات المستقبلية للأدوية، فنحن قادرون بشكل متزايد على إجراء تقييمات بهدف التحسين للخطورة السمية للعديد من الأدوية والمواد الكيميائية البيئية. وهذا ربما يتوضح أكثر ما يمكن في حالة أنزيم السيتوكروم P450 (CYP2D6). باستخدام الاختبارات المستندة إلى الدنا والبسيطة نسبياً، يمكن التنبؤ بالاستجابة المحتملة لأي دواء يستقلب عبر هذا الأنزيم في الغالب، وهذا التنبؤ سوف يضمن الاستخدام الأكثر أماناً للعلاج النافع محتمل السمية أيضاً.

وسوف يشهد المستقبل بدون شك انفجاراً في تحديد تعددات شكلية إضافية (أنماط ظاهرية) تشمل الأنزيمات المستقبلية للأدوية. وستتوافق هذه المعلومات مع تحسن في الاختبارات المستندة إلى الدنا الغازية للنسج في الحد الأدنى لتحديد الأنماط الجينية لدى أفراد البشر.

يجب أن تكون مثل هذه الدراسات مفيدة بشكل خاص في تقديم معلومات حول تقييم دور المواد الكيميائية في العديد من الأمراض البيئية ذات المنشأ المجهول حالياً. إن الأخذ بالاعتبار التعددات الشكلية للأنزيمات المستقبلية للأدوية بشكل مركب (الجدول 3.33 TOX03 TE)، يحتمل أن يمثل أيضاً مجالاً بحثياً خصباً بشكل خاص. سوف توضح مثل هذه الدراسات دور المواد الكيميائية في إحداث السرطانات. ولا بد لهذه المعلومات مجتمعة أن تتيح صياغة إرشادات مميزة بشكل متزايد حول تجنب الكيمائيات التي يحتمل أن تكون ذات أهمية خاصة. وهذا هو مجال علم السموم الوقائي. وسوف تساعد مثل هذه الإرشادات بدون شك، وبشكل كبير، جميع الأشخاص في مواجهة العبء المتزايد دوماً للمواد الكيميائية التي نتعرض لها.

3 - آليات السمية

— مدخل ومفاهيم

فيليب ج. واتانابي

Philip G. Watanabe

علم السموم الميكانيكي هو دراسة كيفية تفاعل العوامل الكيميائية أو الفيزيائية مع العضويات الحية لإحداث السمية. إن معرفة آلية سمية المادة يعزز القدرة على الوقاية من السمية وتصميم مواد كيميائية مرغوب فيها. وهي تشكل الأساس للعلاج في حالات فرط التعرض، وتتيح غالباً فهماً أفضل لعمليات حيوية أساسية. لأغراض هذه الموسوعة سيجري التركيز على الحيوانات للتنبؤ بالسمية على الإنسان. وتشمل المجالات المختلفة لعلم السموم: علم السموم الميكانيكي، والوصفي والتنظيمي والشرعي والبيئي (Klaassen، و Amdur، و Doull 1991). تنجم جميع الفوائد المذكورة عن فهم الآليات الأساسية للسمية.

ما أهمية فهم وإدراك آليات السمية؟

إن فهم الآلية التي تسبب المادة بواسطتها السمية يعزز مجالات مختلفة لعلم السموم بطرق مختلفة. يساعد الفهم الميكانيكي المنظم الحكومي على وضع حدود آمنة ملزمة قانونياً لتعرض الإنسان. إنه يساعد اختصاصيي السموم في النصح والتوصية بطرق تأثير فيما يتعلق بتنظيف أو معالجة المواقع الملوثة، كما يمكن الاستفادة منه، مع الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمادة أو المزيغ، في اختيار درجة معدات الحماية المطلوبة. إن المعرفة الميكانيكية مفيدة أيضاً في تشكيل الأساس للعلاج وتصميم أدوية جديدة لمعالجة مرض الإنسان. بالنسبة لاختصاصي السموم الشرعي، توفر آلية التسمم غالباً الإدراك والتبصر بالطريقة التي يمكن بها للعامل الكيميائي أو الفيزيائي أن يسبب الموت أو العجز.

عندما لا تكون آلية التسمم مفهومة، يصبح علم السموم الوصفي مفيداً في التنبؤ بالتأثيرات السمية للمواد الكيميائية ذات الصلة. ومن الهام إدراك أن نقص المعلومات الميكانيكية لا يثني اختصاصيي الصحة عن حماية صحة الإنسان. وتستخدم القرارات الحكيمة المستندة إلى الدراسات على الحيوان والخبرات البشرية لوضع سويات تعرض آمنة. وقد حدد هامش السلامة تقليدياً عبر استخدام «مستوى انعدام التأثير العكسي» أو «مستوى التأثير العكسي الأخفض» من الدراسات عن الحيوان (باستخدام مخططات التعرض المتكرر) وتقسيم هذا المستوى على عامل 100 بالنسبة للتعرض المهني، أو 1000 بالنسبة للتعرض البيئي للإنسان. إن نجاح هذه العملية واضح من وقوع التأثيرات الصحية العكسية بشكل قليل لدى العمال نتيجة التعرض الكيميائي حيثما جرى وضع حدود تعرض ملائمة وتم التمسك بها في الماضي. إضافة إلى ذلك يستمر عمر الإنسان في الازدياد مع زيادة جودة الحياة. وعموماً فقد أدى استخدام معطيات السمية إلى سيطرة تنظيمية وطوعية فاعلة. وسوف تعزز المعرفة المفصلة بالآليات السمية إمكانية التنبؤ بنماذج الخطورة الأحداث المطورة حالياً كما ستؤدي إلى التحسين المستمر.

إن فهم الآليات البيئية أمر معقد ويفترض وجود المعرفة بمسائل فوضى وتوازن النظام البيئي. ورغم أنها لم تناقش في هذه الفقرة، فإن الإدراك المعزز للآليات السمية وعواقبها النهائية في نظام بيئي سيساعد العالم (الاختصاصي) في اتخاذ قرارات حكيمة فيما يتعلق بتداول مواد النفايات البلدية والصناعية. إن إدارة النفايات مجال بحثٍ متنامٍ وسوف تتعزز أهميتها مستقبلاً.

التقنيات الخاصة بدراسة آليات السمية

تبدأ غالبية الدراسات الميكانيكية بدراسة السمية الوصفية لدى الحيوانات أو الملاحظات السريرية لدى البشر. تشتمل الدراسات على الحيوانات بشكل نموذجي على ملاحظات سلوكية وسريرية دقيقة، وفحص حيوي كيميائي دقيق لعناصر الدم والبول لتحري علامات خلل الوظائف لأجهزة الجسم الحيوية الرئيسية، وتقييم تال لجميع أجهزة العضوية عبر فحص مجهري للتحري عن الأذية (انظر إرشادات اختبار OECD، توجيهات EC حول التقييم الكيميائي، قواعد اختبار

EPA الأميركية، الأنظمة اليابانية الخاصة بالمواد الكيميائية). وهذا مشابه لفحص بدني إنساني شامل يحدث في المشفى خلال فترة زمنية تستغرق يومين إلى ثلاثة أيام باستثناء ما يتعلق بالفحص التالي.

إن فهم آليات السمية هو فن وعلم الملاحظة، والإبداع في اختيار التقنيات الخاصة باختبار فرضيات متنوعة، والتكامل المتجدد (الإبداعي) للعلامات والأعراض في علاقة سببية. تبدأ دراسات الآلية بالتعرض، يلي ذلك التوزع المرتبط بالزمن والمصير في الجسم (الحركات الدوائية)، وقياس التأثير السمي الناتج عند مستوى ما من الجهاز وسوية جرعية ما. ويمكن لمواد مختلفة أن تمارس تأثيرها عند سويات مختلفة من الجهاز الحيوي في إحداث السمية.

التعرض

إن طريق التعرض في دراسات الآلية هو عادة نفسه بالنسبة لتعرض الإنسان. والطريق هام لأنه قد يكون هناك تأثيرات تحدث موضعياً في موقع التعرض إضافة إلى التأثيرات الجهازية بعد امتصاص المادة الكيميائية في الدم وتوزعها عبر الجسم. والمثال البسيط القوي عن التأثير الموضعي هو تهيج وتآكل الجلد بعد تطبيق محاليل حمضية أو قلوية قوية معدة لتنظيف السطوح القاسية. بشكل مماثل يمكن أن يحدث التهيج والموت الخلوي في الخلايا المبطنة للأنف و/أو الرئتين بعد التعرض لأبخرة أو غازات مخرشة مثل أكاسيد الآزوت أو الأوزون (كلاهما من العناصر الأساسية لتلوث الهواء، أو مزيج الضباب والدخان). بعد امتصاص المادة الكيميائية في الدم عبر الجلد أو الرئتين أو الطريق المعدي المعوي، يتم التحكم بالتركيز في أي عضو أو نسيج عبر عوامل عديدة تحدد الحركات الدوائية للمادة الكيميائية في الجسم. ويملك الجسم القدرة على تفعيل أو إزالة سمية مواد كيميائية متنوعة كما سنلاحظ أدناه.

دور الحركات الدوائية في السمية

توصف الحركات الدوائية العلاقات الزمنية بالنسبة لامتناس المادة الكيميائية وتوزعها واستقلابها (التغيرات الحيوية الكيميائية في الجسم) والتخلص منها أو إطرانها من الجسم. وبشكل متناسب مع آليات السمية، يمكن لهذه

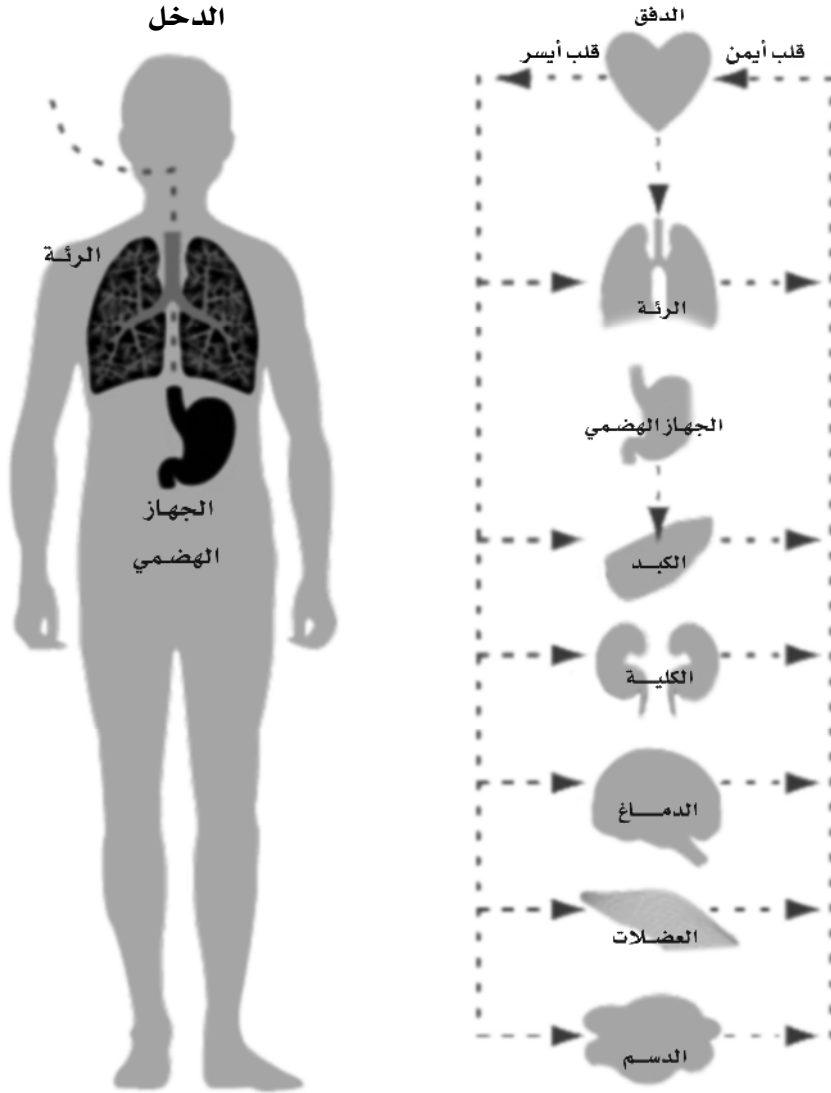
المتغيرات الحركية الدوائية أن تكون هامة جداً وتحدد في بعض الحالات إن كانت السمية ستحدث أم لا. على سبيل المثال، عندما لا يتم امتصاص المادة بكمية كافية، لن تحدث السمية الجهازية (داخل الجسم). بشكل معاكس، فإن المادة الكيميائية المتفاعلة بشكل كبير والتي تزال سميتها سريعاً (ثواني أو دقائق) عبر الأنزيمات الهضمية أو الكبدية قد لا تملك الوقت الكافي لإحداث السمية. بعض المواد المهلجنة عديدة الحلقات وخلائطها إضافة إلى معادن محددة مثل الرصاص لا تسبب سمية هامة إذا كان الإطراح سريعاً، إلا أن التراكم لسويات عالية بشكل كافٍ يحدد سميتها عندما لا يكون الإطراح سريعاً (قد يستغرق في بعض الأحيان سنوات). لحسن الحظ، معظم المواد الكيميائية لا تملك مثل هذا البقاء في الجسم. إن تراكم مادة غير ضارة لا يحدث السمية. إن معدل الإطراح من الجسم وإزالة السمية يشار إليه غالباً بنصف عمر المادة الكيميائية، وهو الزمن اللازم لإطراح 50% من المادة الكيميائية أو تحويلها إلى شكل غير سام.

من ناحية ثانية عندما تتراكم المادة الكيميائية في خلية ما أو عضو محدد فهذا قد يشكل سبباً لفحص سميتها المحتملة في ذلك العضو بصورة إضافية. وقد طورت نماذج رياضية حديثاً لاستقراء المتغيرات الحركية الدوائية من الحيوانات واسقاطها على البشر. إن نماذج الحركيات الدوائية هذه مفيدة للغاية في توليد فرضيات واختبار ما إذا كان حيوان التجربة ممثلاً جيداً للبشر. وقد تمت كتابة فصول ونصوص عدة حول هذا الموضوع (جيرينغ وآخرون، 1976، Reitz، وآخرون 1987، Nolan، وآخرون 1995). ويبين الشكل 7.33 TOX 07 FE، مثلاً بسيطاً لنموذج فيزيولوجي.

يمكن لأجهزة وسويات مختلفة أن تتأثر عكسياً

يمكن توصيف السمية عند سويات حيوية مختلفة. ويمكن تقييم الأذية لدى الشخص السليم (أو الحيوان)، أو الجهاز العضوي، أو الخلية أو الجزيء. وتشتمل الأجهزة العضوية على الجهاز المناعي، والتنفسي، والقلبي الوعائي، والكليوي، والصماوي، والهضمي، والعضلي الهيكلي، والدم وجهاز التكاثر والجهاز العصبي المركزي. وتشتمل بعض الأعضاء الرئيسية على الكبد والكلى والرئة والدماغ والجلد والعيون والقلب والخصى أو المبايض، وأعضاء رئيسية أخرى. على

الشكل 7.33 . نموذج الحركية الدوائية المبسط



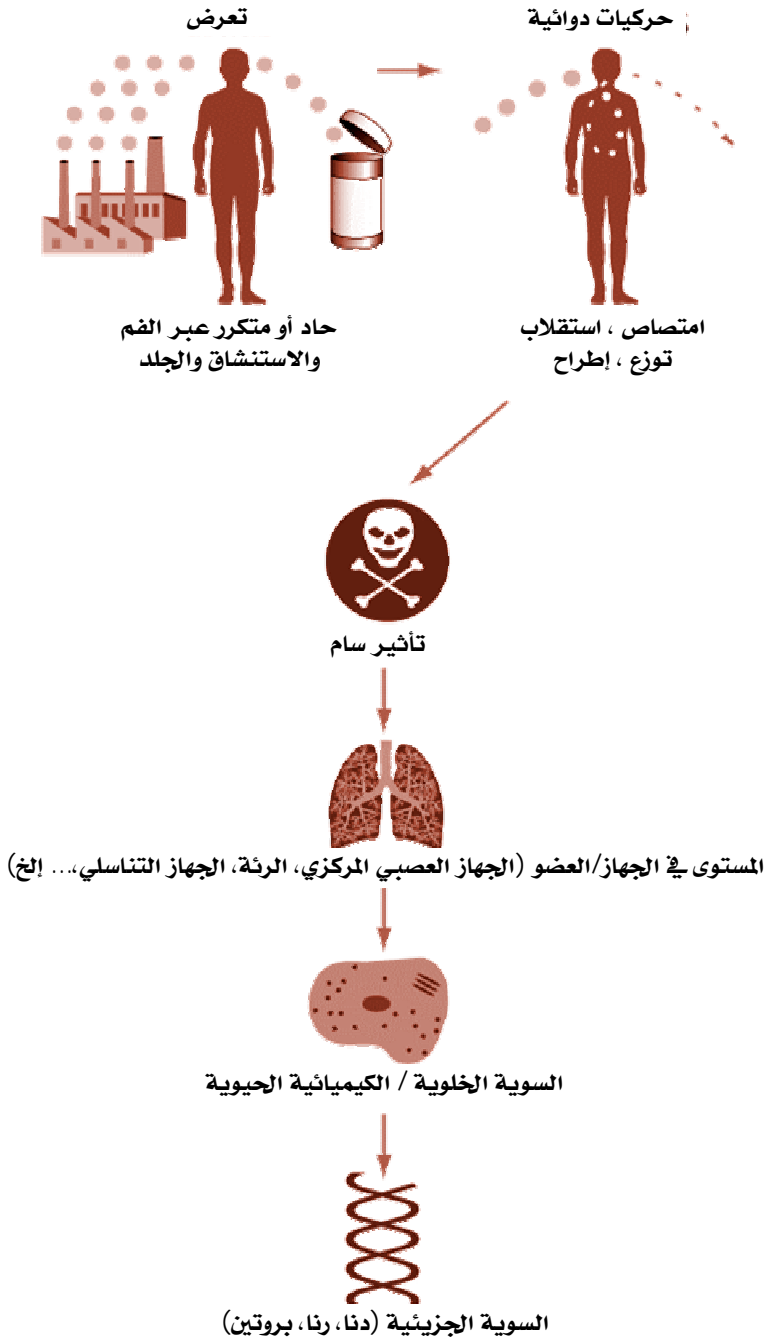
المستوى الخلوي/الحيوي الكيميائي تشتمل التأثيرات العكسية على التداخل مع وظيفة البروتين الطبيعية، أو وظيفة مستقبلات الغدد الصم، أو تثبيط الطاقة الاستقلابية أو تثبيط أو حث أنزيمات الحيوي الضيف (المادة الغريبة). كما تشمل التأثيرات العكسية على المستوى الجزيئي تغير الوظيفة الطبيعية لكل من نسخ DNA-RNA، وارتباط المستقبلات النووية والهيولية النوعية، والجينات أو المنتجات الجينية.

أخيراً، فإن الخلل في جهاز عضوي رئيسي قد ينجم بشكل مرجح عن تغير جزيئي في خلية هدف خاصة ضمن ذلك العضو. إلا أنه قد لا يكون من الممكن دوماً عزو الآلية إلى الأصل الجزيئي للسبب، كما أن ذلك ليس ضرورياً. يمكن التخطيطي للتدخل والعلاج دون فهم كامل للهدف الجزيئي. إلا أنه تزيد المعرفة حول الآلية النوعية للسمية من القيمة التنبؤية ودقة الاستقراء لمواد كيميائية أخرى. وإن الشكل 8.33 TOX 08 FE عبارة عن تمثيل تخطيطي لسويات متنوعة حيث يمكن كشف تداخل العمليات الفيزيولوجية العادية. تشير الأسهم إلى أنه يمكن تحديد العواقب على الشخص من الأعلى للأسفل (التعرض، إلى الحركات الدوائية إلى سمية الجهاز/العضو) أو من الأسفل للأعلى (التغير الجزيئي، إلى التأثير الخلوي/الحيوي الكيميائي، إلى سمية الجهاز/العضو).

أمثلة عن آليات السمية

يمكن لآليات السمية أن تكون مباشرة أو معقدة جداً. غالباً هناك اختلاف في نوع السمية، وآلية السمية، ومستوى التأثير، وهذا مرتبط بما إذا كانت التأثيرات العكسية ناجمة عن جرعة واحدة، حادة عالية (مثل التسمم العرضي)، أو عن تعرض متكرر بجرعة أخفض (من تعرض مهني أو بيئي). بصورة تقليدية ولأغراض الاختبار، تعطى جرعة حادة، عالية وحيدة عبر تنبيب مباشر إلى معدة الحيوان القارض أو تعريض إلى جو من الغاز أو البخار لمدة ساعتين إلى أربع ساعات، أيهما يماثل بصورة أفضل تعرض الإنسان. تراقب الحيوانات على مدى فترة أسبوعين بعد التعرض ومن ثم يتم فحص الأعضاء الرئيسية الخارجية والداخلية للتخري عن الإصابة.

الشكل 8.33 . تمثيل آليات السمية



يتراوح اختبار الجرعة المتكررة من أشهر إلى سنوات، بالنسبة لأجناس القوارض تعتبر فترة سنتين دراسة مزمنة (خلال فترة حياة الحيوان) كافية لتقييم السمية والسرطنة، بينما بالنسبة لأنواع الرئيسات غير البشرية، تعتبر فترة السنتين دراسة تحت مزمنة (مزمنة جزئياً إذ أنها أقل من فترة حياة الحيوان) لدى تقييم سمية الجرعة المتكررة. بعد التعرض، يتم إجراء فحص شامل لجميع النسيج والأعضاء والسوائل لتحديد أية تأثيرات عكسية.

آليات السمية الحادة

إن الأمثلة التالية نوعية لتأثيرات حادة نتيجة جرعة عالية يمكن أن تؤدي إلى الموت أو عجز شديد. إلا أنه في بعض الحالات سيؤدي التدخل إلى تأثيرات عابرة وقابلة للعكس (عكوسة) بشكل كامل. وإن الجرعة أو شدة التعرض ستحدد النتيجة.

الخانقات البسيطة: إن آلية السمية للغازات الخاملة وبعض المواد الأخرى غير المتفاعلة هي نقص الأوكسجين (عوز الأوكسجين). هذه المواد الكيميائية والتي تسبب حرمان الجهاز العصبي المركزي من الأوكسجين، تسمى بالخانقات البسيطة. عندما يدخل الشخص حيزاً مغلقاً يحتوي على الأزوت بدون أوكسجين كافٍ، يحدث نفاذ فوري للأوكسجين في الدماغ مؤدياً إلى فقدان الوعي وموت نهائي إن لم يتم إخراج الشخص بشكل سريع. في الحالات الشديدة (أوكسجين معدوم تقريباً) يمكن لفقد الوعي أن يحدث خلال ثوان قليلة. ويعتمد الإنقاذ على النقل السريع إلى بيئة حاوية على الأوكسجين. وقد يتم البقاء على قيد الحياة مع أذية دماغية غير عكوسة لدى الإنقاذ المتأخر، نتيجة موت الأعصاب والتي لا يمكن أن تتولد من جديد.

الخانقات الكيميائية: ينافس أول أكسيد الكربون (Co) الأوكسجين على الارتباط مع الهيموغلوبين (في خلايا الدم الحمراء)، ليحرم النسيج بذلك من الأوكسجين اللازم لاستقلاب الطاقة، ويمكن أن يؤدي ذلك إلى الموت الخلوي. ويشتمل التدخل على الإبعاد عن مصدر (Co) والمعالجة بالأوكسجين. ويعتمد الاستخدام المباشر للأوكسجين على التأثير السمي لأول أكسيد الكربون. هناك

مادة خانقة كيميائية أخرى هي السيانيد، تتداخل شاردة السيانيد مع الاستقلاب الخلوي واستخدام الأوكسجين من أجل الطاقة. تسبب المعالجة بنترتيد الصوديوم تحولاً في الهيموغلوبين في خلايا الدم الحمراء إلى ميثيموغلوبين. والميثيموغلوبين لديه إلفة ارتباط أقوى بشاردة السيانيد من الهدف الخلوي للسيانيد. يرتبط الميثيموغلوبين بالنتيجة مع السيانيد ويبقى السيانيد بعيداً عن الخلايا الهدف. وهذا يشكل الأساس للعلاج الترياقى.

مثبطات الجهاز العصبي المركزي (CNS): تتصف السمية الحادة بالتركين أو فقد الوعي بسبب عدد من المواد مثل المحلات التي لا تكون متفاعلة أو التي تحول إلى مواد وسيطة متفاعلة. ويفترض أن التركين/التخدير ناجم عن تفاعل المحل مع الأغشية الخلوية في الجهاز العصبي المركزي، والذي يخفف من قدرتها على نقل الإشارات الكهربائية والكيميائية. ورغم أن التركين قد يبدو شكلاً خفيفاً للسمية وهو الأساس في وضع المخدرات (المبججات) الأولى، «لا تزال الجرعة تشكل سماً». عندما تعطى جرعة كافية عبر الابتلاع أو الاستنشاق، يمكن للحيوان أن يموت نتيجة توقف التنفس. عندما لا يحدث الموت التخديري، هذا النوع من السمية يكون عادة عكوساً مباشرة فور إبعاد الشخص عن المحيط أو إعادة توزيع أو طرح المادة الكيميائية من الجسم.

التأثيرات الجلدية: يمكن للتأثيرات العكسية على الجلد أن تتراوح من تهيج إلى تآكل، بالاعتماد على المادة المصادفة. إن المحاليل الحامضية والقلوية غير منسجمة مع النسيج الحي وهي أكالة، حيث تسبب حروقاً كيميائية وتموتاً محتملاً. التمثوت ناجم عن موت الخلايا الجلدية البشرية العميقة المسؤولة عن إعادة التوليد. يمكن للتراكيز الأخفض أن تسبب تهيج الطبقة الأولى من الجلد.

هناك آلية سمية نوعية أخرى للجلد تتمثل في التحسس الكيميائي. وكمثال على ذلك، يحدث التحسس عندما يرتبط مركب 2، 4 - دي نترو كلورو بنزن مع بروتينات طبيعية في الجلد ويتعرف الجهاز المناعي على معقد البروتين المرتبط المتغير كمادة غريبة. لدى الاستجابة لهذه المادة الغريبة، يفعّل الجهاز المناعي خلايا خاصة للتخلص من المادة الغريبة عبر إطلاق وسائط (سيتوكينات) تسبب اندفاعاً أو التهاباً جلدياً (انظر علم السموم المناعي TOX 10 AE). وهذا هو ارتكاس الجهاز المناعي نفسه لدى التعرض إلى اللبالب السام. إن التحسس المناعي نوعي

جداً للمادة الكيميائية الخاصة ويستغرق على الأقل تعرضين قبل أن تحدث الاستجابة. يؤهب التعرض الأول للحساسية (يعد الخلايا للتعرف على المادة الكيميائية)، وتحدث التعرضات اللاحقة استجابة الجهاز المناعي. وإن الإبعاد عن التماس والمعالجة العرضية بالكريمات المضادة للالتهاب الحاوية على الستيروئيد يكون عادة فاعلاً في علاج الأشخاص المتحسسين. في الحالات الخطيرة أو المعقدة، يستخدم مثبط مناعي جهازى مؤثر مثل البريدنيزون بالاشتراك مع المعالجة الموضعية.

تحسس الرئة: تحدث استجابة تحسسية مناعية بواسطة دي إيزوسيانات التولوين (TDI) إلا أن موقع الهدف هو الرئتان. يسبب التعرض المفرط لهذا المركب لدى الأشخاص ذوي القابلية للتأثر حدوث وذمة رئة (تشكل سوائل)، وتشنج قصبي وصعوبة في التنفس. هذه حالة خطيرة وتتطلب إبعاد الشخص عن تعرضات لاحقة محتملة. تكون المعالجة عرضية بشكل رئيسي. ويتبع تحسس الجلد والرئة الاستجابة للجرعة. وإن تجاوز المستوى الموضوع للتعرض المهني يمكن أن يسبب تأثيرات عكسية.

تأثيرات عينية: تتراوح أذية العين من احمرار الطبقة الخارجية (احمرار بركة السباحة)، إلى تشكل ساد لقرنية العين، إلى تأذي الحدقة (الجزء الملون من العين) وتجري اختبارات تهيج العيون عندما يعتقد حدوث إصابة خطيرة. معظم الآليات التي تسبب تآكل الجلد يمكن أن تسبب أيضاً أذية للعيون. وإن المواد الأكلة للجلد مثل الحموض القوية (درجة حموضة PH أقل من 2) والقلويات القوية (درجة حموضة PH أكثر من 11.5) لا تختبر في عيون الحيوانات لأن معظمها يسبب التآكل والعمى بآلية مماثلة لتلك الآلية التي تسبب تآكل الجلد. إضافة إلى ذلك، يمكن للعوامل الفعالة على السطح مثل المنظفات وعوامل التوتر السطحي أن تسبب أذية عينية تتراوح من تهيج إلى تآكل. إن مجموعة المواد التي تتطلب الحذر هي عوامل التوتر السطحي المشحونة إيجابياً (كاتيونية) والتي يمكن أن تسبب الحروق وعتامة دائمة في قرنية العين وتشكل أوعية دموية. توجد مادة كيميائية أخرى، هي مركب دي نتروفينول ذات تأثير نوعي يتمثل في تشكل الساد. ويبدو أن هذا مرتبط بتركيز هذه المادة الكيميائية في العين، وهو ما يشكل مثلاً على الخصوصية التوزعية للحركيات الدوائية.

كما نجد فإن ما ذكر أعلاه بعيد عن الشمولية، فهو مصمم لإعطاء القارئ إدراكاً لآليات السمية الحادة المتنوعة.

آليات السمية تحت المزملة والمزمنة

عندما تعطى بعض المواد الكيميائية كجرعة وحيدة عالية، فإنها لا تملك آلية السمية نفسها لدى إعطائها بشكل متكرر كجرعة منخفضة لكنها سامة في الوقت نفسه. لدى إعطاء جرعة عالية وحيدة هناك دوماً إمكانية لتجاوز قدرة الشخص على إزالة السمية أو طرح المادة الكيميائية، وهذا يمكن أن يؤدي إلى استجابة سمية مختلفة عنها لدى إعطاء جرعات أخفض بشكل متكرر. والكحول مثال جيد، حيث تؤدي الجرعات العالية للكحول إلى تأثيرات رئيسية على الجهاز العصبي المركزي، بينما تؤدي جرعات متكررة أخفض إلى أذية كبدية.

تشبيط الأنتي كولين إيستراز: معظم المبيدات الفوسفورية العضوية على سبيل المثال، ذات سمية منخفضة على الثدييات حتى يتم تنشيطها استقلابياً، بشكل رئيسي في الكبد، إن الآلية الرئيسية لتأثير المركبات الفوسفورية العضوية هي تشبيط الأسيتيل كولين إيستراز (AChE) في الدماغ والجهاز العصبي المحيطي. إن (AChE) هو الأنزيم الطبيعي الذي ينهي تنبيه الناقل العصبي الأسيتيل كولين. إن التشبيط الخفيف لهذا الأنزيم على مدى فترة زمنية مطولة لا يترافق مع تأثيرات عكسية. لكن عند مستويات عالية للتعرض، يؤدي انعدام القدرة على إنهاء هذا التنبيه العصبي إلى فرط تنبيه الجهاز العصبي الكوليني، والذي يؤدي في النهاية إلى ظهور مجموعة أعراض تتضمن توقف التنفس الذي يؤدي إلى الموت إن لم تتم المعالجة. والمعالجة الرئيسية هي إعطاء الأتروبين والذي يحصر تأثيرات الأسيتيل كولين، وإعطاء براليدوكسيم كلوريد والذي يعيد تنشيط الأنزيم (AChE) المثبط.

التنشيط الاستقلابي: يتم تنشيط العديد من المواد الكيميائية بما فيها رابع كلوريد الكربون، والكلوروفورم، والأسيتيل أمينو فلورين، والنترورامينات، والباركوات استقلابياً لإعطاء جذور حرة أو مواد وسيطة متفاعلة أخرى تشبث وتتداخل مع الوظيفة الخلوية الطبيعية، ويؤدي ذلك عند مستويات تعرض عالية إلى موت الخلية (انظر «الأذية الخلوية والموت الخلوي (TOX08AE)»).

ورغم أن التفاعلات النوعية والأهداف الخلوية تبقى غير معروفة، إلا أن الأجهزة العضوية التي تملك القدرة على تنشيط هذه المواد الكيميائية مثل الكبد والكلية والرئة جميعها أهداف محتملة للأذية. وبشكل نوعي، تملك خلايا خاصة ضمن العضو قدرة أكبر أو أخفض لتنشيط أو إزالة سمية هذه المواد الوسيطة، وتحدد هذه القدرة قابلية التأثير داخل الخلوية ضمن العضو. وإن الاستقلاب هو أحد الأسباب التي تجعل من فهم الحرائك الدوائية التي توصف هذه الأنواع من التحولات وتوزع وإطراح هذه المواد الوسيطة، عاملاً هاماً في إدراك آلية تأثير هذه المواد الكيميائية.

آليات السرطان: السرطان هو مجموعة متعددة من الأمراض، ورغم أن فهم أنواع محددة للسرطان يتزايد بشكل سريع نتيجة التقنيات الحيوية الجزيئية العديدة التي طورت منذ عام 1980، فإنه لا يزال هناك الكثير الذي نجهله. لكن من الواضح أن نشوء السرطان هو عملية متعددة المراحل، وهناك جينات حرجة هي الأساس بالنسبة لأنواع مختلفة من السرطانات. يمكن لتغيرات في الدنا DNA (طفرات جسمية) في عدد من هذه الجينات الحرجة أن يسبب زيادة في قابلية التأثير أو آفات سرطانية (انظر «علم السموم الوراثي TOX 09 AE»). وإن التعرض لمواد كيميائية عادية (في أطعمة مطبوخة مثل البقرة والسمك) أو مواد كيميائية صبغية (مثل البنزيدين المستخدم كصبغ) أو عوامل فيزيائية (الضوء فوق البنفسجي من الشمس، الرادون من التربة، إشعاع غاما من إجراءات طبية أو نشاط صناعي)، يساهم هذا التعرض للعوامل المذكورة جميعها في إحداث طفرات جينية جسمية. لكن هناك مواد طبيعية وصناعية (مثل مضادات الأكسدة)، وعمليات ترميم DNA، تعد من عوامل الحماية حيث تحافظ على الاستتباب. من الواضح أن الوراثة عامل هام في إحداث السرطان، إذ أن متلازمة المرض الوراثي مثل تصبغ جفاف الجلد حيث يكون هناك نقص في الإصلاح الطبيعي للدنا DNA، تزيد بشكل مذهل قابلية التأثير بسرطان الجلد الناجم عن التعرض للضوء فوق البنفسجي الصادر عن الشمس.

الآليات التكاثرية: بشكل مماثل للسرطان، هناك العديد من آليات السمية التكاثرية و/أو التطورية المعروفة، لكن هناك الكثير أيضاً الذي نجهله. من المعروف أن

هناك فيروسات محددة (مثل الروبيلا) وأخماجاً جرثومية (بكتيرية) وأدوية (مثل التاليدوميد والفيتامين A) تؤثر على عملية التطور عكسياً. وقد أظهر عمل منجز حديثاً من قبل (Khera 1991). وتمت مراجعته من قبل Carney (1994) دليلاً واضحاً على أن التأثيرات التطورية الشاذة في الاختبارات على الحيوان مع مركب الإيتيلين غليكول تعزى إلى المستقبلات الحمضية الاستقلابية الأمومية. وهذا يحدث لدى استقلاب الإيتيلين غليكول إلى مستقبلات حامضة تشمل حمض الغليكوليك والأوكزاليك. ويبدو أن التأثيرات اللاحقة على المشيمة والجنين ناجمة عن هذه العملية الاستقلابية.

الخلاصة

إن الغرض من هذه الفقرة هو إعطاء فكرة عن آليات سمية معروفة متعددة وإبراز الحاجة إلى دراسة مستقبلية. ومن الهام إدراك أن معرفة الآليات غير ضروري بصورة مطلقة لحماية صحة الإنسان أو الصحة البيئية. إذ تعزز هذه المعرفة قدرة الاختصاصي على التنبؤ بالسمية وتدبيرها بصورة أفضل. وتعتمد التقنيات الفعلية المستخدمة في توضيح أية آلية خاصة على المعرفة الجماعية المتراكمة للعلماء وفكر أصحاب القرار فيما يتعلق بصحة الإنسان.

– الأذية الخلوية والموت الخلوي

بنجامين ف. ترومب، إيرين ك. بيريزيسكي

Benjamin F. Trump, Irene K. Beresky

عملياً، فإن جميع العلوم الطبية مكرسة إما لمنع الموت الخلوي في أمراض مثل احتشاء العضلة القلبية، والسكتة، والرضح والصدمة أو التسبب به (إحداثه) كما في الأمراض الخمجية والسرطان. من الضروري لذلك فهم الطبيعة والآليات المتضمنة. ويتم تصنيف الموت الخلوي إلى حادثي (طارئ) أي أنه ناجم عن عوامل سمية وإقفار وغير ذلك أو مبرمج حيث يحدث خلال التكون الجنيني بما في ذلك تشكل الأصابع وارتشاف ذيل شرغوف الضفدع.

إن كلاً من الأذية الخلوية والموت الخلوي لذلك هام في علم الفيزيولوجيا وفيزيولوجيا الأمراض. إن الموت الخلوي الفيزيولوجي هام للغاية خلال تكون المضغة والتكون الجنيني. وقد قادت دراسة الموت الخلوي خلال النشوء إلى معلومات هامة وحديثة حول علم الوراثة الجزيئي المتضمن، وبخاصة خلال دراسة التطور في الحيوانات اللافقارية. في هذه الحيوانات جرت دراسة الموقع الدقيق للخلايا المستهدفة للخضوع للموت الخلوي وأهميتها بصورة دقيقة، ومع استخدام تقنيات التطوير الكلاسيكية، جرى الآن تحديد جينات عديدة متضمنة. في الأعضاء البالغة، فإن التوازن بين الموت الخلوي والتكاثر الخلوي يحكم حجم الأعضاء. في بعض الأعضاء مثل الجلد والأمعاء، هناك تحول مستمر في الخلايا في الجلد، على سبيل المثال، تتمايز الخلايا عندما تصل إلى السطح وهي تخضع في النهاية إلى تمايز تام وموت خلوي حيث يبدأ التقرن مع تشكل أغشية متصالبة الارتباط.

إن العديد من فئات المواد الكيميائية السامة قادرة على إحداث أذية خلوية حادة يليها الموت. وهي تشمل المواد المسببة لنقص الأكسجة والإقفار والمواد الكيميائية المماثلة لها مثل سيانيد البوتاسيوم، والمسمرطانات الكيميائية والتي تشكل

مواد ذات ألفة للإلكترونات ترتبط تساهمياً مع البروتينات في الحموض النووية، وهي مواد كيميائية مؤكسدة الأمر الذي يؤدي إلى تشكل جذور حرة وحدوث الأذية المؤكسدة، وتنشيط المتممة، بالإضافة إلى عدد متنوع من الحوامل الشاردية للكالسيوم. الموت الخلوي هو أيضاً مكون هام للسرطنة الكيميائية، حيث تولد العديد من المسرطنات الكيميائية الكاملة، وبجرعات مسرطنة نخرأ حاداً والتهاباً، يلي ذلك التجدد وما قبل تكون الورم .

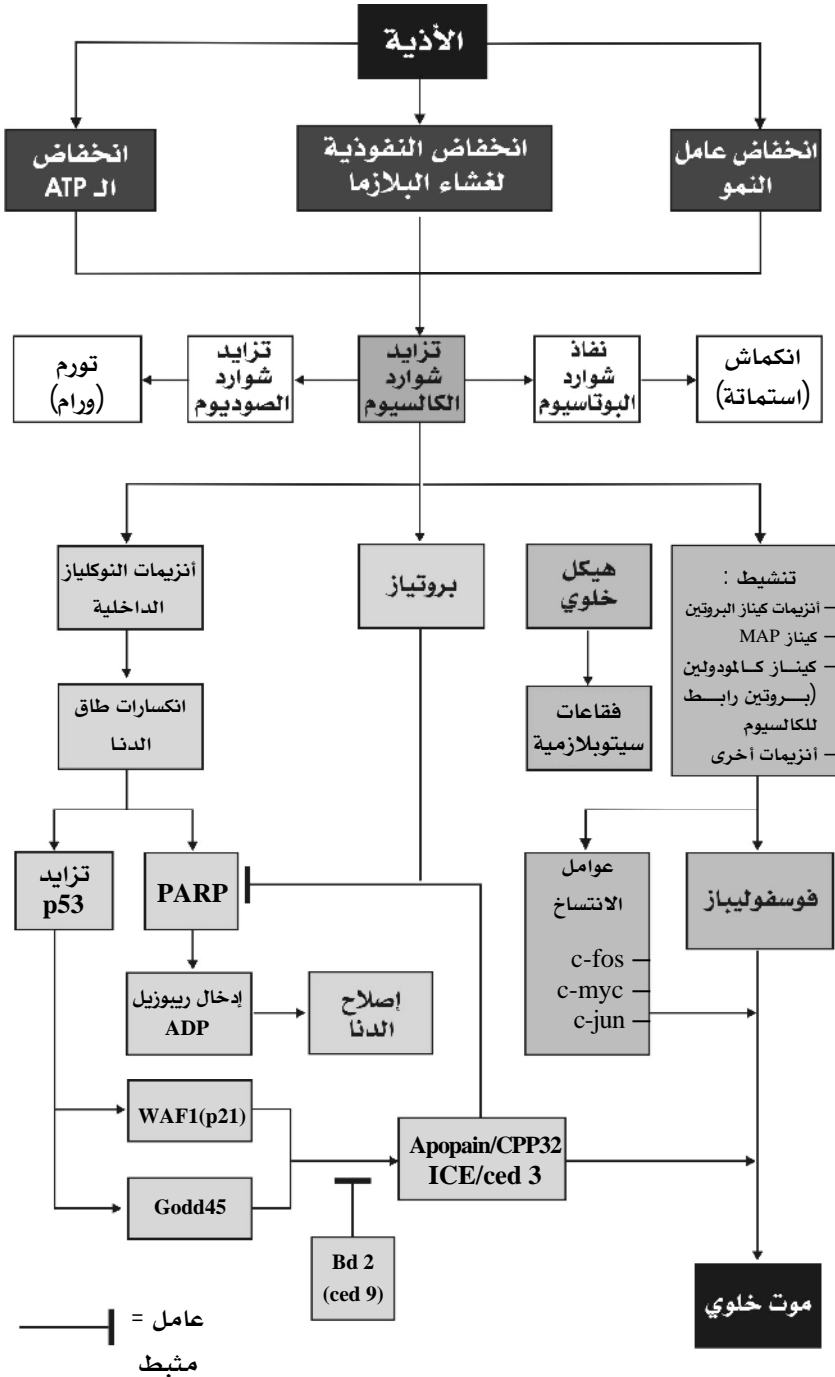
تعاريف

الأذية الخلوية

تعرف الأذية الخلوية بأنها حدث أو منبه، مثل مادة كيميائية ما، يشوش الاستتباب الطبيعي للخلية مسبباً وقوع عدد من الحوادث (الشكل 9.33 FE 09 TOX). وتتمثل الأهداف الرئيسية الموضحة للأذية القاتلة في تثبيط اصطناع الـ ATP، أو إحداث اضطراب في سلامة غشاء البلازما، أو سحب عوامل النمو الرئيسية.

تؤدي الأذيات القاتلة إلى موت الخلية بعد فترة زمنية متغيرة بالاعتماد على درجة الحرارة، ونوع الخلية والمنبه، كما يمكن أن تكون هذه الأذيات شبه قاتلة أو مزمنة - حيث تؤدي الأذية إلى حالة استتباب متغيرة لا تؤدي رغم كونها شاذة إلى الموت الخلوي (Trump و Arstila، 1971 و Trump و Berezsky، 1992 و Trump و Berezsky، 1995 و Trump و Berezsky و Osamio - Vargas، 1981). في حالة الأذية القاتلة، يكون هناك طور قبل زمن موت الخلية يسمى «طور ما قبل الموت». وعندما يكون من الممكن إزالة المنبه الضار مثل نقص الأكسجة خلال هذه الفترة، فإن الخلية تشفى، لكن بعد مرحلة محددة من الزمن («نقطة اللا رجوع» أو مرحلة الموت الخلوي)، فإن إزالة الأذية لا تؤدي إلى الشفاء وإنما عوضاً عن ذلك تخضع الخلية إلى التفتك أو الحلمة، لتصل في النهاية إلى التوازن الفيزيائي- الكيميائي مع البيئة. هذا هو الطور الذي يعرف بالنخر (التكزز)، خلال طور ما قبل الموت، تحدث أنواع رئيسية متعددة للتغيرات بالاعتماد على الخلية ونوع الأذية وهي تعرف بكل من الاستماتة والورام.

الشكل 9.33 . أذية الخلية



الاستماتة (Apoptosi)

هذا المصطلح مشتق من اللغة اليونانية من كلمة (apo) التي تعني بعيداً عن ، وكلمة (ptosis) والتي تعني السقوط. إن مصطلح (السقوط بعيداً عن) مستمد من حقيقة أنه، خلال هذا النوع من التغير قبل الموت، فإن الخلايا تنكمش وتتشكل الفقاعات بصورة ملحوظة في المحيط. تنفصل **الفقاعات** فيما بعد وتطفو بعيداً. تحدث الاستماتة في أنواع متعددة من الخلايا بعد أنماط متنوعة للأذية السامة (Wyllie و Kerr و Currie 1980) . وهي تبرز بشكل خاص في الكريات اللمفاوية، في حين أنها الآلية السائدة (المهيمنة) لتحول نسائل الكرية اللمفاوية. تؤدي الأجزاء الناتجة إلى تشكل الأجسام المحبة للأسس المشاهدة ضمن البالعات الكبيرة في العقد اللمفية. في أعضاء أخرى، تحدث الاستماتة بشكل نموذجي في خلايا وحيدة تُزال بعيداً بشكل سريع قبل وبعد الموت عبر بلعمة الأجزاء بواسطة خلايا بارانشيمية مجاورة أو بواسطة البالعات الكبيرة. إن الاستماتة التي تحدث في خلايا وحيدة مع بلعمة لاحقة لا تؤدي عموماً إلى الالتهاب. قبل الموت، تبدي الخلايا الممتوتة عصارة خلوية كثيفة جداً مع ميتوكوندريا عادية أو مكثفة. تكون الشبكة البلاسمية الداخلية عادية أو ممتدة قليلاً. ويكون الكروماتين النووي متجمعاً بشكل ملحوظ على طول الغشاء النووي وحول النواة. تكون الحافة النووية غير منتظمة ويحدث تشظي نووي. يترافق التكثف النووي مع تشظي الدنا والذي يحدث في العديد من الحالات بين الأجسام النووية ليعطي مظهراً سلمياً مميزاً على الرحلان الكهربائي.

في عملية الاستماتة قد تحث شوارد الكالسيوم المتزايدة (Ca^{+2}) تدفق شوارد البوتاسيوم (K^{+}) الأمر الذي يؤدي إلى انكماش (تقلص) الخلية والذي يتطلب أحياناً (ATP). إن الأذيات التي تشبث بشكل كامل اصطناع ATP أكثر احتمالاً لإحداث استماتة. إن الزيادة المفترزة لشوارد الكالسيوم (Ca^{+2}) لها عدد من التأثيرات الضارة متضمنة تشييط كل من الخمائر الحالة للبروتينات والخمائر الحالة للنوى الداخلية والخمائر الحالة للفوسفوليبيدات. يؤدي تشييط الخميرة الحالة للنوى الداخلية إلى انقطاع وتحطم حبال الدنا DNA الوحيدة والمزدوجة، والذي يؤدي بدوره إلى تنبيه سويات متزايدة من P53، وإدخال الريبوزيل عديد الـ ADP، والبروتينات النووية الرئيسية في عمليات إصلاح (ترميم) الدنا. إن

تنشيط الخمائر الحالة للبروتينات يعدل عدداً من الركائز بما في ذلك الأكتين والبروتينات ذات الصلة مؤدياً إلى تشكل البثرات (مجلات). هناك ركيزة هامة أخرى هي بوليميراز (ريبوز PARP) (ADP) والتي تثبط إصلاح الدنا.

تترافق الزيادة في شوارد الكالسيوم أيضاً (Ca^{+2}) مع تنشيط عدد من خمائر الكيناز البروتينية protein kinases ، مثل كيناز MAP Kinase ، و calmodulin kinase وغيرها. إن مثل خمائر الكيناز Kinases هذه مُتضمنة في عملية تنشيط عوامل النسخ والتي تباشر في نسخ جينات قريبة - مبكرة على سبيل المثال، C - jun ، C - fos ، و c - myc ، وفي عملية تنشيط الخميرة الحالة للفوسفوليبيدات A2 والتي تؤدي إلى نفوذية الغشاء البلاسمي والأغشية داخل الخلية مثل الغشاء الداخلي للميتوكوندريا.

الورام (Oncosis) :

وهي مشتقة من الكلمة اليونانية onkos، أي الورم، حيث سميت كذلك لأنه في هذا النوع من التغيير ما قبل الموت تبدأ الخلية بالانتفاخ بعد الأذية مباشرة على وجه التقريب (Majno و Joris 1995) وإن سبب الانتفاخ والورم هو الزيادة في الكاتيونات (الشوارد الموجبة) في الماء ضمن الخلية. وإن الشاردة الموجبة الرئيسية المسؤولة هي الصوديوم والتي تضبط بشكل طبيعي للحفاظ على حجم الخلية. لكن، في حال غياب الـ ATP أو لدى تثبيط خميرة ATP - الصوديوم للغشاء البلازمي، يتم فقدان التحكم بالحجم بسبب البروتين داخل الخلوي، والصوديوم في الماء الآخذين بالزيادة. لذا، ومن ضمن الحوادث الباكراة في الورام نجد زيادة في شوارد الصوديوم (Na^{+}) والتي تؤدي إلى الانتفاخ الخلوي وزيادة شوارد الكالسيوم (Na^{+}) الناتجة إما عن التدفق من الحيز خارج الخلوي أو التحرر من المخازن داخل الخلية. وهذا يؤدي إلى تورم (انتفاخ) العصارة الخلوية وانتفاخ الشبكة البلاسمية الداخلية وجهاز غولجي وتشكل بثرات مائية حول سطح الخلية. تخضع الميتوكوندريا بشكل ابتدائي إلى التكاثر إلا أنها فيما بعد تبدي انتفاخاً عالي المدى بسبب تآذي الغشاء الميتوكوندري الداخلي. في هذا النوع من التغيير ما قبل الموت، يخضع الكروماتين إلى التكتف وفي النهاية إلى التفكك، ولا يشاهد النموذج السلمي المميز للاستماتة .

النخر (Necrosis)

يشير النخر إلى سلسلة من التغيرات التي تحدث بعد الموت الخلوي عندما تُحول الخلية إلى حطام (أنقاض) يزال بشكل نموذجي عبر استجابة التهابية. ويمكن تمييز نوعين ، نخر ورمي oncotic ونخر متموت apoptotic، يحدث النخر الورمي oncotic بشكل نموذجي في مناطق كبيرة، على سبيل المثال، في احتشاء العضلة القلبية أو عضو ما بشكل منطقي بعد سمية كيميائية، مثل النيبب الكلوي القريب بعد إعطاء $HgCl_2$. يتم اشتغال مناطق واسعة من العضو وتحرض الخلايا الناخرة بشكل سريع على تفاعل التهابي، يكون حاداً في البدء ومن ثم مزمناً. في حال بقاء العضوية على قيد الحياة يُتبع النخر في العديد من الأعضاء بإزالة الخلايا الميتة وإعادة التوليد، على سبيل المثال في الكبد أو الكلية بعد السمية الكيميائية. وبالعكس، يحدث النخر المتموت بشكل نموذجي على قاعدة خلية وحيدة، وتشكل الأنقاض التخريية ضمن بلعميات (الخلايا البلعمية) البلاعم (البالعات الكبيرة) أو الخلايا البارانشيمية القريبة. وتشمل الخصائص المميزة الباكرة للخلايا التخريية انقطاعات (تهتكات) في استمرارية وسلامة الغشاء البلاسمي وظهور كثافات زغيبية تمثل بروتينات متمسخة ضمن الشبكة الميتوكوندرية. في بعض أشكال الأذية التي لا تتداخل بدئياً مع تراكم الكالسيوم الميتوكوندري، يمكن مشاهدة توضعات فوسفات الكالسيوم ضمن الميتوكوندريا. تنشظى نظم غشائية أخرى بصورة مماثلة، مثل ER، والليزوزومات (الجسيمات الحالة) وجهاز غولجي. وفي النهاية يخضع الكروماتين النووي إلى انحلال ناتج عن هجوم من قبل هيدرولازات حالة. وهذه بعد موت الخلية تلعب دوراً هاماً في إزالة الأنقاض مع كل من الكاتبسينات (الأنزيمات الحالة للخلايا) والحالات النووية والخمائر الحالة للشحوم إذ إنها تملك درجة PH حمضية مثلى ويمكن أن تحافظ على درجة الحموضة المنخفضة للخلايا التخريية في حين تكون الأنزيمات الخلوية الأخرى متمسخة وغير مفعلة.

الآليات

التنبية البدئي

في حالة الأذيات القاتلة، فإن التفاعلات البدئية الأكثر شيوعاً التي تحدث أذية تؤدي إلى موت خلوي هي التداخل مع استقلاب الطاقة، مثل نقص الأكسجة، أو الإقفار أو مشبطات التنفس، وتحلل السكر مثل سيانيد البوتاسيوم وأول أكسيد الكربون وأسيئات اليود وغيرها.

كما ذكر أعلاه، فإن الجرعات العالية من المركبات التي تثبط استقلاب الطاقة بشكل نموذجي تؤدي إلى النخر. إن النمط الأكثر شيوعاً للأذية البدئية التي تحدث موتاً خلوياً حاداً هو تعديل وظيفة غشاء البلازما (Trump و Arstila، 1971 و Berezsky و Osomio - Vargas، 1981). وهذا قد يكون أذية مباشرة ونفوذية كما في حالة الرضح أو تفعيل معقد المتممة C5b - C9، أو أذية ميكانيكية للغشاء الخلوي أو تثبيط مضخة الصوديوم - البوتاسيوم ($K^+ - Na^+$) مع الغليكوزيدات مثل الوابائين. إن حوامل الكالسيوم الشاردية مثل الإيونوميسين أو A23187 والتي تحمل شوارد الكالسيوم سريعاً أسفل المدرج ضمن الخلية، تسبب أيضاً أذية قاتلة حادة. في بعض الحالات، فإن النموذج في التغيير ما قبل الوفاة هو الاستماتة، وهو الورام في حالات أخرى.

طرق إبلاغ الإشارة

مع أنماط عديدة من الأذيات، يتأثر التنفس الميتوكوندري، والفسفرة التأكسدية بشكل سريع. وهذا ينبه في بعض الخلايا تحلل السكر اللاهوائي والذي يكون قادراً على الحفاظ على ATP، إلا أن هذا يثبط في أذيات عديدة. يؤدي نقص ATP إلى قصور في تنشيط عدد من عمليات الاستتباب الهامة وتزويدها بالطاقة، وبخاصة التحكم في الاستتباب الشاردي داخل الخلوي (Trump و Berezsky، 1992 و Trump و Berezsky و Osomio - Vargas، 1981). وهذا يؤدي إلى زيادات سريعة في شوارد الكالسيوم (Ca^{+2})، وتؤدي الزيادة في شوارد الصوديوم (Na^+) والكلور (Cl^-) إلى انتفاخ (تورم) الخلية. تؤدي الزيادات في شوارد الكالسيوم (Ca^{+2}) إلى تنشيط عدد من آليات إبلاغ الإشارة والتي نوقشت

أدناه، متضمنة سلسلة خمائر الكيناز والتي يمكن أن تؤدي إلى زيادة النسخ الجيني المبكر الفوري. كما تخفف زيادة شوارد الكالسيوم أيضاً من الوظيفة الخلوية الهيكلية، الأمر الذي يؤدي بدوره إلى تشكل فقاعات blebs وتنشيط الخمائر الحالة للنوى الداخلية، والخمائر الحالة للبروتينات، والخمائر الحالة للفوسفوليبيدات. وهذا على ما يبدو يحدث العديد من التأثيرات الهامة المناقشة أعلاه مثل أذية الغشاء من خلال تنشيط الأنزيم الحال للبروتين والأنزيم الحال للدهن، والتحلل المباشر للدنا نتيجة تنشيط الأنزيم الحال للنوى الداخلية، وتنشيط خمائر الكيناز مثل كيناز MPA وكيناز كالموديولين والتي تؤثر كعوامل ناسخة.

من خلال العمل الواسع على التطور في اللا فقاريات *C. elegans* و *Drosophila*. بالإضافة إلى الخلايا الإنسانية والحيوانية، فقد جرى تحديد سلسلة من الجينات قبل الموت، وقد وجد أن بعضاً من جينات اللا فقاريات هذه ذات نسخ متطابقة في الثدييات. على سبيل المثال، فإن الجينة *ced-3* الأساسية في الموت الخلوي المبرمج لدى *C. elegans* ذات فعالية حالة للبروتين وهي مشابهة بشكل كبير للأنزيم المحول للأنترلوكين (ICE) لدى الثدييات. كما تم حديثاً تحديد جينة ذات صلة بشكل وثيق تدعى *apopain* أو *prl CE* مع تشابه تام أكثر دقة وأمانة (Nicholson وآخرون 1995). لدى *Drosophila*، فإن الجين *reaper* على ما يبدو متضمن في الإشارة التي تؤدي إلى موت خلوي مبرمج. وتشمل الجينات ما قبل الموت الأخرى الجينة المثبطة للورم الهامة *P 53*، والتي تُصان على نحو واسع. تحث *P 53* على مستوى البروتين بعد تآذي الدنا وتؤثر لدى فسفرتها كعامل نسخ من أجل الجينات الأخرى مثل *gadd 45* و *waf-L* والتي تكون متضمنة في إبلاغ إشارة الموت الخلوي. وعلى ما يبدو فإن الجينات الأخرى الباكرة الفورية مثل *c-fos*، و *c-jun* و *c-myc* متضمنة في بعض الأجهزة.

في الوقت نفسه، توجد جينات مضادة للموت يبدو أنها تبطل الجينات ما قبل الموت. وأول هذه الجينات التي جرى تحديدها هي *ced-9* من *C. elegans* المماثلة لـ *bcl-2* لدى البشر. تمارس هذه الجينات تأثيرها بطريقة غير مفهومة حتى الآن لمنع القتل من قبل سموم جينية أو كيميائية. وتوجد أدلة حديثة تشير إلى أن الجينة *bcl-2* قد تؤثر كعامل مضاد للأكسدة. ويتم حالياً بذل المزيد من الجهود لتطوير فهم ما للجينات المتضمنة وتطوير الطرق الملائمة لتنشيط أو تثبيط هذه الجينات، اعتماداً على الحالة.

– السموميات الجينية

ر. ريتا ميزرا، ميشيل ب. والكز

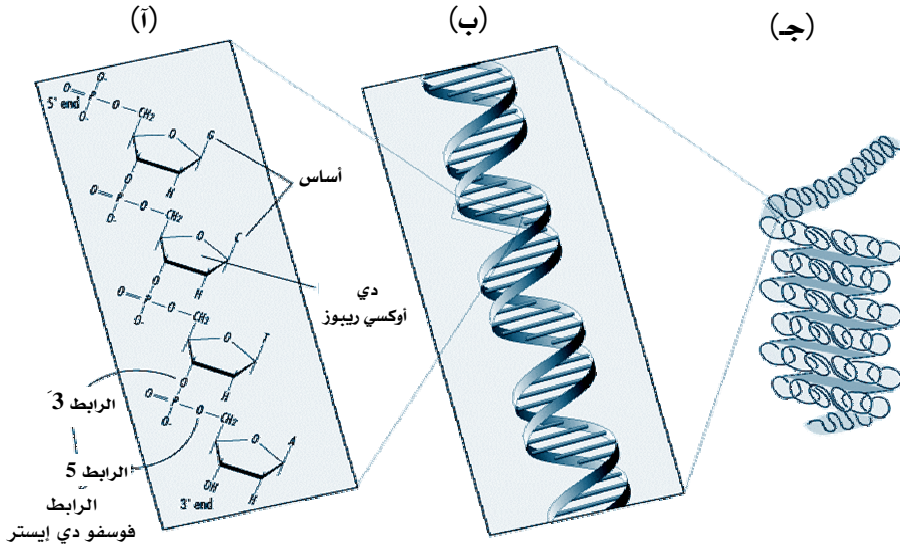
R. Rita Misra, Michael P. Waalkes

السموميات الجينية بالتعريف هي دراسة كيفية تأثير العوامل الكيميائية أو الفيزيائية على العملية المعقدة للوراثة. وتعرف المواد الكيميائية ذات السمية الجينية بأنها مركبات قادرة على تعديل المادة الوراثية للخلايا الحية. وتعتمد احتمالية أن تسبب مادة كيميائية محددة أذية جينية محتومة على متغيرات عديدة تشمل مستوى تعرض العضويات للمادة الكيميائية، وتوزع واحتجاز المادة الكيميائية لدى دخولها إلى الجسم، وفعالية نظم إزالة السمية و/أو التفعيل الاستقلابي في النسيج المستهدفة، وتفاعلية المادة الكيميائية أو مستقلباتها مع الجزيئات الكبيرة الحرجة ضمن الخلايا، كما تعتمد احتمالية أن تسبب الأذية الجينية المرض في النهاية على طبيعة الأذية، وقدرة الخلية على ترميم أو تضخيم الأذية الجينية، وفرصة التعبير عن أي تغير يجري تحريضه، وقدرة الجسم على إدراك وإيقاف تضاعف الخلايا الزائفة.

في العضويات الأعلى، تكون المعلومات الوراثية منظمة ضمن الصبغيات. تتكون الصبغيات من طيقان (خيوط مجدولة) مرصوفة بإحكام من مادة الدنا المترافقة مع بروتين. ضمن الصبغي الواحد، يوجد كل جزيء دنا كزوج من سلاسل طويلة غير متفرعة من وحدات النكليوتيد موصولة مع بعضها عبر روابط الفوسفودي إستر التي تربط الكربون 5 لجزيء دي أوكسي ريبوز بالكربون 3 من الجزيء التالي (الشكل 10.33). إضافة إلى ذلك، يربط واحد من الأسس النكليوتيدية الأربعة المختلفة (أدينين أو سيتوزين، أو جوانين، أو تيمين) بكل وحدة دي أوكسي ريبوز

كحبات الخرز على الخيط. ويشكل كل زوج ثلاثي الأبعاد من طيقان الدنا لولباً مزدوجاً مع جميع الأسس الموجهة إلى داخل الحلزونة، ضمن اللولب، يتراقق كل أساس مع أساسه المتمم على طاق الدنا المقابل، ويفرض الربط الهيدروجيني تزاوجاً قوياً، غير تساهمي للأدنين مع التيمين والغوانين مع السيتوزين (الشكل 10.33).

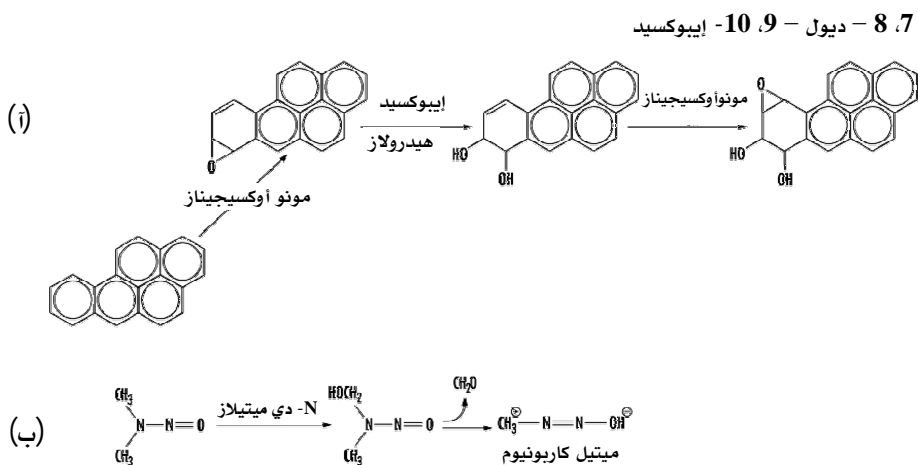
الشكل 10.33 . التنظيم الأولي (أ) ، الثانوي (ب) والثالثي (ج) للمعلومات الموروثة البشرية



وحيث أن تعاقب أسس النكليوتيد متمم على كامل طول جزيء الدنا المزدوج، فإن كلا الطاقين يحمل المعلومات الجينية نفسها بشكل رئيسي. وفي الواقع يفيد كل طاق خلال تنسخ الدنا كقالب من أجل إنتاج طاق شريك جديد عبر استخدام الرنا وترتيب من البروتينات المختلفة، تقوم الخلية في النهاية بحل شفرة المعلومات المشفرة عبر تعاقب خطي للأسس ضمن مناطق نوعية للدنا (جينات) وإنتاج بروتينات ضرورية من أجل البقاء الخلوي الأساسي بالإضافة إلى النمو الطبيعي والتمايز. تشبه وظيفة النكليوتيدات حوهرياً الأبجدية الحيوية التي تستخدم لتشفير الحموض الأمينية، أحجار بناء البروتينات.

لدى إدخال نكليوتيدات غير صحيحة أو فقد نكليوتيدات أو إضافة نكليوتيدات غير ضرورية خلال تركيب الدنا يدعى الخطأ حينها بالطفرة، ولقد قدر حدوث أقل من طفرة واحدة من أجل كل 10^9 من النكليوتيدات المدمجة خلال تنسخ الخلايا الطبيعي. ورغم أن الطفرات غير مؤذية بالضرورة، فإن التغيرات التي تسبب تثبيطاً أو فرط تعبير لجينات هامة قد تؤدي إلى اعتلالات مختلفة تشمل السرطان والمرض الوراثي وشذوذات تطورية والعقم والموت الجنيني أو حول الولادة. وفي حالات نادرة يمكن للطفرة أن تؤدي إلى بقاء معزز، مثل هذه الحالات هي الأساس للانتقاء الطبيعي. ورغم أن بعض الكيماويات تتفاعل بشكل مباشر مع الدنا، يتطلب معظمها تنشيطاً استقلابياً. في الحالة الأخيرة تكون الوسائط الأليفة للإلكترونات مثل فوق الأكاسيد أو شوارد الكربونيوم مسؤولة في النهاية عن إحداث الآفات في مواقع محبة للنوى متنوعة ضمن المادة الجينية (الشكل 11.33). في حالات أخرى تتواسط السمية الجينية منتجات جانبية لتفاعل المركب مع الشحوم داخل الخلية أو البروتينات أو الأوكسجين.

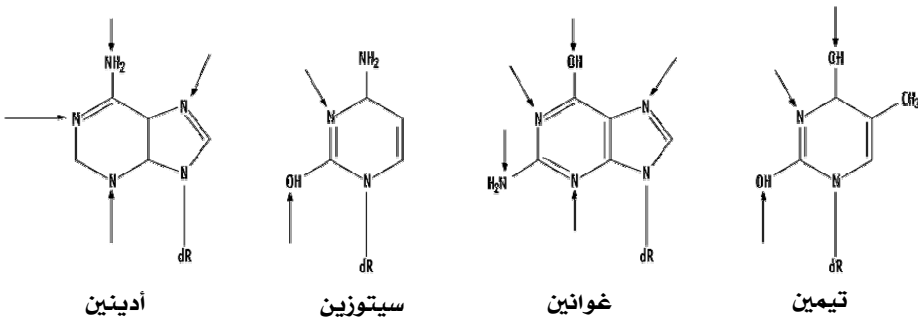
الشكل 11.33 . التنشيط الحيوي لكل من :
(أ) بنزو (أ) بيرين، و (ب) -N نتروزودي ميتيل أمين



بالنظر لوفرتها النسبية في الخلايا، فإن البروتينات هي الهدف الغالب لتفاعل العامل السمي. لكن تعديل الدنا ذو أهمية أكبر نتيجة الدور المركزي لهذا الجزيء في تنظيم النمو والتمايز خلال أجيال متعددة من الخلايا.

على المستوى الجزيئي، تميل المركبات الأليفة للإلكترونات لمهاجمة الأوكسجين والأزوت في الدنا. ويبين الشكل (12.33) المواقع الأكثر نزعة للتعديل. ورغم أن جزيئات الأوكسجين ضمن مجموعات الفوسفات في العمود الفقري للدنا هي أهداف أيضاً للتعديل الكيميائي، يعتقد بأن أذية الأسس وثيقة الصلة أكثر من الناحية الحيوية حيث تعتبر هذه المجموعات عناصر المعلومات الرئيسية في جزيء الدنا.

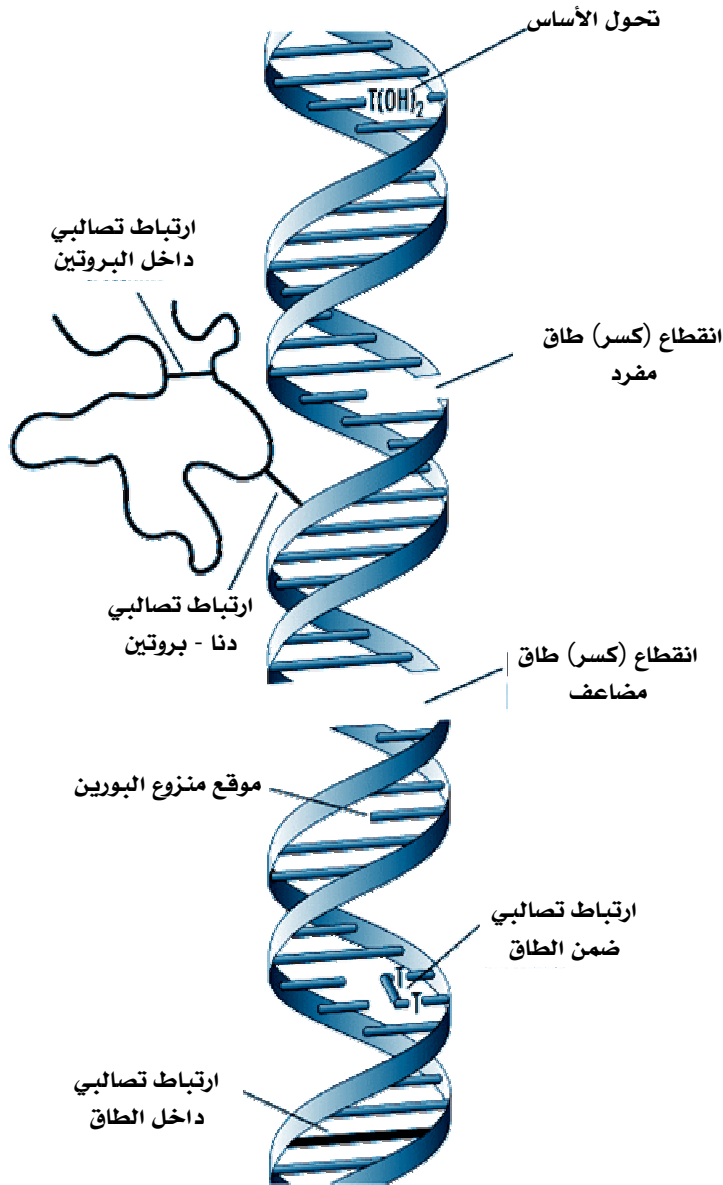
الشكل 12.33 . مواقع أساسية لأذية الدنا المحرصة كيميائياً



تبدي المركبات الحاوية على جزيء واحد أليف للإلكترونات بشكل نموذجي سمية جينية عبر توليد معقدات أحادية في الدنا. بشكل مماثل، يمكن للمركبات الحاوية على اثنين أو أكثر من الجزيئات المتفاعلة أن تتفاعل مع اثنين من المراكز المختلفة المحبة للنوى لتولد بذلك وصلات تصالبية داخل أو بين الجزيئية في المادة الجينية (الشكل 13.33). يمكن للوصلات التصالبية دخل الطاق دنا - دنا ودنا - بروتين أن تكون ذات سمية خلوية بشكل خاص إذ أنها تستطيع أن تشكل عائقاً أمام تنسخ الدنا. لأسباب واضحة، فإن موت خلية يزيل إمكانية تطهيرها أو التحول الورمي لها. ويمكن أن يتجلى تأثير العوامل ذات السمية الجينية أيضاً عبر إحداث انكسارات في العمود الفقري للفوسفو دي إيستر، أو بين الأسس والساكر

(مولدة مواقع أساسية) في الدنا . قد تكون مثل هذا الانكسارات نتيجة مباشرة للتفاعل الكيميائي عند موقع الأذية أو أنها تحدث خلال ترميم (اصلاح) أحد الأنواع المذكورة آنفاً لآفة الدنا .

الشكل 13.33 . أنواع متنوعة لأذية معقد البروتين - الدنا



على مدى السنوات الثلاثين إلى الأربعين الماضية، جرى تطوير تقنيات متنوعة لرصد نوع الأذية الجينية المحدثة بكيمائيات متنوعة. مثل هذه الاختبارات موصفة بالتفصيل، في مكان آخر في هذا الفصل الموسوعة.

إن التنسخ الخاطئ لآفات صغيرة مثل المعقدات الأحادية، أو المواقع اللاخطوية أو الانكسارات وحيدة الطاق قد تؤدي في النهاية إلى بدائل إصلاح أساس النكليوتيد أو إدخال أو حذف أجزاء قصيرة عديدة النكليوتيد في الدنا الصبغي. بالمقابل يمكن للآفات الكبيرة مثل المعقدات الكتلية أو الوصلات التصالبية أو الانكسارات ثنائية الطاق أن تحدث اكتساب أو فقد أو مرابطة (إعادة ترتيب) القطع الكبيرة نسبياً من الصبغيات. على أية حال، يمكن للنتائج أن تكون مدمرة للعضوية باعتبار أنه يمكن لأي من هذه الحوادث أن يؤدي إلى الموت الخلوي أو فقدان وظيفة الخلايا أو التحول الخبيث للخلايا. ومن غير المعروف كيف يمكن لأذية الدنا أن تسبب السرطان بشكل دقيق. ويعتقد حالياً أن العملية قد تشمل على تنشيط غير ملائم لطلائع لجينات الورمية مثل *myc* و *ras*، و/أو تثبيط الجينات الموقفة للورم المحددة حديثاً مثل *p53*. إن التعبير الشاذ لكل نوع من الجينات يلغي الآليات الخلوية الطبيعية للسيطرة على التكاثر و/أو التمايز الخلوي.

يشير رجحان الدليل التجريبي إلى أن تطور السرطان التالي للتعرض إلى مركبات أليفة للكهرباء هو حدث نادر نسبياً. وهذا يمكن تفسيره جزئياً بقدرة الخلية على إدراك وترميم أذية الدنا أو إخفاق الخلايا ذات الدنا المتأذي في البقاء حية، خلال الإصلاح (الترميم) يزال الأساس المتأذي، النكليوتيد أو المدى القصير للنكليوتيدات المحيطة بموقع الأذية ويصنع جزء جديد من الدنا (باستخدام الطاق المقابل كقالب) ويركب في مكانه. ولكي يكون إصلاح الدنا فاعلاً، يجب أن يحدث بدقة كبيرة قبل انقسام الخلية وذلك قبل أن تتاح الفرصة لانتشار الطفرة.

وقد أظهرت الدراسات السريرية أن الناس ذوي العيوب الموروثة في القدرة على إصلاح الدنا المتأذي تتطور لديهم في الغالب سرطانات و/أو شذوذات

تطورية في مرحلة باكرة (الجدول 4.33). تقدم هذه الأمثلة دليلاً قوياً يربط تراكم أذية الدنا بمرض الإنسان. وبصورة مماثلة فإن العوامل التي تحث التكاثر الخلوي (مثل رابع ديكانويل فوربول أسيتات) تحرض غالباً على السرطنة. من أجل هذه المركبات قد تكون الاحتمالية المتزايدة للتحويل الورمي نتيجة مباشرة للانخفاض في الزمن المتاح للخلية لإنجاز إصلاح ملائم للدنا.

الجدول 4.33. الاضطرابات الوراثية ذات الميل للسرطان والتي يبدو أنها تشتمل على عيوب في إصلاح الدنا

المتلازمة	الأعراض	النمط الظاهري الخلوي
رنح توسع الشعيرات	تدهور عصبي نقص مناعي	فرط حساسية لإشعاع المؤين وعوامل مؤلثة محددة .
متلازمة بلوم (أعراض جلدية مناعية وراثية)	شذوذات تطورية آفات على الجلد المعرض وقوع مرتفع للمفوما والطريق المعدي المعوي	تنسخ سيء التنظيم للدنا المتأذي (قد يشير إلى زمن قصير لإصلاح الدنا). تواتر عالٍ للزيج الصبغي ربط معيب للانقطاعات (الانكسارات) المترافقة مع إصلاح الدنا
فقر الدم بحسب فانكوني	تأخر النمو وقوع مرتفع لالبيضاض الدم	فرط حساسية لعوامل الربط التصالبي تواتر عالٍ للزيج الصبغي إصلاح معيب للوصلات التصالبية في الدنا
سرطان الكولون الوراثي غير السلالي	وقوع مرتفع لسرطان الكولون	عيوب في إصلاح سوء توافق الدنا (عندما يحدث إدخال النكليوتيد الخاطئ خلال التنسخ)
جفاف الجلد المصطبغ	وقوع مرتفع للورم الظهاري على مناطق الجلد المعرضة. اعتلال عصبي (في حالات عديدة)	فرط حساسية للضوء فوق البنفسجي والعديد من المسرطنات الكيميائية عيوب في إصلاح استئصال و/أو تنسخ الدنا المتأذي

إن النظريات الأولى حول كيفية تفاعل الكيماويات مع الدنا يمكن إلى الدراسات المجراة خلال تطوير غاز الخردل للاستخدام في الحرب. وقد نما إدراك إضافي في هذا المجال نتيجة الجهود المبذولة لتحديد العوامل المضادة للسرطان التي تكبح بشكل انتقائي تنسخ خلايا الورم سريعة الانقسام. ولقد حث الاهتمام العام المتزايد بالأخطار في بيئتنا البحث الإضافي حول آليات ونتائج التفاعل الكيميائي مع المادة الجينية. ويقدم الجدول (5.33) أمثلة عن الأنواع المختلفة للمواد الكيميائية التي تبدي سمية جينية.

الجدول 5.33. أمثلة عن المواد الكيميائية التي تبدي سمية جينية في خلايا الإنسان

فئة المادة الكيميائية	مثال	مصدر التعرض	آفة ذات سمية جينية محتملة
أفلاتوكسينات	أفلاتوكسين B1	غذاء ملوث	معدّات الدنا الضخمة
أميئات عطرية	2- أسيتيل أمينو فلورين	بيئي	معدّات الدنا الضخمة
كينونات أزيدين	ميتوميسين C	علاج كيميائي للسرطان	معدّات أحادية، وروابط تصالبيهة ضمن الطاق وانقطاعات مفردة للطاق في الدنا
هيدرو كربونات مكلورة	فينيل كلوريد	بيئي	معدّات أحادية في الدنا
المعادن والمركبات المعدنية	سيزبلائين	علاج كيميائي للسرطان	روابط تصالبيهة داخل وضمن الطاق في الدنا
	مركبات النيكل	بيئي	معدّات أحادية وانقطاعات مفردة للطاق في الدنا
خردل الآزوت	سيكلوفوسفاميد	علاج كيميائي للسرطان	معدّات أحادية وروابط تصالبيهة ضمن الطاق في الدنا
نتروأمينات	N – نتروزو دي ميتيل أمين	غذاء ملوث	معدّات أحادية في الدنا
هيدروكربونات عطرية عديدة الحلقات	بنزو (a) بيرين	بيئي	معدّات الدنا الضخمة

– السموميات المناعية

جوزيف ج. فوس، هينك فان لوفيرين

Joseph G. Vos, Henk Van Loveren

تتمثل وظائف الجهاز المناعي في حماية الجسم من العوامل الخمجية الغازية وتأمين مراقبة مناعية تجاه نشوء خلايا ورمية. إنه يملك خط الدفاع الأول وهو غير نوعي، ويمكن أن يباشر بتفاعلات مستفحلة، بالإضافة إلى فرع نوعي مكتسب تقوم فيه الخلايا اللمفية والأضداد بتعزيز (نقل) نوعية الإدراك والفاعلية اللاحقة باتجاه المستضد.

وقد جرى تعريف علم السموم المناعي بأنه «الاختصاص المعني بدراسة الحوادث التي يمكن أن تؤدي إلى تأثيرات غير مرغوبة كنتيجة لتفاعل المواد الحيوية الغريبة مع الجهاز المناعي. وهذه الأحداث غير المرغوبة قد تحدث نتيجة:

(1) تأثير مباشر و/أو غير مباشر للمادة الحيوية الغريبة (و/أو منتج تحولها الحيوي) على الجهاز المناعي، أو

(2) استجابة مضيف على أساس مناعي لمركب و/أو مستقلبه (مستقلباته)، أو

مستضدات المضيف المعدلة بواسطة المركب أو مستقلباته (Berlin وآخرون، 1987).

عندما يعمل الجهاز المناعي كهدف منفعل للأذيات الكيميائية قد تكون النتيجة انخفاض المقاومة للخمج وأشكال محددة لتكون الورم، أو انعدام التنظيم المناعي/التنبه المناعي والذي يمكن أن يفاقم الأرجية أو المناعة الذاتية. في حالة استجابة الجهاز المناعي للخاصية المستضدية للمادة الحيوية الغريبة أو في حالة مستضد المضيف المعدل من قبل المركب، يمكن للسمية أن تتظاهر على شكل أرجيات أو أمراض مناعة ذاتية.

وقد طورت نماذج حيوانية لاستقصاء التثبيط المناعي المحدث كيميائياً. وقد تم إثبات عدد من هذه الطرق (Burluson و Munson و Dean 1995 ، 1996 IPCS) ولأغراض الاختبار، يجري اتباع طريقة مرحلية لتحقيق اختيار ملائم من عدد كبير من المعايير المتاحة، عموماً فإن هدف المرحلة الأولى هو تحديد السموم المناعية المحتملة. عندما يتم تحديد سمية مناعية محتملة ، تجرى المرحلة الثانية من الاختبار لتأكيد وتمييز التغيرات الملاحظة بصورة أكبر. وتشمل استقصاءات المرحلة الثالثة دراسات خاصة على آلية فعل المركب. وقد تم تحديد عدة مواد حيوية غريبة كسموم مناعية تسبب التثبيط المناعي في مثل دراسات على الحيوانات المخبرية.

إن قاعدة البيانات حول اضطرابات الوظيفة المناعية لدى البشر بواسطة مواد كيميائية بيئية، محدودة (Descotes 1986 ، اللجنة الفرعية حول السمية المناعية التابعة لـ NRC 1992). وقد حاز استخدام علامات السمية المناعية أهمية ضئيلة في دراسات سريرية ووبائية لاستقصاء تأثير هذه المواد الكيميائية على صحة الإنسان. لا يتم إنجاز مثل هذه الدراسات بشكل دائم، كما أن تفسيرها لا يسمح غالباً برسم استنتاجات حاسمة، نتيجة طبيعة التعرض غير المتحكم بها مثلاً. لذلك، يشكل تقييم السمية المناعية حالياً لدى القوارض مع استقرار وإسقاط لاحق على الإنسان الأساس للقرارات المتعلقة بالخطر والخطورة.

إن تفاعلات فرط الحساسية مثل، الربو الأرجي والتهابات الجلد التماسية هي مشاكل هامة للصحة المهنية في الدول الصناعية (Vos ، و Younes و Smith 1995). إن ظاهرة التحسس بالتماس جرى بحثها أولاً لدى خنزير غينيا (Andersen و Maibach 1985). وحتى عهد قريب كان هو النوع المختار للاختبار التنبؤي. وإن العديد من طرق اختبار خنزير غينيا متاحة، وتتمثل الاختبارات المتبعة الأكثر شيوعاً في اختبار الزيادة لخنزير غينيا واختبار بوهلير للطخة الممتصة. إن اختبارات خنزير غينيا والطرق الأحدث المطورة لدى الفئران، مثل اختبارات تورم الأذن ومعايرة العقد اللمفية الموضعية، تزود عالم السموم بأدوات ملائمة لتقييم خطر التحسس الجلدي. وإن الحالة فيما يخص تحسس الطريق التنفسي مختلفة جداً، إذ لا يوجد حتى الآن طرق مقبولة بشكل واسع أو مثبتة بصورة ملائمة لتحديد المؤرجات الكيميائية للجهاز التنفسي رغم تحقيق تقدم في

إعداد نماذج حيوانية لاستقصاء أرجيات الجهاز التنفسي الكيميائية وذلك لدى خنزير غينيا والفأر.

تظهر المعطيات الإنسانية أن العوامل الكيميائية، وبخاصة الأدوية، يمكن أن تسبب أمراض مناعة ذاتية (Kammuller و Bloksma و Seinen 1989). هناك عدد من النماذج الحيوانية التجريبية لأمراض المناعة الذاتية لدى الإنسان. وهذا يشمل كلاً من الأمراض التلقائية الذاتية (على سبيل المثال الذئب الحمامي الجهازى لدى الفئران السود النيوزيلنديات) والظاهرة المناعية الذاتية التي يحدثها التمنيع التجريبي مع مستضد ذاتي تصالبي التفاعل (على سبيل المثال التهاب المفصل المحدث بواسطة مساعد H37 لدى جرذان سلسلة لويس). تطبق مثل هذه النماذج في التقييم ما قبل السريري للأدوية المثبطة للمناعة. وقد تناولت دراسات قليلة جداً فاعلية هذه النماذج من أجل تقييم ما إذا كانت المادة الحيوية الغريبة تقاوم المناعة الذاتية المحرزة أو الولادية. إن النماذج الحيوانية التي تكون ملائمة لاستقصاء قدرة المادة الكيميائية على إحداث أمراض مناعة ذاتية ناقصة فعلياً. أحد النماذج والذي جرى استخدامه لدرجة محدودة هو معايرة العقد اللمفية المأبضية لدى الفئران. كما هو الحال بالنسبة للبشر، تلعب العوامل الوراثية دوراً هاماً في نشوء أمراض المناعة الذاتية (AD) لدى الحيوانات المخبرية، الأمر الذي يحد من القيمة التنبؤية لمثل هذه الاختبارات.

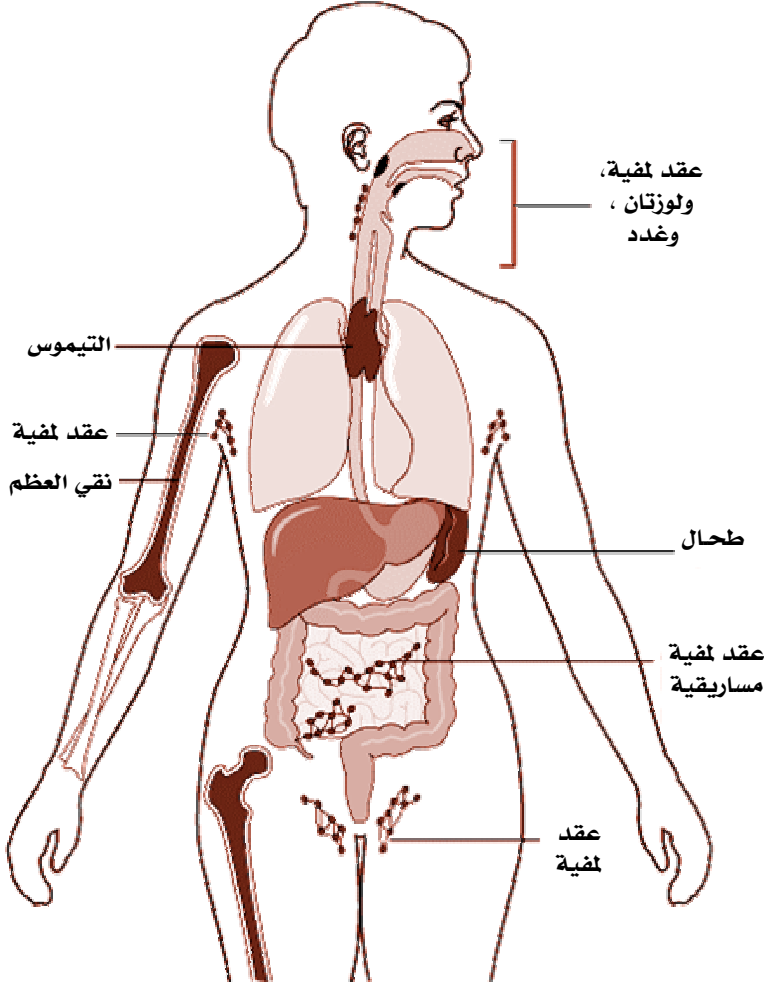
الجهاز المناعي

إن الوظيفة الرئيسية للجهاز المناعي هي الدفاع ضد الجراثيم والفيروسات والطفيليات والفتور والخلايا الورمية. وهذا يتحقق عبر أفعال (تأثيرات) أنماط خلوية متنوعة ووسائطها المنحلة في تناغم مضبوط بشكل دقيق. يمكن تقسيم دفاع المضيف إلى مقاومة غير نوعية أو متأصلة أو مقاومة نوعية أو مكتسبة تتواسطها الخلايا اللمفية (Roitt و Brostoff و Male 1989).

إن مكونات الجهاز المناعي متواجدة في مختلف أنحاء الجسم (Jones وآخرون 1990). ونجد الحيز (الحجرة) اللمفاوي ضمن الأعضاء اللمفية (الشكل 14.33 TOX 14FE). ويصنف كل من نقي العظم والتوتة (التيموس) كأعضاء

لمفاوية رئيسة أو مركزية. وتشمل الأعضاء للمفاوية الثانوية أو المحيطية، العقد اللمفاوية والطحال والنسيج اللمفاوي على طول السطوح المفرزة مثل الطرق المعدية المعوية والتنفسية، والتي تدعى بالنسيج اللمفاوي المترافق بالمخاطية (MALT)، حوالي نصف لمفاويات الجسم متوضعة في أي وقت في هذا النسيج. إضافة إلى ذلك فإن الجلد عضو هام لحث الاستجابات المناعية للمستضدات الموجودة على الجلد. وتعد خلايا لانغرهانس البشرية والتي تملك وظيفة منح المستضدات، هامة في هذه العملية.

الشكل 14.33 . الأعضاء والنسج اللمفية الأولية والثانوية



تتشكل الخلايا البلعمية لسلسلة البلاعم/الوحيدات، والتي تدعى الجهاز الخاص بالبلعميات وحيدة النوى، في الأعضاء اللمفاوية وأيضاً في مواقع خارج العقد، وتشمل البلعميات خارج العقد خلايا كبفر في الكبد، والبلعميات السنخية في الرئة، وبلعميات مسراق الكبيبة في الكلية والخلايا الدبقية في الدماغ. إن الكريات البيض مفصصة النوى (PMNs) موجودة بشكل رئيسي في الدم ونقي العظم، لكن تتراكم في مواقع الالتهاب.

الدفاع غير النوعي

يتمثل خط الدفاع الأول تجاه العضويات الدقيقة في حاجز فيزيائي وكيميائي، كما هو الحال في الجلد والطريق التنفسي والطريق الهضمي. تتم مساعدة هذا الحاجز عبر آليات حماية غير نوعية تتضمن الخلايا البلعمية مثل البلاعم والكريات البيض مفصصة النوى التي تملك القدرة على قتل العوامل المرضية، والخلايا القاتلة الطبيعية والتي يمكن أن تحل خلايا الورم والخلايا المخموجة بالفيروسات، كما يلعب أيضاً كل من الجهاز المتمم ومثبطات ميكروبية محددة (مثل الليزوزيم) دوراً في الاستجابة غير النوعية.

المناعة النوعية

بعد التماس البدئي للمضيف مع العامل المرضي، تُحث استجابات مناعة نوعية. وإن السمة المميزة لخط الدفاع الثاني هذا هي الإدراك النوعي لمحددات تدعى المستضدات أو الحواتم (epitopes) للعوامل المرضية عبر مستقبلات على السطح الخلوي للمفاويات B و T. بعد التفاعل مع المستضد النوعي، تُنبه الخلية الحاملة للمستقبل لتخضع إلى تحول وتمايز، الأمر الذي يؤدي إلى توليد نسيلة من الخلايا البنات النوعية للمستضد المثير. تساعد استجابات المناعة الذاتية الدفاع اللانوعي تجاه العوامل المرضية عبر تنبيه وحث فعالية الاستجابات اللا نوعية. وهناك خاصية أساسية للمناعة النوعية تتمثل في نشوء ذاكرة. إذ إن التماس الثاني مع المستضد نفسه يحرض استجابة أسرع وأكثر قوة لكنها جيدة التنظيم.

لا يملك المجين القدرة على حمل كودات نظام لمستقبلات المستضد بما يكفي لإدراك عدد المستضدات التي يمكن مصادفتها. تنشأ ذخيرة من الخصائص النوعية عبر عملية إعادة التنظيم الجيني. وهذه عملية عشوائية يتم خلالها إحداث خصائص نوعية متنوعة، وهذا يشمل الخصائص النوعية للمكونات الذاتية والتي لا تكون مرغوبة، وتجري عملية الاختيار التي تحدث في التوتة (التي موس) (خلايا T) أو في نقي العظم (خلايا B) لحذف هذه الخصائص النوعية غير المرغوبة. تعتمد وظيفة المستفلة المناعية الطبيعية والتنظيم الاستجابي للاستجابة المناعية على عدد من المنتجات المنحلة، تعرف إجمالاً بالسيطوكينات والتي يتم اصطناعها وإفرازها بواسطة اللمفاويات وأنماط أخرى من الخلايا. السيطوكينات ذات تأثيرات متعددة النمط الظاهري على العمليات المناعية والالتهابية. وإن التعاون بين مجموعات خلوية مختلفة مطلوب للاستجابة المناعية - تنظيم استجابات الضد، وتراكم الخلايا المناعية والجزئيات في المواقع الالتهابية، والبدء في استجابات الطور الحاد، والتحكم بالوظيفة السامة للخلايا للبلعميات بالإضافة إلى العديد من العمليات الأخرى المركزية في مقاومة المضيف. وهذه العمليات تتأثر وتعتمد في العديد من الحالات على السيطوكينات التي تؤثر بصورة مستقلة أو مشتركة.

تم التعرف على ذراعي المناعة النوعية - المناعة الخلوية والمناعة الخلوية أو المتواسطة بالخلايا:

المناعة الخلوية في الذراع الخلوي تُنبه اللمفاويات بعد التعرف على المستضد بواسطة مستقبلات السطح الخلوي. إن مستقبلات المستضد على اللمفاويات B - هي الغلوبولينات المناعية (Ig).

تبدأ خلايا B الناضجة (خلايا بلاسمية) في إنتاج الغلوبولينات المناعية النوعية للمستضد والتي تعمل كأضداد في المصل أو على طول السطوح المخاطية. هناك خمس فئات رئيسية للغلوبولينات المناعية:

(1) gM، غلوبولينات مناعية خماسية ذات قدرة راصة مثلى تتولد أولاً بعد التنبه المستضدي.

(2) IgG، غلوبولينات مناعية رئيسية في الدوران، يمكن أن تعبر المشيمة.

- (3) IgA، غلوبولينات مناعية مفرزة لحماية السطوح المخاطية .
- (4) IgE، غلوبولينات مناعية مثبتة على الخلايا البدينة أو الخلايا الحبيبية الأساسية المتضمنة في تفاعلات فرط الحساسية المباشرة.
- (5) IgD، والتي تتمثل وظيفتها الرئيسية كمستقبل على اللمفاويات - B .

المناعة متوسطة الخلايا: يتوسط الذراع الخلوي للجهاز المناعي النوعي اللمفاويات T - . هذه الخلايا أيضاً ذات مستقبلات مستضدية على أغشيتها. وهي تتعرف على المستضد لدى تقديمه من قبل الخلايا المانحة للمستضد في سياق مستضدات التوافق النسيجي. من هنا، فإن هذه الخلايا ذات محدودية بالإضافة إلى نوعية المستضد. تقوم الخلايا T بوظيفة خلايا مساعدة لاستجابات مناعية متنوعة (بما فيها الخلطية)، كما تتوسط تجنيد الخلايا الالتهابية، ويمكن لها باعتبارها الخلايا T السامة للخلايا، أن تقتل الخلايا الهدف بعد التعرف النوعي على المستضد.

آليات السمية المناعية

التثبيط المناعي

تعتمد المقاومة الفاعلة للمضيف على التكامل الوظيفي للجهاز المناعي، والذي يستلزم بدوره أن تكون الجزئيات والخلايا المكونة التي تشكل الاستجابات المناعية، متاحة بأعداد كافية وبشكل جاهز للعمل. إن حالات نقص المناعة الولادية لدى البشر تنسم غالباً بوجود عيوب في سلاسل محددة للخلايا الجذعية، الأمر الذي يؤدي إلى اعتلال أو غياب إنتاج الخلايا المناعية. عبر التشابه مع أمراض نقص المناعة الولادية أو المكتسبة لدى الإنسان، قد ينجم ببساطة تثبيط مناعي محدث بالمواد الكيميائية عن العدد المتناقص للخلايا الوظيفية (IPCS 1996). إن الغياب أو الأعداد المتناقصة لللمفاويات قد يكون له تأثيرات عميقة تقريباً على الحالة المناعية.

بعض حالات نقص المناعة أو التثبيط المناعي الشديد، مثل التي يمكن أن تحدث لدى نقل وزرع الأعضاء أو العلاج بالركود الخلوي يترافق بشكل خاص مع حالات متزايدة لأخماج انتهازية وأمراض ورمية محددة. يمكن للأخماج أن تكون

بكتيرية أو فيروسية أو فطرية أو متعلقة بالأوالي، ويعتمد النمط السائد للخمج على نقص المناعة المرافق. وقد يكون من المتوقع أن يؤدي التعرض إلى مواد كيميائية بيئية مثبطة للمناعة إلى أشكال أكثر رقة للتثبيط المناعي قد تكون صعبة الكشف. وهي قد تؤدي على سبيل المثال إلى وقوع متزايد لأخماج مثل الأنفلونزا أو البرد الشائع.

بالنظر لتعدد الجهاز المناعي، مع التنوع الواسع للخلايا والوسائط والوظائف التي تشكل شبكة معقدة وتفاعلية، فإن المركبات السامة مناعياً تملك فرصاً متعددة لتطبيق تأثيراً ما. ورغم أن طبيعة الآفات البيئية التي يحدثها العديد من المواد الكيميائية ذات السمية المناعية لم يتم توضيحها بعد، فهناك معلومات متزايدة متوافرة، مستمدة في معظمها من دراسات على الحيوانات المخبرية، تتعلق بالتغيرات الحيوية المناعية التي تؤدي إلى إضعاف الوظيفة المناعية (Dean وآخرون 1994). قد تحدث تأثيرات سمية لدى الوظائف الحرجة التالية (وهناك بعض الأمثلة على المركبات ذات السمية المناعية التي تؤثر على هذه الوظائف):

• تطوير وإنماء مجموعات مختلفة للخلايا الجذعية (يطبق البنزن تأثيرات سامة مناعياً على مستوى الخلايا الجذعية، الأمر الذي يؤدي إلى قلة اللمفاويات).

• تحول خلايا لمفية ونخاعية متنوعة إضافية إلى نسج داعمة تنتج فيها هذه الخلايا وتعمل (تثبط مركبات الأورغانوتين ذات السمية المناعية النشاط التحولي للمفاويات في القشرة التوتية عبر سمية خلوية مباشرة، إن التأثير السام للتوتة لمركب 2، 3، 7، 8 - تتراكور - دي بنزو - p - ديوكسين (TCDD) والمركبات ذات الصلة، ناجم على الأرجح عن اعتلال وظيفة الخلايا الظهارية التوتية، أكثر مما هو ناجم عن سمية مباشرة لخلايا التوتة).

• أخذ ومعالجة وتقديم المستضد من قبل البلعميات (البالعات الكبيرة) والخلايا الأخرى المانحة للمستضد (إن أحد أهداف مركب 7، 12 - دي ميتيل بنز (أ) أنتراسين (DMBA) والرصاص هو منح المستضد من قبل البلعميات، وإن هدف الأشعة فوق البنفسجية هو خلية لانغز هانس المانحة للمستضد).

• الوظيفة المنظمة للخلايا المساعدة T - والخلايا المثبطة T - (حيث تضعف وظيفة الخلايا المساعدة T - عبر مركبات الأورغانوتين، أديكارب، البيفينيلات عديدة الكلورة (PCBs) و TCDP و DMBA، كما تتخفف وظيفة الخلايا المثبطة T - عبر المعالجة منخفضة الجرعة بالسيكلوفوسفاميد).

• إنتاج سيتوكينات أو إنترلوكينات متنوعة (يثبط مركب بنزو (أ) بيرين (BP) إنتاج إنترلوكين 1 -، كما يغير الإشعاع فوق البنفسجي من إنتاج السيتوكينات بواسطة خلايا الكيراتين.

• يثبط اصطناع فئات متنوعة من الغلوبولينات المناعية IgM و IgG بعد المعالجة بكل من PCB وتري بوتيلتين أو أكسيد (TBT)، ويزداد بعد التعرض لمركب هكزاكلورو بنزن (HCB).

• تنظيم وتنشيط المتممة (يتأثر بمركب TCDD).

• وظيفة الخلايا T السامة للخلايا (يثبط كل من 3 - ميتيل كولاترين (3 - MC)، و DMBA و TCDD، فعالية الخلايا T السامة للخلايا).

• وظيفة الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) (تثبط فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية الرئوية بواسطة الأوزون، كما تضعف فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية الشوكية بواسطة النيكل).

• الوظائف السامة للخلايا ذات الانجذاب الكيميائي للبلاعم والكريات البيض مفصصة النوى (يضعف كل من الأوزون وثاني أكسيد الآزوت الفعالية البلعمية للبلعميات السنخية).

الأرجية

يمكن تعريف الأرجية بأنها التأثيرات الصحية العكسية التي تنجم عن تحريض وإثارة استجابات مناعية نوعية. عندما تحدث تفاعلات فرط الحساسية دون اشتراك الجهاز المناعي، يجري استخدام مصطلح الأرجية الزائفة.

في سياق السمية المناعية، تنتج الأرجية عن استجابة مناعية نوعية للكيموايات والأدوية ذات الاهتمام. إن قدرة المادة الكيميائية على إحداث تحسس لدى

الأشخاص مرتبطة بشكل عام بقدرتها على الارتباط بشكل تساهمي بروتينات الجسم. وقد تأخذ التفاعلات الأرجية أشكالاً متنوعة، وهي تختلف فيما يتعلق بكل من الآليات المناعية الأساسية وسرعة التفاعل. وقد تم التعرف على أربعة أنماط رئيسية للتفاعلات الأرجية: تفاعلات فرط الحساسية نمط I والتي تتأثر بالضد IgE حيث تظهر الأعراض خلال دقائق من تعرض الشخص المتحسس. تنجم تفاعلات فرط الحساسية نمط II عن تأذي أو تخريب خلايا المضيف بواسطة الضد. وفي هذه الحالة تصبح الأعراض واضحة خلال ساعات. وإن تفاعلات فرط الحساسية نمط III تتواسطها الأضداد أيضاً لكن تجاه أضداد منحلة وهي تنجم عن تأثير موضعي أو جهازى لمعقدات مناعية. تتأثر تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة أو نمط IV بواسطة اللمفاويات T - وتظهر الأعراض بشكل طبيعي بعد 24 إلى 48 ساعة من تعرض الشخص المتحسس.

إن نمطي الأرجية الكيميائية ذوي العلاقة الأكبر بالصحة المهنية هما الحساسية بالتماس أو الأرجية الجلدية وأرجية الطريق التنفسي.

فرط الحساسية بالتماس: هناك عدد كبير من المواد الكيميائية القادرة على إحداث تحسس جلدي. بعد تعرض موضعي للشخص الحساس لمؤرج كيميائي، يتم تحريض استجابة اللمفاويات T - في العقد اللمفية النازحة في الجلد، يتفاعل العامل المؤرج بشكل مباشر أو غير مباشر مع خلايا لانغرهانس البشرية والتي تنقل المادة الكيميائية إلى العقد اللمفية وتقدمها في شكل مستمعد إلى اللمفاويات T - المستجيبة. تتكاثر اللمفاويات T - المفعلة بالعامل المؤرج مؤدية إلى امتداد نسيلي. الشخص الآن متحسس وسوف يستجيب لتعرض جلدي ثانٍ إلى المادة الكيميائية نفسها مع استجابة مناعية أكثر عدوانية، الأمر الذي يؤدي إلى التهاب جلدي تماسي أرجي. إن التفاعل الالتهابي الجلدي الذي يتميز بالتهاب جلدي تماسي أرجي هو ثانوي للتعرف على العامل المؤرج في الجلد من قبل اللمفاويات T - النوعية. تصبح هذه اللمفاويات مفعلة وتحرر السيتوكينات وتسبب التراكم الموضعي لكريات بيض أخرى وحيدة النواة. تظهر الأعراض خلال 24 إلى 48 ساعة بعد تعرض الشخص المتحسس، ويمثل التهاب الجلد التماسي الأرجي لذلك شكلاً من فرط التحسس ذي النمط المتأخر. وتشمل الأسباب الشائعة للالتهاب الجلدي التماسي الأرجي المواد الكيميائية العضوية (مثل 2، 4 - دي نتروكلورو

بنزن) والمعادن مثل (مثل النيكل والكروم) والمنتجات النباتية مثل (الأوراشيول من نبات اللبلاب السام) .

فرط التحسس التنفسي: وهو يعدّ عادة من تفاعلات فرط التحسس نمط 1. إلا أن تفاعلات الطور المتأخر والأعراض المزمنة المترافقة مع الربو يمكن أن تشمل عمليات مناعية متواسطة الخلايا (نمط IV). وإن الأعراض الحادة المترافقة مع الأرجية التنفسية تتأثر بالضد IgE، والذي يحرض إنتاجه بعد تعرض شخص حساس إلى المؤرج الكيميائي المحرض. يتوزع الضد IgE جهازياً، ويرتبط بواسطة المستقبلات الغشائية بالخلايا البدينة والتي تتواجد في نسج موعاة تشمل الطريق التنفسي. بعد استنشاق المادة الكيميائية نفسها، يتم تحريض تفاعل فرط تحسس تنفسي. يترافق المؤرج مع بروتين ويرتبط بشكل متصلب مع الضد IgE المرتبط بخلايا بدينة، وهذا بدوره يسبب إزالة تحبب الخلايا البدينة وتحرر وسائط التهابية مثل الهيستامين. تسبب مثل هذه الوسائط التضيق القصي وتوسع الأوعية الأمر الذي يؤدي إلى أعراض الأرجية التنفسية و/أو الربو و/أو التهاب الأنف. وتشمل المواد الكيميائية المعروفة بإحداث فرط تحسس تنفسي لدى الإنسان أنهيدريدات الحمض (مثل تري ميلليتيك أنهيدريد)، وبعض مركبات دي إيزوسيانات (مثل تولوين دي إيزوسيانات)، وأملاح البلاينيوم وبعض الأصبغة المتفاعلة. وإن التعرض المزمن للبيريليوم أيضاً يُعرف بإحداثه مرض الرئة فرط التحسسي.

المناعة الذاتية

يمكن تعريف المناعة الذاتية بتحريض استجابات مناعية نوعية موجهة نحو المستضدات الداخلية «الذاتية». يمكن للمناعة الذاتية المحرّضة أن تنجم إما عن تغيرات في توازن للمفاويات T - التنظيمية أو عن ترافق مادة حيوية غريبة مع مكونات نسيج عادي لجعلها مثلاً مستمنعة («ذاتية التغير»). إن الأدوية والمواد الكيميائية المعروفة بإحداثها عرضياً أو مفاقتها للتأثيرات المشابهة لتأثيرات مرض المناعة الذاتية (AD) لدى الأشخاص المتأثرين هي المركبات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (وزن جزيئي 100 إلى 500) والتي تعتبر عموماً غير مستمنعة بحد ذاتها. إن آلية مرض المناعة الذاتية (AD) الناجم عن التعرض الكيميائي غير معروفة في

الغالب. يمكن للمرض أن ينجم بشكل مباشر عن الضد الدوراني، أو بشكل غير مباشر عبر تشكل معقدات مناعية، أو كنتيجة للمناعة متواسطة الخلايا، إلا أنه يحدث على الأرجح عبر اشتراك الآليات. وتعرف الأمراض أفضل ما يمكن في اضطرابات انحلال الدم المناعي الناجمة عن الأدوية.

Y يمكن للدواء أن يرتبط بغشاء الخلية الحمراء ويتفاعل مع الضد النوعي للدواء

Y يمكن للدواء أن يغير غشاء الخلية الحمراء وبالتالي فإن الجهاز المناعي يعتبر الخلية كجسم غريب.

Y يشكل الدواء وضده النوعي معقدات مناعية تلتصق بغشاء الخلية الحمراء لإحداث الأذية.

Y يحدث تحسيس للخلية الحمراء نتيجة توليد وإنتاج ضد ذاتي للخلية الحمراء. وقد وجد أن هناك تنوعاً من المواد الكيميائية والأدوية التي تحدث استجابات شبيهة بالمناعة الذاتية (Kamuller, Bloksma و Seinen 1989). يمكن للتعرض المهني للمواد الكيميائية أن يؤدي عرضياً إلى متلازمات مثل - AD، كما يمكن للتعرض لمركب فينيل كلوريد المونوميري، وتري كلورو إيتلين، وبيوكلورو إيتلين، وراتجات الإيبوكسي وأغبرة السيليكا أن تحدث متلازمات مثل تصلب الجلد. وقد تم توصيف متلازمة مماثلة للذئبة الحمامية الجهازية (SLE) بعد التعرض للهيدرازين. ويتوافق التعرض للتولوين دي إيزوسيانات مع إحداث فرغرية قليلة الصفيحات. كما تتورط بعض المعادة الثقيلة مثل الزئبق في بعض حالات التهاب كبيبات الكلى المعقد المناعي.

تقييم الخطر على الإنسان

ينجز تقييم الحالة المناعية للإنسان بشكل رئيسي باستخدام الدم المحيطي من أجل تحليل المواد الخلطية مثل الغلوبولينات المناعية والتممة، وكريات الدم البيضاء من أجل تركيب وتحديد فعالية وضائف المجموعات الفرعية. وهذه الطرق عادة مماثلة لتلك المستخدمة في استقصاء المناعة الخلطية والمتواسطة بالخلايا، إضافة إلى المقاومة غير النوعية للمرضى المشتبه بإصابتهم بمرض نقص المناعة الخلقي.

من أجل الدراسات الوبائية (المجموعات المعرضة مهنيًا مثلًا) يجب اختيار البارامترات على أساس قيمتها التنبؤية لدى مجموعات الإنسان، والنماذج الحيوانية المصادق عليها، والبيولوجيا الأساسية للعلامات (الواسمات) (انظر الجدول 6.33, TOX06TE). إن الاستراتيجية الخاصة بالوقاية من أجل التأثيرات السمية المناعية بعد التعرض العرضي لملوثات بيئية أو سموم أخرى تعتمد كثيراً على الظروف مثل نوع نقص المناعة المتوقع، الزمن بين التعرض وتقييم حالة المناعة، ودرجة التعرض وعدد الأشخاص المعرضين. إن عملية تقييم الخطر السمي المناعي لمادة حيوية غريبة خاصة لدى البشر صعبة للغاية وغالباً مستحيلة، بشكل رئيسي نتيجة وجود عوامل مشوشة متنوعة من منشأ داخلي أو خارجي تؤثر على استجابة الأشخاص لأذية سمية. وهذا صحيح بشكل خاص بالنسبة للدراسات التي تستقصي دور التعرض الكيميائي في أمراض المناعة الذاتية حيث تلعب العوامل الوراثية دوراً حاسماً.

حيث أنه نادراً ما تتوافر معطيات بشرية كافية، فإن تقييم خطر التثبيط المناعي المُحدث بالمواد الكيميائية لدى البشر، يستند في معظم الحالات إلى الدراسات على الحيوان. إن تحديد المواد الحيوية الغريبة ذات السمية المناعية المحتملة يجري بشكل رئيسي في دراسات مسيطر عليها لدى القوارض. تبدي دراسات التعرض في الحيوية، في هذا المجال، الطريقة المثلى لتقدير احتمالية السمية المناعية للمركب. وهذا ناجم عن الطبيعة المعقدة متعددة العوامل للجهاز المناعي والاستجابات المناعية. إن الدراسات في الزجاج ذات قيمة متزايدة في توضيح آليات السمية المناعية. إضافة إلى ذلك، وعبر استقصاء تأثيرات المركب باستخدام خلايا ذات أصل حيواني وبشري، يمكن توليد معطيات خاصة بمقارنة الأنواع، بحيث يمكن استخدامها في طريقة «متوازي الأضلاع» لتحسين عملية تقييم الخطر. وعندما تتوافر المعطيات من أجل ثلاثة من أحجار الزاوية متوازي الأضلاع (في الحيوية لدى الحيوان، وفي الزجاج لدى الحيوان والإنسان) فقد يكون من الأسهل تنبؤ النتيجة عند حجر الزاوية المتبقي أي الخطر لدى البشر.

عندما يكون تقييم الخطر بالنسبة للتثبيط المناعي المُحدث كيميائياً مستنداً إلى المعطيات من الدراسات على الحيوان فقط، يمكن اتباع طريقة في الإسقاط على الإنسان عبر تطبيق عوامل شك على مستوى التأثير العكسي غير الملحوظ (NOAEL). يمكن أن يستند هذا المستوى إلى بارامترات محددة في نماذج ذات

الجدول 6.33 . تصنيف الاختبارات من أجل العلامات المناعية

الاختبارات النوعية	الإخصائص	فئة الاختبار
مؤشرات للحالة الصحية العامة والجهاز المناعي العضوي	تعداد دم كامل	أساسية - عامة
سويات IgM و IgA في المصل.	تعداد دم كامل	يجب تضمينها مع لوائح عامة
أنماط ظاهرية سطحية للعلامة من أجل المجموعات الدنيا المتفاوتة الرئيسية.	سويات IgM و IgA في المصل.	أساسية مناعية
التمط الجيني للتوافق النسيجي	أنماط ظاهرية سطحية للعلامة من أجل المجموعات الدنيا المتفاوتة الرئيسية.	يجب تضمينها مع لوائح عامة
أضداد العوامل الخمجية	التمط الجيني للتوافق النسيجي	مركزة / انعكاسية
IgE المصل الكامل	أضداد العوامل الخمجية	يجب تضمينها عندما يوصى بها من قبل نتائج سريرية، أو تعرضات مشتبه بها، أو نتائج اختبار سابق.
IgE النوعي للعامل المستأرج	IgE المصل الكامل	
أضداد ذاتية	IgE النوعي للعامل المستأرج	
اختبارات الجلد لفرط الحساسية	أضداد ذاتية	
اختبارات تأكسدية محبة	اختبارات الجلد لفرط الحساسية	
الهستوثياثولوجيا (خزعة نسيجية)	اختبارات تأكسدية محبة	
اختبارات التنبه في الزجاج	الهستوثياثولوجيا (خزعة نسيجية)	
العلامات السطحية للتنشيط الخلوي	اختبارات التنبه في الزجاج	
تراكيز السيوتوكين في المصل	العلامات السطحية للتنشيط الخلوي	بحثة
اختبارات قابلية التسنل (ضدية، خلوية، جينية)	تراكيز السيوتوكين في المصل	يجب تضمينها مع المجموعات الشاهدة والتصميم الدقيق والحذر للدراسة.
اختبارات السمية الخلوية	اختبارات قابلية التسنل (ضدية، خلوية، جينية)	
	اختبارات السمية الخلوية	

صلة، مثل اختبارات مقاومة المضيف، وتقييم تفاعلات فرط التحسس في الحيوية وإنتاج الأضداد بشكل مثالي، يتطلب ربط هذه الطريقة بتقييم الخطر. التأكيد بواسطة الدراسات على البشر، يجب أن تجمع مثل هذه الدراسات بين التعريف بالسهم وقياسه، والمعطيات الوبائية وتقييمات الحالة المناعية.

للتنبؤ بفرط الحساسية بالتماس، تتوافر نماذج خزير غينيا حيث تم استخدامها في تقييم الخطر منذ عام 1970. ورغم حساسية هذه الاختبارات وإنتاجيتها، فإن لها قيوداً حيث أنها تعتمد على تقييم شخصي غير موضوعي، وهذا يمكن التغلب عليه عبر طرق أحدث وأكثر كمية مطورة لدى الفأر. فيما يتعلق بفرط التحسس المحدث كيميائياً الناجم عن استنشاق أو ابتلاع العوامل المؤرجة، يجب إجراء الاختبارات وتقييمها وفق قيمتها التنبؤية لدى الإنسان. لدى وضع سويات تعرض مهنية آمنة لمؤرجات محتملة، يجب إيلاء الاعتبار للطبيعة ثنائية الطور للأرجية: طور التحسس وطور الإثارة. إن التركيز المطلوب لإحداث تفاعل أرجي لدى شخص متحسس سابقاً أخفض بشكل كبير من التركيز الضروري لإحداث تحسس لدى شخص بسيط مناعياً لكن حساس.

حيث أن النماذج الحيوانية للتنبؤ بالمناعة الذاتية المحدثه كيميائياً ناقصة عملياً، يجب أن يتم التأكيد على إيجاد مثل هذه النماذج. ومن أجل إيجادها لا بد من تطوير معرفتنا بالمناعة الذاتية المحدثه كيميائياً لدى البشر متضمنة دراسة واسمات الجهاز المناعي والوراثي لتحديد الأشخاص ذوي الحساسية. ويقدم الأشخاص المعرضون للأدوية التي تحث المناعة الذاتية مثل هذه الفرصة.

— سموميات العضو الهدف

إلين ك. سيلبرغيلد

Ellen K. Silbergeld

إن دراسة وتحديد خصائص المواد الكيميائية والعوامل الأخرى فيما يتعلق بالخصائص السمية يجري غالباً على أساس أعضاء وأجهزة عضوية نوعية. وقد تم في هذا الفصل اختيار هدفين من أجل المناقشة بعمق: الجهاز المناعي والجينة (المورثة). اختيرت هذه الأمثلة لتمثل جهازاً عضوياً هدفاً معقداً وهدفاً جزيئياً ضمن الخلايا. وللحصول على مناقشة أكثر شمولية حول سمية الأعضاء الهدف، يمكن للقارئ أن يعود إلى نصوص مرجعية قياسية حول السمية مثل Casarett و Doull و Hayes. وقد قام البرنامج الدولي حول السلامة الكيميائية (IPCS) بنشر وثائق معيارية متعددة حول سمية العضو الهدف مروراً بالجهاز العضوي تجرى دراسات سمية العضو الهدف عادة على أساس معلومات تشير إلى احتمالية حدوث تأثيرات سمية نوعية للمادة، سواء من المعطيات الوبائية أو من دراسات السمية العامة الحادة أو المزمنة، أو على أساس اهتمامات خاصة لحماية وظائف أعضاء محددة مثل التناسل أو تكون الجنين. في بعض الحالات، ترخص اختبارات سمية الأعضاء الهدف النوعية بشكل خاص من قبل السلطات التشريعية مثل اختبار السمية العصبية في ظل قانون المبيدات الأميركي (انظر «مقاربة الولايات المتحدة لتقييم خطر السموم التناسلية والعوامل السامة العصبية» TOX18AE) واختبار التطفير وفق قانون السيطرة على المواد الكيميائية الياباني (انظر «مبادئ تحديد الخطر: المقاربة اليابانية» TOX17AE).

وفقاً لما تمت مناقشته في «العضو الهدف والتأثيرات الحرجة»، يستند تحديد العضو الحرج إلى كشف العضو أو الجهاز العضوي الذي يستجيب أولاً بشكل عكسي أو يستجيب إلى الجرعات أو التعرضات الأخفض. تستخدم هذه المعلومات فيما بعد لتصميم استقصاءات سمية نوعية أو اختبارات سمية أكثر دقة بصورة

يتم فيها إحداث علامات سمية أكثر حساسية في العضو الهدف. يمكن لدراسات سمية العضو الهدف أن تستخدم أيضاً لتحديد آليات التأثير للاستخدام في تقييم الخطر (أنظر «مقاربة الولايات المتحدة في تقييم خطر السموم التناسلية والعوامل السامة العصبية» TOX18AE).

طرق دراسات سمية العضو الهدف

يمكن للأعضاء الهدف أن تدرس من خلال تعريض متعضيات سليمة وإجراء تحليل مفصل للوظائف والتغيرات النسيجية في العضو الهدف أو عبر تعريض الخلايا في الزجاج أو تعريض أجزاء نسيجية أو أعضاء كاملة محفوظة لفترات زمنية قصيرة أو طويلة في مستتب (أنظر «آليات السمية: مدخل ومفاهيم» TOX07AE). في بعض الحالات قد تتوافر نسج من أفراد البشر أيضاً من أجل دراسات سمية الأعضاء الهدف، وهذه قد توفر فرصاً لتأكيد صحة افتراضات استقراء الأنواع المتقاطع. لكن لا بد أن نتذكر دوماً أن مثل هذه الدراسات لا توفر معلومات حول الحركيات السمية ذات الصلة.

عموماً تشترك دراسات سمية العضو الهدف بالخصائص العامة التالية: فحص مفصل للتغيرات النسيجية المرضية للعضو الهدف بما في ذلك الفحص بعد الوفاة، وزن النسيج، وفحص نسج ثابتة، دراسات حيوية كيميائية للطرق الحرجة في العضو الهدف مثل الأنظمة الأنزيمية الهامة، دراسات وظيفية لقدرة العضو والعناصر الخلوية لإنجاز الوظائف الاستقلابية والوظائف الأخرى، وتحليل العلامات (الواسمات) الحيوية للتعرض والتأثيرات الباكرة في خلايا العضو الهدف.

ويمكن أن تدمج المعرفة المفصلة بفيزيولوجية العضو الهدف، والكيمياء الحيوية والحيوية الجزيئية في دراسات العضو الهدف، على سبيل المثال، حيث أن اصطناع وإفراز البروتينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض هو جانب هام في الوظيفة الكلوية، فإن دراسات السمية الكلوية تتضمن غالباً اهتماماً خاصاً بهذه البارامترات (1991 IPCS).

وبالنظر لأن اتصال الخلية بالخلية عبارة عن عملية أساسية لوظيفة الجهاز العصبي، فإن دراسات العضو الهدف في السمية العصبية قد تشمل قياسات كيميائية عصبية وفيزيائية حيوية مفصلة لاصطناع وامتصاص وتخزين وتحرر النواقل العصبية وربط المستقبل، إضافة إلى القياس الكهربائي الفيزيولوجي للتغيرات في كمونية الغشاء المترافقة مع هذه الأحداث.

وقد تم التأكيد بشكل كبير على تطور الطرق في الزجاج بالنسبة لسمية العضو الهدف، لاستبدال أو خفض استخدام كامل الحيوانات. وقد تم تحقيق تطورات هامة في هذه الطرق من أجل السموم التناسلية (Heindel و 1993 Chapin).

والخلاصة، تجرى دراسات سمية العضو الهدف على العموم كاختبار عالي الدرجة لتحديد السمية. وإن اختيار أعضاء هدف نوعية من أجل تقييم إضافي يعتمد على نتائج اختبارات مستوى الوقاية مثل الاختبارات الحادة أو تحت المزمنة المستخدمة من قبل OECD والاتحاد الأوروبي، وقد تكون بعض الأعضاء والأجهزة العضوية الهدف مرشحة بشكل رئيسي من أجل استقصاء خاص بالنظر لأهميتها في منع أنماط محددة من التأثيرات الصحية العكسية.

4. طرق اختبار السموميات

— العلامات الحيوية

فيليب غرانديجان

Pholippe Grandjean

إن كلمة العلامة الحيوية (Biomarker) هي اختصار لـ (Biological marker) وهو مصطلح يشير إلى حدث قابل للقياس يقع في جهاز حيوي مثل جسم الإنسان. يفسر هذا الحدث فيما بعد كانعكاس أو علامة، للحالة الأكثر شيوعاً للعضوية أو لمتوسط العمر المتوقع. في الصحة المهنية، تستخدم العلامة الحيوية عموماً كمؤشر للحالة الصحية أو خطورة المرض.

تستخدم العلامات الحيوية من أجل الدراسات في الزجاج وفي الحيوية التي قد تشمل البشر. عادة يتم تحديد ثلاثة أنواع نوعية للعلامات الحيوية. ورغم أنه قد يكون من الصعب تصنيف عدة علامات حيوية، فإنه عادة ما يتم فصلها إلى علامات حيوية للتعرض، أو علامات حيوية للتأثير أو علامات حيوية لقابلية التأثير (انظر الجدول 7.33 TOXO7TE).

وبافتراض درجة مقبولة من الشرعية، قد تستخدم العلامات الحيوية لأغراض متعددة. على أساس شخصي مستقل، قد تستخدم العلامة الحيوية لدعم أو دحض تشخيص نوع خاص من التسمم أو تأثير عكسي آخر محدث كيميائياً. لدى شخص صحيح، قد تعكس العلامة الحيوية أيضاً فرط حساسية شخصية لتعرضات كيميائية نوعية وقد تفيد لذلك كأساس من أجل التنبؤ بالخطر. في مجموعات العمال المعرضين، يمكن تطبيق بعض العلامات الحيوية للتعرض لتقييم درجة الالتزام بأنظمة خفض التلوث أو فعالية الجهود الوقائية بالعموم.

**الشكل 7.33 . أمثلة عن العلامات الحيوية للتعرض أو العلامات الحيوية للتأثير
والمستخدمة في الدراسات السمية في الصحة المهنية**

الهدف	القياس	العينة
العلامات الحيوية للتعرض		
التعرض للديوكسين	ديوكسين	النسيج الشحمي
التعرض للرصاص	رصاص	الدم
التعرض للألمنيوم	ألمنيوم	العظام
التعرض للتولوين	تولوين	نفس الزفير
التعرض لميثيل الزئبق	زئبق	الشعر
التعرض للبنزن	بنزن	المصل
التعرض للبنزن	فينول	البول
العلامات الحيوية للتأثير		
التعرض لأول أكسيد الكربون	كاربوكسي هيموغلوبين	الدم
التعرض للرصاص	بروتو بورفيرين الزنك	خلايا الدم الحمراء
التعرض للفوسفات العضوي	كولين إستيراز	المصل
التعرض لمادة سامة للكلى	ميكروغلوبولينات	البول
التعرض لمادة مطفرة	معقدات الدنا	خلايا الدم البيضاء

العلامات الحيوية للتعرض

قد تكون العلامة الحيوية للتعرض مركباً خارجياً (أو مستقلاً) ضمن الجسم، أو منتجاً تفاعلياً بين المركب (أو المستقلب) ومكون داخلي، أو حدثاً آخر يتعلق بالتعرض. بشكل شائع فإن العلامات الحيوية للتعرضات لمركبات ثابتة مثل المعادن تشمل قياسات تراكيز المعدن في عينات ملائمة مثل الدم أو المصل أو البول. مع المواد الكيميائية المتطايرة، قد يتم تقييم تركيزها في هواء الزفير (بعد استنشاق هواء خالي التلوث). عندما يتم استقلاب المركب في الجسم قد يتم اختيار مستقلب أو أكثر كعلامة حيوية للتعرض، وتحدد المستقلبات غالباً في عينات البول.

قد تسمح طرق التحليل الحديثة بفصل الإيزوميرات (المتماكبات) أو المتماثلات من المركبات العضوية، وتحديد المركبات المعدنية أو نسب النظائر

لعناصر محددة. وتتيح التحاليل المعقدة تحديد التغيرات في بنية الدنا أو الجزيئات الكبيرة الأخرى الناجمة عن الارتباط مع مواد كيميائية تفاعلية. مثل هذه التقنيات المتطورة ستحقق بدون شك أهمية كبيرة بالنسبة للتطبيقات في دراسات العلامات الحيوية، وإن حدود الكشف الأخفض والدقة التحليلية الأفضل من المرجح أن نجعل هذه العلامات الحيوية أكثر فائدة.

وقد حدثت تطورات واعدة بشكل خاص مع العلامات الحيوية للتعرض لمواد كيميائية مطفرة. هذه المركبات تفاعلية ويمكن أن تشكل معقدات إضافية مع الجزيئات الكبيرة، مثل البروتينات أو الدنا DNA. يمكن الكشف عن معقدات الدنا في خلايا الدم البيضاء أو خزعات النسيج، قد يتم طرح أجزاء نوعية من الدنا في البول. على سبيل المثال، يؤدي التعرض إلى أكسيد الايتلين إلى تفاعلات مع أسس الدنا DNA، وبعد إزالة الأساس المتأذي، يتم التخلص من $N - 7 - (2)$ هيدروكسيل إيتيل) غوانين في البول.

وقد لا تشير بعض المعقدات بشكل مباشر إلى تعرض خاص. على سبيل المثال يعكس 8- هيدروكسي - 2' - دي أوكسي غوانورين أذية تأكسدية للدنا، وهذا التفاعل قد يتم تحريضه بواسطة مركبات كيميائية متعددة تحت في معظمها فوق أكسدة شحمية.

قد يتم تغيير جزيئات كبيرة أخرى أيضاً عبر تشكيل أو أكسدة معقد. وما هو ذو أهمية خاصة، أن مثل هذه المركبات التفاعلية قد تولد معقدات هييموغلوبين يمكن تحديدها كعلامات حيوية للتعرض للمركبات. إن الفائدة تكمن في إمكانية الحصول على كميات وافرة من الهيموغلوبين من عينة الدم، وبافتراض زمن حياة خلايا الدم الحمراء أربعة أشهر، تشير المعقدات المتشكلة مع الحموض الأمينية للبروتينات إلى التعرض الإجمالي خلال هذه الفترة. قد يتم تحديد المعقدات عبر تقنيات حساسة مثل كروماتوغرافيا الشحوم عالية الأداء. كما يتوافر بعض الطرق المناعية أيضاً.

إن الطرق التحليلية عموماً حديثة وغالية وتحتاج إلى تطوير إضافي ومصادقة. ويمكن الحصول على أفضل حساسية عبر استخدام معايرة ^{32}P بعد العنونة والتي هي مؤشر غير نوعي لحدوث أذية الدنا. جميع هذه التقنيات مفيدة للرصد الحيوي وتم تطبيقها في عدد متزايد من الدراسات. وهناك حاجة إلى وجود طرق

تحليلية أبسط وأكثر حساسية. بافتراض النوعية المحدودة لبعض الطرق عند تعرضات منخفضة المستوى، فإن دخان التبغ أو عوامل أخرى قد تؤثر بشكل كبير على نتائج القياس الأمر الذي يؤدي إلى صعوبات في التفسير.

إن التعرض إلى مركبات مطفرة، أو إلى مركبات تستقلب إلى طفرات قد يتم تحديده أيضاً عبر تقييم تطفر البول لشخص معرض. تُحضن عينة البول مع ذرية بكتريا بحيث يعبر فيها عن طفرة نوعية بطريقة يمكن قياسها بسهولة. عندما تتواجد مواد كيميائية مطفرة في عينة البول، سيحدث معدل متزايد من الطفرات في البكتريا.

يجب تقييم العلامات الحيوية للتعرض بالعلاقة مع التغير المؤقت في التعرض والعلاقة مع حجات مختلفة. وهكذا، فإن الإطار الزمني الممثل بالعلامة الحيوية، أي الدرجة التي يعكس بها قياس العلامة الحيوية التعرض (التعرضات) السابق و/أو حمولة الجسم المتراكمة، لا بد من تحديده من معطيات الحركية السمية بهدف تفسير النتيجة. وبصورة خاصة، يجب الأخذ بعين الاعتبار مقدار إشارة العلامة الحيوية إلى الاحتباس في الأعضاء الهدف النوعية. ورغم أن عينات الدم تستخدم غالباً من أجل دراسات العلامات الحيوية، فإن الدم المحيطي عموماً لا يعتبر كحجرة في حد ذاته رغم أنه يعمل كوسط ناقل بين الحجات. إن الدرجة التي يعكس بها التركيز في الدم السويات في أعضاء مختلفة تختلف بشكل كبير بين مواد كيميائية مختلفة وتعتمد عادة على طول فترة التعرض إضافة إلى الزمن منذ التعرض.

في بعض الأحيان، يستخدم هذا النوع من الأدلة لتصنيف العلامة الحيوية كمؤشر للجرعة الممتصة (الكلية) أو مؤشر للجرعة الفعالة (أي الكمية التي وصلت إلى النسيج الهدف). مثلاً، قد يتم تقييم التعرض إلى محل خاص من المعطيات حول التركيز الفعلي للمحل في الدم عند زمن محدد بعد التعرض، ويعكس هذا القياس كمية المحل التي امتصت في الجسم. وسيتم طرح بعض الكمية الممتصة عبر الزفير نتيجة الضغط البخاري للمحل. وعبر دورانه في الدم سيتفاعل المحل مع مكونات متنوعة للجسم وسوف يصبح في النهاية عرضة للتحلل عبر الأنزيمات. يمكن تقييم حصيلة العمليات الاستقلابية عبر تحديد حموض ميركابتية نوعية متولدة بالاقتران مع الغلوتاتيون.

إن الإطار التراكمي للحموض الميركابتية قد يعكس الجرعة الفعالة بشكل أفضل من التركيز الدموي.

قد تؤثر حوادث الحياة، مثل التكاثر والهرم على توزع المادة الكيميائية. إن توزع المواد الكيميائية ضمن الجسم يتأثر بشكل كبير بالحمل، ويمكن لمواد كيميائية عديدة أن تعبر الحاجز المشيمي محدثة بذلك تعرض الجنين. قد يؤدي إفراز الحليب إلى طرح مواد كيميائية منحلّة بالشحوم الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض احتباسها والاحتفاظ بها من قبل الأم مع زيادة التقاطها وامتصاصها من قبل الرضيع. خلال فقدان الوزن أو تطور حدوث تخلخل عظام يمكن للمواد الكيميائية المخزنة أن تتحرر، الأمر الذي يؤدي فيما بعد إلى تعرض داخلي جديد ومطول للأعضاء الهدف. هناك عوامل أخرى قد تؤثر بصورة شخصية على الامتصاص والاستقلاب والانحباس والتوزع للمركبات الكيميائية، وتتوافر بعض العلامات الحيوية لقابلية التأثر (الحساسية)، (انظر أدناه) .

علامات التأثير الحيوية

قد تكون علامة التأثير مكوناً داخلياً، أو قياساً للسعة الوظيفية أو أي مؤشر آخر لحالة أو توازن الجسم أو العضوية نتيجة التأثر بالتعرض. وتعتبر علامات التأثير هذه عموماً مؤشرات قبل سريرية للشذوذات .

قد تكون هذه العلامات الحيوية نوعية أو غير نوعية. والنوعية منها مفيدة لأنها تدل على التأثير الحيوي لتعرض محدد، لتعطي دليلاً يمكن استخدامه لأغراض وقائية. والعلامات الحيوية غير النوعية لا تشير إلى سبب مستقل للتأثير ولكنها قد تعكس التأثير الإجمالي المتكامل المركب نتيجة التعرض المختلط. لذا يمكن لكلا النمطين من العلامات الحيوية أن يكون ذا فائدة كبيرة في الصحة المهنية.

ليس هناك فرق واضح بين العلامات الحيوية للتعرض والعلامات الحيوية للتأثير . على سبيل المثال، يمكن القول إن تشكل المعقد يعكس تأثيراً أكثر من التعرض. لكن تشير علامات التأثير الحيوية عادة إلى التغيرات في وظائف الخلايا

أو الأنسجة أو كامل الجسم. يُضمّن بعض الباحثين التبدلات الكبيرة مثل الزيادة في وزن الكبد عند حيوانات المختبر المعرضة، أو نقص النمو عند الأطفال كعلامات تأثير حيوية. ولأغراض الصحة المهنية يجب حصر علامات التأثير الحيوية بتلك التي تشير إلى تغيرات حيوية كيميائية تحت سريرية أو عكوسة مثل تثبيط الأنزيمات. وإن علامة التأثير الحيوية الأكثر استخداماً في الغالب هي تثبيط الكولين استيراز الناجم عن مبيدات حشرية محددة، هي المركبات الفوسفورية العضوية والكاربامات.

يكون هذا التأثير في أغلب الحالات عكوساً بالكامل، ويعكس تثبيط الأنزيم التعرض الإجمالي لهذه المجموعة المحددة من المبيدات الحشرية.

بعض التعرضات لا تؤدي إلى تثبيط أنزيمي بل على العكس تزيد نشاطه (فعاليتها) وهذه حال عدة أنزيمات تنتمي إلى عائلة P450 (انظر «المحددات الوراثية للاستجابة السمية») ويمكن حث هذه الأنزيمات والتي قد تحدث بالتعرض لبعض المذيبات والهيدروكربونات عديدة الحلقات PAHs. بما أن هذه الأنزيمات تتجمع بشكل أساسي في النسيج والتي قد يكون الحصول على خزعة منها صعباً، تحدد فعالية الأنزيم بشكل غير مباشر في العضوية الحية عبر إعطاء مركب يستقلب عبر هذا الأنزيم الخاص، وبعدها يقاس منتج التحلل في البول أو البلاسما.

يمكن لتعرضات أخرى أن تسبب تصنيع بروتين وقائي في الجسم. وأفضل مثال هو الميتالوتيونين والذي يربط الكادميوم فيزيد إفراغ هذا المعدن.

التعرض للكادميوم هو أحد العوامل المؤدية إلى زيادة تعبير مورثة الميتالوتيونين. قد توجد بروتينات وقائية مشابهة ولكن لم تكشف حتى الآن بشكل كاف لتصبح مقبولة كعلامات حيوية. من بين البروتينات المرشحة لإمكانية استخدامها كعلامات حيوية تلك المعروفة ببروتينات الإجهاد والمعروفة أصلاً ببروتينات الصدمة الحرارية.

وتتولد هذه البروتينات عن مدى من العضويات المختلفة استجابة لعدد من التعرضات العكسية. قد يجري تقييم الأذية المؤكسدة عبر تحديد تركيز مالون دي ألدهيد في المصل أو الإيتان المطروح بالزفير.

وبشكل مماثل يمكن استخدام إفراغ البروتينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض في البول مثل ألبومين كعلامة حيوية للأذية الكلوية الباكرة، كما يمكن لعدة بارامترات تستخدم بشكل روتيني في الممارسة السريرية (مثلاً: سويات الهرمونات والأنزيمات المصلية) أن تكون مفيدة أيضاً كعلامات حيوية والعديد من هذه البارامترات قد لا تكون ذات حساسية كافية لكشف الاعتلال بصورة مبكرة.

هناك مجموعة أخرى من بارامترات التأثير ترتبط بالتأثيرات ذات السمية الجينية (تغيرات في بنية الكرموزومات). قد يتم الكشف عن مثل هذه التأثيرات عبر الفحص المجهرى للكريات البيض الخاضعة للانقسام الخلوي. ويمكن رؤية أذية خطيرة في الصبغيات - شذوذات صبغية أو تشكل نويات صغيرة تحت المجهر. كما يمكن إظهار الأذية بإضافة صباغ للخلية في فترة انقسامها. ويمكن إبراز التعرض فيما بعد لعامل ذي سمية جينية كزيادة في تبادل الصباغ بين شقي الصبغي في كل صبغي (تبادل شقي الصبغي المتأخين). إن الشذوذات الصبغية ذات علاقة بزيادة خطر حدوث السرطان، ولكن الدلالة على زيادة معدل تبادل شقي الصبغي المتأخين تبقى أقل وضوحاً.

يستند التقييم الأكثر تعقيداً للسمية الجينية إلى طفرات نقطية خاصة في خلايا جسمية وهي خلايا الدم البيضاء أو الخلايا الظهارية لمخاطية الفم. قد تجعل الطفرة في موضع معين الخلايا قادرة على النمو في المستنبتات الحاوية على مادة كيميائية سامة مثل (6 - تيوغوانين). بصورة بديلة، يمكن تقييم منتج المورثة النوعي مثل التراكيذ المصلية أو النسيجية للبروتينات الورمية المرمزة بجينات ورمية خاصة. هذه الطفرات تعكس بشكل واضح مجمل الأذية السامة جينياً الحاصلة ولا تشير بالضرورة إلى أي شيء حول التعرض المسبب. هذه الطرق ليست جاهزة حتى الآن للاستخدام العملي في الصحة المهنية ولكن التقدم السريع في هذا الاتجاه من الأبحاث يجعل من الممكن الاعتقاد أن مثل هذه الطرق سوف تصبح متاحة خلال بضعة سنوات.

العلامات الحيوية للحساسية (قابلية التأثر)

إن علامة الحساسية سواء كانت موروثية أو مكتسبة، هي مؤشر على أن الشخص حساس بشكل خاص لتأثير المواد الحيوية الغريبة أو لتأثيرات مجموعة من مركبات مماثلة. ولقد انصب معظم الاهتمام على الحساسية الوراثية، رغم وجود عوامل أخرى قد تكون بنفس الأهمية. قد يكون فرط الحساسية ناجماً عن سمة موروثية، مجموعة من عوامل شخصية أو بيئية.

إن القدرة على استقلاب مواد كيميائية محددة تكون متنوعة ومحددة وراثياً (انظر «المحددات الوراثية للاستجابة السمية»). يبدو أن العديد من الأنزيمات ذات الصلة يتم التحكم بها من قبل مورثة وحيدة، على سبيل المثال، تجري أكسدة العوامل الكيميائية الغريبة بشكل رئيسي بواسطة مجموعة من الأنزيمات التي تنتمي إلى فصيلة P450. هناك أنزيمات أخرى تجعل المواد المستقلبة أكثر انحلالاً بالماء عن طريق الارتباط (مثلاً، N - أستيل ترانسفيراز و M - غلوتامينون - S - ترانسفيراز). يتم التحكم بفعالية هذه الأنزيمات وراثياً، وهي تتفاوت إلى حد بعيد. كما ذكر سابقاً، يمكن تحديد الفعالية عبر إعطاء جرعات دوائية صغيرة ومن ثم تحديد كمية المستقلب في البول. ولقد جرى توصيف بعض المورثات حالياً، وتتوافر التقنيات لتحديد النمط المورثي. وتقترح دراسات هامة أن خطر تطور أشكال محددة من السرطان مرتبط بالقدرة على استقلاب مركبات غريبة. وهناك العديد من الأسئلة التي لم يتم العثور على أجوبة لها، الأمر الذي يحد من استخدام العلامات الحيوية الكامنة للحساسية في الصحة المهنية.

هناك سمات موروثية أخرى مثل نقص ألفا₁ - أنتي تريپسين أو نقص غلوكوز -6- فوسفات ديهيدروجيناز، تؤدي أيضاً إلى آليات دفاع ناقصة في الجسم مسببة فرط الحساسية تجاه تعرضات محددة.

معظم الأبحاث المرتبطة بالحساسية تعاملت مع الاستعداد الوراثي. هناك عوامل أخرى تلعب دوراً أيضاً تم إهمالها جزئياً. على سبيل المثال، أشخاص يعانون من مرض مزمن قد يكونون أكثر حساسية لتعرض وظيفي مهني. إضافة إلى ذلك إذا سببت معالجة المرض أو التعرض السابق لمواد كيميائية سامة بعض الأذية العضوية تحت السريرية عندئذ تكون القدرة على مقاومة تعرض جديد للمواد السامة أقل على الأرجح.

في هذه الحالة يمكن استخدام مؤشرات كيميائية حيوية لوظيفة العضو كعلامات حيوية للحساسية. وإن أفضل مثال على فرط الحساسية يرتبط بالاستجابات الأرجية. إذا أصبح الشخص حساساً لتعرض معين، عندئذ يمكن الكشف عن أضداد محددة في المصل. وحتى لو لم يصب الشخص بالحساسية فإن تعرضات أخرى حالية أو سابقة قد تزيد من خطورة تطور تأثير عكسي مرتبط بتعرض مهني.

المشكلة الرئيسية هي تحديد الأثر المشترك للتعرضات المختلطة في العمل، إضافة إلى ذلك قد تؤدي العادات الشخصية وتعاطي العقاقير إلى زيادة في الحساسية، مثلاً يحتوي دخان التبغ عادة على كمية كبيرة من الكادميوم.

لذلك، ومع التعرض المهني للكادميوم فإن المدخن بكثرة والذي يراكم كميات ضخمة من هذا المعدن في الجسم قد يكون تحت تأثير خطورة متزايدة لتطور مرض كلوي مرتبط بالكادميوم.

التطبيق في الصحة المهنية

العلامات الحيوية مفيدة للغاية في الأبحاث السمية والعديد منها قد يكون قابلاً للتطبيق في الرصد الحيوي. مع هذا يجب إدراك ومعرفة القيود أيضاً. ولقد جرت دراسة العديد من العلامات الحيوية حتى الآن على الحيوانات المخبرية فقط. وإن نماذج الحركيات السمية في أنواع أخرى قد لا تعكس بالضرورة الحالة نفسها عند البشر. وقد تستلزم التقديرات الاستقرائية دراسات مؤكدة على متطوعين من البشر. ويجب أن يؤخذ بالحسبان أيضاً الاختلافات الشخصية الناجمة عن عوامل وراثية أو بنيوية.

في بعض الحالات قد لا تكون العلامات الحيوية للتعرض عملية على الإطلاق. (مثل: المواد الكيميائية قصيرة العمر في الجسم الحي). هناك مواد كيماوية أخرى قد تخزن أو تؤثر في أعضاء لا يمكن الوصول إليها بالإجراءات التقليدية كالجملعة العصبية. وقد يؤثر طريق التعرض أيضاً في نمط التوزع وبناء عليه في قياس العلامة الحيوية وتفسيراتها. مثلاً من المرجح للتعرض المباشر للدماغ عبر العصب الشمي، أن يفلت من الكشف عن طريق قياس العلامات الحيوية للتعرض. بالنسبة

لعلامات التأثير الحيوية فإن العديد منها ليس نوعياً على الإطلاق والتغير قد يكون ناجماً عن أسباب عديدة تشمل العوامل المتعلقة بنمط الحياة. وفي العلامات الحيوية للحساسية بصورة خاصة يجب أن يكون التفسير حذراً جداً حيث أن العديد من الشكوك ما زالت تدور حول الأهمية الصحية العامة للأنماط الجينية للفرد.

في الصحة المهنية يجب أن تلبى العلامة الحيوية المثالية العديد من المتطلبات، أولها أن يكون جمع العينة وتحليلها بسيطاً وموثوقاً. ومن أجل جودة تحليلية مثالية فإن الاختبار مطلوب ولكن المتطلبات النوعية تتنوع إلى حد كبير. وتشمل مجالات الاهتمام الرئيسية: تهيئة الفرد، إجراءات أخذ العينة والتعامل معها، وإجراءات القياس التي تتضمن عوامل تقنية كالاختبار وإجراءات ضبط الجودة وعوامل مرتبطة بالشخص نفسه كثقافة وتدريب القائمين على العمل .

لتوثيق صحة التحليل واقتفاء الأثر، يجب أن تستند المواد المرجعية إلى المسندات ذات الصلة مع تراكيز ملائمة من المواد السامة أو المستقلبات ذات الصلة عند سويات ملائمة. بالنسبة للعلامات الحيوية المستخدمة في الرصد الحيوي أو في الأغراض التشخيصية، يجب أن تمتلك المخابر المسؤولة إجراءات تحليلية موثقة بشكل جيد مع خصائص سلوكية واضحة وسجلات متاحة للسماح بالتحقق من النتائج. في الوقت نفسه، مع ذلك، يجب أن يؤخذ بالاعتبار اقتصاديات توصيف واستخدام المواد المرجعية لاستكمال إجراءات ضبط الجودة بشكل عام. لذا يجب موازنة نوعية النتائج القابلة للإنجاز والاستخدامات التي وضعت لأجلها تجاه التكاليف المضافة لضبط الجودة متضمنة المواد المرجعية، والطاقة البشرية واستخدام الآلات.

هنالك مطلب آخر هو أن تكون العلامة الحيوية نوعية، على الأقل في ظروف الدراسة، من أجل نمط خاص من التعرض مع علاقة واضحة بدرجة التعرض والإلا كان من الصعب جداً تفسير العلامة الحيوية . من أجل تفسير ملائم لنتيجة قياس العلامة الحيوية للتعرض، يجب أن تكون فعالية التشخيص معروفة. (مثلاً، ترجمة

قيمة العلامة الحيوية إلى حجم الخطورة المحتملة على الصحة). في هذا المجال، تفيد المعادن كنموذج لأبحاث العلامة الحيوية. وقد أظهر البحث الحديث مدى تعقيد وهشاشة علاقات الجرعة - الاستجابة، مع صعوبة كبيرة في تحديد سويات اللا تأثير وبالتالي في تحديد التعرضات المحتملة أيضاً. على أية حال، هذا النوع من الأبحاث قد وضح أيضاً أنماط الاستقصاء والتحسين الضرورية للكشف عن المعلومات ذات الصلة. من أجل معظم المركبات العضوية، فإن الروابط الكمية بين التعرضات والتأثيرات الصحية العكسية الموافقة ليست متوفرة بعد. وفي العديد من الحالات، لم تكن حتى الأعضاء الرئيسية المستهدفة معروفة بشكل مؤكد، إضافة إلى ذلك فإن تقييم المعطيات السمية وتراكيز العلامة الحيوية يتعقد بالتعرض لخليط من المواد أكثر من التعرض لمركب وحيد في كل مرة.

قبل تطبيق العلامة الحيوية لأغراض الصحة المهنية فإن بعض الاعتبارات الإضافية ضرورية. أولاً، يجب أن تعكس العلامة الحيوية تغيراً عكوساً تحت سريري فقط. ثانياً، بافتراض إمكانية تفسير نتائج العلامة الحيوية لجهة المخاطر على الصحة، فإن الجهود الوقائية يجب أن تكون متوفرة ويجب أن تعتبر واقعية في حال كانت معطيات العلامة الحيوية تستوجب خفض التعرض. ثالثاً، يجب اعتبار الاستخدام العملي للعلامة الحيوية مقبولاً أخلاقياً بشكل عام.

يمكن مقارنة قياسات الإصحاح الصناعي مع حدود التعرض القابلة للتطبيق، وبطريقة مماثلة قد تقارن نتائج العلامات الحيوية للتعرض أو التأثير مع حدود التدخل الحيوية، والتي يشار إليها في بعض الأحيان بمؤشرات التعرض الحيوي. ومثل هذه الحدود يجب أن تكون مرتكزة على أفضل توصيات الأطباء والعلماء ذوي الاختصاصات الملائمة.

وعلى المديرين المسؤولين كمديري مخاطر أن يأخذوا بعين الاعتبار العوامل الأخلاقية والاجتماعية والثقافية والاقتصادية ذات الصلة. ويجب أن يتضمن الأساس العلمي، إن أمكن، علاقات الجرعة - الاستجابة المدعمة بمعلومات حول الاختلافات في الحساسية ضمن مجموعة السكان المعرضة للخطر. في بعض

البلدان يساهم العمال وأفراد العامة في عملية وضع المعايير وتوفير معطيات دخل هامة وبخاصة لدى وجود شكوك علمية كبيرة .

ويتمثل أحد الشكوك الرئيسية في كيفية تحديد التأثير العكسي على الصحة والذي يجب الوقاية منه - على سبيل المثال، هل يمثل تشكيل معقد كعلامة حيوية للتعرض بحد ذاتها تأثيراً عكسياً (أي علامة حيوية للتأثير) يجب الوقاية منه.

ومن المحتمل أن تبرز أسئلة صعبة عندما نقرر فيما إذا كان من المقبول أخلاقياً وجود حدود مختلفة للمركب نفسه من أجل التعرض الطارئ من جهة، والتعرض المهني من جهة أخرى.

يجب العمل على نقل المعلومات الناتجة عن استخدام العلامات الحيوية عموماً إلى الأشخاص المفحوصين في إطار العلاقة بين الطبيب والمريض.

يجب أن تؤخذ المسائل الأخلاقية بعين الاعتبار، وبخاصة فيما يتعلق باختبارات العلامات العضوية التجريبية التي لا يمكن تفسيرها حالياً بالتفصيل من ناحية الأخطار الصحية الفعلية. من أجل العامة على سبيل المثال يتوافر حالياً دليل محدود بخصوص تفسير العلامات الحيوية للتعرض على نحو مختلف عن تركيز الرصاص في الدم.

ومن الأمور ذات الأهمية أيضاً الثقة بالمعطيات الناتجة (مثلاً، الإجراءات الملائمة لأخذ العينة، الإجراءات السليمة لضبط الجودة في المخبر). وهناك مسألة إضافية ذات أهمية خاصة تتعلق بفرض الحساسية الشخصية.

يجب أن تؤخذ هذه المسائل بالحسبان لدى توفير التغذية الاسترجاعية للدراسة. يجب إشراك جميع قطاعات المجتمع المتأثرة أو المعنية بإجراء دراسة تتعلق بالعلامات الحيوية، في عملية صنع القرار حول كيفية التعامل مع المعلومات الناتجة عن الدراسة. يجب العمل على وضع إجراءات نوعية لمنع أو التغلب على النزاعات الأخلاقية المحتومة وذلك ضمن الأطر القانونية والاجتماعية للمنطقة أو الدولة، إذ أن كل حالة تثير جملة من التساؤلات والمشاكل المختلفة ولا يمكن وضع إجراء وحيد بحيث يغطي جميع تطبيقات العلامات الحيوية للتعرض.

– تقييم السمية الجينية

ديفيد م. ديمارينى، جيمس هاف

David M. Demarini, James Huff

إن تقييم السمية الجينية هو تقييم العوامل حسب قدرتها على إحداث أي من الأنماط العامة الثلاثة للتغيرات (الطفرات) في المادة الوراثية DNA: جينية، صبغية، مجينية.

في العضويات مثل البشر، تتألف الجينات من الدنا (DNA) والذي يتألف من وحدات مستقلة تسمى الأسس النوكلويدية. وتنظم المورثات في بنى فيزيائية متميزة تدعى الصبغيات. يمكن أن تؤدي السمية الوراثية إلى تأثيرات هامة وغير عكوسة على صحة الإنسان. إن الأذية السمية الجينية هي خطوة أساسية في حث السرطان ومن الممكن أن تحفز التشوهات الولادية والموت الجنيني أيضاً.

والأشكال الثلاثة من الطفرات التي أشير إليها آنفاً يمكن أن تظهر في كلا النمطين من الأنسجة التي تمتلكها العضويات مثل البشر: النطاف أو البيوض (الخلايا الجنسية) والنسيج المتبقي (الخلايا الجسدية).

اختبارات قياس طفرة الجين هي تلك التي تكشف عن استبدال أو إضافة أو حذف للنوكلويدات في الجين. أما اختبارات قياس طفرة الصبغي فهي تلك التي تكشف عمليات الانقطاع أو إعادة المراقبة الصبغية التي تشمل واحداً أو أكثر من الصبغيات. اختبارات قياس طفرة المجين هي تلك التي تكشف التغيرات في عدد الصبغيات، هذه الحالة التي تدعى اختلال الصيغة الصبغية. لقد حدث تغير في تقييم السمية الجينية بشكل هام منذ التقدم الذي أحرزه هيرمان مولر عام 1927 في إنجاز أول اختبار لكشف العوامل ذات السمية الجينية (المطفرة)، ومنذ ذلك الحين تم تطوير أكثر من 200 اختبار يقوم بقياس الطفرات في الدنا DNA، لكن يستخدم اليوم أقل من عشرة اختبارات بشكل شائع لتقييم السمية الجينية.

يوضح هذا المقال هذه التحاليل موصفاً ما تقيسه ومستكشفاً دور هذه الاختبارات في تقييم السمية.

تحديد مخاطر السرطان قبل تطور حقل السمية الجينية

أضحت السموميات الجينية جزءاً متكاملأً من عملية تقييم الخطر الكلي واكتسبت أهمية حديثاً كمنبئ موثوق للفعالية السرطنة. لكن قبل التقدم الحاصل في السموميات الجينية (قبل 1970) فإن طرقاً أخرى كانت ولا تزال تستخدم لتحديد المخاطر المحتملة للسرطان على الإنسان. هناك 6 فئات رئيسية للطرق المستخدمة حالياً لتحديد مخاطر السرطان عند البشر: الدراسات الوبائية، الاختبارات الحيوية طويلة الأمد في العضوية، الاختبارات الحيوية متوسطة الأمد في العضوية، الاختبارات الحيوية قصيرة الأمد في العضوية وفي الزجاج. الذكاء الصناعي (بنية - فاعلية) الاستنتاج المستند إلى الآلية. ويبين الجدول 8.33 ميزات ومساوئ هذه الطرق.

الأساس المنطقي والمفاهيمي للاختبارات السمية الجينية

على الرغم من أن النماذج والأعداد الدقيقة للاختبارات المستخدمة لتقييم السمية الجينية تتطور بشكل ثابت وتختلف من بلد لآخر فإن الاختبارات الأكثر شيوعاً تتضمن: 1- طفرة الجين في الجراثيم و/أو الخلايا الثديية المزروعة. 2- طفرة صبغية في الخلايا الثديية المزروعة و/أو في نقي العظم في الفئران الحية. يمكن لبعض هذه الاختبارات ضمن هذه الفئة الثانية أن يكشف أيضاً اختلال الصبغة الصبغية. وعلى الرغم من أن هذه الاختبارات لا تكشف الطفرات في الخلايا الجنسية فإنها تستخدم بشكل رئيسي بسبب الكلفة الإضافية ولتعقد إنجاز اختبارات الخلايا الجنسية. ومع ذلك يجري استخدام اختبارات الخلايا الجنسية عند الفئران عندما تكون المعلومات حول تأثير الخلايا الجنسية مطلوبة.

أسفرت الدراسات المنهجية على مدى 25 عاماً (1970-1995) وخصوصاً ضمن البرنامج الوطني الأميركي للسموميات في كارولينا الشمالية عن استخدام عدد متميز من التحاليل لكشف الفعالية المطفرة للعوامل.

الجدول 8.33. مزايا ومساوئ الطرق الحالية لتحديد مخاطر السرطان على الإنسان

المساوئ	المزايا
(1) عموماً استعادياً (شهادات وفاة، نزعات التدكر... إلخ). (2) غير حساسة، مكثفة، طويلة (3) معطيات التعرض المؤثرة غير متوفرة أحياناً أو من الصعب الحصول عليها. (4) التعرضات المشتركة المتعددة والمعقدة، والافتقار إلى المجموعات المشاهدة الملائمة (5) عدم توفر تجارب على البشر (6) كشف السرطان لا الوقائية منه.	(1) تقييمات مستقبلية واستعادية (2) ربط ممتاز مع مسرطنات بشرية محتملة (3) مستويات وظروف تعرض معروفة (4) تحديد تأثير سمية المواد الكيميائية وتأثيرات السرطنة (5) النتائج يتم الحصول عليها بشكل سريع نسبياً (6) مقارنات نوعية ضمن فئات كيميائية (7) أنظمة حيوية متكاملة ومتفاعلة ومرتبطة بشكل وثيق بالبشر.
(1) الأختبارات في الزجاج غير منبئة عن الاختبارات في العضوية (2) نوعية للعضوية عموماً أو لعضو ما (3) فعاليات غير قابلة للمقارنة مع الحيوانات الكاملة أو البشر.	(1) الاختبارات الحيوية القصيرة والمتوسطة المدى في العضوية وفي الزجاج ارتباطات البنية الكيميائية - الفاعلية الحيوية الاستدلالات المستندة إلى الآلية
(1) آليات غير معروفة ومتعددة للسرطنة الكيميائية، وعلى الأرجح نوعية للمادة أو المجموعة الكيميائية (2) قد تفضل في إظهار الاستدلالات عن الآليات العامة.	(1) أكثر سرعة وأقل تكلفة من الاختبارات الأخرى (2) سهولة الحصول على عينات كبيرة بشكل متكرر (3) قياس نقاط معايرة نهائية ذات معنى حيوياً (طفره... إلخ) (4) يمكن استخدامها للاختبارات الحيوية طويلة الأمد. المواد الكيميائية المطلوبة للاختبارات الحيوية طويلة الأمد. (1) سهلة وسريعة وغير مكلفة نسبياً (2) موثوقة من أجل مجموعات كيميائية محددة (مثل الترتوزامينات وأصباغ البنزدين) (3) مطورة من معطيات حيوية لكنها لا تعتمد على تجارب حيوية إضافية.

وقد استند الأساس المنطقي لتقييم فائدة الاختبارات إلى قدرتها على كشف العوامل المسببة للسرطان لدى القوارض والعوامل التي يشتهر بقدرتها على إحداث السرطان لدى البشر (أي مسرطنات). هذا لأن الدراسات على مدى عدة عقود مضت قد بينت أن الخلايا السرطانية تحتوي على طفرات في جينات محددة وأن العديد من المسرطنات هي أيضاً مطفرات، وهكذا ينظر إلى الخلايا السرطانية كأنها تحتوي على طفرات خلايا جسدية، كما ينظر إلى التسرطن كنمط لتطفر خلايا جسدية.

لقد جرى اختيار اختبارات السمية الجينية التي تستخدم اليوم بشكل أكثر شيوعاً ليس فقط بسبب قاعدة البيانات الكبيرة لها، وكلفتها المنخفضة نسبياً وسهولة إنجازها ولكن لأنها أظهرت القدرة على كشف العديد من المسرطنات (مولدات السرطان) في القوارض والبشر بشكل افتراضي. وبالنتيجة تستخدم اختبارات السمية الجينية للتنبؤ بالسرطنة المحتملة للعوامل.

حدث تطور مفاهيمي وعملي هام في حقل علم السموميات الجينية تمثل في الإدراك بأن العديد من المسرطنات قد عدلت بأنزيمات في الجسم مولدة أشكالاً متغيرة (مستقلبات) كثيراً ما كانت الشكل المسرطن والمطفر النهائي للمادة الكيميائية الأم. ولإيجاد صورة مطابقة لهذا الاستقلاب في طبق بتري، أظهر هنريك مالينغ بأن حث التحضير في كبد القوارض يشمل العديد من الأنزيمات الضرورية لإنجاز هذا التحول أو التفعيل الاستقلابي. وهكذا فإن العديد من اختبارات السمية الجينية المنجزة في أطباق أو أنابيب (في الزجاج) تستخدم مستحضرات أنزيمية مماثلة. المستحضرات البسيطة أطلق عليها مزيج S9، في حين أطلق على المستحضرات المنقاة اسم صغرووات (ميكروزومات). وقد جرت هندسة بعض الخلايا الجرثومية والثديية جينياً لتحتوي بعض الجينات من القوارض أو البشر والتي تنتج هذه الأنزيمات، مختزلة الحاجة لإضافة مزيج S9 أو ميكروزومات.

اختبارات وتقنيات السموميات الجينية

إن النظم الجرثومية الرئيسية المستخدمة لفحص السمية الجينية هي السالمونيلا، تحليل التطفر (أميس)، وبدرجة أقل سلالة Wp2 للإيشيريشياكولي. وقد أشارت الدراسات في منتصف عام 1980 إلى أن استخدام سلالتين فقط من السالمونيلا (TA98 و TA100) كان كافياً لكشف حوالي 90% من مطفرات السالمونيلا المعروفة. وهكذا يجري استخدام هاتين السلالتين لمعظم أغراض الفحص، ولكن تتوافر سلالات أخرى متنوعة لاختبارات أكثر شمولية.

تنجز هذه الاختبارات بطرق متنوعة، لكن هناك اثنان من الإجراءات العامة هما: اختبار إدماج الصفيحة، واختبار تعليق السائل. في اختبار إدماج الصفيحة، يضاف كل من الخلايا ومادة الاختبار الكيميائية، و S9 عند الرغبة إلى الآغار السائل وتصب على سطح آغار طبق بتري. يصل الآغار إلى قمة قساوته خلال دقائق قليلة ويتم حضان الصحن خلال 2 أو 3 أيام، لتنمو الخلايا الطافرة بعدها مشكلة عناقيد من الخلايا واضحة عياناً تدعى المستعمرات والتي يمكن عدّها حينئذ. يحتوي وسط الآغار على عوامل مختارة أو يتكون من عناصر بحيث تنمو فيها الخلايا الطافرة حديثاً فقط. إن اختبار الحضان - السائل مماثل باستثناء أنه يتم حضان الخلايا وعامل الاختبار و S9 مع بعضها في سائل لا يحتوي الآغار السائل، ومن ثم تغسل الخلايا للتخلص من عامل الاختبار و S9 وتزرع في الآغار.

يتم الكشف عن الطفرات في الخلايا الثديية المزروعة بشكل رئيسي في واحد أو اثنين من الجينات hprt و tk. بشكل مشابه للاختبارات الجرثومية، تعرض حدود الخلية الثديية (المطورة من خلايا في القوارض أو البشر) لعامل الاختبار في أطباق أو أنابيب زرع ومن ثم تزرع في أطباق الزرع والتي تحتوي وسطاً ذا عامل انتقائي يسمح فقط للخلايا الطافرة بالنمو. وتشمل الاختبارات المستخدمة لهذا الغرض كلاً من اختبار HPRT/CHO، و TK6 ولفوما الفأر L5178Y/TK⁺. كما تستخدم أيضاً خطوط خلوية أخرى تحتوي طفرات متنوعة لتصلح الدنا. بالإضافة إلى احتوائها على بعض الجينات البشرية التي تشارك في الاستقلاب أيضاً. تسمح هذه النظم بتراجع الطفرات في الجينات (طفرة الجين)

بالإضافة إلى الطفرات التي تشمل مناطق من الصبغي محيطة بالجين (طفرة صبغية). يتم تراجع هذا النموذج الأخير من الطفرات عبر نظم جين tk بشكل أكبر من نظم جين hpvt وذلك يعود لموقع الجين tk.

بشكل مماثل لاختبار حضانة السائل من أجل التطفيرية الجرثومية، فإن اختبارات تطفير الخلايا الثديية عموماً تتضمن تعرض الخلايا في صحنون أو أنابيب الزرع بوجود عامل الاختبار و S9 لعدة ساعات. يجري بعد ذلك غسل الخلايا وزرعها لعدة أيام أخرى للسماح لمنتجات الجين الطبيعية بالتدرك، ومنتجات الجين الطافر حديثاً بالظهور والتجمع ومن ثم تُزرع في وسط يحتوي على عامل انتقائي يسمح فقط للخلايا الطافرة بالنمو. وكما هو الحال عليه في الاختبارات الجرثومية تنمو الخلايا الطافرة في مستعمرات واضحة عياناً عندئذٍ يمكن عدّها.

تعرف الطفرة الصبغية بشكل رئيسي من خلال اختبارات متعلقة بتكون الخلايا، والتي تشمل تعريض خلايا القوارض أو البشر في صحنون الزرع إلى مادة الاختبار الكيميائية لتسمح بحدوث انقسامات لخلية أو أكثر، ومن ثم يجري وسم الصبغيات وفحصها بصرياً عبر المجهر وذلك لكشف التغيرات في بنية أو عدد الصبغيات. ورغم أنه يمكن فحص عدة نقاط معايرة نهائية، فإنه توجد طريقتان مقبولتان حالياً من قبل الوكالات النظامية كونهما الأكثر فائدة هما الزيوغ الصبغية وفتة ثانوية تدعى النوى الصغيرة.

من الضروري توفير التدريب والخبرة الجيدة لإنتاج خلايا بوجود الزيغ الصبغى والذي يجعل ذلك إجراءً مكلفاً فيما يتعلق بالوقت والمال. بالمقابل تستلزم طريقة النوى الصغيرة وقتاً أقل ويمكن للكشف عنها أن يكون مؤتمتاً. تبدو النوى الصغيرة كنقاط صغيرة ضمن الخلية وتكون مميزة عن النواة والتي تحتوي على الصبغيات. تنتج النوى الصغيرة إما عن انكسار الصبغى أو اختلال الصبغة الصبغية. وبالنظر لسهولة إنتاج النويات الصغيرة مقارنة بالزيغ الصبغى ولأن الدراسات الأخيرة تشير إلى أن العوامل التي تحرض على الزيغ الصبغى في نقي العظام للفئران الحية عموماً تحرض النوى الصغيرة في هذا النسيج، تقاس النوى الصغيرة الآن وبشكل شائع كمؤشر لقدرة العامل على تحريض الطفرة الصبغية.

رغم أن اختبارات الخلايا الجنسية تستخدم بشكل أقل تواتراً من الاختبارات الأخرى الموصفة آنفاً، فإنها ضرورية في تحديد ما إذا كان العامل بيدي خطورة للخلايا الجنسية تتمثل في الطفرات التي قد تؤدي إلى تأثيرات صحية في الأجيال القادمة. إن اختبارات الخلايا الجنسية الأشيع استخداماً، تجري على الفئران وتشمل النظم التي تكشف ما يلي:

- 1- عبوات (إزفاءات) موروثة ضمن الصبغيات (اختبار الإزفاء الموروث).
- 2- طفرات صبغية أو جينية تشمل جينات نوعية (اختبارات مرثية أو حيوية كيميائية نوعية الموقع). 3- طفرات تؤثر على القدرة الحيوية (الاختبار المमित المسيطر). كما في اختبارات الخلايا الجسمية، يتمثل الافتراض الفاعل في اختبارات الخلايا الجنسية في اعتبار العوامل الإيجابية في هذه الاختبارات كمطفرات بشرية محتملة للخلايا الجنسية البشرية.

الواقع الراهن والآفاق المستقبلية

أشارت الدراسات الحديثة إلى وجود ثلاثة نماذج من المعلومات الضرورية للكشف عن حوالي 90% من مجموعة من العوامل المسرطنة للقوارض مكونة من 41 عاملاً (أي مسرطنات بشرية افتراضية ومطفرات خلايا جسمية). وهي تتضمن: 1- معرفة البنية الكيميائية للعامل خصوصاً إذا كانت تحتوي على أجزاء أليفة للكهرباء. 2- معطيات التطهير عند السالمونيلا. 3- معطيات عن اختبار السمية المزمدة لمدة 90 يوماً لدى القوارض (فئران - جرذان). إن جميع المسرطنات البشرية المصرح بها من قبل الوكالة الدولية لبحوث السرطان في الواقع قابلة للكشف كعوامل مطفرة باستخدام اختبارات السالمونيلا واختبار النوى الصغيرة لنقي العظم عند الفئران فقط. إن استخدام هذه الاختبارات التطهيرية للكشف عن المسرطنات البشرية المحتملة مدعوم أيضاً بالنتائج المتمثلة في أن معظم المسرطنات البشرية مسرطنة لكل من الجرذان والفئران (مسرطنات بين الأنواع). وأن معظم المسرطنات بين الأنواع هي عوامل مطفرة في السالمونيلا و/أو تحرض حدوث النوى الصغيرة في نقي العظم عند الفئران.

مع التطورات الحاصلة في تكنولوجيا الدنا DNA، المشروع الوراثي (المجين) البشري، والإدراك المتزايد لدور الطفرة في حدوث السرطان، طورت اختبارات جديدة للسمية الجينية من المحتمل أن تدمج في إجراءات الفحص العيانية. وهي تضم فيما تضم استخدام قوارض وخلايا النقل الجيني. وإن نظم النقل الجيني هذه هي تلك التي يتم فيها إدخال جين من أنواع أخرى إلى الخلية أو الجسم. على سبيل المثال، فئران النقل الجيني الآن هي قيد الاستخدام التجريبي الذي يسمح بالكشف عن الطفرة في أي عضو أو نسيج في الحيوان بناء على إدخال الجين الجرثومي في الفأر. وإن الخلايا الجرثومية كالسالمونيلا، والخلايا الثديية (متضمنة الخطوط الخلوية البشرية) متوفرة الآن حيث تحوي جينات مرتبطة باستقلاب عوامل مسرطنة/مطفرة مثل جينات P450. ويمكن الآن إنجاز التحليل الجزيئي للطفرات الحقيقية المحرصة عبر الجين ضمن قوارض النقل الجيني أو ضمن الجينات الأهم مثل hprt، أو الجينات المستهدفة في السالمونيلا، وهكذا يمكن تحديد الطبيعة الدقيقة للطفرات المحرصة باستخدام المواد الكيميائية الأمر الذي يوفر تصورات لآلية عمل المادة الكيميائية ويسمح بإجراء مقارنات للطفرات لدى الناس المعرضين افتراضياً إلى العامل.

إن التطورات الجزيئية في الوراثة الخلوية تسمح الآن بتقييم أكثر تفصيلاً للطفرات الصبغية. وهذه تتضمن استخدام مجسات (أجزاء صغيرة من DNA) تتصل مع جينات نوعية، ومن ثم يمكن إظهار مراتب الجينات على الصبغي بواسطة تغير موقع المجسات والتي تكون مشعة ويمكن رؤيتها بسهولة كقطاعات ملونة على الصبغيات. وإن اختبار الرحلان الكهربائي الهلامي وحيد الخلية لانكسار الدنا DNA (يسمى بشكل شائع اختبار المذنب، يسمح باكتشاف انكسارات الدنا DNA في الخلايا المفردة ويمكن أن يصبح أداة مفيدة إلى حد كبير بالاشتراك مع تقنيات الوراثة الخلوية للكشف عن الأذية الصبغية.

بعد عدة سنوات من استخدام وتوليد قاعدة بيانات كبيرة ومطورة منهجياً، أصبح من الممكن الآن إجراء تقييم للسمية الجينية عبر بضعة اختبارات بتكلفة قليلة نسبياً وخلال مدة قصيرة من الزمن (عدة أسابيع). ويمكن استخدام

المعطيات الناتجة للتنبؤ بقدرة عامل ما على أن يكون مسرطناً/مطفراً للخلايا الجسمية عند القوارض، والإنسان بشكل افتراضي. الأمر الذي يتيح الحد من الدخول إلى بيئة العوامل المطفرة والمسرطنة وتطوير عوامل بديلة غير مطفرة. وعلى الدراسات المستقبلية أن تسفر حتى عن طرق أفضل ذات تنبؤية أكبر من الاختبارات الحالية.

– اختبارات السمية في الزجاج

جوان زورلو

Joanne Zurlo

إن نشوء تكنولوجيا معقدة في البيولوجيا الجزيئية والخلوية قد حث التطور السريع نسبياً في علوم الحياة بما في ذلك علم السموميات. في الواقع يتحول اهتمام وتركيز علم السموميات من حيوانات كاملة ومجموعات حيوانات كاملة إلى خلايا وجزيئات لحيوانات مستقلة أو أشخاص مستقلين. وقد بدأ علماء السموم منذ منتصف الثمانينات باستخدام هذه الطرق الجديدة في تقييم تأثيرات المواد الكيميائية على النظم الحية. وكتطور منطقي، تم تبني هذه الطرق لأغراض اختبار السمية. وقد تضافرت هذه التطورات العلمية مع العوامل الاجتماعية والاقتصادية لإحداث تغيير في تقييم سلامة المنتج والخطر المحتمل.

ترتبط العوامل الاقتصادية بصورة خاصة بحجم المواد التي يجب اختبارها، حيث يدخل إلى الأسواق كل سنة كميات وافرة من المواد الحديثة على اختلاف أنواعها، مواد تجميل، مستحضرات صيدلانية، مبيدات، مواد كيميائية ومنتجات منزلية. ويجب تقييم جميع هذه المنتجات لجهة سميتها المحتملة. إضافة إلى ذلك، هناك العديد من المواد الكيميائية الموجودة حالياً قيد الاستخدام والتي لم يتم اختبارها بشكل كافٍ وملائم، وإن المهمة الضخمة المتمثلة في الحصول على معلومات مفصلة حول السلامة لجميع هذه المواد الكيميائية باستخدام طرق الاختبار التقليدية على الحيوان الكامل، ستكون مكلفة لجهة كل من المال والوقت هذا إذا كان بالإمكان إنجازها حتماً.

توجد أيضاً مسائل اجتماعية تتعلق بالصحة العامة والسلامة العامة، إضافة إلى الاهتمام العام المتزايد حول استخدام الحيوانات من أجل اختبار سلامة المنتج.

فيما يتعلق بسلامة الإنسان، مارست مجموعات التأثير الشعبي والدعم البيئي ضغطاً كبيراً على الوكالات الحكومية لتطبيق أنظمة أكثر صرامة على المواد الكيميائية. وهناك مثال حديث على ذلك يتمثل في تحرك بعض المجموعات البيئية سعياً منها لحظر الكلورين والمركبات الحاوية على الكلورين في أميركا. ويرتكز أحد بواعث هذا الفعل الصارم على حقيقة أن معظم هذه المركبات لم يتم اختبارها بشكل كافٍ وملائم. من وجهة نظر سمية، فإن مفهوم حظر فئة كاملة من المواد الكيميائية المتنوعة بالاستناد إلى مجرد وجود الكلورين هو غير مسؤول وغير سليم علمياً، مع ذلك من المفهوم أنه من وجهة نظر العامة، من الضروري التأكيد على أن بعض المواد المتحررة إلى البيئة لا تبدي خطراً صحياً هاماً. وقد أظهر هذا الواقع الحاجة إلى طرق أكثر فاعلية وسرعة لتقييم السمية.

المسألة الاجتماعية الأخرى التي كان لها تأثير على مجال اختبار السمية تتمثل في سلامة الحيوان، حيث أن العدد المتنامي لمجموعات حماية الحيوان في مختلف أنحاء العالم خلق معارضة كبيرة لاستخدام الحيوانات الكاملة من أجل اختبار سلامة المنتج. وقد شنت حملات فعالة ضد مصنعي مواد التجميل، والمنتجات المنزلية ومنتجات العناية الشخصية والمستحضرات الصيدلانية في محاولات لوقف الاختبار على الحيوانات. وقد أدت مثل هذه الجهود في أوروبا إلى إقرار التعديل السادس للتوجيهات 76/768/EEC (توجيهات خاصة بمواد التجميل). وتتمثل أهمية مثل هذه التوجيهات في أن منتجات التجميل أو المكونات التجميلية التي تم اختبارها على الحيوان بعد 1 كانون الثاني، 1998، لا يمكن تسويقها في الاتحاد الأوروبي إلا إذا كانت الطرق البديلة غير ملائمة بشكل كافٍ. ورغم أن هذه التوجيهات لا تملك سلطة على بيع هذه المنتجات في الولايات المتحدة أو دول أخرى، فإنها تؤثر بشكل كبير على تلك الشركات التي تملك أسواقاً دولية تشمل أوروبا.

إن مفهوم البدائل والذي يشكل الأساس لتطوير اختبارات أخرى غير التي تجرى على حيوانات كاملة يعرق بالبراءات الثلاثة: خفض (reduction) عدد الحيوانات المستخدمة، رقة (refinement) البروتوكولات بحيث تعاني الحيوانات إجهاداً أو إزعاجاً أقل، واستبدال (replacement) الاختبارات الحالية على الحيوان

باختبارات في الزجاج (أي اختبارات تجرى خارج الحيوان الحي)، أو نماذج حاسوبية أو إجراء الاختبار على أنواع أدنى فقارية أو لا فقارية. وقد جرى التعريف بهذه الرءات الثلاثة في كتاب نشر عام 1959 من قبل عالمن بريطانيين ديليو، إم، إس روسيل وريكس بورسن، مبادئ التقنية التجريبية الإنسانية. وقد أكد روسيل وبورسن أن الطريقة الوحيدة التي يمكن بها الحصول على نتائج علمية صحيحة هي عبر التعامل الإنساني مع الحيوان، وأمنا بضرورة تطوير طرق لخفض استخدام الحيوانات واستبداله في النهاية. وقد لاقت المبادئ الموضوعة من قبل روسيل وبورسن اهتماماً ضئيلاً حتى نشوء الحركة الداعمة للحيوان في أواسط السبعينات. وإن مفهوم الرءات الثلاثة اليوم يحتل الصدارة فيما يتعلق بالبحث والاختبار والتدريس.

والخلاصة أن تطور طرق الاختبار في الزجاج قد تأثر بالعديد من العوامل التي تركزت واجتمعت خلال العشر سنوات إلى العشرين سنة الأخيرة. ومن الصعب التحقق إن كان أي من هذه العوامل وحده يملك تأثيراً عميقاً مماثلاً على استراتيجيات اختبار السمية.

مفهوم اختبارات السمية في الزجاج

سوف يركز هذا المقطع كلية على طرق تقييم السمية في الزجاج كواحدة من الطرق البديلة لاختبار الحيوان الكامل. توجد بدائل إضافية غير حيوانية مثل النمذجة الحاسوبية والعلاقات الكمية بنية - فاعلية حيث جرت مناقشتها في مقالات أخرى من هذا الفصل.

تجرى الدراسات في الزجاج عموماً على خلايا أو نسج حيوانية أو إنسانية خارج الجسم. *In vitro* تعني حرفياً «في الزجاج» وهي تشير إلى الإجراءات التي تجرى على المادة الحية أو مكونات المادة الحية المستتبتة على صحنون بتري أو في أنابيب الاختبار تحت شروط محددة. هذا قد يتباين مع الدراسات في الحيوية، أو تلك التي تجرى «على الحيوان الحي». ورغم أنه من الصعب إن لم يكن مستحيلًا، إعطاء فكرة صحيحة عن تأثيرات مادة كيميائية على عضوية معقدة عندما تكون الملاحظات محصورة بنوع وحيد من الخلايا في صحن، فإن الدراسات في الزجاج توفر كماً كبيراً من المعلومات حول السمية الحقيقية. بالإضافة إلى آليات السمية

الخلوية والجزيئية. إضافة إلى ذلك فهي تقدم فوائد عديدة تفوق الدراسات في الحيوية حيث أنها عموماً أقل كلفة ويمكن إجراؤها بظروف مسيطر عليها بشكل أكبر. علاوة على ذلك، ورغم حقيقة أنه لا تزال أعداد صغيرة من الحيوانات مطلوبة للحصول على خلايا من أجل المستبتات في الزجاج فإن هذه الطرق قد تعتبر بدائل تخفيض (حيث تستخدم حيوانات أقل بكثير من الدراسات في الحيوية) وبدائل أكثر رقة (لأنها تقصي الحاجة لإخضاع الحيوانات إلى العواقب السمية العكسية التي تفرضها التجارب في الحيوية).

بهدف تفسير نتائج اختبارات السمية في الزجاج، حدد فائدها المحتملة في تقييم السمية، وارتبطها مع العملية السمية الإجمالية في الحيوية. ومن الضروري إدراك الجزء الذي يتم فحصه ودراسته من العملية السمية. تتكون العملية السمية الكاملة من حوادث تبدأ بتعرض العضوية إلى عامل فيزيائي أو كيميائي، والتقدم عبر تفاعلات خلوية وجزيئية وتظاهر في النهاية في استجابة كامل العضوية. إن الاختبارات في الزجاج عموماً محدودة بجزء من العملية السمية يحدث على المستوى الخلوي والجزيئي. وتشمل أنماط المعلومات التي يمكن الحصول عليها من الدراسات في الزجاج طرق الاستقلاب، تفاعل المستقلبات الفعالة مع الأهداف الخلوية والجزيئية ونقاط المعايير النهائية السمية القابلة للقياس والتي يمكن أن تفيد كعلامات حيوية جزيئية للتعرض. في الوضع المثالي، تكون آلية السمية لكل مادة كيميائية ينجم عن التعرض لها تظاهرات عضوية معروفة، لذلك فإن المعلومات التي يتم الحصول عليها من الاختبارات في الزجاج يمكن تفسيرها بشكل كامل وربطها مع استجابة كامل العضوية. لكن هذا غير ممكن عملياً حيث أنه جرى توضيح القليل من الآليات السمية بصورة كاملة نسبياً. لذلك تواجه علماء السموم أوضاع لا يمكن الاستفادة فيها من نتائج اختبار ما في الزجاج في وضع تصور دقيق كلياً للسمية في الحيوية لأن الآلية لا تكون معروفة. لكن تتوضح في الغالب، وخلال عملية تطوير اختبار ما في الزجاج مكونات آليات السمية الخلوية والجزيئية.

إحدى المسائل الرئيسية العالقة التي تحيط بعملية تطوير وتنفيذ إحدى الاختبارات في الزجاج ترتبط بالاعتبار التالي: هل يجب أن تستند إلى أساس

ميكانيكي أم أنه يكفيها أن تكون وصفية؟ من الأفضل بشكل غير قابل للنقاش من وجهة نظر علمية استخدام الاختبارات ذات الأساس الميكانيكي فقط كبداية للاختبارات في الحيوية، لكن لدى غياب المعرفة الميكانيكية بشكل كامل، فإن أفق تطوير الاختبارات في الزجاج لتحل محل اختبارات الحيوان الكامل بصورة كلية في المستقبل القريب معدوم تقريباً. لكن هذا ربما قد لا ينفي استخدام الأنواع الوصفية للاختبارات كأدوات فحص مبكرة، وهذا هو الوضع القائم حالياً. تؤدي هذه الفحوص إلى انخفاض كبير في استخدام الحيوان. لذلك، وحتى ذلك الوقت الذي يتم فيه توليد المزيد من المعلومات الميكانيكية، قد يكون من الضروري توظيف الاختبارات التي ترتبط نتائجها جيداً مع تلك التي يتم الحصول عليها في الحيوية.

الاختبارات في الزجاج من أجل السمية الخلوية

سيجرى في هذا المقطع توصيف الاختبارات المختلفة في الزجاج التي جرى تطويرها لتقييم القدرة السمية الخلوية للمادة الكيميائية. في أغلب الأحوال، هذه الاختبارات سهلة الإنجاز ويمكن للتحليل أن يكون مؤتمتاً. أحد الاختبارات المستخدمة بشكل شائع للسمية الخلوية هو المقايسة الحمراء المتعادلة. تجرى هذه المقايسة على خلايا في مزارع، وبالنسبة لمعظم التطبيقات يمكن حفظ الخلايا في صحنون استنبات تحوي 46 بئراً (حوض) صغيرة، كل منها بقطر 6.4 مم. وحيث أنه يمكن استخدام كل بئر من أجل تعيين وحيد، فإنه يمكن لهذا الترتيب أن يلائم تراكيز مضاعفة لمادة الاختبار الكيميائية إضافة إلى شواهد إيجابية وسلبية مع عدد كافٍ من المكررات لكل منها.

بعد معالجة الخلايا بتراكيز مختلفة من مادة الاختبار الكيميائية بمقادير أكثر من اثنتين من رتب العظم على الأقل (أي من 0.01 مم إلى 1 مم)، إضافة إلى مواد كيميائية شاهدة إيجابية وسلبية، تشطف الخلايا وتعالج بالأحمر المتعادل وهو عبارة عن صبغ يمكن أن يلتقط ويحتفظ به من قبل الخلايا الحية فقط. قد تجري إضافة الصبغ لدى إزالة مادة الاختبار الكيميائية لتحديد التأثيرات التراكمية أو المتأخرة. وإن شدة اللون في كل بئر تتوافق مع عدد الخلايا الحية في تلك البئر، وتقاس شدة اللون بمقياس الطيف والذي قد يكون مجهزاً بقارئ

لوحى. وهذا القارئ مبرمج لإعطاء قياسات مستقلة لكل من الآبار (الأحواض) الستة والتسعين لصحن الاستتبات. تسمح هذه الطريقة المؤتمتة للباحث المستقضي بإنجاز تجربة التركيز - التعرض بشكل سريع، والحصول على معطيات مفيدة إحصائياً.

هناك مقايضة أخرى بسيطة نسبياً من أجل السمية الخلوية هي اختبار MTT.MTT (3) [4] - 5 - دي ميتيل تيازول - 2 - يل - 2، - 5 - دي فينيل تترازوليوم بروميد) عبارة عن صباغ تترازوليومي يتم إرجاعه بواسطة أنزيمات الميتوكوندريا إلى اللون الأزرق. وإن الخلايا ذات الميتوكوندريا الحية فقط هي التي تحتفظ بالقدرة على إجراء هذا التفاعل، لذلك فإن شدة اللون ترتبط مباشرة بدرجة التكاثر والسلامة الميتوكوندرية. وهذا اختبار مفيد لكشف مركبات عامة ذات سمية خلوية إضافة إلى تلك العوامل التي تستهدف الميتوكوندريا بصورة خاصة.

ويستخدم قياس فعالية لاكتات ديهيدروجيناز (LDH) أيضاً كمقايضة على نطاق واسع للسمية الخلوية. هذا الأنزيم موجود بشكل طبيعي في سيتوبلازما الخلايا الحية ويتحرر داخل وسط استتبات الخلية عبر الأغشية الخلوية المسربة والنفوذة للخلايا الميتة أو الممتوتة التي تتأثر عكسياً بالعامل السمي. قد تتم إزالة كميات صغيرة من وسط الاستتبات بأوقات مختلفة بعد المعالجة الكيميائية للخلايا لقياس كمية (LDH) المتحرر وتحديد السياق الزمني للسمية، ورغم أن مقايضة تحرر (LDH) عبارة عن تقييم عام جداً للسمية الخلوية، إلا أنها مفيدة لأنها سهلة الإنجاز ويمكن إجراؤها في زمن حقيقي.

هناك العديد من الطرق الحديثة التي يجري تطويرها لكشف الأذية الخلوية. وهناك طرق أكثر تعقيداً تستخدم مسابر فلورية لقياس مجموعة من البارامترات داخل الخلوية مثل تحرر الكالسيوم والتغيرات في درجة الحموضة PH وكمون الغشاء. هذه المسابر عموماً حساسة جداً ويمكن أن تكشف التغيرات الخلوية الأكثر دقة، الأمر الذي يؤدي إلى خفض الحاجة لاستخدام الموت الخلوي كنقطة معايرة نهائية. إضافة إلى ذلك قد تتم أتمتة العديد من هذه المقاييس الفلورية عبر استخدام الأطباق ذات الستة وتسعين بئراً (حوضاً) وقارئات الألواح الفلورية.

حالما يتم جمع المعطيات حول سلسلة من الكيماويات باستخدام واحد من هذه الاختبارات، قد يتم تحديد هذه السميات النسبية. يمكن التعبير عن السمية النسبية لمادة كيميائية وفقاً لما هو محدد في اختبار ما في الزجاج بالتركيز الذي يطبق تأثيراً 50% على الاستجابة النهائية لخلايا غير معالجة. يشار إلى هذا التعيين بالتركيز الفعال من أجل 50% من الخلايا EC_{50} ويمكن استخدامه لمقارنة سميات الكيماويات المختلفة في الزجاج. (هناك مصطلح مماثل يستخدم في تقييم السمية النسبية هو IC_{50} ، والذي يشير إلى تركيز المادة الكيميائية الذي يسبب تثبيطاً بمقدار 50% للعملية الخلوية، مثل القدرة على التقاط الأحمر المتعادل)، ومن غير السهل تقدير ما إذا كانت السمية النسبية في الزجاج للمواد الكيميائية قابلة للمقارنة بسمياتها النسبية في الحيوية، إذ أن هناك العديد من العوامل المركبة في نظام الجسم الحي مثل الحركات السمية، الاستقلاب، آليات الإصلاح والدفاع. إضافة إلى ذلك، وحيث أن معظم هذه المقاييس تقيس نقاط المعايرة النهائية العامة للسمية الخلوية، فهي لا تستند إلى أساس ميكانيكي، لذلك فإن الاتفاق بين السميات النسبية في الزجاج وفي العضوية مترابط ببساطة. ورغم التعقيدات والصعوبات المتعددة في الاستقراء من الاختبارات في الزجاج والإسقاط على الجسم الحي، فقد أثبتت هذه الاختبارات في الزجاج أنها قيمة جداً لأنها بسيطة وغير مكلفة ويمكن استخدامها كفحوص لتحديد الأدوية أو الكيماويات مرتفعة السمية في مراحل مبكرة من الإعداد.

سمية العضو الهدف

يمكن استخدام الاختبارات في الزجاج أيضاً لتقييم السمية النوعية للعضو الهدف. هناك عدد من الصعوبات المترافقة مع تصميم مثل هذه الاختبارات أكثرها ملاحظة عدم قدرة الأجهزة في الزجاج على الحفاظ على العديد من معالم العضو في الحيوية (الجهاز الحي). عندما تؤخذ الخلايا من الحيوانات وتوضع في المستنبت، فإنها تميل إما إلى التحلل بشكل سريع و/أو إلى إعادة التمايز، أي تفقد وظائفها الموافقة للعضو وتصبح أكثر وفرة. وهذا يمثل مشكلة إذ أنه خلال فترة قصيرة من الزمن، عادة ما تكون عدة أيام، لا تعود المستنبتات مفيدة لتقييم تأثيرات التوكسين النوعية للعضو.

يجري التغلب على العديد من هذه المشاكل بالنظر للتطورات الحديثة في علم الأحياء الجزيئي والخلوي. يمكن الاستفادة من المعلومات التي تم الحصول عليها حول البيئة الخلوية في الحيوية في نمذجة (تعديل) ظروف المستنبت في الزجاج. وقد جرى اكتشاف عوامل نمو حديثة وسيتوكينات Cytokines والعديد منها متاح تجارياً في الوقت الحالي. إن إضافة هذه العوامل إلى الخلايا في المستنبت تساعد في الحفاظ على سلامتها وكما لها، كما قد تساعد أيضاً في الاحتفاظ بالوظائف الأكثر تمايزاً لفترات زمنية طويلة. وقد زادت الدراسات الأساسية الأخرى من المعرفة بالمطلبات التغذوية والهرمونية للخلايا في المستنبت، وبالتالي قد تتم صياغة وتشكيل أوساط جديدة. كما أحدثت تطورات حديثة في تحديد كل من النسيج خارج الخلايا المتشكلة بشكل طبيعي والاصطناعية منها والتي قد يتم استنبت الخلايا عليها. إن استنبت الخلايا على هذه النسيج المختلفة يمكن أن يكون له تأثيرات عميقة على كل من بنيتها ووظيفتها. هناك فائدة هامة لهذه المعرفة هي القدرة على التحكم ببيئة الخلايا في المستنبت بشكل معقد والفحص المستقل لتأثيرات هذه العوامل على عمليات الخلية الأساسية واستجابتها للعوامل الكيميائية المختلفة، باختصار يمكن لهذه النظم أن توفر القدرة الكبيرة على إدراك آليات السمية النوعية للعضو.

أجريت العديد من دراسات السمية للعضو الهدف في خلايا ابتدائية، وهي بالتعريف الشكل المعزول الحي من العضو، وغالباً ما يبدي مدة حياة محدودة في المستنبت. هناك فوائد عديدة للحصول على مستنبتات أولية لنوع وحيد من الخلايا من عضو ما من أجل تقييم السمية. من منظور ميكانيكي، مثل هذه المستنبتات مفيدة لدراسة أهداف خلوية نوعية للمادة الكيميائية. في بعض الحالات، يمكن استنبت نوعين أو أكثر من الخلايا من عضو ما معاً، وهذا يوفر فائدة مضافة هي القدرة على ملاحظة التفاعلات بين الخلايا استجابة للتوكسين. لقد تمت هندسة بعض النظم المساعدة للمستنبت والتي تقوم مقام الجلد بحيث تشكل بنية ثلاثية الأبعاد بشكل مماثل للجلد في الحيوية. من الممكن أيضاً الاستنبت المشترك للخلايا من أعضاء مختلفة - على سبيل المثال، الكبد والكلية. هذا النوع من المستنبت سيكون مفيداً في تقييم التأثيرات النوعية على خلايا الكلية للمادة الكيميائية والتي تكون نشيطة حيوياً في الكبد.

وقد لعبت الأدوات الحيوية الجزيئية أيضاً دوراً هاماً في تطوير سلاسل خلوية مستمرة يمكن أن تكون مفيدة في اختبارات السمية للعضو الهدف. تتولد هذه السلاسل الخلوية عبر تعداء (transfecting) الدنا إلى الخلايا البدئية. في إجراء التعداء (transfection) تعالج الخلايا والدنا بحيث يمكن للدنا أن يتم اختياره والتقاطه من قبل الخلايا. يكون الدنا عادة مأخوذاً من فيروس ويحتوي على جين (مورثة) أو جينات تسمح للخلايا لدى تعبيرها أن تصبح مخلدة (أي قادرة على الحياة والنمو لفترات زمنية مطولة في المستنبت). يمكن هندسة الدنا أيضاً بحيث يتم التحكم بالمورثة المخلدة بواسطة محضض. تكمن فائدة هذا النوع من التراكيب في أن الخلايا ستقسم فقط عندما تستقبل المنبه الكيميائي الملائم للسماح بتعبير المورثة المخلدة. ومن الأمثلة على مثل هذه التراكيب المورثة المستضدة الكبيرة T من فيروس 40 Simian (SV 40) (المورثة المخلدة)، مسبوقة بالمنطقة المحضضة من مورثة التيونين المفلز (الميتالوتيونين)، والتي تحرض بوجود معدن في وسط الاستنبتات. لذلك، بعد أن يتم تعداء المورثة في الخلايا، قد تتم معالجة الخلايا بتركيز منخفضة من الزنك لتبنيه المحضض MT وتعبير المورثة المستضدة T. في ظل هذه الظروف تتكاثر الخلايا. عند إزالة الزنك من الوسط، تتوقف الخلايا عن الانقسام لتعود في ظل ظروف مثالية إلى الحالة التي تعبر فيها عن وظائفها النوعية للنسيج.

إن القدرة على توليد خلايا مخلدة بالاشتراك مع التطورات في تكنولوجيا الاستنبتات الخلوي قد ساهمت إلى حد بعيد في خلق سلاسل خلوية من أعضاء مختلفة عديدة تشمل الدماغ والكلية والكبد. لكن قبل أن يتم استخدام هذه السلاسل الخلوية كبديل للأنواع الخلوية bona fide، يجب تمييزها ووسمها بدقة لتحديد مدى سوية ونظامية هذه الخلايا في الواقع.

هناك نظم أخرى في الزجاج لدراسة سمية العضو الهدف تتضمن تعقيداً متزايداً. مع تنامي تعقد النظم في الزجاج من خلية وحيدة إلى مستنبت لكامل العضو، فقد أوضحت أكثر تشابهاً مع الوسط الحيوي، إلا أنها تصبح في الوقت نفسه أكثر صعوبة في السيطرة بالنظر لعدد المتغيرات المتزايد. لذلك فإن ما يمكن إحرازه لدى الانتقال إلى سوية أعلى من التنظيم، يمكن فقده في عدم قدرة الباحث على السيطرة والتحكم بالبيئة التجريبية. ويقارن الجدول TOX 09 TE 9.33 بعض خصائص نظم متنوعة في الزجاج جرى استخدامها لدراسة السمية الكبدية.

الجدول 9.33 . مقارنة النظم في الزجاج من أجل دراسات السمية الكبدية

القدرة على السيطرة على البيئة	الفترة المحتملة للزرع	القدرة على الاحتفاظ بوظائف نوعية للكبد	التعقد (مستوى التفاعل)	النظام
ممتازة	غير محددة	ضئيلة إلى جيدة (تختلف مع الخط الخلوي)	بعض الخلايا مع خلية (تختلف مع الخط الخلوي)	خطوط خلوية مخددة
ممتازة	أيام إلى أسابيع	معتدلة إلى ممتازة (تختلف مع ظروف الزرع)	خلية مع خلية	زرعات خلايا كبدية أولية
ممتازة	أسابيع	جيدة إلى ممتازة	خلية مع خلية (بين أنماط خلوية متماثلة ومختلفة)	مستبتات مشتركة للخلايا الكبدية
جيدة	ساعات إلى أيام	جيدة إلى ممتازة	خلية مع خلية (ضمن جميع الأنماط الخلوية)	شرحات كبدية
متوسطة	ساعات	ممتازة	خلية مع خلية (ضمن جميع الأنماط الخلوية) وداخل العضو	كبد معزول مروري

إن شرائح النسيج المقطعة بشكل محكم تستخدم بصورة أكثر شمولية في الدراسات السمية. هناك أدوات جديدة متوافرة تمكن الباحث من تقطيع شرائح نسيج موحدة في بيئة معقمة. تبدي شرائح النسيج بعض الفائدة مقارنة بنظم الاستنبات الخلوي بالنظر لوجود جميع الأنواع الخلوية للعضو وهي تحافظ على بنائها في الحيوية (في الجسم الحي) واتصالاتها داخل الخلايا. لذلك يمكن إجراء الدراسات على الزجاج لتحديد نوع الخلية الهدف ضمن عضو ما إضافة إلى استقصاء وتحري السمية النوعية للعضو الهدف. وسيئة الشرائح أنها تتحلل بسرعة بعد الأربع وعشرين ساعة الأولى من الاستنبات، وهذا ينجم بشكل رئيسي عن ضعف نفوذ الأوكسجين إلى الخلايا على السطح الداخلي للشرائح، إلا أنه تشير الدراسات الحديثة إلى أنه يمكن تحقيق تهوية أكثر فاعلية عبر التدوير اللطيف، وهذا مع استخدام وسط أكثر تعقيداً، يتيح للشرائح البقاء على قيد الحياة لفترة تصل إلى 96 ساعة.

إن الزراعات النسيجية مماثلة عموماً لشرائح النسيج ويمكن استخدامها في تحديد سمية المواد الكيميائية في أعضاء هدف نوعية. يتم إنشاء الزراعات النسيجية عبر إزالة قطعة صغيرة من النسيج (من أجل دراسات المسوخية، مضغة كاملة) ووضعها في مستنبت من أجل دراسات السمية قصيرة الأمد، والتي تشمل التهيج والتآكل في الجلد، ودراسات الأسبستوس في الرغامى ودراسات السمية العصبية في نسيج الدماغ.

يمكن استخدام الأعضاء المغمورة المعزولة أيضاً لتقييم سمية العضو الهدف. تبدي هذه النظم فائدة مماثلة لحالة الشرائح والزراعات النسيجية في وجود جميع أنواع الخلايا، بدون التأكيد على النسيج المستخدم من قبل المعالجات الخاصة بتحضير الشرائح. إضافة إلى ذلك فهي تسمح بالحفاظ على التفاعلات داخل الأعضاء. وتكمن السيئة الرئيسية في بقائها حية فترة قصيرة من الزمن الأمر الذي يحد من استخدامها في اختبارات السمية في الزجاج. إن أوساط الاستنبات هذه كونها تفيد كطريقة بديلة، يمكن اعتبارها شكلاً محسناً حيث لا تعاني الحيوانات من العواقب العكسية للمعالجة بالسموم في الجسم الحي، إلا أن استخدامها لا يخفض بشكل كبير من أعداد الحيوانات المطلوبة.

والخلاصة، توجد أنواع متعددة من النظم في الزجاج المتاحة لتقييم سمية العضو الهدف. من الممكن الحصول على معلومات أكثر حول آليات السمية باستخدام واحدة أو أكثر من هذه التقنيات. وتبقى الصعوبة في معرفة كيفية الاستقرار من نظام ما في الزجاج والذي يمثل جزءاً صغيراً نسبياً للعملية السمية مقارنة بالعملية الكاملة الحادثة في الجسم الحي.

الاختبارات في الزجاج من أجل التخريش البصري

قد يكون اختبار السمية لكامل الحيوان الأكثر إثارة للنزاع من منظور راحة الحيوان هو اختبار درايز Draize للتخريش العيني، والذي يجري على الأرانب. في هذا الاختبار، توضع جرعة صغيرة ثابتة من المادة الكيميائية في إحدى عيني الأرنب بينما تستخدم العين الأخرى كشاهد. تقاس درجة التخريش والالتهاب في أوقات مختلفة بعد التعرض. وقد بذلت جهود كبيرة لتطوير طرائق لاستبدال هذا الاختبار والذي جرى انتقاده ليس فقط لأسباب إنسانية، وإنما أيضاً بسبب عدم موضوعية الملاحظات وتغير النتائج. من المثير أن نلاحظ أنه رغم الانتقاد القاسي الذي تلقاه اختبار درايز فقد أثبت نجاحاً ملحوظاً في التنبؤ بالعوامل المخرشة لعين الإنسان. وبخاصة المواد المخرشة بصورة خفيفة إلى معتدلة والتي يصعب تحديدها بطرق أخرى. لذلك فإن المتطلبات المفروضة على بدائل الاختبارات في الزجاج كبيرة.

إن البحث عن بدائل لاختبار درايز عملية معقدة، ويعتقد بأن اختبار ألبيت albeite ناجح. وقد طور العديد من البدائل في الزجاج والطرق الأخرى كما جرى تنفيذها في بعض الحالات. إن البدائل المحسنة لاختبار درايز وهي بالتعريف الأقل إيلاماً للحيوانات، تشمل الاختبار العيني منخفض الحجم والذي توضع فيه كميات أصغر من مواد الاختبار في عيون الأرانب، ليس فقط لأسباب إنسانية، وإنما لمقاربة الكميات التي قد يتعرض لها الناس بالفعل عرضياً أكثر ما يمكن. هناك تحسين آخر هو أن المواد ذات درجة الحموضة الأقل من 2 أو الأكبر من 11.5 لم تعد تستخدم في الاختبارات على الحيوانات إذ من المعروف أنها شديدة التخريش للعيون.

ما بين عامي 1980 و 1984، كان هناك انخفاض بمقدار 87% تقريباً في عدد الأرناب المستخدمة لاختبار التخريش العيني لمواد التجميل. وقد جرى إدخال الاختبارات في الزجاج كجزء من مقارنة الاختبار المتدرج لإحداث هذا الانخفاض الكبير في الاختبارات على كامل الحيوان. هذه المقارنة عبارة عن عملية متعددة الخطوات تبدأ بفحص شامل للمعطيات التاريخية للتخريش العيني مع تحليل فيزيائي وكيميائي للمادة الكيميائية التي يجري تقييمها. عندما لا تعطي هاتان العمليتان معلومات كافية، حينها يجري إنجاز مجموعة الاختبارات في الزجاج. يمكن للمعلومات الإضافية التي يتم الحصول عليها من الاختبارات في الزجاج أن تكون كافية لتقييم سلامة المادة. إن لم تكن كذلك تكون الخطوة النهائية هي إنجاز اختبارات محدودة في الجسم الحي. من السهل ملاحظة كيف يمكن لهذه المقارنة أن تجنب أو تخفض على الأقل بصورة هائلة أعداد الحيوانات المطلوبة للتنبؤ بسلامة مادة الاختبار.

تعتمد مجموعة الاختبارات في الزجاج المستخدمة كجزء من استراتيجية الاختبار المتدرج هذه على الاحتياجات الخاصة بالصناعة. حيث يجري اختبار التخريش العيني في مجال واسع ومتنوع من الصناعات متضمنة مواد التجميل والمواد الصيدلانية والمواد الكيميائية الصناعية. ويختلف نوع المعلومات المطلوبة من قبل كل صناعة، لذلك يكون من غير الممكن تحديد مجموعة وحيدة من الاختبارات في الزجاج. إن مجموعة الاختبار مصممة عموماً لتقييم خمسة بارامترات: السمية الخلوية، التغيرات في الفيزيولوجيا والكيمياء الحيوية للنسج، العلاقات الكمية للبنية - الفاعلية، العوامل الوسيطة للالتهاب، والشفاء والترميم. وكمثال على اختبار السمية الخلوية باعتبارها أحد الأسباب المحتملة للتخريش، نذكر اختبار أحمر التعادل باستخدام الخلايا المستنبته (انظر أعلاه). ويمكن اختبار التغيرات في الكيمياء الحيوية والفيزيولوجيا الخلوية الناجمة عن التعرض للمادة الكيميائية في مستنبتات الخلايا الظهارية القرنية البشرية. بصورة بديلة، يستخدم الباحثون مقل العين السليمة أو المشرحة للدجاج أو البقر والتي يتم الحصول عليها من المسالخ. إن العديد من نقاط المعايير النهائية المقيسة في أوساط استنبتات الأعضاء الكاملة هذه هي نفسها تلك المقيسة في الجسم الحي مثل عتامة القرنية وانتفاخ (تورم) القرنية.

غالباً ما يكون الالتهاب هو مكون الأذية العينية المحدثة بالمادة الكيميائية. وهناك عدد من الامتيازات المتاحة لفحص هذا البارامتر. يمكن لاختبارات كيميائية حيوية متنوعة أن تكشف عن وجود مواد وسيطة تتحرر خلال العملية الالتهابية مثل حمض لأراشيدونيك والسيتوكينات يمكن أيضاً استخدام الغشاء المشيمي لبيضة الدجاج (CAM) كمؤشر للالتهاب. في اختبار CAM، تجري إزالة قطعة صغيرة من قشرة بيضة جنين دجاج بعمر 10 إلى 14 يوماً لتعريض الغشاء المشيمي CAM. تطبق بعد ذلك المادة الكيميائية على الغشاء CAM، وتسجل علامات الالتهاب بعدها مثل النزف الوعائي في أزمنة مختلفة.

بعد شفاء وترميم الأذية البصرية إحدى العمليات الحيوية الأكثر صعوبة للتقييم في الزجاج. هناك أداة مطورة حديثاً وهي مقياس السيليكون الفيزيائي المكروي تقيس التغيرات الصغيرة في درجة الحموضة خارج الخلية ويمكن استخدامها لرصد الخلايا المستتبّة في زمن حقيقي. وقد ظهر ارتباط هذا التحليل جيداً نوعاً ما بالشفاء في الجسم الحي وجرى استخدامه كاختبار في الزجاج لأجل هذه العملية.

ما ذكر أعلاه هو عرض موجز لأنواع الاختبارات المستخدمة كبداية لاختبار درايز للتخريش البصري. ومن المرجح أن يجري خلال السنوات القادمة العديدة تحديد سلسلة كاملة من مجموعات الاختبار في الزجاج وستتم المصادقة على كل منها من أجل غرض نوعي خاص.

المصادقة (الشرعية)

إن المفتاح إلى الموافقة القانونية وتنفيذ طرق الاختبار في الزجاج هو المصادقة، أي العملية التي يتم عبرها إقرار مصادقية الاختبار المرشح لغرض نوعي. وقد بذلت الجهود لتحديد وتنسيق عملية المصادقة في كل من أميركا وأوروبا. وقد قام الاتحاد الأوروبي بتأسيس المركز الأوروبي للمصادقة على الطرق البديلة (ECVAM) عام 1993 لتنسيق الجهود هناك والتفاعل مع المنظمات الأميركية مثل

مركز جون هوبكنز لبدائل الاختبار على الحيوان (CAAT)، وهو عبارة عن مركز أكاديمي في أميركا، واللجنة المنسقة للمصادقة على الطرق البديلة (CCVAM) والمكونة من ممثلين عن مؤسسات الصحة الوطنية، والوكالة الأميركية لحماية البيئة، وإدارة الغذاء والدواء ولجنة سلامة منتجات المستهلك.

تتطلب المصادقة على الاختبارات في الزجاج تنظيماً وتخطيطاً كبيرين. يجب أن يكون هناك إجماع بين قانوني الحكومة والعلماء الصناعيين والأكاديميين حول إجراءات الموافقة، وإشراف كافٍ من قبل هيئة استشارية علمية لضمان تلبية البروتوكولات للمعايير الموضوعية. يجب إنجاز دراسات المصادقة في سلسلة من المخبر المرجعية باستخدام مجموعات معايرة من المواد الكيميائية من البنك الكيميائي وخلايا أو نسج من مصدر وحيد. يجب إظهار كل من قابلية التكرار وقابلية الاستعادة (الاستنساخ) داخل المخبر للاختبار المرشح وإخضاع النتائج إلى تحليل إحصائي ملائم. حالما يتم جمع النتائج من المكونات المختلفة لدراسات المصادقة، يمكن حينها للهيئة الاستشارية العلمية أن تضع التوصيات للمصادقة على الاختبارات المرشحة لغرض نوعي. إضافة إلى ذلك، يجب نشر نتائج الدراسات في مجلات محكمة ووضعها في قاعدة بيانات.

إن تعريف عملية المصادقة هو عمل جارٍ حالياً، وكل دراسة مصادقة جديدة سوف توفر معلومات مفيدة لتصميم الدراسة التالية. وإن الاتصالات الدولية والتعاون الدولي من الأمور الأساسية للإعداد السريع والنشط لسلسلة مقبولة بشكل واسع من البروتوكولات وبخاصة في ظل الإلحاح المتزايد الذي فرضه إقرار تعليمات الاتحاد الأوروبي بخصوص مواد التجميل. قد يوفر هذا التشريع بالفعل الدافع المطلوب لمباشرة جهود مصادقة جديدة. حيث أنه عبر إتمام هذه العملية فقط يمكن أن يبدأ قبول الطرق في الزجاج من قبل مجتمعات قانونية متنوعة.

الختامة

لقد وفرت هذه المقالة نظرة شاملة واسعة للواقع الحالي لاختبارات السمية في الزجاج. إن علم السموميات في الزجاج هو علم جديد نسبياً إلا أنه ينمو بشكل أسي. وإن التحدي الرئيسي للسنوات القادمة هو دمج المعرفة الميكانيكية المتولدة عن الدراسات الخلوية والجزيئية في المخزون الضخم للمعطيات في الحيوية لتأمين توصيف أكثر شمولية للآليات السمية إضافة إلى وضع نموذج يمكن بواسطته استخدام المعطيات في الزجاج للتنبؤ بالسمية في الحيوية، وسيكون من الممكن إدراك القيمة الأصلية لهذه الطرق في الزجاج، فقط عبر تضافر الجهود لكل من علماء السموم وممثلي الحكومة.

– علاقات الفاعلية - البنية

إلين ك. سيلبرغيلد

Ellen K. Silbergeld

يتمثل تحليل علاقات الفاعلية - البنية (SAR) في الاستفادة من المعلومات المتعلقة بالبنية الجزيئية للمواد الكيميائية للتنبؤ بالخصائص الهامة المتعلقة بالدوام والتوزع والتقطب والامتصاص والسمية، إن SAR عبارة عن طريقة بديلة لتحديد الكيماويات الخطرة المحتملة، تبشر بمساعدة الصناعات والحكومات في تحديد المواد ذات الأولوية للتقييم المستقبلي أو اتخاذ القرار في مرحلة باكورة بشأن المواد الكيميائية الجديدة. إن علم السميات عبارة عن مشروع مكلف وكثيف الموارد بصورة متزايدة. إن الاهتمام المتزايد باحتمالية إحداث المواد الكيميائية لتأثيرات عكسية لدى مجموعات الأفراد المعرضين قد حث الوكالات القانونية والصحية لتوسيع مجال وحساسية الاختبارات الخاصة بكشف الأخطار السمية. في الوقت نفسه، فإن الأعباء الحقيقية الملاحظة للقانون والمفروضة على الصناعة أثارت الاهتمام بشأن التطبيق العملي لطرق اختبار السمية وتحليل المعطيات، يعتمد تحديد السرطنة الكيميائية في الوقت الحالي على إجراء اختبار يمتد على مدى الحياة لنوعين على الأقل ولكلا الجنسين عند جرعات متعددة، مع تحليل تشريحي مرضي نسيجي دقيق لعدة أعضاء، إضافة إلى كشف التغيرات ما قبل الورمية في الخلايا والأعضاء الهدف. في الولايات المتحدة، تقدر كلفة الاختبارات الحيوية للسرطان بما يتجاوز 3 مليون دولار (1995).

حتى بوجود موارد مالية غير محدودة، فإن عبء اختبار حوالي 70.000 مادة كيميائية يجري إنتاجها في العالم حالياً سوف يفوق الموارد المتاحة لاختصاصيي

السموم المدربين. والأمر يتطلب قروناً لاستكمال حتى تقييم المرحلة الأولى لهذه المواد الكيميائية (NRC 1984). في دول عديدة، يتزايد الجدل حول المسائل الأخلاقية المتعلقة باستخدام الحيوانات في اختبارات السمية، الأمر الذي ولد ضغوطاً إضافية على استخدامات طرق اختبار السمية العيارية. وقد استخدمت علاقات البنية - التفاعلية بشكل واسع في الصناعة الصيدلانية لتحديد الجزيئات التي يحتمل أن تكون ذات استخدام مفيد في المعالجة (Zhang, Hansch 1993). تستخدم SAR في سياسة الصحة البيئية والمهنية للتنبؤ بانتشار المركبات في البيئة الفيزيائية - الكيميائية وفحص المواد الكيميائية الجديدة من أجل تقييم إضافي للسمية المحتملة. في ظل القانون الأميركي للسيطرة على المواد السامة (TSCA)، فقد استخدمت EPA منذ عام 1979 طريقة SAR «كفحص أولي» للمواد الكيميائية الجديدة في عملية الإبلاغ قبل التصنيع (PMN)، وتستخدم أستراليا طريقة مماثلة كجزء من إجراء الإبلاغ عن المواد الكيميائية الجديدة لديها (NICNAS). ويعد تحليل SAR في أميركا أساساً هاماً لتحديد وجود أساس منطقي للاستنتاج بأن تصنيع أو معالجة أو توزيع أو استخدام المادة أو التخلص منها سوف يبدي خطراً غير معقول لإحداث أذية لصحة الإنسان أو البيئة وفقاً لما هو منصوص عليه في المقطع 5 (f) من TSCA. على أساس هذه النتيجة، يمكن لوكالة حماية البيئة بعد ذلك أن تطالب بإجراء اختبارات فعلية للمادة وفقاً للمقطع 6 من TSCA.

الأساس المنطقي لعلاقات SAR

يستند الأساس العلمي المنطقي لـ SAR إلى الافتراض المتمثل في أن البنية الجزيئية للمادة الكيميائية سوف تعطي تصوراً عن جوانب هامة لسلوكها في الأجهزة الفيزيائية - الكيميائية والحيوية (Hansch و Leo 1972).

عملية SAR

تتضمن عملية معاينة علاقات البنية - الفاعلية (SAR) تحديد البنية الكيميائية متضمنة الصيغ التجريبية إضافة إلى المركب النقي، وتحديد المواد

المتماثلة بنيوياً، والبحث عن قواعد بيانات ومواد مكتوبة تتضمن معلومات حول المتماثلات البنيوية، وتحليل السمية والمعطيات الأخرى حول المتماثلات البنيوية. في بعض الحالات النادرة، يمكن للمعلومات حول بنية المركب فقط أن تكون كافية لدعم تحليل SAR بالاستناد إلى آليات السمية المفهومة جيداً. وقد جمعت قواعد بيانات متعددة حول SAR، إضافة إلى طرق تستند إلى الحاسوب للتنبؤ بالبنية الجزيئية.

بواسطة هذه المعلومات، يمكن تقدير نقاط النهاية التالية مع SAR:

Ȳ البارامترات الفيزيائية - الكيميائية: نقطة الغليان، الضغط البخاري، الانحلالية في الماء، معامل فصل أو كتانول/ماء.

Ȳ بارامترات المصير الحيوي/البيئي: التفكك الحيوي، امتزاز التربة، التفكك الضوئي، الحركيات الدوائية.

Ȳ بارامترات السمية: سمية المتعضيات المائية، الامتصاص، السمية الثديية الحادة (الاختبار الحدي أو LD₅₀)، التهيج الجلدي أو الرئوي أو العيني التحسس، السمية تحت المزمنة، التطفر.

لا بد من ملاحظة أن طرق SAR غير متوافرة لنقاط النهاية الصحية الهامة مثل السرطنة، السمية التطورية، السمية التوالدية، السمية العصبية، السمية المناعية، أو التأثيرات الأخرى للأعضاء المستهدفة. وهذا ناجم عن ثلاثة عوامل: الافتقار إلى قاعدة بيانات ملائمة يمكن بالاستناد إليها اختبار فرضيات SAR، والافتقار إلى معرفة المحددات البنيوية للفعل السمي، وتعددية الخلايا الهدف والآليات المشمولة في نقاط النهاية هذه (انظر «مقارنة الولايات المتحدة لتقييم خطر السموم التوالدية والعوامل السمية العصبية» TOX18AE). هناك بعض المحاولات المحدودة لاستخدام SAR للتنبؤ بالحركيات الدوائية باستخدام المعلومات حول معاملات الفصل والانحلالية (Johanson و Naslund 1988). وقد تم إجراء المزيد من عمليات SAR الكمية الشاملة للتنبؤ بالاستقلاب المعتمد

على P₄₅₀ لسلسلة من المركبات وربط الجزيئات الشبهية بالديوكسين و PCB بمستقبل «الديوكسين» في العصاره الخلوية (Hansch و Zhang 1993).

وقد ظهر أن SAR تمتلك تنبؤية متغيرة لبعض نقاط النهاية المذكورة أعلاه، وفقاً لما هو وارد في الجدول 10.33 TOX10TE. يعرض هذا الجدول معطيات مأخوذة من اثنتين من المقارنات للفاعلية المتنبأ بها مع نتائج حقيقية تم الحصول عليها بواسطة قياس تجريبي أو اختبار السمية. لقد كان أداء SAR وفقاً لنتائج عمل خبراء EPA في أميركا بالنسبة للتنبؤ بالخصائص الفيزيائية - الكيميائية أسوأ منه بالنسبة للتنبؤ بالنشاط الحيوي، بما في ذلك التفكك الحيوي. وقد كان أداء SAR من أجل نقاط النهاية للسمية أفضل بالنسبة للتنبؤ بالتطفر. وقد وجد أشبي وتينانت (1991) في دراسة موسعة أكثر، قابلية جيدة أيضاً للتنبؤ بالسمية الجينية قصيرة الأمد في تحليلهم للمواد الكيميائية NTP. وهذه النتائج غير مفاجئة بافتراض الفهم الحالي للآليات الجزيئية للسمية الجينية (انظر «علم السموم الوراثي» TOX09AE)، ودور الإلفة الكهربائية في ربط الدنا. بالمقابل، فقد نرعت SAR إلى التنبؤ الضعيف بالسمية الجهازية وتحت المزمدة لدى الثدييات، والتنبؤ القوي بالسمية الحادة لدى العضويات المائية.

من أجل نقاط نهاية سمية أخرى، كما هو ملاحظ أعلاه، يكون لـ SAR فائدة أقل ممكنة الإثبات. وتتعد التنبؤات بالسمية الثديية بالافتقار إلى علاقات SAR من أجل الحركيات السمية للجزيئات المعقدة. ومع ذلك فقد كان هناك بعض المحاولات لاقتراح مبادئ SAR من أجل نقاط النهاية للسمية الثديية المعقدة (على سبيل المثال، انظر Bernstein 1984) من أجل تحليل SAR للسموم التكاثرية الذكرية المحتملة). في معظم الحالات، تكون قاعدة البيانات صغيرة جداً لتسمح باختبار دقيق للتنبؤات المستندة إلى البنية.

الجدول 10.33. مقارنة SAR ومعطيات الاختبار
اختبارات OECD / NTP

العدد	خلاف %	اتفاق %	نقاط النهاية
30	50	50	نقطة الغليان
113	37	63	ضغط البخار
133	32	68	الانحلالية في الماء
82	39	61	معامل الفصل
107	7	93	التفكك الحيوي
130	22	77	السمية للسماك
127	33	67	السمية لبرغوث الماء
142	20 ¹	80	السمية الحادة للثدييات
144	18	82	تخرش الجلد
144	22	78	تخرش العيون
144	16	84	التحسس الجلدي
143	32	57	السمية تحت الحادة
139	12	88	التطفر ²
301	10-1	494-82	التطفر ³
301	-	495-72	السرطنة ³

اختبار حيوي لمدة عامين

جرى في هذا التحليل استخدام نقاط النهاية التي تتوافر بشأنها معطيات اختبار فعلية وتنبؤات SAR القابلة للمقارنة معطيات NTP مأخوذة من Ashby و Tennant 1991.

1 كان أمراً ذا أهمية إخفاق SAR في التنبؤ بالسمية الحادة لـ 12% من المواد الكيميائية المختبرة

2 معطيات OECD بالاستناد إلى اتفاق اختبار أميس مع SAR .

3 معطيات NTP بالاستناد إلى اختبارات السمية الجينية مقارنة مع تنبؤات SAR لضئات مختلفة من الكيماويات المنبهة بنويماً .

4 يختلف الاتفاق حسب الفئة، كان التوافق الأعلى مع مركبات أمينو/نترو الحلقية، والأخفض مع بنى متنوعة .

عند هذه النقطة يمكن الاستنتاج أن علاقات SAR قد تكون مفيدة بشكل رئيسي من أجل إعطاء الأولوية لاستثمار موارد اختبار السمية أو من أجل إثارة مسائل باكرة حول الخطر المحتمل.. فقط في حالة التطفر يكون من المرجح إمكانية الاستفادة من تحليل SAR بحد ذاته بموثوقية لتكوين قرارات أخرى. لدى عدم وجود نقطة نهاية من المرجح لعلاقات SAR أن توفر نوعاً من المعلومات الكمية المطلوبة لأغراض تقييم الخطر وفقاً لما تمت مناقشته في مكان آخر من هذا الفصل والموسوعة.

5. السموميات التنظيمية

— السموميات في قانون الصحة والسلامة

إلين . ك . سيلبرغيلد

Ellen K. Silbergeld

يلعب علم السموم دوراً هاماً في تطور القوانين والسياسات الأخرى للصحة المهنية. بهدف منع الإصابة والمرض المهنيين، فإن القرارات أخذت تستند بصورة متزايدة إلى المعلومات التي يتم الحصول عليها قبل أو في غياب أنواع التعرضات البشرية والتي تعطي معلومات محددة حول الخطر مثل الدراسات الوبائية. إضافة إلى ذلك، فإنه يمكن للدراسات السمية وفقاً لما هو موصوف في هذا الفصل أن توفر معلومات دقيقة حول الجرعة والاستجابة تحت الظروف المسيطر عليها للبحث المخبري، ويصعب الحصول على هذه المعلومات في الغالب في الوضع غير المسيطر عليه للتعرضات المهنية. لكن يجب تقييم هذه المعلومات بدقة وحذر بهدف تقرير احتمالية حدوث تأثيرات عكسية لدى البشر، وطبيعة هذه التأثيرات العكسية والعلاقة الكمية بين التعرضات والتأثيرات.

لقد تم إيلاء اهتمام كبير في دول عديدة ومنذ عقد الثمانينات إلى إحداث وتطوير طرق هادفة موضوعية للاستفادة من المعلومات السمية في اتخاذ القرار القانوني. ولقد جرى اقتراح واستخدام طرق رسمية، يشار إليها غالباً بتقييم الخطر، في هذه الدول من قبل كل من هيئات حكومية وغير حكومية. وقد تم تعريف تقييم الخطر بشكل متفاوت، وهو عملية تقييمية بشكل أساسي تدمج وتكامل المعلومات السمية والوبائية ومعلومات التعرض لتحديد وتقدير احتمالية حدوث تأثيرات عكسية مترافقة مع التعرضات للمواد أو الظروف الخطرة. قد يكون تقييم الخطر نوعياً في طبيعته حيث يشير إلى طبيعة التأثير العكسي مع تقدير عام للأرجحية، وقد يكون كمياً مع تقديرات لأعداد الأشخاص المتأثرين

عند سويات تعرض نوعية. هذا ويجري تقييم الخطر في العديد من النظم القانونية في أربع مراحل:

تحديد الخطر، أي توصيف طبيعة التأثير السمي.

تقييم الجرعة - الاستجابة، تحليل كمي أو شبه كمي للعلاقة بين التعرض (أو الجرعة) وشدة أو أرجحية التأثير السمي.

تقدير التعرض، أي تقييم المعلومات حول مجال التعرضات التي يحتمل أن تحدث بالنسبة لجميع الأفراد عموماً، أو بالنسبة لمجموعات فرعية.

توصيف الخطر، أي الجمع بين كافة المعلومات أعلاه للتعبير عن حجم الخطر المتوقع حدوثه في ظروف تعرض محددة (انظر NRC 1993 للاطلاع على البيان الخاص بهذه المبادئ) يجري في هذا المقطع عرض ثلاث طرق لتقييم الخطر بهدف التوضيح. إذ أنه من المستحيل توفير خلاصة وافية شاملة لطرق تقييم الخطر المستخدمة في مختلف أنحاء العالم، ويجب عدم اتخاذ هذه الطرق المختارة كطرق مفروضة. ويجب ملاحظة وجود نزعات لمواءمة طرق تقييم الخطر، استجابة إلى حد ما لبنود اتفاقات الجات الحديثة. وتجري حالياً عمليتان للمواءمة الدولية لطرق تقييم الخطر عبر البرنامج الدولي للسلامة الكيميائية (IPCS) ومنظمة التطور والتعاون الاقتصادي (OECD). تحافظ هاتان المنظمتان أيضاً على المعلومات الحالية حول الطرق الوطنية لتقييم الخطر.

— مبادئ تحديد الخطر : المقاربة اليابانية

ماسايوكي إيكيدا

Masayuki Ikeda

كما هو الحال في دول عديدة، يجري تنظيم الخطر الناجم عن التعرض للكيمويات في اليابان وفقاً لفئة المواد الكيميائية ذات الصلة تبعاً لما هو وارد في الجدول (TOX11TE, 11.33). وتختلف الوزارة أو الجهة الحكومية المسؤولة عن هذا الأمر. ففي حالة المواد الكيميائية الصناعية عموماً فإن القانون الرئيسي المطبق هو القانون المتعلق بفحص وتنظيم تصنيع.. إلخ المواد الكيميائية أو اختصاراً قانون السيطرة على المواد الكيميائية (CSCL). والجهات المسؤولة هي كل من وزارة الصناعة والتجارة الدولية ووزارة الصحة. إضافة إلى ذلك يشير قانون إصاح وسلامة العمل (الصادر عن وزارة العمل) إلى وجوب فحص المواد الكيميائية الصناعية للتحري عن القدرة المطفرة المحتملة، وعندما يتم التوصل إلى أن المادة الكيميائية المعنية مطفرة، يجب خفض تعرض العمال للمادة الكيميائية عبر تطويق وسائل الإنتاج، وتركيب نظم ساحبة موضعية، واستخدام معدات الحماية وغيرها.

وحيث أنه يجري تحديد المواد الكيميائية الصناعية الخطرة بشكل رئيسي من قبل قانون (CSCL)، سيتم في هذا المقطع توصيف إطار الاختبارات الخاصة بتحديد الخطر في ظل هذا القانون.

مفهوم قانون السيطرة على المادة الكيميائية

أقر القانون الأصلي CSCL من قبل مجلس النواب (البرلمان) في اليابان عام 1973 وبدأ سريانه في 16 نيسان 1974. لقد كان المحرك الأساسي للقانون هو الوقاية من التلوث البيئي والتأثيرات الصحية الناتجة على الإنسان من مركبات PCBs والمواد الشبيهة بمركب PCB. تتصف مركبات PCBs بما يلي:

الجدول 11.33. تنظيم المواد الكيميائية بواسطة القوانين، اليابان

الوزارة	القانون	الفئة
MHW	قانون إصالح المواد الغذائية	غذاء ومضافات غذائية
MHW	قانون المواد الصيدلانية	مواد صيدلانية
MHW	قانون التحكم بالمخدرات	مخدرات
MAFF	قانون التحكم بالكيماويات الزراعية	مواد كيميائية زراعية
MITI و MHW	قانون التحكم بالمواد الكيميائية	مواد كيميائية صناعية
MHW	قانون يتعلق بتنظيم المنتجات المنزلية الحاوية على مواد خطيرة	جميع الكيماويات باستثناء المواد النشيطة إشعاعياً
MHW	قانون التحكم بالمواد السامة والضارة بالصحة	
MOL	قانون السلامة والإصالح في العمل	
STA	قانون يتعلق بالمواد النشيطة إشعاعياً	مواد نشيطة إشعاعياً

الاختصاصات : MHW - وزارة الصحة والرفاه، MAFF - وزارة الزراعة والغابات والمسالك،
 MITI - وزارة التجارة والصناعة الدولية، MOL - وزارة العمل .
 STA - وكالة العلوم والتكنولوجيا .

(1) الدوام في البيئة (تفكك حيوي ضعيف).

(2) زيادة التركيز لدى وصولها إلى سلسلة الغذاء (تراكم حيوي).

(3) سمية مزمنة لدى البشر.

وفقاً لذلك، فقد نص القانون على فحص كل مادة كيميائية صناعية للتحري عن مثل هذه الخصائص قبل التسويق إلى اليابان. بصورة موازية لإقرار القانون فقد قرر مجلس النواب وجوب رصد البيئة العامة من قبل وكالة البيئة للتحري عن تلوث كيميائي محتمل. عدل القانون بعد ذلك من قبل البرلمان عام 1986 (سرى مفعول التعديل عام 1987) بهدف مواءمته مع أنشطة OECD فيما يتعلق بالصحة والبيئة، والممثلة في خفض حواجز عدم التعرف في التجارة الدولية وبخاصة وضع الحد الأدنى من معطيات ما قبل التسويق (MPD) وإرشادات الاختبار ذات الصلة.

وقد كان التعديل أيضاً انعكاساً للملاحظة المتولدة مع الزمن من خلال رصد ومراقبة البيئة، والمتمثلة في أنه يمكن للمواد الكيميائية مثل تري كلوروايثيلين وتتراكلوروايثيلين ذات التراكم الحيوي غير المرتفع، أن تلوث البيئة رغم ضعف التفكك الحيوي والسمية المزمدة لها، لقد كشفت هذه المواد الكيماوية في المياه الجوفية في مختلف أرجاء الدولة.

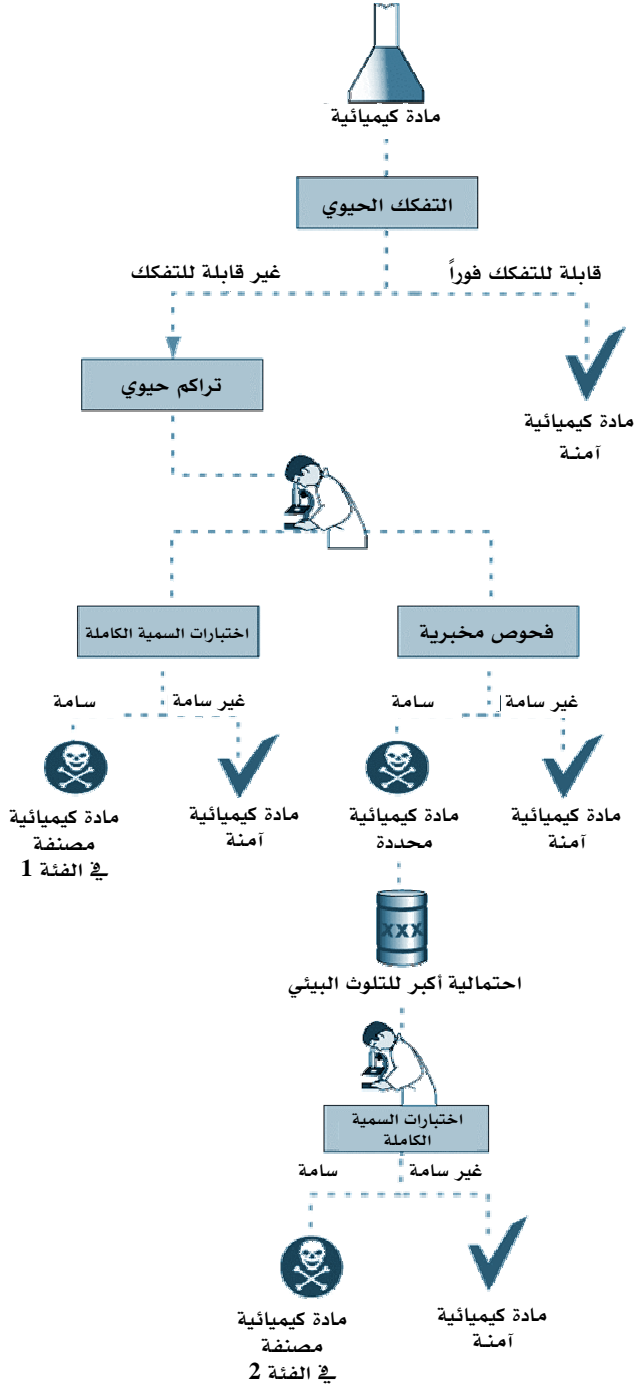
يصنف القانون الكيماويات الصناعية ضمن فئتين: مواد كيميائية موجودة حالياً ومواد كيميائية جديدة. المواد الكيميائية الموجودة هي تلك المدرجة في «قائمة جرد المواد الكيميائية الحالية» (أعدت مع إقرار القانون الجديد) ويبلغ عددها حوالي 20 ألف، ويعتمد الرقم على الطريقة التي تجري فيها تسمية بعض المواد الكيميائية في قائمة الجرد.

تدعى المواد الكيميائية غير الموجودة في قائمة الجرد بالمواد الكيميائية الجديدة. إن الحكومة مسؤولة عن تحديد خطر المواد الكيميائية الموجودة، في حين أن الشركة أو أية جهة أخرى ترغب بإدخال مادة كيميائية جديدة إلى السوق في اليابان مسؤولة عن تحديد خطر المادة الكيميائية الجديدة. وتقوم وزارتان حكوميتان هما وزارة الصحة ووزارة الصناعة والتجارة الدولية بتولي مسؤولية القانون، ويمكن لوكالة البيئة أن تعبر عن رأيها عند الضرورة. هذا وتستثنى المواد ذات النشاط الإشعاعي بالإضافة إلى المنبهات والمخدرات وسموم محددة إذ يجري تنظيمها من قبل قوانين أخرى .

نظام الاختبار في ظل قانون CSCL

إن مخطط سير الفحص موصف في الشكل 15.33 TOX15FE، وهو عبارة عن نظام تدريجي من حيث المبدأ. يجب فحص جميع المواد الكيميائية من جهة التفكك الحيوي في الزجاج. عندما تكون المادة الكيميائية قابلة للتفكك حيوياً بصورة فورية، فهي تعتبر «آمنة»، وإلا فإنه يجري فحص المادة الكيميائية بعد ذلك من جهة التراكم الحيوي. عندما يتم التوصل إلى أن المادة «عالية التراكم»، يكون من المطلوب الحصول على معطيات السمية الكاملة والتي سيجري بالاستناد إليها تصنيف المادة «كمادة كيميائية محددة في الفئة 1»، عندما تكون السمية مثبتة أو كمادة «آمنة» في حالات أخرى. إن المادة الكيميائية عديمة أو منخفضة التراكم

الشكل 15.33. مخطط الفحص



ستخضع إلى اختبارات فحص السمية والتي تتكون من اختبارات التطهير وإعطاء جرعات لحيوانات التجربة بشكل متكرر على مدى 28 يوماً (للتفاصيل انظر الجدول 12.33 TOX12TE). وبعد تقييم شامل لمعطيات السمية، يجري تصنيف المادة الكيميائية «كمادة كيميائية مصنفة» عندما تشير المعطيات إلى وجود سمية، وإلا اعتبرت آمنة. عندما تقترح معطيات أخرى وجود إمكانية كبيرة للتلوث البيئي بالمادة الكيميائية ذات الصلة، يكون من الضروري الحصول على معطيات كاملة حول السمية يتم وفقها تصنيف المادة المصنفة «كمادة كيميائية محددة في الفئة 2»، عندما تكون إيجابية وإلا اعتبرت آمنة. هذا وإن خصائص السمية والسمية البيئية لكل من «المادة الكيميائية المحددة في الفئة 1» و «المادة الكيميائية المحددة في الفئة 2» و «المادة الكيميائية المصنفة» واردة في الجدول 13.33 TOX13TE، مع موجز الإجراءات التنظيمية.

إن إجراء الاختبار بالنسبة لمادة كيميائية جديدة ذات كمية استخدام محدودة غير ضروري وغير مطلوب (أي أقل من 1000 كغ/الشركة/السنة وأقل من 1000 كغ/سنة في كل اليابان). يجري فحص البوليميرات باتباع نظام العمل الخاص بالمركبات عالية الوزن الجزيئي والذي جرى إعداده بافتراض أن فرص الامتصاص داخل الجسم ضئيلة عندما يكون للمادة وزن جزيئي أكبر من 1000 وتكون ثابتة في البيئة.

نتائج تصنيف المواد الكيميائية الصناعية في عام 1996

على مدى 26 سنة منذ سريان مفعول القانون CSCL عام 1973 إلى نهاية 1996، جرى فحص 1087 مادة كيميائية موجودة في ظل القانون الأصلي والمعدل CSCL. وقد جرى تصنيف تسع مواد منها (حدد بعضها بأسماء متعلقة بجنس أحيائي) «كمادة كيميائية محددة في الفئة 1». كما جرى تصنيف 36 مادة ضمن المواد الباقية «كمادة مصنفة» أعيد تصنيف 23 منها «كمادة كيميائية محددة في الفئة 2» وبقيت المواد الثلاث عشرة الباقية «كمواد مصنفة». إن أسماء المواد الكيميائية المحددة في الفئة 1 والفئة 2 واردة في الشكل 16.33 TOX16TE. يبدو واضحاً من الجدول أن معظم المواد الكيميائية من الفئة 1 عبارة عن مبيدات عضوية

الجدول 12.33. بنود الاختبار في ظل قانون التحكم بالمواد الكيميائية ، اليابان

البند	تصميم الاختبار
التفكك الحيوي	لمدة أسبوعين من حيث المبدأ، في الزجاج، مع حمأة منشطة.
التراكم الحيوي	لمدة 8 أسابيع من حيث المبدأ، مع الكارب.
فحص السمية	
اختبارات التطهير	
النظام الجرثومي	اختبار أميس واختبار مع ايشيريشياكولي، \pm خليط S9
الزيغ الصبغي	خلايا CHL، إلخ \pm خليط S9.
جرعات متكررة لمدة 28 يوماً	جرذان، 3 سويات جرعية مع شواهد من أجل NOEL
	اختبار الشفاء لمدة أسبوعين عند مستوى الجرعة الأعلى.

الجدول 13.33. خصائص المواد الكيميائية المصنفة والأنظمة

في ظل القانون الياباني للتحكم بالمواد الكيميائية

المادة الكيميائية	الخصائص	القانون
الفئة 1	انعدام قابلية التفكك الحيوي	ترخيص بالتصنيع أو الاستيراد للضرورة*
مواد كيميائية محددة	تراكم حيوي مرتفع	تقييد في الاستخدام
	سمية مزمنة	
الفئة 2	انعدام قابلية التفكك الحيوي	إبلاغ بكمية التصنيع أو الاستيراد المخطط لها
مواد كيميائية محددة	سمية مزمنة معدومة أو منخفضة التراكم الحيوي	توجيهات تقنية لمنع التلوث / التأثيرات الصحية
مواد كيميائية مصنفة	انعدام قابلية التفكك الحيوي	إبلاغ بكمية التصنيع أو الاستيراد
	تراكم حيوي معدوم أو منخفض	دراسة ومسح للوثائق ذات الصلة.
	سمية مزمنة مشبوهة	

* لا تفويض من الناحية العملية.

كلورية بالإضافة إلى عديد البيفينيلات الكلورة PCB وبديله، باستثناء مبيد الطحالب البحرية. وإن غالبية المواد الكيميائية في الفئة 2 عبارة عن مبيدات طحالب بحرية باستثناء ثلاثة مركبات من المحلات الهيدروكربونية الكلورة المستخدمة بشكل واسع منذ القديم.

الشكل 16.33 . مواد كيميائية محددة ومصنفة

في ظل القانون الياباني للتحكم بالمواد الكيميائية



مواد كيميائية مصنفة
في الفئة 2

1. رابع كلوريد الكربون
2. رابع كلورو إيتلين
3. ثالث كلورو إيتلين
- 4-10. سبعة من مركبات ثالث فينيلتين
- 11-23 13 من مركبات ثالث بوتيلتين



مواد كيميائية مصنفة
في الفئة 1

1. عديد البيفينيلات الكلورة
2. عديد النفتالين الكلور
3. هكزا كلوروبنزن
4. ألدرين
5. دي إلدرين
6. إندرين
7. د. د. ت
8. كلوردان (هيبتاكلور)
9. بيس (تري بوتيلتين) أوكسيد

وخلال الفترة نفسها من عام 1973 إلى نهاية عام 1996، جرى إخضاع 2335 مادة كيميائية جديدة للموافقة، حدد 221 مادة منها (أي حوالي 9.5%) كمادة «مصنفة» دون أن يجري تصنيف أي مادة في الفئتين 1 أو 2. وقد اعتبرت مواد كيميائية أخرى «آمنة» وسمح بتصنيفها أو استيرادها.

– مقارنة الولايات المتحدة لتقييم خطر السموم التناسلية والعوامل ذات السمية العصبية

إلين . ك . سيلبرجيلد

Ellen K. Silbergeld

تعدّ السمية العصبية والسمية التناسلية من المجالات الهامة لتقييم الخطر، باعتبار أن الأجهزة العصبية والتناسلية عالية الحساسية للتأثيرات الحيوية الغريبة. وقد جرى تحديد العديد من العوامل باعتبارها سامة لهذه الأجهزة لدى البشر (Bar low و Sullivan 1982، OTA 1990)، هذا ويصنع العديد من المبيدات بتأن لتعطيل الوظيفة التناسلية والعصبية في العضويات الهدف، مثل الحشرات، عبر التداخل مع الكيمياء الحيوية الهرمونية والانتقال العصبي. من الصعب اعتبار المواد كمواو محتملة السمية لهذه الأجهزة وذلك لثلاثة أسباب متداخلة:

أولاً: هذه الأجهزة هي من ضمن الأجهزة الحيوية الأكثر تعقيداً لدى البشر، ومن المسلم به عموماً أن النماذج الحيوانية للوظيفة التناسلية والعصبية غير ملائمة لتمثيل الأحداث الحرجة مثل معرفة التطور الجنيني الباكر. ثانياً: لا توجد اختبارات بسيطة لتحديد السموم التناسلية أو العصبية المحتملة. وثالثاً: تحتوي هذه الأجهزة على أعضاء وأنماط خلوية متعددة .

لذلك لا يمكن استخدام مجموعة وحيدة من آليات السمية لاستنتاج علاقات الجرعة – الاستجابة أو التنبؤ بعلاقات البنية – الفاعلية (SAR). علاوة على ذلك، من المعروف أن حساسية كل من الجهازين العصبي والتناسلي تختلف مع العمر، وأن التعرضات في الفترات الحرجة قد تكون ذات تأثيرات حادة أكثر منها في الأوقات الأخرى.

تقييم خطر السمية العصبية

إن السمية العصبية مشكلة صحية عامة هامة، وفقاً لما هو وارد في الجدول 14.33 TOX 14TE ، هناك أطوار متعددة للسمية العصبية البشرية تشمل آلاف العمال والناس الآخرين المعرضين من خلال الانبعاثات الصناعية والطعام الملوث والماء والنواقل الأخرى. إن التعرضات الأخرى للسموم العصبية مثل الرصاص والزنبق والمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية والمحلات المكلورة الأخرى منتشرة بشكل واسع في مختلف أنحاء العالم (OTA 1990، Johanson 1978).

يمكن للمواد الكيميائية أن تؤثر على الجهاز العصبي عبر تأثيراتها على أي من الأهداف الخلوية المتعددة أو العمليات الكيميائية الحيوية ضمن الجهاز العصبي المركزي أو المحيطي. يمكن للتأثيرات السمية على الأعضاء الأخرى أن تؤثر أيضاً على الجهاز العصبي، كما في مثال الاعتلال الدماغي الكبدي.

وتشمل تظاهرات السمية العصبية تأثيرات على التعلم (تتضمن الذاكرة والإدراك والأداء الفكري)، والعمليات الحسية الجسدية (وتشمل الإحساس واستقبال الحس العميق) والوظيفة الحركية (وتشمل التوازن والمشي والتحكم بالحركات الدقيقة) والشعور (متضمناً الحالة الشخصية والحالة العاطفية) والوظيفة اللا إرادية (التحكم العصبي بوظيفة الغدد والأجهزة العضوية الداخلية). إن التأثيرات السمية للمواد الكيميائية على الجهاز العصبي تختلف في الغالب في الحساسية والأسلوب مع العمر: خلال التطور، قد يكون الجهاز العصبي المركزي حساساً بشكل خاص للأذية السمية بسبب العملية الموسعة للتمايز الخلوي والهجرة وتماس الخلية مع الخلية والتي تحدث لدى البشر (OTA 1996). علاوة على ذلك، فإن الأذية السامة للخلايا في الجهاز العصبي قد تكون غير قابلة للعكس ذلك أن العصبونات لا تستبدل بعد التشكل الجنيني، ورغم أن الجهاز العصبي المركزي (CNS) محمي إلى حد ما من التماس مع المركبات الممتصة عبر جهاز ذي خلايا موصولة بإحكام (الحاجز الدماغي الدموي، المكون من خلايا بطانية شعرية تبطن الجملة الوعائية للدماغ). يمكن للمواد الكيميائية السامة أن تحقق الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي عبر ثلاث آليات: يمكن للمحلات والمركبات المحبة للدسم أن تعبر من خلال الأغشية الخلوية، ويمكن لبعض المركبات أن ترتبط ببروتينات الناقل الداخلي التي تفيد في تزويد المغذيات والجزيئات الحيوية للجهاز العصبي المركزي، ويمكن للبروتينات الصغيرة لدى استنشاقها أن تلتقط مباشرة من قبل العصب الشمي وتُنقل إلى الدماغ.

الجدول 14.33 . حوادث رئيسية مختارة للسمية العصبية

ملاحظات	المادة	الموقع	العام
عرف أبقراط سمية الرصاص في الصناعة المنجمية	الرصاص	روما	400 ق.م
مركب يضاف في الغالب إلى زيوت التزييق ديلوت مشروباً كحولياً يدعى الرنجيل حيث أدى إلى إصاية أكثر من 5000 بالشلل إضافة إلى تأثير ما بين 20 ألف إلى 100 ألف	TOCP	أميركا (جنوب شرق)	1930
عقار معرض على الأجهزة يحتوي TOCP وقد سبب 60 حالة من حالات اعتلال الأعصاب	أبيول (مع TOCP)	أوروبا	1930
يهاجم بصعوبة بسلفات الثاليوم، يستخدم كمبيد قوارض، سرق واستخدام في صنع الكعك الأمر الذي أدى إلى قبول 13 من أفراد العائلة في المشفى نتيجة لأعراض عصبية إضافة إلى وفاة 6 منهم	الثاليوم (كاليفورنيا)	أميركا	1932
حدث شلل لدى 60 شخصاً من جنوب أفريقيا بعد استخدام زيت الطبخ الملوث	TOCP	جنوب أفريقيا	1937
عانى أكثر من 25 شخصاً من تأثيرات عصبية بعد تنظيف صهاريج الغازولين	تترا إيتيل الرصاص	اليابان	1946
تناول المئات السمك والمحار الملوث بالرئيق من مصنع كيميائي الأمر الذي أدى إلى تسمم 121 ووفاة 46 والعديد من المواليد ذوي الأذية الخطيرة في الجهاز العصبي	الرئيق (ميتيماتا)	اليابان	1950
أدى تلوث ستالينيون بمركب تري إيتيلين إلى أكثر من 100 حالة وفاة	أورغانوتين	فرنسا	1950
عانى 150 من عمال تعدين الخامات من تسمم مزمن بالنتغيز يشتمل على مشاكل سلوكية عصبية حادة	النتغيز	المغرب	1950

من مكونات العطور وجد أنه ذو سمية عمسية، سحب من السوق عام 1978. تأثيراته الصحية على الإنسان غير معروفة	AETT	أميركا	-1970
أصيب 49 شخصاً بالمرض بعد تناول الأطعمة من الخبز محضرة من طحين ملوث بمبيد حشري هو الإندرين، وقد حدثت اختلاجات في بعض الحالات	إندرين	-	1956
هكزاكلوروبنزين، مبيد فطري لحبوب القمح، أدى إلى تسمم 3 إلى 4 آلاف بمعدل وفيات 10%	HCB	تركيا	1956
دواء يستخدم لعلاج إسهال المسافرين وجد أنه يسبب اعتلالاً عمسياً. وقد تأثر به كثيرون يقدر عددهم بحوالي 10 آلاف على مدى عقدين	كلوكينول	اليابان	-1977
زيت طليخ ملوث بزيت ترليق تأثر به حوالي عشرة آلاف شخص	TOCP	المغرب	1959
زئبق يستخدم كمبيد فطري لعلاج حبوب القمح المستخدمة في تحضير الخبز، تأثر به أكثر من ألف شخص	الزئبق	العراق	1960
تأثر بيميتيل الزئبق حوالي 646 شخص	الزئبق	اليابان	1964
تسرب مركبات ثنائي الفينيل عديدة الكلور إلى زيت الرز حيث تأثر حوالي 1665 شخصاً	PCBs	اليابان	1968
حدوث 93 حالة اعتلال عمسي بعد التعرض لمركب n-1 هكزان وهو يستخدم في صنع صنادل الفينيل	n-1 هكزان	اليابان	1969
بعد سنوات من غمر المواليد في محلول 3% من هكزاكلوروفينيل، وجد أن هذا المظهر سار للجهاز العمسي والأجهزة الأخرى	هكزاكلوروفينيل	أميركا	1971
يستخدم الزئبق كمبيد فطري لعلاج حبوب القمح المستخدمة في تحضير الخبز، وقد أدى لحدوث أكثر من 5 آلاف حالة تسمم شديد، 450 حالة وفاة في المشفى وتأثيرات غير موثقة على العديد من المواليد المعرضين قبل الولادة	الزئبق	العراق	1971
تعرض عمال مصنع قماش إلى المحل، حيث عانى أكثر من 80 عاملاً من اعتلال عمسي، في حين عانى 180 من تأثيرات أقل حدة	MBK	أميركا	1973

(أوهايو)

تعرض عمال مصنع كيميائي إلى المبيد الحشري حيث عانى أكثر من 20 منهم من مشاكل عصبية شديدة في حين عانى أكثر من 40 من مشاكل أقل حدة	كلورديكون (كيبون)	أميركا (هوبويل، ٧٨)	1974
عانى 9 عمال على الأقل من مشاكل عصبية شديدة بعد التعرض للمبيد الحشري خلال عملية التصنيع	ليبتوفوس (فوسفيل)	أميركا (تكساس)	1976
تم قبول 24 شخصاً في المشفى بعد التعرض لمبيد التيلون والتالي لحادث مروري	دي كلوروبروزين (تيلون II)	أميركا (كاليفورنيا)	1977
عانى سبعة عمال في معمل لتصنيع الأنايب البلاستيكية من مشاكل عصبية خطيرة بعد التعرض لمركب BHMH	BHMH (لوسيل - 7)	أميركا (لاكاستن، TX)	1980- 1979
شائبة في تصنيع دواء غير مشروع وجد أنها تسبب أعراضاً مماثلة لأعراض داء باركنسون	MPTP	أميركا	1980
أدى تسمم 20 ألف شخص بعادة سامة في زيت إلى أكثر من 500 حالة وفاة وعانى كثيرون من اعتلال عصبي شديد	زيت سام ملوث	إسبانيا	1981
معاناة أكثر من 1000 شخص في كاليفورنيا والولايات الغربية وكولومبيا البريطانية من مشاكل عضلية عصبية وقلبية بعد تناول البطيخ الملوث بمبيد الألدكارب	ألدكارب	أميركا وكندا	1985
أدى تناول بلح البحر الملوث بحمض الدومويك إلى حدوث المرض لدى 129 ووقوع حالات وفاة، وقد تضمنت الأعراض فقد الذاكرة، وانعدام التوجه (التوهان) ونوبات الدومويك	حمض الدومويك	كندا	1987

المصدر : 1990, OTA

السلطات التنظيمية الأمريكية

إن السلطة التشريعية لتنظيم المواد فيما يتعلق بالسمية العصبية توكل إلى أربع وكالات في أميركا: إدارة الغذاء والدواء (FDA)، وكالة الحماية البيئية (EPA)، إدارة السلامة والصحة المهنية (OSHA)، ولجنة سلامة المنتج للمستهلك (CPSC). ورغم أن الأوشا عموماً تنظم التعرضات المهنية للمواد الكيميائية ذات السمية العصبية والمواد الأخرى، تملك EPA سلطة تنظيم التعرضات المهنية وغير المهنية للمبيدات في إطار القرار الفيدرالي الخاص بمبيدات الحشرات والفطور والقوارض (FIFRA). تنظم EPA أيضاً المواد الكيميائية الحديثة قبل التصنيع والتسويق، الأمر الذي يلزم الوكالة أن تأخذ باعتبارها كلاً من المخاطر المهنية وغير المهنية.

تحديد الخطر

تعرف العوامل التي تؤثر بشكل عكسي على الفيزيولوجيا أو الكيمياء الحيوية أو السلامة البنيوية للجهاز العصبي أو وظيفة الجهاز العصبي من الناحية السلوكية، بأنها مخاطر سمية عصبية (EPA, 1993). إن تحديد السمية العصبية المتأصلة عملية معقدة بسبب تعقيد الجهاز العصبي والتعابير المتعددة للسمية العصبية، قد تتأخر بعض التأثيرات في الظهور مثل السمية العصبية المتأخرة لمبيدات حشرية فوسفورية عضوية محددة. وإن الدقة والحذر والمحاكمة العلمية من الأمور المطلوبة في تحديد خطر السمية العصبية مع الأخذ بعين الاعتبار ظروف التعرض والجرعة والمدة والتوقيت.

يستند تعريف تحديد الخطر بالمعتاد إلى الدراسات السمية للعضويات السليمة التي تقيم فيها الوظيفة السلوكية والمعرفية والحركية والجسدية الحسية مع مجال للأدوات الاستقصائية يتضمن الكيمياء الحيوية، والفيزيولوجيا الكهربائية والمورفولوجيا (Tilson و Cabe، 1978 و Spencer و Schaumber، 1980). لا يمكن المغالاة في تأكيد أهمية الملاحظة الدقيقة لمجمل سلوك العضوية، يتطلب تحديد الخطر أيضاً تقييم سمية مراحل التطور المختلفة، بما في ذلك الحياة البكرة

(داخل الرحم والوليدية الباكرة) والتشخيص. إن تحديد السمية العصبية لدى البشر يتضمن التقييم السريري باستخدام طرق التقييم العصبي للوظيفة الحركية، وتردد الكلام، والانعكاسات، والوظيفة الحسية، والفيزيولوجيا الكهربائية، والاختبارات النفسية العصبية، وفي بعض الحالات التقنيات المتقدمة وتصوير الدماغ وتخطيط كهربائية الدماغ. وقد قامت منظمة الصحة العالمية بتطوير بطارية الاختبار السلوكي العصبي (NCIB) والمصادقة عليها، وهي تتضمن مسابرة للوظيفة الحركية، تناسق اليد - العين، زمن التفاعل، الذاكرة القريبة، الانتباه والمزاج، وقد جرت المصادقة على هذه البطارية على المستوى الدولي عبر عملية منسقة (1978 Johanson).

يعتمد تحديد الخطر أيضاً باستخدام الحيوانات على طرق الملاحظة الدقيقة. وقد قامت وكالة الحماية البيئية الأمريكية بتطوير بطارية مراقبة وظيفية كاختبار صف أول مصمم لكشف وقياس التأثيرات السمية العصبية الصريحة الرئيسية (1990 Moser). وقد تم إدخال هذه الطريقة في طرق اختبار السمية المزمنة وتحت المزمدة OECD. وتشتمل البطارية النموذجية على القياسات التالية: الوضعية، والمشية والحركية والاستثارة العامة والتفاعلية، وجود أو غياب الرعشة، التشنجات، الدماغ، نعوظ (انتصاب) الشعر، الإلحاح، التبول المفرط أو التغوط المفرط، النمطية، الدوران أو السلوكيات الشاذة الأخرى. وتشمل السلوكيات المثارة الاستجابة للمعاملة، أو الضغط الخلفي أو القرعقات، التوازن، المنعكس التقويمي، قوة قبضة الطرف الخلفي. ويبين الجدول 15.33 TOX15TE بعض الاختبارات التمثيلية والعوامل المحددة مع هذه الاختبارات.

قد يلي هذه الاختبارات تقييمات أكثر تعقيداً تخصص عادة لدراسات ميكانيكية أكثر من تحديد الخطر. إن طرق تحديد خطر السمية العصبية في الزجاج محدودة على اعتبار أنها لا توفر مؤشرات للتأثيرات على وظيفة معقدة مثل التعلم، إلا أنها قد تكون مفيدة جداً في تحديد المواقع المستهدفة للسمية وتحسين دقة دراسات الجرعة - الاستجابة للموقع الهدف (أنظر منظمة الصحة العالمية 1986 ووكالة حماية البيئة 1994 للاطلاع على المناقشات الشاملة للمبادئ والطرق الخاصة بتحديد السموم العصبية المحتملة).

الجدول 15.33. أمثلة عن اختبارات متخصصة لقياس السمية العصبية

عوامل ممثلة	الإجراء	الوظيفة	عصبية عضلية
1-1 هكزان ، ميتيل بوتيل كيتون، كارباريل	قوة القبض، تحمل السباحة، تعليق من قضيب، وظيفة محرك مميزة، تقاطع الطرف الخلفي الدوران (rotorod)، قياسات المشية	عدم التماسق	
3- أسيتيل بيريدين، إيتانول كلورديكون، بيريثروئيدات نمط I، د. د. ت	مقياس المعايرة، تحليل طيفي	رعاش	
د. د. ت، بيريثروئيدات نمط II	مقياس المعايرة، تحليل طيفي	زعم عضلي، تشنجات	
تولوين، تري ميتيلين	تكيف مميز، تعديل الانعكاس	حسية	
ميتيل الزئبق	تكيف مميز	سمية بصرية	
أكربلايميد	تكيف مميز	سمية حسية جسمية	
بارايثون	تكيف مميز، بطارية مراقبة وظيفية	حساسية آلية	
3- ميتيليندول ميتيل بروميد	تكيف مميز	سمية شمعية	
دي إيزوبروبيل فلوروفوسفات (DFP)	منعكس الإحمال (عند الوليد)	الإعتياد	
ألتنيوم، كارباريل، تري ميتيلين، IOPN، تري ميتيلين (وليدي)	الغطاء الراف، نبض نكهة مشروطة	إشراط تقليدي (إشراط استجابي)	
كلورديكون، الرصاص (وليدي)، فرط فيتامين A، ستيرين، DFP، تري ميتيلين PFP، كارباريل، رصاص	احتجاب متفعل، إشراط شمعي	إشراط استجابي أو أدواني	
	احتجاب وحيد الاتجاه، احتجاب ثنائي الاتجاه، احتجاب مناهة - y، مناهة بيول المائية، مناهة موزيس المائية، مناهة بالعبنة، الارتباط المتأخر بالعبنة، الاكتساب المتكرر، تعلم التمييز البصري		

تقدير الجرعة - الاستجابة

قد تستند العلاقة بين السمية والجرعة إلى المعطيات البشرية لدى توافرها أو إلى الاختبارات على الحيوان وفقاً لما هو موصف أعلاه. في أميركا، تستخدم طريقة الشك أو عامل السلامة عموماً للسموم العصبية. تشمل هذه العملية تحديد «سوية التأثير العكسي غير الملحوظ» (NOAEL) أو «السوية الدنيا للتأثير العكسي الملحوظ» (LOAEL)، ومن ثم تقسيم هذا الرقم بواسطة عوامل الشك أو السلامة (عادة مضاعفات العدد 10) حتى ندخل في حسابنا بعض الاعتبارات مثل عدم كفاية المعطيات والحساسية الأعلى بصورة محتملة للبشر وتغير الاستجابة البشرية نتيجة العمر أو العوامل الأخرى المتعلقة بالمضيف. ويسمى العدد الناتج الجرعة المرجعية (RD) أو التركيز المرجعي (RC). ويستفاد من التأثير الناتج عن الجرعة الأخفض لدى معظم الأنواع الحيوانية الحساسة لتحديد LOAEL أو NOAEL. يجري تحويل جرعة الحيوان إلى تعرض الإنسان عبر طرق عيارية لقياس جرعة الأنواع المتصالبة مع الأخذ بالحسبان الفوارق في مدة الحياة وفترة التعرض.

إن استخدام طريقة عامل الشك تفترض وجود عتبة أو جرعة لا يحدث عندها تأثير عكسي. قد تكون العتبات الخاصة بسموم عصبية نوعية صعبة التحديد تجريبياً، وهي تستند إلى افتراضات تتعلق بآلية التأثير والتي قد تصح أو لا تصح بالنسبة لجميع السموم العصبية.

تقدير التعرض

عند هذه المرحلة، يجري تقييم المعلومات حول مصادر وطرق وجرعات وفترات التعرض إلى السم العصبي بالنسبة لمجموعات البشر أو حتى الأفراد. قد يتم استنباط هذه المعلومات من رصد الوسط البيئي أو أخذ العينات من البشر، أو من تقديرات تستند إلى نصوص عيارية (مثل ظروف مكان العمل وتوصيفات العمل) أو نماذج التبديد والمصير البيئي (انظر EPA 1992 بخصوص الإرشادات العامة حول طرق تقييم التعرض). في بعض الحالات المحدودة، قد يتم استخدام واسمات حيوية لإثبات استنتاجات وتقديرات التعرض، لكن يوجد واسمات حيوية للسموم العصبية قليلة نسبياً قيد الاستخدام.

توصيف الخطر

يستخدم كل من تحديد الخطر وعلاقة الجرعة - الاستجابة وتقدير التعرض بشكل مشترك لإعداد توصيف للخطر. تشمل هذه العملية افتراضات حول استقرار الجرعات العالية إلى المنخفضة، وإسقاط النتائج الخاصة بالحيوان على البشر، وملاءمة افتراضات العتبة واستخدام عوامل الشك.

السمية التناسلية - طرق تقييم الخطر

يمكن للمخاطر التناسلية أن تؤثر على نقاط نهاية وظيفية متعددة وأهداف خلوية ضمن البشر، مع عواقب على صحة الشخص المتأثر والأجيال القادمة. قد تؤثر المخاطر التناسلية على كل من تطور الجهاز التناسلي لدى الذكور أو الإناث، السلوكيات التناسلية، الوظيفة الهرمونية، الوطاء والنخامى، الأقداد الخلايا الأصل، الخصوبة، الحمل وأمد الوظيفة التناسلية (OTA 1985). بالإضافة إلى ذلك، يمكن للمواد الكيميائية المطفرة أن تؤثر أيضاً على الوظيفة التناسلية عبر إحداث الأذية في تكامل الخلايا الجنسية (Dixon 1985).

إن طبيعة ودرجة التأثيرات العكسية للتعرضات الكيميائية على الوظيفة التناسلية لدى مجموعات البشر مجهولة بشكل كبير. وتتوافر معلومات مراقبة ضئيلة نسبياً حول بعض النقاط النهائية مثل خصوبة الرجل أو المرأة، عمر الإياس لدى النساء، أو تعداد النطاف لدى الذكور. إذ أنه يتم استخدام كل من الرجال والنساء في صناعات قد تحدث فيها تعرضات للمخاطر التناسلية (OTA 1985).

لا يشمل هذا المقطع تلك العناصر المشتركة في تقييم خطر كل من السم العصبي والسم التناسلي، لكنه يركز على مسائل نوعية لتقييم خطر السم التناسلي. وكما هو الحال بالنسبة للسموم العصبية، تُحدد سلطة تنظيم المواد الكيماوية المتعلقة بالسمية التناسلية بالقانون في كل من EPA و OSHA و FDA و CPSC. ومن بين هذه الوكالات فإن EPA فقط لديها مجموعة مقررّة من التوجيهات الخاصة بتقييم خطر السمية التناسلية. إضافة إلى ذلك، فقد قامت ولاية كاليفورنيا بتطوير طرق لتقييم خطر السمية التناسلية استجابة لقانون الولاية، مقترح 65 (Pease وآخرون 1991).

إن السموم التناسلية مثل السموم العصبية قد تقوم بعملها عبر التأثير على أي عدد من الأعضاء المستهدفة أو مواقع التأثير الجزيئية. هناك تعقيد إضافي في تقييمها بسبب الحاجة إلى تقييم ثلاث عضويات متميزة بشكل منفصل وفي آن واحد - الذكر والأنثى والنسل (Mattison و Thom ford 1989). ورغم أن النقاط النهائية الهامة للوظيفة التناسلية تتمثل في ولادة طفل سليم، فإن البيولوجيا التناسلية أيضاً تلعب دوراً في صحة العضويات النامية وتامة النمو بغض النظر عن تأثيرها في الإنجاب. على سبيل المثال، فإن فقدان وظيفة الإباضة عبر الاستنفاد الطبيعي أو الإزالة الجراحية للبييضات، يكون ذا تأثيرات هامة على صحة النساء تتضمن تغيرات في ضغط الدم، واستقلاب الشحوم وفيزيولوجيا العظم، ويمكن للتغيرات في الكيمياء الحيوية للهرمونات أن تؤثر على الحساسية تجاه السرطان.

تحديد الخطر

قد يتم إجراء تحديد للخطر التناسلي على أساس المعطيات البشرية والحيوانية. عموماً تكون المعطيات الخاصة بالبشر ضئيلة نسبياً بسبب الحاجة إلى مراقبة دقيقة لكشف التغيرات في الوظيفة التناسلية مثل عدد النطاف أو جودتها، تواتر الإباضة ومدة الدورة والعمر عند البلوغ. إن كشف المخاطر التناسلية عبر جمع المعلومات حول معدلات الخصوبة أو المعطيات حول حسيطة الحمل قد يجري إرباكه عبر الكبت المتعمد للخصوبة والذي يمارسه العديد من الأزواج من خلال إجراءات تنظيم الأسرة. ويشير الرصد الدقيق لمجموعات مختارة إلى أن معدلات فشل التكاثر (الإجهاض) قد تكون مرتفعة جداً لدى تقييم الواسمات الحيوية للحمل الباكر (Sweeney وآخرون 1988).

تستخدم بروتوكولات الاختبار التي تستخدم حيوانات التجربة بشكل واسع لتحديد السموم التناسلية. في معظم هذه التصاميم، وفقاً لما جرى تطويره في أميركا من قبل FDA و EPA وعلى المستوى الدولي من قبل برنامج توجيهات اختبار OECD، يتم الكشف عن تأثيرات العوامل المشتبه بها بالاستناد إلى الخصوبة بعد تعرض الذكور و/أو الإناث، وملاحظة السلوكيات الجنسية المرتبطة بالتزاوج، والفحص التشريحي المرضي النسيجي للأقناد والغدد الجنسية الملحقة،

مثل الغدد الشديية (EPA 1994). تشمل دراسات السمية التناسلية في الغالب الإغطاء المستمر للجرعات للحيوانات لجيل واحد أو أكثر بهدف الكشف عن التأثيرات على عملية الكاثر المتكاملة، إضافة إلى دراسة التأثيرات على أعضاء ككاثر نوعية. يوصى بإجراء الدراسات متعددة الأجيل لأنها تسمح بالكشف عن التأثيرات التي قد تنتج عن التعرض خلال تطور الجهاز التناسلي في الرحم. وقد طور بروتوكول خاص للاختبار يتمثل في التقييم التناسلي بواسطة الإنسال المتواصل (RACB)، في أميركا من قبل البرنامج الوطني للسموم. يوفر هذا الاختبار معطيات حول التغيرات في الفواصل الزمنية للحمولات (تعكس وظيفة الإباضة)، إضافة إلى عدد وحجم البطون على مدى كامل فترة الاختبار. وعندما يكون ممتداً على طول حياة الأنثى فإنه يمكن أن يعطي معلومات حول الفشل التوالدي الباكر. إن الاختبار الخاص لكشف الفقد السابق أو التالي للغرس هو الاختبار القاتل الغالب، وهو مصمم لكشف التأثيرات المطفرة في إنطاف الذكر (تشكل النطاف لدى الذكور).

كما جرى تطوير اختبارات في الزجاج أيضاً كفحوص للسمية التوالدية (والتطورية) (Chapin و Heindel 1993). تستخدم هذه الاختبارات عموماً لاستكمال نتائج الاختبارات في الحي عبر توفير المزيد من المعلومات حول الموقع الهدف وآلية التأثيرات الملاحظة.

يبين الجدول 16.33 TOX16TE الأنواع الثلاثة للنقاط النهائية في تقييم السمية التوالدية - يتواسطها الزوجان، نوعية للأنثى، نوعية للذكر، وتشمل النقاط النهائية التي يتواسطها الزوجان تلك القابلة للكشف في الدراسات متعددة النسل ووحيدة العضوية. وهي تتضمن عموماً تقييم النسل أيضاً. ولا بد من ملاحظة أن قياس الخصوبة لدى القوارض غير حساس مقارنة بمثل هذا القياس لدى البشر، وأن التأثيرات العكسية على الوظيفة التوالدية قد تحدث كثيراً عند جرعات أخفض من تلك التي تؤثر على الخصوبة بشكل هام (EPA 1994). يمكن لنقاط النهاية النوعية للذكر أن تشمل اختبارات الموت السائدة إضافة إلى التقييم التشريحي المرضي النسيجي للأعضاء والنطاف، وقياس الهرمونات، وعلامات التطور الجنسي. يمكن تقييم وظيفة النطاف أيضاً عبر طرق الإخصاب في الزجاج لكشف الخصائص الاختراقية والكفاءة للخلية الجنسية، هذه الاختبارات قيمة

لإمكانية مقارنتها بشكل مباشر بالتقييمات في الزجاج المجرة في عيادات الخصوبة البشرية، إلا أنها لا توفر بحد ذاتها معلومات حول الجرعة - الاستجابة. تتضمن نقاط النهاية النوعية للأنثى بالإضافة إلى التشريح المرضي النسيجي للأعضاء والقياسات الهرمونية، تقييم عقابيل التوالد بما في ذلك الإرضاع ونمو النسل.

الجدول 16.33 . نقاط النهاية في السموميات التناسلية

نقاط نهاية مزدوجة الوساطة	
دراسات متعددة الأجيال	نقاط نهاية تناسلية أخرى
معدل التزاوج	معدل الإباضة
معدل الحمل»	معدل العقم
معدل الولادة»	الفقد السابق للانغراس
مدة الحمل»	عدد الانغراسات
حجم بطن الجراء (الإجمالي والحي)	الفقد التالي للانغراس»
عدد النسل الحي والميت (معدل الموت الجنيني»)	التشوهات والتغيرات الداخلية»
جنس النسل»	التطور الوظيفي والبنوي التالي للولادة
وزن الولادة»	
الأوزان التالية للولادة»	
بقاء النسل»	
التشوهات والتغيرات الخارجية»	
توالد النسل»	
نقاط نهاية نوعية للذكور	
أوزان العضو	الخصيتان، البربخ، الحويصلات المنوية، البروستات، النخامى
الفحص البصري والهيستوباثولوجيا	الخصيتان، البربخ، الحويصلات المنوية، البروستات، النخامى
تقييم النطاق»	عدد النطاق وجودتها (الشكل، الحركة)
السويات الهرمونية»	الهرمون الموتن، الهرمون الحاث للجريب، التستوستيرون، الإستروجين، البرولاكتين
النماء	نزول الخصية، فصل القلفة، إنتاج النطاق»، المسافة الشرجية التناسلية، سواء الأعضاء التناسلية الخارجية»

نقاط نهاية نوعية للإناث

وزن الجسم	أوزان الأعضاء
المبيض، الرحم، المهبل، النخامى	الفحص البصري والهيستوباثولوجيا
المبيض، الرحم، المهبل، النخامى، البوق، غدة الثدي	نظامية الدورة الودقية (الطمثية) «
سييتولوجيا لطاخة مهبلية	السويات الهرمونية «
FSH, LH, الايستروجين، البروجسترون، برولاكتين	در اللبن «
نمو النسل	النماء
سواء الأعضاء التناسلية الخارجية، فتحة المهبل، سييتولوجيا اللطاخة المهبلية، بداية السلوك الودقي (الحيض)	الشيوخة (الإياس) «
سييتولوجيا اللطاخة المهبلية، الهيستولوجيا المبيضية	

« نقاط نهاية يمكن الحصول عليها بشكل غير عدواني نسبياً مع الإنسان.

المصدر: EPA 1994.

في أميركا، يُختتم تحديد الخطر بتقييم نوعي للمعطيات السمية يتم بموجبه إصدار الحكم بوجود دليل كاف أو غير كاف على خطر الكيماويات (EPA 1994). يشتمل الدليل «الكافي» على معطيات وبائية توفر دليلاً مقنعاً على العلاقة السببية (بالاستناد إلى دراسات ضبط الحالة أو دراسات المجموعة، أو سلسلة حالات مدعومة جداً). قد تقترن المعطيات الحيوانية الكافية مع معطيات بشرية محدودة لدعم نتيجة الخطر التوالدي. إن الدراسات التجريبية وحتى تكون كافية مطالبة عموماً باستخدام إرشادات الاختبار ثنائي النسل الخاصة بوكالة حماية البيئة، ويجب أن تتضمن حداً أدنى من المعطيات التي تظهر تأثيراً عكسياً توالدياً في دراسة ملائمة أجريت بصورة جيدة على أحد الأنواع المختبرة. قد تكون المعطيات البشرية المحدودة متاحة أو غير متاحة، وهي غير ضرورية لأغراض تحديد الخطر. لاستبعاد وجود خطر توالدي محتمل، يجب أن تتضمن المعطيات الحيوانية مجموعة ملائمة من نقاط النهاية ناتجة عن أكثر من دراسة لا تبدي تأثيراً عكسياً توالدياً عند جرعات سامة بالحد الأدنى للحيوان (EPA 1994).

تقدير الجرعة - الاستجابة

كما هو الحال مع تقييم السموم العصبية، فإن إظهار التأثيرات المتعلقة بالجرعة جزء هام من تقييم الخطر بالنسبة للسموم التوالدية. وتنشأ صعوبتان خاصتان في تحاليل الجرعة - الاستجابة نتيجة الحركيات السمية المعقدة خلال الحمل، وأهمية تمييز سمية توالدية نوعية من السمية العامة على العضوية. إن الحيوانات المضعفة أو التي تعاني من سمية كبيرة غير نوعية (مثل فقد الوزن) قد تفضل في الإباضة أو التزاوج. يمكن للسمية الموروثة أن تؤثر على عيوشية الحمل أو دعم در اللبن. هذه التأثيرات، ورغم دليل السمية، غير نوعية للتوالد (Kimmel وآخرون 1986). إن تقييم الاستجابة للجرعة من أجل نقطة نهاية نوعية، مثل الخصوبة، يجب أن يتم في سياق تقييم إجمالي للتوالد والتطور، إن العلاقات جرعة - استجابة من أجل تأثيرات مختلفة قد تختلف بشكل كبير، إلا أنها تتداخل مع الكشف. على سبيل المثال، إن العوامل التي تخفض حجم البطن قد لا تحدث تأثيرات على وزن البطن بسبب التنافس المخفض من أجل التغذية داخل الرحم.

تقدير التعرض

هناك مكون هام لتقييم التعرض من أجل تقييم الخطر التوالدي يتعلق بالمعلومات حول توقيت وحدة التعرضات. إن قياسات التعرض التراكمي قد لا تكون دقيقة بشكل كاف، اعتماداً على العملية الحيوية المتأثرة. من المعروف أن التعرضات عند مراحل تطور مختلفة لدى الذكور والإناث يمكن أن تؤدي إلى نتائج مختلفة عند كل من الإنسان وحيوانات التجربة (Gray وآخرون 1988). إن الطبيعة المؤقتة لتشكيل النطاف والإباضة أيضاً تؤثر على الحصىلة. قد تكون التأثيرات على تشكل النطاف قابلة للعكس لدى توقف التعرضات، إلا أن سمية البيضات غير قابلة للعكس على اعتبار أن الإناث لديهن مجموعة ثابتة من الخلايا الأصل من أجل الإباضة (Mattison و Thom ford 1989).

توصيف الخطر

كما هو الحال بالنسبة للسموم العصبية، يفترض وجود العتبة عادة للسموم التوالدية. إلا أن تأثيرات المركبات المطفرة على الخلايا الأصل يمكن اعتبارها استثناء من هذا الافتراض العام. بالنسبة لنقاط نهاية أخرى، يجري حساب RFD أو RFC كما هو الحال بالنسبة للسموم العصبية عبر تحديد NOAEL أو LOAEL وتطبيق عوامل الشك (الارتياب) الملائمة. إن التأثير المستخدم لتحديد NOAEL أو LOAEL هنا هو نقطة النهاية التوالدية العكسية الأكثر حساسية من الأنواع الشديدة الأكثر ملاءمة أو الأكثر حساسية (EPA 1994). وتشمل عوامل الارتياب اعتبارات الاختلاف بين الأنواع وضمن النوع الواحد، والقدرة على تحديد قيمة NOAEL الصحيحة، والحساسية لنقطة النهاية المكتشفة.

يجب تركيز عمليات توصيف الخطر أيضاً على مجموعات فرعية نوعية عرضة للخطر يحتمل أن تتناول بصورة خاصة الذكور والإناث، والحمل، والعمر. كما يمكن الأخذ بالاعتبار الأشخاص ذوي الحساسية الخاصة مثل المرضعات، النساء ذوات الأعداد المنخفضة للبييضات أو الرجال ذوي الأعداد المنخفضة للنطاف والمراهقين البالغين.

— مقاربات إلى تحديد الخطر : IARC

هاري فينيو ، جوليان ويلبورن

Harry Vainio, Julian Wibourn

إن تحديد الأخطار المسرطنة كان هدف دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان IARC حول تقييم الأخطار المسرطنة على البشر منذ عام 1971 . حتى الآن تم نشر 69 مجلداً من الدراسات مع تقييمات لسرطنة 836 عاملاً من عوامل أو ظروف التعرض (انظر الملحق TOX 20 AE).

إن هذه التقييمات النوعية للخطر المسرطن على البشر مكافئة لطور تحديد الخطر في نظام تقييم الخطر الحالي المقبول بشكل عام والذي يشتمل على تحديد الخطر، تقييم الجرعة - الاستجابة (متضمناً الاستقراء خارج حدود الملاحظات)، تقييم التعرض وتصنيف الخطر.

لقد تمثل هدف برنامج الدراسات الخاص بالوكالة الدولية لبحوث السرطان في نشر تقييمات نوعية حرجة حول السرطنة على البشر للعوامل (الكيميائية، مجموعات المواد الكيميائية، الخلائط المعقدة، العوامل الفيزيائية أو الحيوية) أو ظروف التعرض (التعرضات المهنية، العادات الثقافية) من خلال التعاون الدولي في شكل مجموعات عمل ذات خبرة، تقوم مجموعات العمل بإعداد الدراسات على سلسلة من العوامل أو التعرضات المستقلة، وقد تم نشر كل مجلد وتعميمه على نحو واسع. تتكون كل دراسة من توصيف موجز للخصائص الفيزيائية والكيميائية للعامل وطرق تحليله، وتوصيف لكيفية إنتاجه ومقدار إنتاجه وكيفية استخدامه، ومعطيات حول الحدوث وتعرض الإنسان، وخلاصات تقارير الحالة والدراسات الوبائية للسرطان لدى البشر، وخلاصات اختبارات السرطنة التجريبية، وتوصيف موجز للمعطيات الحيوية الأخرى ذات الصلة مثل السمية والتأثيرات الوراثية والتي قد تشير إلى آلية تأثيرها المحتمل، بالإضافة إلى تقييم لسرطنتها. ويعدل الجزء الأول من هذا النظام العام بشكل ملائم لدى التعامل مع عوامل أخرى غير المواد الكيميائية أو الخلائط الكيميائية.

لقد جرت صياغة المبادئ الموجهة لتقييم المسرطنات من قبل مجموعات الخبراء الخاصة ووضعت في مقدمة الدراسات (1994a, IARC).

أدوات تحديد الخطر المسرطن النوعي

لقد جرى إنشاء ارتباطات عبر فحص المعطيات المتوافرة من دراسات البشر المعرضين، ونتائج المعايير الحيوية لدى حيوانات التجربة ودراسات التعرض، والاستقلاب، والسمية والتأثيرات الوراثية لدى كل من البشر والحيوانات.

دراسات السرطان لدى البشر

هناك ثلاثة أنواع من الدراسات الوبائية تساهم في تقييم السرطنة: دراسات المجموعة، دراسات تحكم الحالة، أو الدراسات الإيكولوجية. وقد تتم مراجعة تقارير الحالة للسرطان.

ترتبط دراسات المجموعة ودراسات تحكم الحالة التعرضات المستقلة في إطار الدراسة بوقوع السرطان لدى الأشخاص وتوفر تقديراً للخطر النسبي (نسبة الحدوث لدى أولئك المعرضين إلى الحدوث لدى أولئك غير المعرضين) كمعيار رئيسي للارتباط.

في دراسات الربط، تكون واحدة الاستقصاء عادة جميع السكان (أي مناطق جغرافية خاصة) وتكرار السرطان مرتبط بالقياس الموجز لتعرض السكان للعامل. ولأن التعرض المستقل ليس موثقاً فإن رسم استنتاجات من هذه الدراسات أقل سهولة منه في دراسات المجموعة ودراسات ضبط الحالة.

تنشأ تقارير الحالة عموماً من الاشتباه، بالاستناد إلى الخبرة السريرية، بأن تزامن حدثين - أي، تعرض خاص ووقوع السرطان - قد حدث بصورة متكررة أكثر مما هو متوقع بالصدفة. إن الشكوك المحيطة بتفسير تقارير الحالة ودراسات الربط تجعلها غير كافية لتشكيل أساس فريد لاستنباط علاقة سببية باستثناء حالات نادرة.

من الضروري لدى تفسير الدراسات الوبائية أن نأخذ بالحسبان الأدوار الممكنة للانحياز والارتباك. يقصد بالانحياز تشغيل العوامل في تصميم أو تنفيذ

الدراسة والتي تؤدي بشكل خاطئ إلى ارتباط أقوى أو أضعف مما هو موجود في الواقع بين المرض وعامل ما . بينما يقصد بالارتباك حالة يتم تشكيل العلاقة فيها مع المرض لتبدو أقوى أو أضعف مما هي فعلاً كنتيجة للارتباط بين العامل السببي الظاهري وعامل آخر والذي يترافق مع الارتفاع أو الانخفاض في وقوع المرض.

لدى تقييم الدراسات الوبائية، من المحتمل لارتباط قوي (خطر نسبي كبير) أن يشير إلى الأسباب أكثر من ارتباط ضعيف رغم أنه من المعروف أن المخاطر النسبية ذات الحجم الضئيل لا تدل ضمناً على نقص السببية وقد تكون هامة عندما يكون المرض شائعاً. من المحتمل للارتباطات التي تتكرر في عدة دراسات متماثلة التصميم أو باستخدام طرق وبائية مختلفة أو تحت ظروف تعرض مختلفة، أن تمثل علاقة سببية أكثر من الملاحظات المعزولة الناتجة عن دراسات وحيدة. ويعتبر الازدياد في احتمال خطر السرطان مع زيادة كميات التعرض مؤشراً قوياً للسببية، رغم أن غياب الاستجابة التدريجية ليس دليلاً بالضرورة ضد علاقة سببية. وإن ظهور انخفاض في الخطر بعد توقف أو انخفاض التعرض لدى أشخاص أو جميع السكان يدعم أيضاً التفسير السببي للنتائج.

عندما تظهر دراسات وبائية متعددة مؤشراً ضئيلاً أو معدوماً للارتباط بين التعرض والسرطان، يمكن اتخاذ الحكم حينها إجمالاً، أنها تبدي دليلاً يقترح نقص السرطنة. ومن الضروري أن يؤخذ بالاعتبار احتمالية تفسير النتائج الملاحظة عبر الانحياز أو الارتباك أو سوء تصنيف التعرض أو النتيجة، ويجب استبعاد هذه الاحتمالية بثقة معقولة، يمكن للدليل الذي يقترح نقص السرطنة والذي تم الحصول عليه من دراسات وبائية متعددة أن ينطبق فقط على تلك الأنواع من السرطانات التي درست فيها سويات الجرعة والفواصل بين التعرض الأول وملاحظة المرض. بالنسبة لبعض السرطانات البشرية، فإن الفترة بين التعرض الأول وتطور المرض السريري يندر أن تكون أقل من 20 سنة. ولا يمكن للفترات الكامنة الأقل فعلياً من 30 سنة أن تعطي دليلاً يقترح نقص السرطنة هذا ويصنف الدليل المتعلق بالسرطنة والنتائج عن دراسات على البشر في إحدى الفئات التالية:

دليل كاف للسرطنة. حيث تم إثبات العلاقة السببية بين التعرض للعامل أو المزيج أو ظروف التعرض وحدوث السرطان لدى البشر. أي تمت ملاحظة علاقة

إيجابية بين التعرض والسرطان في دراسات أمكن فيها التحكم بعوامل الصدفة والانحياز والارتباك بثقة معقولة.

دليل محدود للسرطنة. تمت ملاحظة ارتباط إيجابي بين التعرض للعامل أو المزيج أو ظروف التعرض وحدوث السرطان اعتبر فيه التفسير السببي موثقاً، إلا أنه لم يكن بالإمكان التحكم بالصدفة أو الانحياز أو الارتباك بثقة معقولة.

دليل غير كاف للسرطنة. الدراسات المتاحة ذات مواصفات جودة أو تماسك أو قوة إحصائية غير كافية للسماح بالاستنتاج المتعلق بوجود أو غياب ارتباط سببي، أو عدم وجود معطيات متاحة حول السرطان لدى البشر .

دليل يقترح نقص السرطنة. هناك دراسات عدة كافية وملائمة تغطي المجال الكامل لسويات التعرض التي يمكن أن يصادفها البشر وفقاً لما هو معلوم، وتتفق جميعها في عدم إظهار ارتباط إيجابي بين التعرض للعامل والسرطان المدروس عند أي مستوى تعرض ملاحظ. وإن استنتاج «دليل يقترح نقص السرطنة» هو محكوم حتماً بمواقع السرطان وظروف وسويات التعرض وطول فترة الملاحظة المغطاة بالدراسات المتاحة.

إن قابلية تطبيق تقييم لسرطنة مزيج أو عملية أو مهنة أو صناعة على أساس دليل من الدراسات الوبائية مسألة تعتمد على الزمان والمكان. يجب التحري عن التعرضات أو العمليات أو الأنشطة النوعية والتي تتحمل على الأرجح مسؤولية أي خطر زائد وإجراء التقييم بحيث يكون مركزاً بصورة دقيقة أكثر ما يمكن. إن فترة الكمون الطويلة لسرطان البشر تعقد تفسير الدراسات الوبائية. وهناك تعقيد آخر يتمثل في حقيقة كون البشر معرضين للعديد من المواد الكيميائية في وقت واحد يمكن لها أن تتفاعل مع بعضها لتزيد أو تخفض من خطر تشكل الأورام الخبيثة .

دراسات السرطان لدى حيوانات التجربة

جرى إدخال الدراسات التي يتم فيها تعريض حيوانات التجربة (هي عادة الفئران أو الجرذان) إلى عوامل مسرطنة محتملة للبحث عن دليل على حدوث السرطان منذ خمسين سنة مضت بهدف إدخال مقارنة علمية لدراسة السرطنة الكيميائية ولتجنب بعض مساوئ استخدام المعطيات الوبائية لدى البشر فقط.

يجري في الوكالة الدولية لبحوث السرطان تلخيص جميع الدراسات المتاحة والمنشورة حول السرطنة لدى الحيوانات، كما يجري تصنيف درجة دليل السرطنة في إحدى الفئات التالية:

دليل كاف للسرطنة. تم إثبات علاقة سببية بين العامل أو المزيغ ووقوع متزايد للأورام الخبيثة أو ارتباط ملائم للأورام الحميدة والخبيثة لدى اثنين أو أكثر من أنواع الحيوانات أو في اثنين أو أكثر من الدراسات المستقلة على أحد الأنواع أجريت في أوقات مختلفة أو في مخابر مختلفة أو في ظل بروتوكولات مختلفة. وبصورة استثنائية يمكن أن نعتبر دراسة وحيدة على أحد الأنواع توفر دليلاً كافياً للسرطنة عند حدوث أورام خبيثة بدرجة غير اعتيادية فيما يتعلق بوقوع الورم أو موقعه أو نوعه أو العمر عند بدء المرض.

دليل محدود للسرطنة. تقترح الدراسات تأثيراً مسرطناً إلا أنها تقتصر على إجراء تقييم محدد بسبب مثلاً :

- (أ) أن دليل السرطنة مقيد بتجربة وحيدة، أو
- (ب) أن هناك بعض الأسئلة غير المحسومة فيما يتعلق بكفاية وملاءمة التصميم، وإجراء أو تفسير الدراسة، أو
- (ج) أن العامل أو المزيغ يزيد من وقوع أورام حميدة فقط أو آفات ورمية غير محددة أو أورام محددة قد تحدث تلقائياً بمعدل وقوع عالٍ لدى سلالات محددة.

دليل غير كاف للسرطنة. لا يمكن تفسير الدراسات فيما يتعلق بتبيان وجود أو غياب التأثير المسرطن بسبب قيود نوعية أو كمية هامة أو عدم توافر المعطيات حول حدوث السرطان لدى حيوانات التجربة. دليل يقترح نقص السرطنة. هناك دراسات كافية تتضمن نوعين على الأقل، تظهر أنه، ضمن حدود الاختبارات المتبعة، لا يكون العامل أو المزيغ مسرطناً.

معطيات أخرى تتعلق بتقييم السرطنة

تتضمن المعطيات حول التأثيرات الحيوية لدى البشر والتي تكون ذات أهمية خاصة للاختبارات السمية والحركية والاستقلابية مع دليل على ربط الدنا DNA، وجود آفات في الدنا DNA أو أذية وراثية لدى الأشخاص المعرضين. هذا ويجري

تلخيص المعلومات السمية مثل تلك المتعلقة بالسمية الخلوية والتجدد، وربط المستقبل والتأثيرات الهرمونية والمناعية، بالإضافة إلى المعطيات حول الحركيات والاستقلاب لدى حيوانات التجربة، وذلك عند اعتبارها وثيقة الصلة بالآلية المحتملة للفعل المسرطن للعامل، كما يجري تلخيص نتائج الاختبارات الخاصة بالتأثيرات الوراثية وذات الصلة من أجل جميع الثدييات متضمنة الإنسان، والخلايا الثديية المستتبّة والنظم غير الثديية. وتذكر علاقات البنية - الفعالية عندما تكون وثيقة الصلة.

بالنسبة للعامل أو المزيغ أو ظرف التعرض الذي جرى تقييمه، فإنه يجري تلخيص المعطيات المتوافرة حول **نقاط النهاية** أو الظواهر الأخرى المتعلقة بآليات السرطنة من الدراسات على البشر وحيوانات التجربة ونظم اختبار النسيج والخلايا، وذلك ضمن واحد أو أكثر من الأبعاد الوصفية التالية:

Y دليل السمية الوراثية (الجينية) (أي تغيرات بنوية في مستوى المورثة): على سبيل المثال، اعتبارات البنية - الفعالية، تشكيل adduct التطفر (التأثير على مورثات نوعية)، التحول الكروموزومي أو اختلال الصيغة الصبغية.

Y دليل التأثيرات على قدرة المورثات ذات الصلة (مثلاً، تغيرات وظيفية على المستوى داخل الخلوي): على سبيل المثال، تغيرات في بنية أو كمية منتج بروتو - أونكوجين أو المورثة المخمدة للورم، تغيرات في التنشيط الاستقلابي، تثبيط أو إصلاح الدنا (DNA).

Y دليل التأثيرات ذات الصلة على السلوك الخلوي (مثلاً تغيرات شكلية أو سلوكية على مستوى الخلايا أو النسيج): على سبيل المثال، حث تكون الانقسامات، تكاثر الخلايا المعاوضة، بداية تكون الورم وفرط التنسج، بقاء الخلايا محتملة الخباثة أو الخبيثة (الخلود، التثبيط المناعي)، التأثيرات على الإمكانية النقيلية.

Y دليل من علاقات الجرعة والزمن للتأثيرات المسرطنة والتداخلات بين العوامل: على سبيل المثال، مرحلة مبكرة مقابل مرحلة متأخرة، وفقاً لما هو مستتب من الدراسات الوبائية، بدء، وتعزيز، وتقدم التحول الخبيث وفقاً لما هو محدد في تجارب السرطنة على الحيوان والحركيات السمية.

هذه الأبعاد ليست حصرية بصورة تبادلية ويمكن للعامل أن يقع ضمن واحد أو أكثر منها. لذلك، فإنه يمكن مثلاً إجمال فعل عامل ما على تشبيط مورثات ذات صلة تحت كل من البعد الأول والثاني، حتى لو كان معلوماً بثقة معقولة أن تلك التأثيرات نتجت عن سمية وراثية.

تقييمات إجمالية

وأخيراً، فإنه يؤخذ بالاعتبار قوة الدليل إجمالاً بهدف الوصول إلى تقييم إجمالي لسرطنة عامل ما أو مزيج أو ظرف تعرض على البشر، يمكن إجراء تقييم لمجموعة من المواد الكيميائية عندما تشير المعطيات الداعمة إلى وجود مركبات أخرى ذات صلة قد تكون أيضاً مسرطنة، رغم أنه لا يوجد دليل مباشر على قدرتها على إحداث السرطان لدى البشر أو الحيوانات، ويضاف البيان الذي يوصف الأساس المنطقي لهذا الاستنتاج إلى قصة التقييم.

يجري توصيف العامل أو المزيج أو ظرف التعرض وفقاً لديباجة إحدى الفئات التالية، حيث تعطى المجموعة المحددة. إن تصنيف عامل أو مزيج أو ظرف تعرض هو مسألة محاكمة علمية تعكس قوة الدليل المستنبط من الدراسات على البشر وحيوانات التجربة، ومن المعطيات الأخرى ذات الصلة.

المجموعة 1

العامل (المزيج) مسرطن للبشر. يستلزم ظرف التعرض تعرضات مسرطنة للبشر. تستخدم هذه الفئة عندما يكون هناك دليل كافٍ للسرطنة على البشر. وبصورة استثنائية يمكن وضع عامل ما (أو مزيج) في هذه الفئة عندما يكون الدليل لدى البشر أقل من كافٍ لكن هناك دليل كافٍ للسرطنة لدى حيوانات التجربة بالإضافة إلى دليل قوي لدى الأناس المعرضين يشير إلى أن العامل (المزيج) يقوم بفعله من خلال آلية سرطنة ذات صلة.

المجموعة 2

وتشمل هذه الفئة العوامل والمزائج وظروف التعرض والتي تكون درجة دليل السرطنة عندها على البشر غير كافية تقريباً، هذا من جهة، ومن جهة أخرى تشمل تلك التي لا توجد معطيات بشرية بشأنها لكن يوجد دليل على سرطنتها

لدى حيوانات التجربة. وتتسبب العوامل أو المزائج أو ظروف التعرض إلى المجموعة (2A) (محتملة السرطنة لدى البشر) أو المجموعة (2B) (ممكنة السرطنة لدى البشر) على أساس دليل السرطنة الوبائي والتجريبي والمعطيات الأخرى ذات الصلة.

المجموعة 2A: العامل (المزيج) محتمل السرطنة لدى البشر. ويستلزم ظرف التعرض التعرضات التي تكون محتملة السرطنة لدى البشر. تستخدم هذه الفئة عندما يكون هناك دليل محدود للسرطنة لدى البشر ودليل كاف للسرطنة لدى حيوانات التجربة. في بعض الحالات، قد يصنف عامل ما (مزيج) في هذه الفئة عندما يكون هناك دليل غير كاف للسرطنة لدى البشر ودليل كاف للسرطنة لدى حيوانات التجربة بالإضافة إلى دليل قوي بأن عملية السرطنة تتواسطها آلية تؤثر بالبشر أيضاً. وقد يصنف عامل أو مزيج أو ظرف تعرض ما بصورة استثنائية في هذه الفئة على أساس دليل محدود للسرطنة لدى البشر فقط.

المجموعة 2B: العامل (المزيج) ممكن السرطنة لدى البشر. يستلزم ظرف التعرض تعرضات ممكنة السرطنة لدى البشر. تستخدم هذه الفئة للعوامل والمزائج وظروف التعرض التي يتوافر بشأنها دليل محدود للسرطنة لدى البشر مع دليل أقل من كاف للسرطنة لدى حيوانات التجربة. كما يمكن أن تستخدم عندما يكون هناك دليل غير كاف للسرطنة لدى البشر مع وجود دليل كاف للسرطنة لدى حيوانات التجربة. في بعض الحالات، قد يجري إدراج العامل أو المزيج أو ظرف التعرض في هذه المجموعة عندما يتوافر بشأنه دليل غير كاف للسرطنة لدى البشر مع دليل محدود للسرطنة لدى حيوانات التجربة بالإضافة إلى دليل داعم من معطيات أخرى ذات صلة.

المجموعة 3:

العامل (أو المزيج أو ظرف التعرض) غير قابل للتصنيف فيما يتعلق بسرطنته لدى البشر. تستخدم هذه الفئة بصورة شائعة أكثر ما يمكن للعوامل والمزائج وظروف التعرض التي يكون دليل سرطنتها غير كافٍ لدى البشر وغير كافٍ أو محدوداً لدى حيوانات التجربة.

وبصورة استثنائية، يمكن إدراج العوامل (المزائج) التي يكون دليل سرطنتها غير كافٍ لدى البشر، إلا أنه كافٍ لدى حيوانات التجربة، في هذه الفئة عندما يكون هناك دليل قوي على أن آلية السرطنة لدى حيوانات التجربة لا تؤثر على البشر.

المجموعة 4:

العامل (المزيج) غير محتمل السرطنة لدى البشر. تستخدم هذه الفئة للعوامل أو المزائج التي يتوافر بشأنها دليل يقترح نقص السرطنة لدى البشر ولدى حيوانات التجربة. في بعض الحالات، فإن العوامل أو المزائج التي يتوافر بشأنها دليل غير كافٍ للسرطنة لدى البشر مع دليل يقترح نقص السرطنة لدى حيوانات التجربة مدعّم بشكل قوي وثابت بمجال واسع من المعطيات الأخرى ذات الصلة، يمكن لها أن تصنف في هذه الفئة.

إن نظم التصنيف الموضوعية من قبل البشر ليست كاملة بصورة كافية لتشمل جميع المكونات المعقدة لعلم الأحياء. لكن يوجد هناك مبادئ مفيدة كمبادئ موجهة يمكن تعديلها عندما تغدو المعرفة الحديثة المتعلقة بالسرطنة مثبتة بصورة قوية أكثر، ولدى تصنيف العامل أو المزيج أو ظرف التعرض، من الهام الاعتماد على أحكام علمية صيغت من قبل مجموعة من الخبراء.

النتائج المتاحة

حتى الآن، جرى نشر 69 مجلداً لدراسات IARC أو أنها قيد الطباعة، جرى فيها تقييمات للسرطنة لدى البشر لـ 836 عاملاً أو ظرف تعرض. وقد تم تقييم أربعة وسبعين عاملاً أو تعرضاً كمسرطنة للبشر (المجموعة 1)، و 56 كمحتملة السرطنة لدى البشر (المجموعة A2)، و 225 كمسرطنة ممكنة لدى البشر (المجموعة B2)، وقيم عامل واحد على أنه غير محتمل السرطنة للبشر (المجموعة 4). وبالنسبة لـ 480 من العوامل أو التعرضات فإن المعطيات الوبائية والتجريبية المتاحة لم تسمح بتقييم سرطنتها للبشر (المجموعة 3).

أهمية المعطيات الميكانيكية

إن التمهيد المعدل، والذي ظهر أولاً في المجلد 54 من دراسات IARC يتيح إمكانية إدراج عامل ذي دليل وبائي للسرطان أقل من كافٍ ضمن المجموعة 1 عندما يكون هناك دليل كافٍ للسرطنة لدى حيوانات التجربة مع دليل قوي لدى الأناس المعرضين بأن العامل يقوم بعمله عبر آلية سرطنة وثيقة الصلة. وبالعكس

فإن العامل الذي يتوافر بشأنه دليل غير كاف للسرطنة لدى البشر مع دليل كاف لدى حيوانات التجربة ودليل قوي بأن آلية السرطنة لا تؤثر في البشر، قد يدرج في المجموعة 3 عوضاً عن الفئة 2B - ممكنة السرطنة لدى البشر - .

ولقد جرت مناقشة مثل هذه المعطيات حول الآليات في ثلاث مناسبات حديثة: رغم أنه من المقبول عموماً بأن الإشعاع الشمسي مسرطن للبشر (المجموعة 1) فإن الدراسات الوبائية حول السرطان لدى البشر من أجل أشعة UVA و UVB الناجمة عن ضوء الشمس توفر دليلاً محدوداً فقط للسرطنة. وقد لوحظت استبدالات أساسية مترادفة خاصة (GCOTT) في مورثات تثبيط (كبت) الورم P53 في الأورام حشرافية الخلايا عند المواقع المعرضة للشمس لدى البشر . ورغم أنه يمكن لإشعاع UV أن يحدث تحولات مماثلة لدى بعض النظم التجريبية وأن كلاً من UVB و UVA و UVC عبارة عن أشعة مسرطنة لدى حيوانات التجربة، لم يجر اعتبار المعطيات الميكانيكية المتاحة قوية بصورة كافية للسماح لمجموعة العمل بتصنيف كل من UVB و UVA و UVC في مجموعة أعلى من المجموعة (A2, IARC, 1992) وفي دراسة نشرت بعد الاجتماع (كريس وآخرون 1992)، ظهرت تحولات CCOTT في المورثات P53 في أورام الجلد المحدثة بإشعاع UVB لدى الفئران، الأمر الذي يقترح ضرورة اعتبار UVB أيضاً كمسرطن للبشر (المجموعة 1).

وإن الحالة الثانية التي بحثت فيها إمكانية إدراج عامل ما في المجموعة 1 لدى غياب دليل وبائي كاف، تمثلت في 4، 4 - ميتيلين - بيس (-2 كلورو أنيلين) (MOCA). إن MOCA مسرطن لدى الكلاب والقوارض، وهو سم جيني بشكل كامل، فهو يرتبط بالدنا عبر التفاعل مع N - هيدروكسي MOCA، وإن المعقدات نفسها التي تشكلت في النسخ المستهدفة للسرطنة لدى الحيوانات تم العثور عليها في خلايا ظهارة البول لعدد صغير من البشر المعرضين. وبعد مناقشات مطولة حول إمكانية التحسين قامت مجموعة العمل أخيراً بإعداد تقييم إجمالي للمجموعة A2، مسرطن محتمل للبشر (IARC، 1993).

خلال تقييم حديث للإيتيلين أوكسيد (b, IARC 1994)، وفرت الدراسات الوبائية المتاحة دليلاً محدوداً للسرطنة لدى البشر، كما وفرت الدراسات لدى

حيوانات التجربة دليلاً كافياً للسرطنة. مع الأخذ بالحسبان المعطيات الأخرى ذات الصلة والمتمثلة فيما يلي :

(1) أن الإيتيلين أو أكسيد يحدث زيادة مرتبطة بالجرعة متواصلة وحساسة في تواتر الشذوذات الصبغية وتحولات في شق الصبغي التوأم sister في الخلايا اللمفية المحيطية والنوى الصغيرة في خلايا نقي العظم للعمال المعرضين.

(2) ترافق هذا المركب مع خباثات في الجهاز اللمفي والجهاز المولد للدم لدى كل من البشر وحيوانات التجربة.

(3) أحدث هذا المركب زيادة مرتبطة بالجرعة في تواتر معقدات الهيموغلوبين لدى البشر المعرضين بالإضافة إلى زيادات مرتبطة بالجرعة في أعداد المعقدات في كل من DNA والهيموغلوبين لدى القوارض المعرضة.

(4) يسبب المركب طفرات جينية وانتقالات موروثية في الخلايا الجينية للقوارض المعرضة.

(5) هو مطفر قوي ومكسر قوي للصبغيات على جميع المستويات العرقية، لقد صنفت الايتيلين أو أكسيد كمسرطن للبشر (المجموعة 1).

رغم أن التمهيد يتيح إمكانية إدراج عامل ما يتوافر بشأنه دليل كاف للسرطنة لدى الحيوانات، في المجموعة 3 (عوضاً عن المجموعة B2 والتي يصنف فيها بشكل عادي) عندما يكون هناك دليل قوي على أن آلية السرطنة لدى الحيوانات لا تؤثر لدى البشر، فإنه لم يجر استخدام هذه إمكانية بعد من قبل أية مجموعة عمل. يمكن تصور مثل هذه إمكانية في حالة d-ليمونين والذي يوجد دليل قوي على سرطنته لدى الحيوانات، على اعتبار وجود معطيات تقترح أن إنتاج 2α - ميكروغلوبولين في كلية الجرذان الذكور، مرتبط بالأورام الكلوية الملاحظة.

من بين العديد من المواد الكيميائية المنتقة كمواد ذات أولوية من قبل مجموعة العمل الخاصة في ديسمبر 1993، ظهرت آليات عمل فعلية شائعة مسلم بها، أو جرى تحديد فئات محددة للعوامل بالاستناد إلى خصائصها الحيوية، وقد أوصت مجموعة العمل بأنه قبل إجراء التقييمات على مثل هذه العوامل مثل عوامل تكاثر البيروكسيات والألياف، والأغبرة، والعوامل الساكنة الدرقية ضمن برنامج الدراسات، من الضروري عقد اجتماعات خاصة لمناقشة التطورات الأخيرة حول آليات التأثير الخاصة.

~ ملحق : تقييمات إجمالية للسرطنة للإنسان

مجلدات الدراسات الخاصة بالوكالة الدولية لبحوث السرطان IARC
69-1 (836)¹

المجموعة 1- مسرطنة للإنسان (74):

العوامل ومجموعات العمل :

ألفلاتوكسينات (2-68-1402) (1993).

4- أمينوثنائي فينيل (1-67-92)

الزرنينغ (2-38-7440) ومركبات الزرنينغ²

الأسبست (4-21-1332)

أزاثيوبيرين (6-86-446)

البنزن (2-43-71)

بنزيدين (5-87-92)

بيريليوم (7-41-7440) ومركبات البيريليوم (1993)³

بيس (2 - كلورو إيتيل) -2- نافيتيلامين (كلورنافازين) (1-03-494)

بيس (كلوروميثيل) إيتير (1-88-542) وكلورو ميتيل إيتير (2-30-107) (مرحلة تقنية)

1، 4- بوتانديول دي ميتان سلفونات (ميليران) (1-98-55)

كادميوم (9-43-7440) ومركبات الكادميوم (1993)³

كلورامبوسيل (3-03-305)

1- (2- كلورو إيتيل) -3- (4- مينيل سيكلوهكزيل) -1- نترزوويوريا (ميتيل - CCNU).

سيموستين (6-09-13909)

مركبات الكروميوم السداسية (3) (1990) VI

سيكوسبورين (0-60-17-792) (1990)

سيكلوفوسفاميد (0-18-50) (2-19-6055)

دي إيتيل ستلسترول (1-53-56)

إريونيت (9-21-66733)

- إيتيلين أوكسيد⁴ (8-21-75) (1994)
- الملوية البولية (الخمج بها) (1994)
- فيروس التهاب الكبد B (الخمج المزمن به) (1993)
- فيروس التهاب الكبد C (الخمج المزمن به) (1993)
- فيروس الورم الحليمي (بابيلوما) البشري نوع 16 (1995)
- فيروس الورم الحليمي (بابيلوما) البشري نوع 18 (1995)
- الفيروس المنمي للمفاويات التائية البشرية نوع I (1996)
- ميلفالان (3-82-148)
- 8- ميتوكسي بسورالين (ميتوكسالين) (7-81-298) إضافة إلى الأشعة فوق البنفسجية A
- MOPP والعلاجات الكيميائية المشتركة الأخرى بما في ذلك العوامل المؤلكلة
- غاز الخردل (خردل الكبريت) (2-60-505)
- 2- نافيتيلامين (8-59-91)
- مركبات النيكل³(1990)
- العلاج المعاوض للإيستروجينات
- الإيستروجينات غير الستيروئيدية²
- الإيستروجينات الستيروئيدية
- متأخر الحضية الزبادي (الخمج به) (1994)
- مانعات الحمل الفموية، مشتركة
- مانعات الحمل الفموية، متعاقبة
- الرادون (2-92-10043) ومنتجاته تحلله (1988)
- البهارسية الدموية (الخمج بها) (1994)
- السيليكا (7-60-14808) البلورية (تستشق بشكل كوارتز أو كريستوباليت من مصادر مهنية)
- إشعاع شمسي (1992)
- تالك يحوي ألياف أسبستية الشكل
- تاموكسيفين (1-29-10540)⁶
- ثيوبيا (4-24-52) (1990)
- تريوسلفان (2-75-299)
- فينيل كلوريد (4-01-75)

الخلاط (المزائج)

مشروبات كحولية (1988)
خلاط مسكنة تحوي الفيناسيتين
مضغة التبغ مع التبغ
زفت قطران الفحم (2-93-65996)
قطران الفحم (2-45-8007)
زيوت معدنية، غير معالجة ومعالجة بشكل خفيف
سمك مملح (صيني النوع) (1993)
زيوت حجرية (9-34-68308)
السخام
منتجات التبغ، بدون دخان
دخان التبغ
أغبرة الخشب

ظروف التعرض

إنتاج الألمنيوم
تصنيع الأورامين
تصنيع وإصلاح الأحذية والجزمات
تغويز الفحم (تحويله إلى غاز)
إنتاج الكوك
صنع الأثاث والموبيليا
تعددين الهيماتيت (تحت الأرض) مع التعرض للرادون
سباكة الحديد والفولاذ
تصنيع الإيزوبروبانول (معالجة حمض قوي)
تصنيع ماجينتا (1993)
عامل الدهان (تعرض مهني)
صناعة المطاط
ضبوبات حمض لا عضوي قوي تحوي حمض الكبريت (تعرض مهني) 1992

المجموعة 2A – مسرطن محتمل للإنسان (56)

أكريلاميد (1-06-79) (1994)⁸
أكريلونتريل (1-13-107)
أدرياميسين⁸ (8-92-23214)

- ستيروئيدات أندروجينية (ابتنائية)
 أزازستيدين⁸ (2-67-320) (1990)
 بنز (α) أنتراسين⁸ (3-55-56)
 أصبغة مستتدة إلى البنزيدين⁸
 بنزو (α) بيرين⁸ (8-32-50)
 بيس كلورو إيتيل نترولوزيوربا (BCM U) (8-93-154)
 1، 3 - بوتادين (0-99-106) (1992)
 كابتافول (1-06-2425) (1991).
 كلورامفينيكول (7-75-56) (1990)
 1- (2-كلورو إيتيل) -3- سيكلوهكزيل -1- نترولوزيوربا⁸ (CCNU) (4-47-13010)
 P-كلورو-O- تولويدين (2-69-95) وأملاحها الحمضية القوية (1990)³
 كلوروزوتوسين⁸ (5-90-54749) (1990)
 سيزيلاتين⁸ (1-27-15663)
 متفرع الخصية الصيني (جنس من الديدان المثقوبة) (الخمج به)⁸ (1994)
 دي بنز (h, a) أنتراسين⁸ (3-70-53)
 دي إيتيل سلفات⁸ (5-67-64) (1992)
 دي ميتيل كارباموئيل كلوريد⁸ (7-44-79)
 دي ميتيل سلفات⁸ (1-78-77)
 ابيي كلورو هيدرين⁸ (8-89-106)
 إيتيلين دي بروميد⁸ (4-93-106)
 N - إيتيل - N - نترولوزيوربا⁸ (9-73-759)
 فورمالدهيد (0-00-50)
 IQ-أمينو -3- ميتيل إيميدازو (f-5-4) كينولين (6-96-76180) (1993)⁸
 S- ميتوكسي بسورالين⁸ (8-20-484)
 4، 4- ميتيلين بيس (2-كلوروأنيلين) (1993) (MOCA)⁸ (4-14-101)
 N - ميثيل - N - نترولوزوغوانيديين⁸ (7-25-70) (MNNG)
 N - ميثيل - N - نترولوزيوربا⁸ (5-93-684)
 خردل أزوت (2-75-51)
 N - نترولوزودي إيتيل أمين⁸ (5-18-55)
 N - نترولوزودي إيتيل أمين⁸ (9-75-62)
 فيناسيتين (2-44-62)
 بروكاربازين هيدروكلوريد⁸ (1-70-366)
 تتراكلورو إيتيلين (4-18-127)

تري كلورو إيتيلين (6-01-79)
ستيرين - 7، 8 - أوكسيد⁸ (3-09-96) (1994)
تريس (2، 3 - دي برومو بروبييل) فوسفات⁸ (7-72-126)
الإشعاع فوق البنفسجي (A⁸) (1992)
الإشعاع فوق البنفسجي (B⁸) (1992)
الإشعاع فوق البنفسجي (C⁸) (1992)
فينيل بروميد 6 (2-60-593)
فينيل فلوريد (5-02-75)

الإخلائط :

مركبت الكريوزوت (9-58-8001)
عوادم محرك الديزل (1989)
المتة الساخنة (1991)
مبيدات حشرية غير زرنيفية (تعرضات مهنية في الرش والتطبيق) (1991)
بيفينيلات عديدة الكلورة (5-36-1336)

ظروف التعرض:

زجاج فني، حاويات زجاجية وأواني مكبوسة (تصنيع) (1993)
مصفف الشعر أو الحلاق (تعرض مهني) (1993)
تكرير النفط (تعرضات مهنية) (1989)
المصابيح الشمسية (استخدام) (1992)

* المجموعة 2B - مسرطنة ممكنة للإنسان (225)

العوامل ومجموعات العمل

2) C - α - A - أمينو - H 9 - بيريدو (2، 3 - b) إندول (5-68-26148)
أسيتالدهيد (0-07-75)
أسيتاميد (5-35-60)
2) (2- AF-2 - فوريل) - 3 - (5- نيترو - 2 - فوريل) أكريلاميد (7-53-3688)
أفلاتوكسين (1993) (9-23-6795) (M1)
P - أمينو أزو بنزن (3-09-60)
O - أمينو أزو تولوين (3-56-97)
2 - أمينو - 5 - (5 - نيترو - 2 - فوريل) - 1، 3، 4 - ثياديازول (5-68-712)
أميتول (5-82-61)
O - أنيزيدين (0-04-90)
تري أوكسيد الأنتومان (4-64-1309) (1989)

- أراميت (8-57-140)
- أترازين⁸ (9-24-1912) (1991)
- أورامين (8-80-492) (مرحلة تقنية)
- أزاسيرين (6-02-115)
- بنزو (b) فلورانتين (2-99-205)
- بنزو (J) فلورانتين (3-82-205)
- بنزو (K) فلورانتين (9-08-207)
- بنزيل فيوليت 4B (3-09-2694)
- بليومايسينات (7-06-11056)
- السرخس
- برومودي كلوروميثان (4-27-75) (1991)
- هيدروكسي أنيزول ميوثل (13-16-5) (BHA)
- β - بوتيرولاكتون (0-88-3068)
- حمض الكافيك (5-39-331) (1993)
- خلاصات أسود الكربون
- رابع كلوريد الكربون (5-23-56)
- ألياف السيراميك
- كلوردان (9-74-57) (1991)
- كلورديكون (كيبون) (0-50-143)
- حمض كلورينديك (6-28-115) (1990)
- α - تولوينات مكلورة (بنزيل كلوريد، بنزال كلوريد، بنزوتري كلوريد)
- P - كلوروأنيلين (8-47-106) (1993)
- كلوروفورم (3-66-67)
- 1 - كلورو - 2 - ميتيل بروبين (1-37-513)
- كلوروفينولات
- مبيدات أعشاب كلوروفينوكسي
- 4- كلورو -O- فينيلين ديامين (0-83-95)
- أحمر حمض cl 114 (5-94-6459) (1993)
- أحمر أساس cl 9 (9-61-569) (1993)
- أزرق cl مباشر 15 (5-74-2429) (1993)
- أحمر الليمون رقم 2 (8-53-6358)
- كوبالت (4-48-7440) ومركبات الكوبالت (1991)
- P - كريزيدين (8-71-120)

- سيكاسين (14901-08-7)
- داكاربازين (4342-03-4)
- دانترون (كريسازين، 1، 8 - دي هيدروكسي أنتراكينون) (117-10-2) (1990)
- دانومايسين (20830-81-3)
- د. د. ت (P, P̄ - د. د. ت، 3-29-50) (1991)
- N, N - دي أسيتيل بنزيدين (613-35-4)
- 2، 4 - دي أمينو أنيزول (615-05-4)
- 4، 4 - دي أمينو دي فينيل ايتير (101-80-4)
- 2، 4 - دي أمينو تولوين (95-80-7)
- دي بنز (h, a) آكريدين (226-36-8)
- H 7 - دي بنزو (g, c) كاربازول (194-59-2)
- دي بنزو (e, a) بيرين (192-65-4)
- دي بنزو (h, a) بيرين (189-64-0)
- دي بنزو (i, a) بيرين (189-55-9)
- دي بنزو (l, a) بيرين (191-30-0)
- 1، 2 - دي برومو -3- كلوروبروبان (96-12-8)
- P - دي كلوروبنز (106-46-7)
- 3، 3 - دي كلوروبنزيدين (91-94-1)
- 3، 3 - دي كلورو -4، 4 - دي أمينو دي فينيل ايتير (28434-86-8)
- 1، 2 - دي كلور ايتان (107-06-2)
- دي كلوروميثان (ميثيلين كلوريد) (75-09-2)
- 1، 3 - دي كلوروبروبن (542-75-6) (مرحلة تقنية)
- دي كلورفوس (62-73-7) (1991)
- دي ايبوكسي بوتان (1464-53-5)
- دي (2 - ايتيل هكزيل) فتالات (117-81-7)
- 1، 2 - دي ايتيل هيدرازين (1615-80-1)
- دي غليسيديل ريزورسينول ايتير (101-90-6)
- دي هيدروسافرول (94-58-6)
- دي ايزوبروبيل سلفات (2973-10-6) (1992)
- 3، 3 - دي ميتوكسي بنزيدين (O - دي أنيزيدين) (119-90-4)
- P - دي ميتيل أمينو آزوبنز (60-11-7)
- ترانس -2- (دي ميتيل أمينو) ميتيل ايمينو) -5- (2) -5- نيترو -2- فوريل) - فينيل) -1، 3، 4
- أوكساديازول (25962-77-0)

- 2, 6 - دي ميتيل أنيلين (2, 6 - زايليدين) (7-62-87) (1993)
- 3, 3 - دي ميتيل بنزيدين (0- توليدين) (7-93-119)
- دي ميتيل فورماميد (2-12-68) (1989)
- 1, 1 - دي ميتيل هيدرازين (7-14-57)
- 1, 2 - دي ميتيل هيدرازين (8-73-540)
- 3, 7 - دي نيتروفلورانتين (5-71-105735)
- 3, 9 - دي نيترو فلوارنتين (2-53-22506)
- 1, 6 - دي نيترو بيرين (8-64-42397) (1989)
- 1, 8 - دي نيترو بيرين (9-65-42397) (1989)
- 2, 4 - دي نيترو تولوين (2-14-121)
- 2, 6 - دي نيترو تولوين (2-20-606)
- 1, 4 - ديوكسان (1-91-123)
- أزرق مبدد 1 (8-45-2475) (1990)
- إيتيل أكريلات (5-88-140)
- إيتيلين تيويوريا (7-45-96)
- إيتيل ميتان سلفونات (0-50-62)
- 2- (2 - فورميل هيدرازينو) -4- (5- نيترو -2- فوريل) ثيازول (0-75-3570)
- صوف زجاجي (1988)
- صمغ - P - 1 (2 أمينو -6- ميتيل دي بيريدو (1, 2 - 3 : a ، 2 - d) إيميدازول) (4-11-67730)
- صمغ - P - 2 (2- أمينو دي بيريدو (1, 2 - 3 : a ، 2 - d) إيميدازول) (3-10-67730)
- غليسيد ألدهيد (4-34-765)
- غريزيوفولفين (8-07-126)
- أزرق HC رقم 1 (3-94-2784) (1993)
- هبتاكلور (8-44-76) (1991)
- هكزا كلورو بنزن (1-74-118)
- هكزا كلورو سيكلوهكزانات
- هكزا ميتيل فوسفوراميد (9-31-680)
- فيروس نقص المناعة البشرية نوع 2 (الخمج به) (1996)
- فيروسات الورم الحليمي (البايلوما) البشرية، أنواع أخرى غير 16، 18، 31، و 33 (1995)
- هيدرازين (2-01-302)
- إندينو (1, 2, 3 - cd) بيرين (5-39-193)
- معقد الحديد - ديكستران (4-66-9004)
- إيزوبرين (5-79-78) (1994)

- لازيوكاريين (303-34-4)
- الرصاص (1-92-7439) ومركبات الرصاص غير العضوية³
- ماجيتتا (5-99-632) (يحيوي أحمر أساس 1993) (cl 9)
- 2) MeA - α - C - أمينو - 3 - ميتيل - H9 - بيريدو (2, 3 - b) إندول (7-83-68006)
- ميدروكسي بروجسترون أسيتات (9-58-71)
- 2) MeIQ - أمينو - 3, 4 - دي ميتيل إيميدازو (4, 5 - f) كينولين (2-11-77094) (1993)
- 2) MeIQX - أمينو - 3, 8 - دي ميتيل إيميدازو (4, 5 - f) كينوكزالين (0-04-77500) (1993)
- ميرفالان (0 - 76 - 531)
- 2 - ميتيل أزيريدن (بروبيلين إيمين) (8-55-75)
- ميتيل آزوكسي ميتانول أسيتات (1-62-592)
- S - ميتيل كريزين (3-24-3697)
- 4, 4' - ميتيلين بيس (2 - ميتيل أنيلين) (0-88-838)
- 4, 4' - ميتيلين دي أنيلين (9-77-101)
- مركبات ميتيل الزئبق³ (1993)
- ميتيل ميتان سلفونات (3-27-66)
- 2 - ميتيل - 1 - نترؤ أنتراكينون (7-15-129) (نقاوة غير محدودة)
- N - ميتيل - N - نترؤوبوريتان (2-53-615)
- ميتيل ثيوبوراسيل (2-04-56)
- ميترونيدازول (1-48-443)
- ميريكس (5-85-2385)
- ميتومايسين C (7-07-50)
- مونوكروتالين (0-22-315)
- 5 - (مورفولينوميتيل) - 3 - (5- نيتروفلوريليدين) أمينو - 2 - أوكسازوليدينون (8-88-3795)
- نافينوبين (5-19-3771)
- النكل، معدني (0-02-7440) (1990)
- نيريدازول (4-57-61)
- حمض نيتريلوتري أسيتيك (9-13-139) وأملاحه³ (1990)
- 5 - نيترو أسيناقتين (9-87-602)
- 2 - نيتروأنيزول (6-23-91) (1996)
- نيتروبنزن (3-95-98) (1996)
- 6 - نيتروكربزين (8-02-7496) (1989)
- نيتروفين (5-75-1836) مرحلة تقنية
- 2 - نيتروفلورين (8-57-607) (1989)

- 1- (5 - نيتروفورفوريليدين) أمينو) -2- إيميدازوليدينون (555-84-0)
- 5 (4- N - نيترو - 2- فوريل) -2- ثيازوليل) أسيتاميد (531-82-8)
- خردل الأزوت N - أوكسيد (126-85-2)
- 2- نيتروبروبان (79-46-9)
- 1- نيتروبيرين (5522-43-0) (1989)
- 4- نيتروبيرين (57835-92-4) (1989)
- N - نترودي - n - بوتيل أمين (924-16-3)
- N - نترودي إيتانول أمين (1116-54-7)
- N - نترودي - n - بروبيلامين (621-64-7)
- 3- (N - نتروزوميتيل أمينو) بروبيونتريل (60153-49-3)
- 4- (N - نتروزوميتيل أمينو) - 1 - (3 - بيريديل) -1- بوتانول (4-91-64091) (NNK)
- N - نتروزوميتيل إيتيل أمين (10595-95-6)
- N - نتروزوميتيل فينيل أمين (4549-40-0)
- N - نتروزومورفولين (59-89-2)
- N - نتروزونورنيكوتين (16543-55-8)
- N - نتروزوببيريدين (100-75-4)
- N - نتروزوبيروليدين (930-55-2)
- N - نتروزوساركوزين (13256-22-9)
- أوكراتوكسين A (303-47-9) (1993)
- زيت البرتقال SS (2646-17-5)
- أوكسازيبام (604-75-1) (1996)
- بالغورسكيت (أتابولجيت) (12174-11-7) (ألياف طويلة ، < 5 ميكرومتر) (1997)
- بانفوران S (يحيوي دي هيدروكسي ميتيل فوراتريزين (794-93-4)
- بنتا كلوروفينول (87-86-5) (1991)
- فينازوبيريدين هيدروكلوريد (136-40-3)
- فينوباربيتال (50-06-6)
- فينوكسي بنزامين هيدروكلوريد (63-92-3)
- فينيل غليسيديل إيتير (122-60-1) (1989)
- فينيتوثين (57-41-0)
- PhIP (2- أمينو -1- ميثيل -6- فينيل إيميدازو (4, 5 - b) بيريدين) (105650-23-5) (1993)
- بونسيا MX (3761-53-3)
- بونسيا 3R (3564-09-8)
- بوتاسيوم برومات (7758-01-2)

بروجيستينات

- 1، 3 - برويان سولتون (1120-71-4)
- β - بروبيولاكتون (57-57-8)
- بروبيلين أوكسيد (9-56-75) (1994)
- بروبيل ثيوراسيل (5-52-51)
- الصوف الصخري (1988)
- سكارين (2-07-81)
- سافرول (7-59-94)
- البلهارسية اليابانية (الخمج بها) (1994)
- صوف الخبث المعدني (1988)
- صوديوم O- فينيل فينات
- ستريغما توسيستين (2-13-10048)
- ستريتوزوتوسين (4-66-18883)
- ستيرين (5-42-100) (1994)
- سلفالات (7-06-95)
- تترانيتروميتان (8-14-509) (1996)
- ثيو أسيتاميد (5-55-62)
- 4، 4 - ثيودي أنيلين (1-65-139)
- ثيوريا (6-56-62)
- تولوين دي إيزوسيانات (5-62-26471)
- O- تولويدين (4-53-95)
- تري كلورميتين (تري مستين هيدروكلوريد) (4-09-817) (1990)
- 1-P-Trp (3- أمينو - 1، 4- دي ميتيل - H5 - بيريدو (4، 3-b) إندول) (0-06-62450)
- 2-P-Trp (3- أمينو - 1- ميتيل - H5 - بيريدو (3، 4-b) إندول) (1-07-62450)
- أزرق تريبان (1-57-72)
- خردل أوراسيل (1-75-66)
- يوريتان (6-79-51)
- فينيل أسيتات (4-05-108) (1995)
- 4- فينيل سيكلوهكزن (3-40-100) (1994)
- 4- فينيل سيكلوهكزن دي إيبوكسيد (6-87-107) (1994)

الخلاط :

- بيتومينات (4-42-8052)، خلاصات
كاراجينان (1-07-9000)، منحل
بارافينات مكلورة ذات وسطي طول لسلسلة الكربون C₁₂ ووسطي
درجة كلورة حوالي 60% (1990)
قهوة (مئانة بولية)[®] (1991)
وقود الديزل، بحري (1989)
عوادم المحركات، غازولين (1989)
زيوت الوقود، متبقية (ثقيلة) (1989)
غازولين (1989)
خضار مخللة (تقليدية في آسيا) (1993)
بيفينيلات عديدة البروم (مسبب رئيسي للحريق BP-6، 1-65-59536)
توكسافين (كامفينات عديدة الكلور) (2-35-8001)
توكسينات مشتقة من
أدخنة اللحام (1990)

ظروف التعرض

- النجارة
- التنظيف الجاف (التعرضات المهنية) (1995)
- عمليات الطباعة (التعرضات المهنية) (1996)
- صناعة تصنيع النسيج (العمل فيها) (1990)

المجموعة 3- غير قابلة للتصنيف كمسرطنة للبشر (480).

العوامل ومجموعات العوامل

- برتقالي الأكرديين (2-38-494)
أكريفلافينيوم كلوريد (3-07-8018)
أكرولين (8-02-107)
حمض الأكريليك (7-10-79)
ألياف الأكريليك
البوليميرات الإسهامية أكريلونتريل - بوتاديين - ستيرين
أكتينومييسين (D 0-76-50)
ألدكارب (3-06-116) (1991)
ألدرين (2-00-309)

- أليل كلوريد (1-05-107)
- أليل إيزوثيوسيانات (7-06-57)
- الليل إيزوفاليرات (4-39-2835)
- أمارانت (3-67-915)
- 5- أمينو اسيناقتين (6-93-4657)
- 2- أمينو أنتراكينون (3-79-117)
- حمض بارا - أمينوبنزويك (0-13-150)
- 1- أمينو -2- ميتيل أنتراكينون (0-28-82)
- 2- أمينو -4- نتروفينول (0-57-99) (1993)
- 2- أمينو -5- نتروفينول (0-88-121) (1993)
- 4- أمينو -2- نتروفينول (6-34-119)
- 2- أمينو -5- نتروثيازول (4-66-121)
- حمض 11 - أمينو أنديكانويك (7-99-2432)
- أمبيسيلين (4-53-69) (1990)
- مخدرات، طائرة
- أنجيليسين (2-50-523) والأشعة فوق البنفسجية A
- أنيلين (3-53-62)
- بارا - أنيزيدين (9-94-104)
- أنتانثرين (4-26-191)
- أنتراسين (7-12-120)
- حمض الأثرانيليك (3-92-118)
- ثالث سولفيد الأنتموان (6-04-1345) (1989)
- أفولات (0-46-52)
- لييفات بارا - أراميد (5-64-24938) (1997)
- أوروثيوغلوكوز (3-57-12192)
- أزيريدين (4-56-151)
- 2- (1-أزيريدينيل) إيتانول (2-52-1072)
- أزيريديل بنزوكينون (8-24-800)
- آزوبنزن (3-33-103)
- بنز (a) أكريدن (6-11-225)
- بنز (c) أكريدن (4-51-225)
- بنزو (ghi) فلورانتين (3-12-203)
- بنزو (a) فلورين (6-84-238)

- بنزو (b) فلورين (243-17-4)
- بنزو (c) فلورين (205-12-9)
- بنزو (ghi) بيريلين (191-24-2)
- بنزو (c) فينانثرين (195-19-7)
- بنزو (e) بيرين (192-97-2)
- بارا - بنزوكينون ديوكسيم (105-11-3)
- بنزويل كلوريد (98-88-4)
- بنزويل بيروكسيد (94-36-0)
- بنزيل أسيتات (140-11-4)
- بيس (1- أزيدينييل) مورفولينوفوسفين سولفيد (2168-68-5)
- بيس (2-كلوروايتيل) إيتير (111-44-4)
- 1، 2 - بيس (كلورومييتوكسي) إيتان (13483-18-6)
- 1، 4 - بيس (كلورومييتوكسي ميتيل) بنزن (56894-91-8)
- بيس (2-كلورو - 1-ميتيل إيتيل) إيتير (108-60-1)
- بيس (2، 3 - إيبوكسي سيكلوبنتيل) إيتير (2386-90-5) (1989)
- بيس فينول A دي غليسيديل إيتير (1675-54-3) (1989)
- بيسو لفيتات (1992)
- أزرق VRS (129-17-9)
- أزرق لما FCF، ملح ثنائي الصوديوم (3844-45-9)
- برومو كلورو أسيتونتريل (83463-62-1) (1991)
- بروموايتان (74-96-4) (1991)
- بروموفورم (75-25-2) (1991)
- n - بوتيل أكريلات (141-32-2)
- هيدروكسي تولوين المعالج بالبوتيل (0-37-128) (BHT)
- بوتيل بنزيل فنالات (85-68-7)
- غاما - بوتيرولاكتون (96-48-0)
- كافيين (58-08-2) (1991)
- كانثاريدين (56-25-7)
- كابتان (133-06-2)
- كارباريل (63-25-2)
- كاربازول (86-74-8)
- 3- كارببيتوكسي بسورالين (20073-24-9)
- كارموزين (3567-69-9)

كاراجينان (1-07-9000)، طبيعي
 كاتيکول (9-80-120)
 كلورال (6-87-75) (1995)
 كلورال هيدرات (0-17-302) (1995)
 كلورديميفورم (3-98-6164)
 ثنائي بنزوديوكسينات مكلورة (غير TCDD)
 ماء شرب مكلور (1991)
 كلورواستونتريل (2-14-107) (1991)
 كلوروبنزيلاط (6-15-510)
 كلورو دي بروموميتان (1-48-124) (1991)
 كلورو دي فلوروميتان (6-45-75)
 كلورو ايتان (3-00-75) (1991)
 كلورو فلوروميتان (4-70-593)
 3- كلورو -2- ميتيل بروبين (3-47-563) (1995)
 4- كلورو - ميتا - فينيلين ديامين (2-60-5131)
 كلورو نترولونينات (3-73-88 ، 3-73-121 ، 5-00-100) (1996)
 كلورو برين (8-99-126)
 كلورو بروفام (3-21-101)
 كلوروکين (7-05-54)
 كلوروئالونيل (6-45-1897)
 2- كلورو -1، 1، 1- تري فلورو ايتان (7-88-75)
 كوليسترول (5-88-57)
 مرکبات الکروم (1990) (III)
 کروم (3-47-7440)، معدني (1990)
 کريزين (9-01-218)
 کريزويدين (1-82-532)
 3 برتقالي حمض (1993) (6-74-6373) (cl)
 سيميپتيدين (9-61-51481) (1990)
 سيناميل انثرانيلات (6-29-87)
 3 أحمر صباغ cl (6-85-2425) (1993)
 سيترينين (2-75-518)
 كلوفيبيرات (0-07-637)
 كلوميفين سترات (9-41-50)

- أغبرة الفحم (1997)
- 8 - هيدروكسي كينولين النحاس (6-28-10380)
- كورونين (1-07-191)
- كومارين (5-64-91)
- ميثا - كريزيدين (1-50-102)
- كروتون ألدهيد (3-30-4170) (1995)
- أملاح السيكلامات (صوديوم سيكلامات، 9-05-139)
- سيكلو كلوروتين (6-46-12663)
- سيكلو هكزانون (1-94-108) (1989)
- سيكلو بنتا (cd) بيرين (3-37-27208)
- أحمر D و C رقم 9 (1-02-5160) (1993)
- دابسون (0-08-80)
- دي كابرومودي فينيل أوكسيد (5-19-1163) (1990)
- ديلتا ميترين (5-63-92918) (1991)
- دي أسيتيل أمينو أزو تولوين (6-63-83)
- ديالات (4-16-2303)
- 1، 2 - دي أمينو -4- نيتروبنزن (9-56-99)
- 1، 4 - دي أمينو -2- نيتروبنزن (2-14-5307) (1993)
- 2، 5 - دي أمينوتولوين (5-70-95)
- ديازيبام (5-14-439)
- ديازوميتان (3-88-334)
- دي بنز (a، c) أنتراسين (7-58-215)
- دي بنز (a، j) أنتراسين (9-41-334)
- دي بنزو - بارا - ديوكسين (1997)
- دي بنزو (a، e) فلورانتين (1-75-5385)
- دي بنزو (h، rst) بنتافين (2-47-192)
- دي برومو أسيتونتريل (5-43-3252) (1991)
- حمض دي كلورو أسيتيك (6-43-79) (1995)
- دي كلورو أسيتو نتريل (0-12-3018) (1991)
- دي كلورو أسيتيلين (4-29-7572)
- أورتو - دي كلوروبنزن (1-50-95)
- ترانس - 1، 4 - دي كلوروبوتن (6-57-110)
- 2، 6 - دي كلورو - بارا - فينيلين ديامين (1-20-609)

- 1، 2 - دي كلوروبرويان (5-87-78)
ديكوفول (2-32-115)
دي إدرين (1-57-60)
دي (2-إيتيل هكزيل) أدبيات (1-23-103)
دي هيدروكسي ميتيل فوراتريزين (4-93-794)
دي ميتوكسان (2-00-828)
3، 3 - دي ميتوكسي بنزيدين - 4، 4 - دي إيزوسيانات (0-93-91)
بارا - دي ميتيل أمينو أزوبنزن ديازو صوديوم سلفونات (7-56-140)
4، 4 - دي ميتيل أنجيليسين (4-76-22975) والأشعة فوق البنفسجية A
4، 5 - دي ميتيل أنجيليسين (6-41-4063) والأشعة فوق البنفسجية A
N، N - دي ميتيل أنيلين (7-69-121) (1993)
دي ميتيل هيدروجين فوسفيت (9-85-868) (1990)
1، 4 - دي ميتيل فينانثرين (3-59-22349)
1، 3 - دي نتروبيرين (9-20-75321) (1989)
دي نتروزو بنتاميتيلين تترامين (7-25-101)
2، 4 - دي فينيل ديامين (1-17-492)
أصفر مبعثر 3 (8-40-2832) (1990)
ديسولفرام (8-77-97)
ديثرانول (0-38-1143)
دوكسيفازيبام (0-15-40762) (1996)
دولوكسيفين (5-20-82413) (1996)
دولسين (6-69-150)
إندرين (8-20-72)
أوزين (9-94-15086)
1، 2 - إيبوكسي بوتان (7-88-106) (1989)
3، 4 - إيبوكسي - 6 - ميتيل سيكلوهكزيل ميتيل - 3، 4 - إيبوكسي - 6 -
ميتيل سيكلوهكزان كاربوكسيلات (7-37-141)
سيز - 9، حمض 10 - إيبوكسي سيتريك (2-39-2443)
إستازولام (4-16-29975) (1996)
إثوناميد (4-33-536)
إيتيلين (1-85-74) (1994)
إيتيلين سولفيد (2-12-420)
2- إيتيل هكزيل أكريلات (7-11-103) (1994)

إيتيل سيليناك (5456-28-0)
إيتيل تيللوراك (20941-65-5)
أوجينول (97-53-0)
أزرق إيفانز (314-13-6)
أخضر ثابت (FCF 9-45-2353)
فينفاليرات (51630-58-1) (1991)
فيريام (14484-64-1)
أوكسيد الحديد (1309-37-1)
فليوميتورون (2164-17-2)
فليورانثين (206-44-0)
فلورين (86-73-7)
إضاءة فلورسنت (1992)
فلوريدات (غير عضوية، تستخدم في مياه الشرب)
5- فلورويوراسيل (51-21-8)
فورازوليدون (67-45-8)
فورفورال (98-01-1) (1995)
فوروسيميد (فروسيميد) (54-31-9) (1990)
الخيوط الزجاجية (1988)
غليسيديل أوليات (5431-33-4)
أغليسيديل ستيرات (7460-84-6)
أخضر غينيا B (4680-78-8)
جيروميترين (16508-02-8)
هيماتيت (1317-60-8)
أزرق HC رقم 2 . (33221-34-4) (1993)
أحمر HC رقم 3 . (2871-01-4) (1993)
أصفر HC رقم 4 . (59820-43-8) (1993)
فيروس التهاب الكبد (D) (1993)
هكزا كلوروبوتادين (87-68-3)
هكزا كلوروايتان (67-72-1)
هكزا كلورفين (70-30-4)
الفيروس الأليف للخلايا اللمفاوية البشرية - T من النمط II (1996).
هيكاثون ميزيلات (23255-93-8)
هيدرازين (86-54-4)

- حمض هيدروكلوريك (0-01-7647) (1992)
- هيدروكلوروثيازيد (5-93-58) (1990)
- فوق أوكسيد هيدروجين (1-84-7722)
- هيدروكينون (9-31-123)
- 4- هيدروكسي أزو بنزن (3-82-1689)
- 8- هيدروكسي كينولين (3-24-148)
- هيدروكسي سينكركين (4-43-26782)
- أملاح الهيپوكلوريت (1991)
- معقد حديد - ديكستريين (7-51-9004)
- معقد حمض سيتريك - حديد سوريبتول (5-16-1338)
- إيزاتيدين (3-86-15503)
- حمض إيزونيكوتينيك هيدرازيد (إيزونيازيد) (3-85-54)
- إيزوفوسفاميد (2-73-3778)
- إيزوبروبانول (9-63-67)
- زيوت إيزوبروبيل
- إيزوسافرول (1-58-120)
- جاكوبين (3-67-6870)
- كيمبفيروول (3-18-520)
- فوق أوكسيد لارويل (8-74-105)
- الرصاص ، العضوي (1-74-75)، (2-00-78)
- ضوء أخضر SF (8-20-5141)
- d - ليمونين (5-27-5989) (1993)
- لوتوسكيرين (6-44-21884)
- مالاتيون (5-75-121)
- ماليك هيدرازيد (1-33-123)
- مالون ألدهيد (9-78-542)
- مانيب (2-38-12427)
- مانوموستين دي هيدروكلوريد (6-74-551)
- ميدفالان (8-94-13045)
- ميلامين (1-78-108)
- 6- ميركابتوبورين (2-44-50)
- الزئبق (6-97-7439) ومركبات الزئبق غير العضوية (1993)
- أملاح الميتابيسولفيت (1992)

- ميثوتريكسات (59-05-2)
- ميثوكسي كلور (72-43-5)
- ميثيل أكريلات (46-33-3)
- 5- ميثيل أنجيليسين (73459-03-7) وأشعة UVA
- ميثيل بروميد (74-83-9)
- ميثيل كاريامات (598-55-0)
- ميثيل كلوريد (74-87-3)
- 1- ميثيل كيريزين (3351-28-8)
- 2- ميثيل كيريزين (3351-32-4)
- 3- ميثيل كيريزين (3351-31-3)
- 4- ميثيل كيريزين (3351-30-2)
- 6- ميثيل كيريزين (1705-85-7)
- N- ميثيل - N، 4- دي نترزو أنيلين (99-80-9)
- 4، 4 - ميثيلين بيس (N، N - دي ميثيل) بنزينامين (101-61-1)
- 4، 4 - ميثيلين دي فينيل دي إيزوسيانات (101-68-8)
- 2- ميثيل فلورانتين (33543-31-6)
- 3- ميثيل فلورانتين (1706-01-0)
- ميثيل غليوكسال (1991) (78-98-8)
- ميثيل يوديد (74-88-4)
- ميثيل ميتاكريلات (1994) (80-62-6)
- N - ميثيلول أكريلاميد (1994) (90456-67-0)
- ميثيل باراثيون (298-00-0)
- 1 - ميثيل فينانثرين (832-69-9)
- 7- ميثيل بيريدو (3، 0-4) بسورالين (85878-62-2)
- أحمر الميثيل (493-52-7)
- ميثيل سيليناك (144-34-3)
- ألياف الموداكريليك
- مونورون (1991) (150-68-5)
- مورفولين (1989) (110-91-8)
- أمبريت المسك (1996) (83-66-9)
- زيلين المسك (1996) (81-15-2)
- 1، 5 - نافتالين دي أمين (2243-62-1)
- 1، 5 - نافتالين دي إيزوسيانات (3173-72-6).

- 1- ناھتیل آمین (7-32-134)
- 1- ناھتیل ٹیویوریا (ANTU) (4-88-86)
- نیٹیاژید (6-94-139)
- 5- نٹرو-O- آنیزیدین (2-59-99)
- 9- نٹرو آنٹراسین (8-60-602)
- 7- نٹرو بنز (a) آنٹراسین (3-51-20268) (1989)
- 6- نٹرو بنزو (a) بیرین (7-90-63041) (1989)
- 4- نٹرو بیفینیل (3-93-92)
- 3- نٹرو فلورانٹین (7-21-892)
- نٹرو فورال (نٹرو فورازون) (0-87-59) (1990)
- نٹرو فورانتوین (9-20-67) (1990)
- 1- نٹرو ناھتالین (7-57-86) (1989)
- 2- نٹرو ناھتالین (5-89-581) (1989)
- 3- نٹرو بیریلین (3-63-20589) (1989)
- 2- نٹرو بیرین (1-07-789) (1989)
- N - نٹروزو آناہازین (5-20-37620)
- N - نٹروزو آناٹابین (6-22-71267)
- N - نٹروزو دي فينیل آمین (6-30-86)
- بیٹا - نٹروزو دي فينیل آمین (5-10-156)
- N - نٹروزو فولیک أسید (8-35-29291)
- N - نٹروزو جوفاسین (2-01-55557)
- N - نٹروزو جوفاکولین (3-02-5557)
- N - نٹروزو هیدروکسي برولین (6-80-30310)
- 3- (N - نٹروزومیتیل آمینو) بروبیون آلدهید (4-23-85502)
- 4- (N - نٹروزومیتیل آمینو) -4- (3-بیریدیل) -1- بوتانال (3-90-64091) (NNA)
- N - نٹروزو برولین (0-36-7519)
- 5- نٹرو-O- تولویدین (8-55-99) (1990)
- نٹروفین (4-36-804)
- نیلون 6 (4-54-25038)
- خردل ایسترا دیول (6-79-22966)
- العلاج البديل ایستروجین - بروجیستین
- برتقالي I (4-44-523)
- برتقالي G (8-15-1936)

- أوكسي فين بوتازون (4-20-129)
- بالي غورسكيت (أتابولجيت) (7-11-12174) (ألياف قصيرة، > 5 ميكرومتر) (1997)
- باراسيتامول (أسيتامينوفين) (2-90-103) (1990)
- باراسوريك أسيد (5-32-10048)
- باراثيون (2-38-56)
- باتولين (1-29-149)
- حمض البنسيليك (3-65-90)
- بنتا كلورو إيتان (7-01-76)
- بير ميثرين (1-53-52645) (1991)
- بيريلين (0-55-198)
- بيتا سيتينين (6-37-60102)
- فينانثرين (8-01-85)
- فينيلزين سلفات (4-51-156)
- فينيكاربازيد (7-03-103)
- فينول (2-95-108) (1989)
- فينيل بوتازون (9-33-50)
- ميتا - فينيلين دي أمين (2-45-108)
- بارا - فينيلين دي أمين (3-50-106)
- N - فينيل -2- ناهتيل أمين (6-88-135)
- أورتو - فينيل فينول (7-43-90)
- بيكلورام (1-02-1918) (1991)
- بيبيرونييل بوتوكسيد (6-03-51)
- بولي أكريليك أسيد (4-01-9003)
- دي بنزو عديد الكلورة -P- ديوكسينات (غير 2، 3، 7، 8 - تيترا - كلورو دي بنزو -P- ديوكسين) (1997)
- دي بنزو فوران عديد الكلور (1997)
- عديد كلورو برين (4-98-9010)
- عديد إيتيلين (4-88-9002)
- عديد ميتيلين عديد فينيل إيزوسيانات (9-87-9016)
- عديد ميتيل ميتاكريلات (7-14-9011)
- عديد بروبيلين (0-07-9003)
- عديد ستيرين (6-53-9003)
- عديد تترافلورو إيتيلين (0-84-9002)

رغوات عديدة اليوريتان (5-54-9009)
عديد فينيل أسيتات (7-20-9003)
عديد فينيل كحول (5-89-9002)
عديد فينيل كلوريد (2-86-9002)
عديد فينيل بيروليدون (8-39-9003)
بونسيا (2-53-4548 SX)
بوتاسيوم بيس (2-هيدروكسي إيتيل) دي ثيوكاربامات (1-34-23746)
برازيبام (6-38-2955) (1996)
بريدنيموستين (7-24-29069) (1990)
بريدنيزون (2-03-53)
أملاح بروفلافين
برونيتالول هيدروكلوريد (5-02-51)
بروفام (9-42-122)
n- بروبيل كاربامات (3-12-627)
بروبيلين (1-07-115) (1994)
بتاكيلوسيد (5-62-87625)
بيرين (0-00-129)
بيريدو (3، 4-c) بسورالين (2-62-85878)
بيريميتامين (0-14-58)
كيرسيتين (5-39-117)
P - كينون (4-51-106)
كينتوزين (بنتا كلورو نثرو بنزن) (8-68-82)
ريزيربين (5-55-50)
ريزورسينول (3-46-108)
ريتورسين (6-54-480)
رودامين B (9-88-81)
رودامين G6 (8-38-989)
ريدليلين (0-96-23246)
ريفامبيسين (1-46-13292)
ريبازيبام (1-28-26308) (1996)
روغيلوسين (8-16-23537)
أوكسيد حديد معاملة بالسكر (4-67-8047)
أحمر قرمزي (6-83-85)

البلهارسية المنسوية (الخمج بها) (1994)
 سيلينيوم (2-49-7782) ومركبات السيلينيوم
 سيمي كاريازيد هيدروكلوريد (7-41-563)
 سينيسيفيلين (9-81-480)
 سينكيركين (5-18-2318)
 سيبيوليت (3-74-15501)
 حمض شيكيميك (0-59-138)
 سيليك (9-86-7631) أمورفوس
 سيمازين (9-34-122) (1991)
 صوديوم كلوريت (2-19-7758) (1991)
 صوديوم دي إيتيل دي تيوكارامات (5-18-148)
 سبيرونولاكتون (7-01-52)
 ستيرين - أكريلونتريل كوبوليميرز (7-54-9003)
 ستيرين - بوتادين كوبوليميرز (8-55-9003)
 ساكسينيك أنهيدريد (5-30-108)
 سودان I (9-07-842)
 سودان II (6-97-3118)
 سودان III (9-86-85)
 بني سودان RR (5-57-6416)
 أحمر سودان B7 (5-72-6368)
 سلفافورازول (سلفيسوكسازول) (5-69-127)
 سلفاميتوكسازول (6-46-723)
 سلفيتات (1992)
 ثاني أوكسيد الكبريت (5-09-7446) (1992)
 أصفر شروق الشمس
 سيمفيتين (5-95-22571)
 تالك (6-96-14807)، لا يحوي أليافاً أسبستية الشكل
 حمض التنيك (4-55-1401) والتتينات
 تيمازيبام (4-50-846) (1990)
 2، 2، 5 - تتراكلوروينزيدين (5-02-15721)
 1، 1، 1، 2 - تتراكلور إيتان (6-20-630)
 1، 1، 2، 2 - تتراكلور إيتان (5-34-79)
 تتراكلورفينفوس (9-79-22248)

- تترافلورو إيتيلين (3-14-116)
- تتراكيس (هيدروكسي ميتيل) أملاح فوسفونيوم (1990)
- ثيوبرومين (0-67-83) (1991)
- ثيوفيلين (9-55-58) (1991)
- ثيووراسيل (2-90-141)
- ثيرام (8-26-137) (1991)
- تيتانيوم دي أوكسيد (7-67-13463) (1989)
- تولوين (3-88-108) (1989)
- توريميضين (7-26-89778) (1996)
- توكسينات مشتقة من أنواع المغزلاوية (جنس من الفطريات الناقصة) (graminearum, culmorum). (1993) (crookwellense)
- توكسينات مشتقة من المغزلاوية الشعرية الأبواغ (1993)
- تري كلورفون (6-68-52)
- تري كلورو أسيتيك أسيد (9-03-76) (1995)
- تري كلورو أسيتونتريل (2-06-545) (1991)
- 1، 1، 1 - تري كلورو إيتان (6-55-71)
- 1، 1، 2 - تري كلورو إيتان (5-00-79) (1991)
- تري إيتيلين غليكول دي غليسيديل إيتير (5-28-1954)
- تري فلورالين (8-09-1582) (1991)
- 4، 4، 6 - تري ميتيل أنجيليسين (9-29-90370) مع إشعاع UV
- 2، 4، 5 - تري ميتيل أنيلين (7-17-137)
- 2، 4، 6 - تري ميتيل أنيلين (1-05-88)
- 4، 5، 8 - تري ميتيل بسورالين (4-71-3902)
- 2، 4، 6 - تري نيترو تولوين (7-96-118) (1996)
- تري فينيلين (4-59-217)
- تريس (أزيريدينيل) - P - بنزوكينون (تري أزيكينون) (8-76-68)
- تريس (1-أزيريدينيل) فوسفين أوكسيد (1-55-545)
- 2، 4، 6 - تريس (1-أزيريدينيل) -5- تريازين (3-18-51)
- تريس (2-كلورو إيتيل) فوسفات (8-96-115) (1990)
- 1، 2، 3 - تريس (كلورومييتوكسي) بروبان (2-73-38571)
- تريس (2-ميتيل -1-أزيريدينيل) فوسفين أوكسيد (6-39-57)
- أصفر 4 vat (5-66-128) (1990)
- فينبلاستين سلفات (9-67-143)

- فينكريستين سلفات (2068-78-2)
- فينيل أسيتات (108-05-4)
- فينيل كلوريد - فينيل أسيتات كوبوليميرز (9003-22-9)
- فينيليدين كلوريد (75-35-4)
- فينيليدين كلويد - فينيل كلوريد كوبوليميرز (9011-06-7)
- فينيليدين فلوريد (75-38-7)
- N - فينيل - 2 - بيروليدون (88-12-0)
- فينيل تولوين (1994) (25013-15-4)
- وولا ستونيت (13983-17-0)
- زايلين (1989) (1330-20-7)
- 2، 4 - زايليدين (95-68-1)
- 2، 5 - زايليدين (95-78-3)
- أصفر AB (85-84-7)
- أصفر OB (131-79-3)
- زيكران (315-18-4)
- زيوليتات (1318-02-1) غير الإريونيت (كلينو بتيلولايت، فيليبسايت، موردينايت، زيوليت ياباني غير ليفي، زيوليتات صبغية (1997)
- زينيب (12122-67-7)
- زيرام (1991) (137-30-4)

الخلاصة

- مضغعة تنبول بدون تبغ
- بيتومينات (8052-42-4)
- الزيت الخام (1989) (8002-05-9)
- وقود الديزل ، قطارة (خفيف) (1989)
- زيوت وقود الفيول، (خفيفة) (1989)
- وقود الطائرات النفاثة (1989)
- مئة (1990)
- زيوت معدنية عالية التكرير
- محلات البترول (1989)
- حبر الطباعة (1996)
- الشاي (1991)
- تيريين عديد كلورينات (ستروبان R) (8001-50-1)

ظروف التعرض

- زجاج مسطح وزجاج خاص (تصنيع) (1993)
منتجات صباغة الشعر (استخدام شخصي) (1993)
تصنيع البضائع الجلدية
دباغة ومعالجة الجلد
صناعات الخشب المنشور والمناشر (متضمنة قطع الأخشاب)
تصنيع الدهان (تعرض مهني) (1989)
تصنيع عجينة الورق والورق

المجموعة 4 - من المرجح أنها غير مسرطنة للإنسان (1).

كابرولاكتام (2-60-105)

- 1- يوجد الرقم الخاص بالمادة الكيميائية والعام داخل أقواس: العام الذي نشر فيه التقييم بصورة تالية للملح مجموعة العمل 7 بخصوص العوامل أو الخلائط أو ظروف التعرض في المجلدات 43 إلى 61 من الدراسات.
- 2- ينطبق هذا التقييم على مجموعة المواد الكيميائية ككل وليس بالضرورة على جميع المواد الكيميائية المستقلة ضمن المجموعة.
- 3- مقيمة كمجموعة.
- 4- تقييم إجمالي متدرج من A2 إلى 1 مع دليل داعم من معطيات أخرى تتعلق بتقييم السرطنة وآلياتها.
- 5- يوجد أيضاً دليل حاسم على أن هذه العوامل ذات تأثير واقٍ من سرطانات المبيض وبطانة الرحم.
- 6- هناك دليل حاسم أيضاً على أن هذا العامل (تاموكسيفين) يخفف من خطر سرطان الثدي بالجانب المقابل.
- 7- تقييم إجمالي متدرج من A2 إلى 1 مع دليل داعم من معطيات أخرى تتعلق بتقييم السرطنة وآلياتها.
- 8- تقييم إجمالي متدرج من B2 إلى A2 مع دليل داعم من معطيات أخرى ذات صلة.
- 9- تقييم إجمالي متدرج من 3 إلى B2 مع دليل داعم من معطيات أخرى ذات صلة.
- 10- هناك بعض الأدلة على وجود علاقة عكسية بين شرب القهوة وسرطان الأمعاء الغليظة، لا يمكن لشرب القهوة أن يصنف وفقاً لسرطنته لأعضاء أخرى.

– تقييم خطر السرطانات: مقاربات أخرى

سيس. أ. فان ديرهيچدين

Cees A. Van Der Heijden

في حين أن مبادئ وطرق تقييم الخطر للمواد الكيميائية غير السرطانية متماثلة في أجزاء مختلفة من العالم، فمن اللافت للنظر أن وسائل تقييم الخطر للمواد الكيميائية السرطانية تختلف بشكل كبير. لا يوجد هناك فوارق ملحوظة بين الدول فقط، لكن هناك وسائل مختلفة حتى ضمن الدولة الواحدة تطبق أو يوصى بها من قبل هيئات تنظيمية متنوعة، ولجان وباحثين في مجال تقييم الخطر. إن تقييم الخطر بالنسبة للعوامل غير السرطانية متساوق (متناغم) إلى حد ما وجيد التنفيذ بسبب التاريخ الطويل والفهم الجيد لطبيعة التأثيرات السامة مقارنة مع السرطانات إضافة إلى الدرجة العالية من الإجماع والثقة من قبل كل من العلماء الباحثين وجمهور العامة حول الطرق المستخدمة ونتيجتها.

بالنسبة للمواد الكيميائية غير السرطانية، جرى إدخال عوامل السلامة للتعويض عن نقاط الشك والاشتباه في المعطيات السمية (والتي استمدت في معظمها من التجارب على الحيوان) وفي إمكانية وقابلية تطبيقها على شريحة كبيرة متغيرة الخواص من البشر. لدى القيام بذلك، وضعت بشكل اعتيادي حدود موصى بها أو مطلوبة حول تعرضات البشر الآمنة وذلك عند جزء من سويات التعرض لدى الحيوانات (طريقة عامل السلامة أو الشك) والتي أمكن توثيقها بشكل واضح عند مستوى التأثيرات العكسية غير الملاحظة (LOAEL). افترض فيما بعد أنه طالما لم يتجاوز التعرض البشري الحدود الموصى بها، لن تظهر الخصائص الخطرة للمواد الكيميائية. بالنسبة لأنواع عديدة من الكيماويات تستمر هذه الممارسة، بصورة مُحسَّنة نوعاً ما، حتى اليوم في تقييم الخطر السمي.

خلال أواخر الستينات وبداية السبعينات، جوبهت الهيئات التنظيمية في أميركا بمشكلة متزايدة الأهمية، إذ اعتبر العديد من العلماء طريقة عامل السلامة غير ملائمة، وحتى خطيرة. وهذه كانت المشكلة مع الكيماويات التي ظهر أنها تحت ظروف محددة يزداد خطر السرطانات الناجمة عنها لدى البشر أو الحيوانات التجريبية. وقد أشير إلى مثل هذه المواد عملياً بالمسرطنات. لا يزال هناك جدل وخلاف حول تعريف المسرطن وهناك مجال واسع للآراء حول التقنيات الخاصة بتعريف وتصنيف المسرطنات وعملية تحريض السرطانات الناجمة عن الكيماويات.

بدأت المناقشات الأولى بصورة مبكرة جداً، عندما اكتشف العلماء عام 1940 أن المسرطنات الكيميائية سببت الأذية بآلية حيوية كانت من نوع مختلف بشكل كلي عن تلك التي تولد أشكالاً أخرى من السمية. هؤلاء العلماء هم الذين وصفوا ما يسمى بفرضية (اللاعته) باستخدام مبادئ بيولوجيا السرطانات الناجمة عن الأشعة، هذه الفرضية التي اعتبرت قابلة للتطبيق على كل من الإشعاع والمواد الكيميائية المسرطنة. حيث افترض أن أي تعرض لعامل مسرطن يصل إلى هدفه الحيوي الحرج وبخاصة المادة الوراثية (الجينية) ويتفاعل معها، يمكن أن يزيد من خطر (احتمالية) نشوء السرطان.

بشكل مماثل للنقاش العلمي المتزايد حول العتبات، فقد كان هناك اهتمام عام متنامٍ حول الدور العكسي للمسرطنات الكيميائية والحاجة الماسة لحماية الناس من مجموعة أمراض تدعى إجمالاً السرطان. إن السرطان مع سمته الفادرة وفترة كمونه الطويلة إضافة إلى المعطيات التي تظهر أن حالات حدوث السرطان لدى العامة في تزايد مستمر، قد اعتبر من قبل العامة وأهل السياسة مسألة ذات أهمية تسوغ لحماية مثلئ. والمشكلة التي واجهت النظم تمثلت في حالات كان فيها أو أمكن فيها لأعداد كبيرة من الناس وفي بعض الأحيان جميعهم تقريباً أن يكونوا معرضين لسويات منخفضة نسبياً من المواد الكيميائية (في منتجات المستهلك والأدوية، في مكان العمل والهواء والماء والغذاء والتربة) التي حددت كمسرطنات للبشر أو الحيوانات التجريبية في ظروف تعرضات شديدة نسبياً.

وكان هناك بصورة خاصة سؤالان أساسيان لم يكن بالإمكان الإجابة عليهما في معظم الحالات بشكل كامل باستخدام الطرق العلمية المتوافرة:

1- ما هو الخطر على صحة الإنسان والذي يوجد في مجال التعرض للكيمويات الأذى من مجال التعرض الحاد والضيق نسبياً والذي يمكن لخطر السرطان أن يقاس بشكل مباشر دونه.

2- ما الذي يمكن قوله حول المخاطر على صحة البشر عندما يجري إثبات خطر نشوء السرطان على الحيوانات التجريبية فقط.

لقد أدرك المنظمون الحاجة إلى فرضيات مستندة إلى أساس علمي أحياناً، لكنها في الغالب أيضاً غير مدعومة بدليل تجريبي. وبهدف تحقيق التساوق والانسجام، تم تبني وإقرار تعاريف ومجموعات نوعية من الفرضيات تطبق على جميع المسرطنات بشكل شامل.

السرطنة عبارة عن عملية متعددة المراحل

توجد مجموعة متنوعة من الأدلة التي تدعم الاستنتاج بأن السرطنة الكيميائية هي عملية متعددة المراحل تحدث بأذية وراثية وتغيرات فوق جينية، وهذه النظرية مقبولة بشكل واسع في المجتمع العلمي في كافة أنحاء العالم (Barrett 1993). ورغم أن عملية السرطنة الكيميائية تقسم في الغالب إلى ثلاث مراحل - البدء والتحفيز، والتحفيز والتطور، إلا أن عدد التغيرات الجينية (الوراثية) ذات الصلة غير معروف.

تشتمل مرحلة البدء والتحفيز على تحريض خلية متغيرة بصورة غير قابلة للعكس، وهذه المرحلة بالنسبة للمسرطنات ذات السمية الجينية تُسوّى دوماً مع تغير طفري. وقد افترض التطهير كآلية مسرطنة من قبل تيودور بوفري عام 1914، وقد تم إثبات صحة العديد من فرضياته وتنبؤاته لاحقاً، وحيث أنه يمكن لتأثيرات طفرية غير قابلة للعكس وذاتية النسخ أن تنجم عن أصغر كمية من المسرطن المعدل لدينا DNA فإنه لم يتم افتراض أي عتبة. مرحلة التحفيز هي العملية التي تنتشر فيها الخلية البدئية (بشكل نسيلي) عبر سلسلة من الانقسامات وتشكل آفات (قبل) ورمية. هناك جدل كبير حول ما إذا كانت الخلايا البدئية خلال طور التحفيز تخضع لتغيرات وراثية إضافية.

وأخيراً في مرحلة التطور يتم إحراز البقاء (الخلود) والاستمرار ويمكن أن تحدث أورام خبيثة كاملة بالتأثير على تشكل اللمفاويات وفقدان ارتكاس نظم تحكم المضيف. وهي تتسم بنمو غازٍ وانتشارٍ انتقاليٍّ للورم. ويتوافق التطور بتغيرات

وراثية إضافية ناجمة عن عدم ثباتية الخلايا التوالدية والاصطفاء الطبيعي. لذلك هناك ثلاث آليات عامة يمكن للمادة عبرها أن تؤثر لإحداث عملية السرطنة متعددة المراحل. يمكن للمادة الكيميائية أن تحدث تغييراً وراثياً (جينياً) معيناً، تحت أو تسهل الانتشار النسيلى للخلية البدئية، أو تحت التقدم نحو الخباثة عبر تغيرات جسمية و/أو وراثية (جينية).

عملية تقييم الخطر

يمكن تعريف الخطورة (risk) بأنها تكرار وقوع تأثير عكسي على الإنسان أو البيئة بصورة فعلية أو متبأ بها نتيجة تعرض مفترض للخطر (hazard)، وإن تقييم الخطورة عبارة عن طريقة لتنظيم المعلومات العلمية ومواقع الاشتباه والشك المتعلقة بها وذلك بصورة منهجية لتوصيف وتحديد الأخطار الصحية المترافقة مع المواد الخطرة، أو العمليات أو الأفعال أو الأحداث الخطيرة. إنها تستلزم تقييم المعلومات ذات الصلة واختيار النماذج الواجب (أو التي سيتم) استخدامها في رسم الاستنتاجات من هذه المعلومات. وهي بذلك تستلزم إدراكاً واضحاً لمواقع الشك والاشتباه واعترافاً ملائماً بأنه يمكن لتفسير بديل للمعطيات المتوافرة أن يكون معقولاً ومقبولاً ظاهرياً. وقد اقترحت المصطلحات الحالية المستخدمة في تقييم الخطورة عام 1984 من قبل الأكاديمية الوطنية الأمريكية للعلوم. ولقد جرى تقسيم تقييم الخطورة النوعي المتحول إلى توصيف/تعريف الخطورة وتقييم الخطورة الكمي إلى كل من مكونات الجرعة-الاستجابة، وتقييم التعرض وتوصيف الخطورة.

وسوف تجري مناقشة هذه المكونات الثلاثة في المقطع التالي باختصار في ضوء معرفتنا الحالية لعملية السرطنة الكيميائية، وسيبدو واضحاً أن موضع الشك المهيمن في تقييم خطر المسرطنات هو نموذج الجرعة - الاستجابة بسويات جرعية منخفضة مميزة للتعرض البيئي.

تعريف الخطر

تقوم هذه العملية بتحديد المركبات التي يحتمل أن تسبب السرطان لدى الإنسان - بكلمات أخرى تحدد خصائصها السامة للجينات داخلية المنشأ، ويفيد

جمع المعلومات من مصادر متنوعة وحول خصائص مختلفة كأساس من أجل تصنيف المركبات المسرطنة. يجري بشكل عام استخدام المعلومات التالية:

• المعطيات الوبائية (مثلاً فينيل كلوريد، الزرنيخ، الأسبست).

• معطيات السرطنة للحيوان.

• الفعالية السامة للجينات/تشكل معقدات الدنا (DNA).

• آليات التأثير .

• الفعالية الحركية الدوائية .

• العلاقات بين البنية - الفعالية.

إن تصنيف المواد الكيميائية إلى مجموعات بالاستناد إلى تقييم كفاية الأدلة على السرطنة لدى الحيوانات أو الإنسان، إذا كانت المعطيات الوبائية متوافرة، هو العملية الرئيسية في التعريف بالخطر. إن الجداول الأفضل لأجل تصنيف المواد الكيميائية المسرطنة هي تلك الخاصة بالوكالة الدولية لبحوث السرطان IARC (1984)، وجدول الاتحاد الأوروبي EU (1991) وجدول وكالة الحماية البيئية EPA (1996) ويعطي الجدول 17.33 TOX17 TE مراجعة لمعاييرها الخاصة بالتصنيف (طرق الاستقراء منخفضة الجرعة).

تكمن إحدى المسائل الهامة في تصنيف المسرطنات، مع عواقب بعيدة المنال في بعض الأحيان بخصوص تنظيمها، في التمييز بين آليات التأثير السامة للجينات وغير السامة لها، إن فرضية وكالة الحماية البيئية (EPA) بالنسبة لجميع المواد التي تظهر فعالية مسرطنة لدى التجارب على الحيوان تكمن في أنه لا يوجد حد عتبة (أو على الأقل لا يمكن إظهار أي منها)، لذلك فهناك بعض الخطورة مع أي تعرض. وهذا يشار إليه بشكل عام بفرضية اللا عتبة للمركبات السامة للجينات (المحدثة أذية للدنا DNA).

إن الاتحاد الأوروبي والعديد من أعضائه مثل المملكة المتحدة وهولندا والدانمارك يميزون بين المسرطنات السامة للجينات وتلك التي يعتقد أنها تولد أوراًماً بواسطة آليات غير سامة للجينات. بالنسبة للتقييم الكمي جرعة - استجابة للمسرطنات السامة للجينات فإن الإجراءات المتبعة تفترض عدم وجود عتبة، رغم أن الإجراءات قد تختلف عن تلك المستخدمة من قبل وكالة الحماية

الجدول 17.33 - مقارنة إجراءات الاستقراء منخفضة الجرعة

النرويج	هولندا	الكلترا	الاتحاد الأوروبي	الامماتك	وكالة حماية البيئة الأميركية
لا يوجد إجراء محدد	نموذج (موديل) خطي باستخدام طريقة TD ₅₀ (طريقة بيتو) أو «الطريقة الأثانية البسيطة» في حال عدم وجود TD ₅₀	لا يوجد نموذج (موديل). المحاكاة والخبرة العلمية من جميع المعطيات المتاحة.	لا يوجد إجراء محدد	MIE من نماذج الإصااة 1 و 2 (hit) إضافة إلى محاكاة النتيجة الأفضل.	إجراء خطي متعدد المراحل باستخدام النموذج (الموديل) منخفض الحرارة الأكثر ملائمة
	استخدام NOEL وعوامل السلامة لوضع ADI	استخدام NOEL وعوامل السلامة لوضع ADI	استخدام NOAEL وعوامل السلامة	نموذج ثورسلاند (Thorslund) ذو الأساس الحيوية أو نموذج مونتيل - بريون (Montel-Bryon)	مماثل لما هو مذكور أعلاه
				معدل المراحل، بالاستناد إلى أصل الورم والجرعة - الاستجابة	مسروطن سام جينياً

البيئية EPA. بالنسبة للمواد غير السامة للجينات يفترض أن العتبة موجودة، حيث تفترض إجراءات الجرعة - الاستجابة المستخدمة وجود عتبة. في الحالة الأخيرة، يستند تقييم الخطر بشكل عام إلى طريقة عامل السلامة المماثلة للطريقة الخاصة بالمواد غير المسرطنة.

من الهام أن نتذكر أن هذه الجداول المختلفة قد طورت لتتعامل مع تقييمات الخطر في بيئات ومنشآت مختلفة. لم يجر إعداد جدول IARC لأغراض تنظيمية رغم أنه استخدم كأساس لتطوير الإرشادات التنظيمية. وقد صمم جدول EPA ليفيد كنقطة حسم في المباشرة بتقييم الخطر الكمي، بينما يستخدم جدول EU حالياً لتحديد رموز الخطر وعبارات الخطورة للصاغة المادة الكيميائية. وتوجد مناقشة مطولة حول هذا الموضوع في مراجعة حديثة (Moolenaar 1994) تغطي الإجراءات المتبعة من قبل ثماني وكالات حكومية ومنظمتين مستقلتين مرجعيتين هما الوكالة الدولية لبحوث السرطان (IARC) والمؤتمر الأمريكي لاختصاصيي الإصحاح الصناعي الحكوميين (ACGIH).

لا تأخذ جداول التصنيف عموماً بالحسبان الدليل السلبي الشامل الذي قد يتوافر. كما أنه نشأ في الأعوام الحديثة فهم أكبر لآلية تأثير المسرطنات. وقد تجمعت أدلة تشير إلى أن بعض آليات السرطنة نوعية الجنس وهي لا تتعلق بالإنسان. وتوضح الأمثلة التالية هذه الظاهرة الهامة:

أولاً، أظهرت الدراسات الحديثة حول القدرة المسرطنة لجسيمات الديزل، أن الجرذان تستجيب للحمولة الثقيلة من هذه الجسيمات في الرئة عبر تشكل أورام الرئة. إلا أن سرطان الرئة لا يشاهد لدى عمال مناجم الفحم ذوي الحمولة الثقيلة من هذه الجسيمات في رئاتهم.

ثانياً، يوجد تأكيد على انعدام دلالة الأورام الكلوية لدى ذكور الجرذان على أساس أن العنصر الرئيسي في الاستجابة المولدة للورم هو تراكم α -2 ميكروغلوبولين في الكلية وهو البروتين الذي لا يوجد لدى البشر (Barghoff, Short و Swen berg 1990) ومن الجدير بالذكر في هذا المجال أيضاً اضطرابات وظيفة الدرق لدى القوارض وتكاثر البيروكسيات أو الانقسامات الخلوية في كبد الفأر.

تسمح هذه المعرفة بتفسير أكثر عمقاً لنتائج المعايير الحيوية للمسرطنة. وتشجع البحوث التي تؤدي إلى فهم أفضل لآليات تأثير وفعل السرطنة لأنها قد

تؤدي إلى تصنيف متغير وإلى إضافة صنف أو فئة تصنف فيها المواد الكيميائية كمواد غير مسرطنة للبشر.

تقييم التعرض

يعتقد أن تقييم التعرض هو ذلك المكون من تقييم الخطر الذي يتضمن أقل اشتباه ممكن بسبب القدرة على رصد التعرضات في بعض الحالات وتوافر نماذج التعرض جيدة المصادقية. وهذا صحيح جزئياً فقط، لأن معظم عمليات تقييم التعرض لا تجري بطرق يتم من خلالها الاستفادة من كامل المعلومات المتاحة. لذلك السبب هناك مجال كبير لتحسين تقديرات توزيع التعرض، وهذا يصح بالنسبة لتقييمات التعرض الخارجي والداخلي. وبالنسبة للمسرطنات خصوصاً فإن استخدام جرعات النسيج الهدف أكثر فائدة من سويات التعرض الخارجية في صياغة علاقات الجرعة - الاستجابة إذ يؤدي إلى تنبؤ بالخطر أكثر دلالة ودقة، رغم وجود فرضيات عديدة حول القيم المهمة. وإن نماذج الحركيات الدوائية ذات الأساس الفيزيولوجي (PBPK) والخاصة بتحديد كمية المستقبلات المتفاعلة التي تصل إلى النسيج الهدف ذات قيمة كبيرة غالباً في تقدير هذه الجرعات النسيجية.

توصيف الخطر

الطرق الحالية

يشكل كل من مستوى الجرعة أو مستوى التعرض الذي يسبب تأثيراً في دراسة على الحيوان، والجرعة المرجحة التي تسبب تأثيراً مماثلاً لدى الإنسان الأهمية الرئيسية في توصيف الخطر. وهذا يشمل كلاً من تقييم الجرعة - الاستجابة بدءاً من الجرعات العالية إلى المنخفضة ومن ثم الاستقراء أو إسقاط النتائج على الإنسان. يشكل الاستقراء مشكلة منطقية، أي أن المعطيات التي تعتمد أصغر بكثير من سويات التعرض التجريبية لنماذج ومخططات تعتمد على الملاحظة والاختبار ولا تعكس الآليات الأساسية للمسرطنة. وهذا ينتهك مبدأً أساسياً في ملاءمة وكفاءة النماذج التجريبية، أي عدم الاستقراء خارج مجال المعطيات الملاحظة. لذلك فإن الاستقراء التجريبي يؤدي إلى شكوك كبيرة من

وجهتي النظر الإحصائية والحيوية. لا يوجد حالياً إجراء رياضي وحيد معترف به كإجراء أكثر ملاءمة بالنسبة للاستقراء في الجرعة المنخفضة في التسرطنات. إن النماذج الرياضية التي تستخدم في توصيف العلاقة بين الجرعة الخارجية المعطاة والزمن وحدوث الورم تستند إلى التوزع مسموح التفاوت أو الافتراضات الميكانيكية، وفي بعض الأحيان إلى كليهما . ويتضمن الجدول 18.33، TOX18TR، موجزاً

الجدول 18.33 . نماذج ترد كثيراً في توصيف الخطر المسرطن

نماذج توزع التحمل	النماذج الميكانيكية
نماذج توزع التحمل	نماذج - الإصابة (hit)
Logit	نماذج ذات الأساس الحيوي
وحدة احتمالية (Probit)	مولغافكار (MVK)*
مانتيل - بريان	إصابة واحدة
ويبول	إصابات متعددة
ويبول	ويبول
	متعددة المراحل (أرميتاج -
	دول*)
إصابات متعددة غامائية	متعددة المراحل خطية

* نماذج زمن الورم.

لنماذج لأكثر ذكراً (Kramer وآخرون، 1995). تطبق نماذج الجرعة - الاستجابة هذه عادة على معطيات حدوث - الورم المقابلة لعدد محدود فقط من الجرعات التجريبية. وهذا يرجع إلى التصميم العياري للمعايرة الحيوية المطبقة. وعضاً عن تحديد المنحني الكامل للجرعة - الاستجابة، فإن دراسة السرطنة عموماً تقتصر على ثلاث جرعات عالية نسبياً (أو اثنتين) باستخدام الجرعة القصوى المحتملة (MTD) كجرعة عليا. تستخدم هذه الجرعات العالية للتغلب على الحساسية الإحصائية المنخفضة المتأصلة (10 إلى 15% فوق الخلفية) لمثل هذه المعايير الحيوية، والتي ترجع إلى حقيقة استخدام عدد صغير نسبياً من الحيوانات لأسباب عملية وأسباب أخرى. وبالنظر لأن المعطيات الخاصة بمنطقة الجرعة المنخفضة غير متاحة (لا يمكن تحديدها تجريبياً)، فإن الاستقراء خارج

مجال الملاحظة مطلوب. بالنسبة لجميع أشكال المعطيات تقريباً، فإن معظم النماذج المذكورة أعلاه تنطبق بشكل متساوٍ في مجال الجرعة الملاحظة بسبب العدد المحدود للجرعات والحيوانات. إلا أنه في مجال الجرعة المنخفضة تختلف هذه النماذج بمقدار رتبات عظم متعددة الأمر الذي يؤدي إلى إدخال شكوك كبيرة حول الخطر المقدر بالنسبة لسويات التعرض المنخفضة هذه.

وحيث أنه لا يمكن الحصول تجريبياً على الشكل الفعلي لمنحنى الجرعة - الاستجابة في مجال الجرعة المنخفضة، فإن التبصر الميكانيكي في عملية السرطنة أمر حاسم للتمكن من التمييز بالاستناد إلى هذا الجانب بين نماذج متنوعة. وتوجد مراجعات شاملة تناقش الجوانب المتنوعة لنماذج الاستقراء الرياضي المختلفة مقدمة من قبل Kramer وآخرين (1995) و Park و Hawkins (1993).

طرق أخرى

بالإضافة إلى الممارسة الحالية للصياغة الرياضية فقد تم حديثاً اقتراح طرق بديلة متعددة وفقاً لما يلي :

نماذج محرضة حيويًا

حالياً تعتبر النماذج ذات الأساس الحيوي مثل نماذج Moolgavkar - Knudson - Venzon (MVK) واعدة جداً. إلا أنها حتى الآن غير مطورة بشكل كافٍ للاستخدام الروتيني وتتطلب معلومات أكثر نوعية من التي تم الحصول عليها في المعايير الحيوية. وتشير دراسات كبيرة (4000 جرذ) مثل تلك التي أجريت على مركبات N - نتروزو ألكيل أمين إلى حجم الدراسة الذي يكون مطلوباً لجمع مثل هذه المعطيات، رغم أنه لا يزال من غير الممكن الاستقرار منها بالنسبة لجرعات منخفضة. وإلى أن تطور هذه النماذج بصورة أفضل فإنه يمكن استخدامها فقط على أساس حالة حالة.

طريقة عامل التقييم

إن استخدام النماذج الرياضية للاستقراء تحت مجال الجرعة التجريبية ذو تأثير مكافئ لطريقة عامل السلامة ذات عامل الشك الكبير والمحدد بشكل سيء. وإن البديل الأبسط هو تطبيق عامل تقييم على «مستوى التأثير المنعدم» الظاهر أو

المستوى الأخفض المختبر. يجب أن يحدد المستوى المستخدم لعامل التقييم هذا على أساس حالة حالة مع الأخذ بالاعتبار طبيعة المادة الكيميائية والمجموعة المعرضة.

جرعة Benchmark (BMD)

إن أساس هذه الطريقة هو نموذج رياضي ملائم للمعطيات التجريبية ضمن المجال الملاحظ لتقدير أو استقراء جرعة موافقة لمستوى تأثير محدد مثل الزيادة في حدوث الورم، بمقدار 1 أو 5 أو 10 (ED₀₁، ED₀₅، ED₁₀). وحيث أن الزيادة 10% هي التغير الأصغر تقريباً الذي يمكن تحديده إحصائياً في المعايير الحيوية العيارية، فإن ED₁₀ ملائم لمعطيات السرطان. إن استخدام BMD الكائنة ضمن المجال الملاحظ للتجربة يجنب المشاكل المترافقة مع استقراء الجرعة. إن تقديرات BMD أو حد الثقة الأخفض لها يعكس الجرعات التي حدثت عندها تغيرات في وقوع الورم، إلا أنها غير حساسة تماماً للنموذج الرياضي المستخدم. يمكن استخدام جرعة benchmark في تقييم الخطر كقياس لكمونية أو فعالية الورم وبشكل مشترك مع عوامل التقييم الملائمة لوضع سويات مقبولة لتعرض الإنسان.

عتبة القانون

قام krewski وآخرون (1990) بمراجعة مفهوم «عتبة القانون» للمسرطنات الكيميائية. وبالاستناد إلى معطيات تم الحصول عليها من قواعد بيانات كمونية وفاعلية المسرطن (CPDB) من أجل 585 تجربة، فإن الجرعة الموافقة لخطورة 10⁻⁶ جرى توزيعها بشكل لوغاريتمي تقريباً حول وسطي 70 إلى 90 d/kg/ng. ويعتبر التعرض لسويات جرعية أكبر من هذا المجال غير مقبول. وقد قدرت الجرعة باستقراء خطي من TD₅₀ (الجرعة المتضمنة سمية هي 50% من الحيوانات المختبرة) وكانت ضمن عامل 5 إلى 10 من الرقم الذي تم الحصول عليه من النموذج الخطي متعدد المراحل. لسوء الحظ، فإن قيم TD₅₀ ستكون مرتبطة بـ MTD الأمر الذي سي طرح ثانية الشك حول شرعية القياس. إلا أن قيم TD₅₀ ستكون غالباً ضمن مجال المعطيات التجريبية أو قريبة جداً منه.

مثل هذه الطريقة باستخدام عتبة القانون، تستلزم إيلاء أهمية أكبر للمسائل الحيوية والتحليلية والرياضية وقاعدة بيانات أوسع قبل أن يتم الأخذ بها. ويمكن

لاستقصاء إضافي في كمونيات (فعاليات) سرطانات متنوعة أن يلقي المزيد من الضوء على هذا المجال.

أهداف ومستقبل تقييم خطر العوامل المسرطنة

بالالتفات إلى التوقعات الأولى حول قانون المسرطنات البيئية أي لتحقيق خفض هام في السرطان، يبدو أن النتائج في الوقت الحالي مخيبة للأمل. على مدى السنوات بدا واضحاً أن عدد حالات السرطان التي قدر أنها تولدت عن مسرطنات قابلة للتنظيم كان صغيراً بصورة مربكة، مع الأخذ بالاعتبار التوقعات العالية التي أطلقت الجهود التنظيمية عام 1970، لم يتم تحقيق انخفاض هام متوقع في معدل وفيات السرطان من جهة التأثيرات المقدره للمسرطنات البيئية، ولا حتى مع إجراءات التقييم الكمي باللغة الحذر والدقة. إن السمة الرئيسية لإجراءات EPA أن استقرات الجرعة المنخفضة تجرى بالطريقة نفسها لكل مادة كيميائية بغض النظر عن آلية تشكل الورم في الدراسات التجريبية. وتجدر الملاحظة أن هذه الطريقة تتباين بشكل حاد مع الطرق المتخذة من قبل وكالات حكومية أخرى. وفقاً لما ذكر أعلاه، فإن الاتحاد الأوروبي وحكومات أوروبية عديدة - الدانمارك، فرنسا، ألمانيا، إيطاليا، هولندا، السويد، سويسرا، إنكلترا - تميز بين المسرطنات السامة للجينات وغير السامة للجينات وتقارب تقدير الخطر بشكل مختلف بالنسبة للفتتين. تعامل المسرطنات غير السامة للجينات عموماً كمواد سامة عتبية. لم يتم تحديد سويات تأثير ويجري استخدام عوامل الشك لتوفير هامش سلامة واسع. وإن تحديد ما إذا كان يجب اعتبار المادة الكيميائية كمادة غير سامة للجينات أم لا هو مسألة جدل علمي ويستلزم محاكمة خبيرة شاملة.

إن المسألة الأساسية هي: ما هو سبب السرطان لدى الإنسان؟ وما هو دور المسرطنات البيئية في ذلك؟ إن الجوانب الوراثية للسرطان لدى الإنسان أكثر أهمية مما كان متوقعاً سابقاً. إن مفتاح التطور الهام في تقييم خطر المسرطنات هو الفهم الأفضل لأسباب وآليات السرطان. ويدخل حقل بحوث السرطان في الواقع منطقة مثيرة جداً. إن البحث الجزيئي قد يغير جذرياً الطريقة التي ننظر بها إلى تأثير

المسرطنات البيئية وطرق التحكم والوقاية من السرطان، بالنسبة لكل من العامة ومكان العمل. يستلزم تقييم خطر المسرطنات الاستناد إلى مفاهيم آليات التأثير التي ظهرت في الواقع للتو. أحد الجوانب الهامة هو آلية السرطان وتفاعل المسرطنات مع هذه العملية. ومن الضروري دمج هذه المعرفة في الطرق المنهجية المتناسكة والموجودة لتقييم خطر المسرطنات.

المراجع

- Andersen, KE and HI Maibach. 1985. Contact allergy predictive tests on guinea pigs. Chap. 14 in *Current Problems in Dermatology*. Basel: Karger.
- Ashby, J and RW Tennant. 1991. Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the US NTP. *Mutat Res* 257:229-306.
- Barlow, S and F Sullivan. 1982. *Reproductive Hazards of Industrial Chemicals*. London: Academic Press.
- Barrett, JC. 1993a. Mechanisms of action of known human carcinogens. In *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification*, edited by H Vainio, PN Magee, DB McGregor, and AJ McMichael. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).
- 1993b. Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. *Environ Health Persp* 100:9-20.
- Bernstein, ME. 1984. Agents affecting the male reproductive system: Effects of structure on activity. *Drug Metab Rev* 15:941-996.
- Beutler, E. 1992. The molecular biology of G6PD variants and other red cell defects. *Annu Rev Med* 43:47-59.
- Bloom, AD. 1981. *Guidelines for Reproductive Studies in Exposed Human Populations*. White Plains, New York: March of Dimes Foundation.
- Borghoff, S, B Short and J Swenberg. 1990. Biochemical mechanisms and pathobiology of α -2-globulin nephropathy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30:349.
- Burchell, B, DW Nebert, DR Nelson, KW Bock, T Iyanagi, PLM Jansen, D Lancet, GJ Mulder, JR Chowdhury, G Siest, TR Tephly, and PI Mackenzie. 1991. The UPD-glucuronosyltransferase gene superfamily: Suggested nomenclature based on evolutionary divergence. *DNA Cell Biol* 10:487-494.
- Burleson, G, A Munson, and J Dean. 1995. *Modern Methods in Immunotoxicology*. New York: Wiley.
- Capecci, M. 1994. Targeted gene replacement. *Sci Am* 270:52-59.
- Carney, EW. 1994. An integrated perspective on the developmental toxicity of ethylene glycol. *Rep Toxicol* 8:99-113.
- Dean, JH, MI Luster, AE Munson, and I Kimber. 1994. *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. New York: Raven Press.
- Descotes, J. 1986. *Immunotoxicology of Drugs and Chemicals*. Amsterdam: Elsevier.

- Devary, Y, C Rosette, JA DiDonato, and M Karin. 1993. NFkB activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science* 261:1442-1445.
- Dixon, RL. 1985. *Reproductive Toxicology*. New York: Raven Press.
- Duffus, JH. 1993. Glossary for chemists of terms used in toxicology. *Pure Appl Chem* 65:2003-2122.
- Elsenhans, B, K Schuemann, and W Forth. 1991. Toxic metals: Interactions with essential metals. In *Nutrition, Toxicity and Cancer*, edited by IR Rowland. Boca-Raton: CRC Press.
- Environmental Protection Agency (EPA). 1992. Guidelines for exposure assessment. *Federal Reg* 57:22888-22938.
- . 1993. Principles of neurotoxicity risk assessment. *Federal Reg* 58:41556-41598.
- . 1994. *Guidelines for Reproductive Toxicity Assessment*. Washington, DC: US EPA: Office of Research and Development.
- Fergusson, JE. 1990. The Heavy Elements. Chap. 15 in *Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*. Oxford: Pergamon.
- Gehring, PJ, PG Watanabe, and GE Blau. 1976. Pharmacokinetic studies in evaluation of the toxicological and environmental hazard of chemicals. *New Concepts Saf Eval* 1(Part 1, Chapter 8):195-270.
- Goldstein, JA and SMF de Morais. 1994. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 4:285-299.
- Gonzalez, FJ. 1992. Human cytochromes P450: Problems and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 13:346-352.
- Gonzalez, FJ, CL Crespi, and HV Gelboin. 1991. cDNA-expressed human cytochrome P450: A new age in molecular toxicology and human risk assessment. *Mutat Res* 247:113-127.
- Gonzalez, FJ and DW Nebert. 1990. Evolution of the P450 gene superfamily: Animal-plant "warfare," molecular drive, and human genetic differences in drug oxidation. *Trends Genet* 6:182-186.
- Grant, DM. 1993. Molecular genetics of the N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* 3:45-50.
- Gray, LE, J Ostby, R Sigmon, J Ferrel, R Linder, R Cooper, J Goldman, and J Laskey. 1988. The development of a protocol to assess reproductive effects of toxicants in the rat. *Rep Toxicol* 2:281-287.
- Guengerich, FP. 1989. Polymorphism of cytochrome P450 in humans. *Trends Pharmacol Sci* 10:107-109.
- . 1993. Cytochrome P450 enzymes. *Am Sci* 81:440-447.
- Hansch, C and A Leo. 1979. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. New York: Wiley.
- Hansch, C and L Zhang. 1993. Quantitative structure-activity relationships of cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 25:1-48.

Hayes AW. 1988. *Principles and Methods of Toxicology*. 2nd ed. New York: Raven Press.

Heindell, JJ and RE Chapin. 1993. *Methods in Toxicology: Male and Female Reproductive Toxicology*. Vol. 1 and 2. San Diego, Calif.: Academic Press.

International Agency for Research on Cancer (IARC). 1992. *Solar and ultraviolet radiation*. Lyon: IARC.

-. 1993. *Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and Personal Use of Hair Colourants: Some Hair Dyes, Cosmetic Colourants, Industrial Dyestuffs and Aromatic Amines*. Lyon: IARC.

-. 1994a. *Preamble*. Lyon: IARC.

-. 1994b. *Some Industrial Chemicals*. Lyon: IARC.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). 1965. *Principles of Environmental Monitoring Related to the Handling of Radioactive Materials. Report of Committee IV of The International Commission On Radiological Protection*. Oxford: Pergamon.

International Program on Chemical Safety (IPCS). 1991. *Principles and Methods for the Assessment of Nephrotoxicity Associated With Exposure to Chemicals, EHC 119*. Geneva: WHO.

-. 1996. *Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated With Exposure to Chemicals, EHC 180*. Geneva: WHO.

Johanson, G and PH Naslund. 1988. Spreadsheet programming - a new approach in physiologically based modeling of solvent toxicokinetics. *Toxicol Letters* 41:115-127.

Johnson, BL. 1978. *Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations*. New York: Wiley.

Jones, JC, JM Ward, U Mohr, and RD Hunt. 1990. *Hemopoietic System, ILSI Monograph*, Berlin: Springer Verlag.

Kalow, W. 1962. *Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs*. Philadelphia: WB Saunders.

-. 1992. *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. New York: Pergamon.

Kammuller, ME, N Bloksma, and W Seinen. 1989. *Autoimmunity and Toxicology. Immune Dysregulation Induced By Drugs and Chemicals*. Amsterdam: Elsevier Sciences.

Kawajiri, K, J Watanabe, and SI Hayashi. 1994. Genetic polymorphism of P450 and human cancer. In *Cytochrome P450: Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology*, edited by MC Lechner. Paris: John Libbey Eurotext.

Kehrer, JP. 1993. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 23:21-48.

Kellerman, G, CR Shaw, and M Luyten-Kellerman. 1973. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and bronchogenic carcinoma. *New Engl J Med* 289:934-937.

Khera, KS. 1991. Chemically induced alterations maternal homeostasis and histology of conceptus: Their etiologic significance in rat fetal anomalies. *Teratology* 44:259-297.

Kimmel, CA, GL Kimmel, and V Frankos. 1986. Interagency Regulatory Liaison Group workshop on reproductive toxicity risk assessment. *Environ Health Persp* 66:193-221.

Klaassen, CD, MO Amdur and J Doull (eds.). 1991. *Casarett and Doull's Toxicology*. New York: Pergamon Press.

Kramer, HJ, EJ HM Jansen, MJ Zeilmaker, HJ van Kranen and ED Kroese. 1995. Quantitative methods in toxicology for human dose-response assessment. *RIVM-report nr. 659101004*.

Kress, S, C Sutter, PT Strickland, H Mukhtar, J Schweizer, and M Schwarz. 1992. Carcinogen-specific mutational pattern in the p53 gene in ultraviolet B radiation-induced squamous cell carcinomas of mouse skin. *Cancer Res* 52:6400-6403.

Krewski, D, D Gaylor, M Szyzkowicz. 1991. A model-free approach to low-dose extrapolation. *Env H Pers* 90:270-285.

Lawton, MP, T Cresteil, AA Elfarra, E Hodgson, J Ozols, RM Philpot, AE Rettie, DE Williams, JR Cashman, CT Dolphin, RN Hines, T Kimura, IR Phillips, LL Poulsen, EA Shephare, and DM Ziegler. 1994. A nomenclature for the mammalian flavin-containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities. *Arch Biochem Biophys* 308:254-257.

Lewalter, J and U Korallus. 1985. Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. New findings on biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 56:179-196.

Majno, G and I Joris. 1995. Apoptosis, oncosis, and necrosis: An overview of cell death. *Am J Pathol* 146:3-15.

Mattison, DR and PJ Thomford. 1989. The mechanism of action of reproductive toxicants. *Toxicol Pathol* 17:364-376.

Meyer, UA. 1994. Polymorphisms of cytochrome P450 CYP2D6 as a risk factor in carcinogenesis. In *Cytochrome P450: Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology*, edited by MC Lechner. Paris: John Libbey Eurotext.

Moller, H, H Vainio and E Heseltine. 1994. Quantitative estimation and prediction of risk at the International Agency for Research on Cancer. *Cancer Res* 54:3625-3627.

Moolenaar, RJ. 1994. Default assumptions in carcinogen risk assessment used by regulatory agencies. *Regul Toxicol Pharmacol* 20:135-141.

Moser, VC. 1990. Screening approaches to neurotoxicity: A functional observational battery. *J Am Coll Toxicol* 1:85-93.

National Research Council (NRC). 1983. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington, DC: NAS Press.

- . 1989. *Biological Markers in Reproductive Toxicity*. Washington, DC: NAS Press.

-. 1992. *Biologic Markers in Immunotoxicology*. Subcommittee on Toxicology. Washington, DC: NAS Press.

Nebert, DW. 1988. Genes encoding drug-metabolizing enzymes: Possible role in human disease. In *Phenotypic Variation in Populations*, edited by AD Woodhead, MA Bender, and RC Leonard. New York: Plenum Publishing.

-. 1994. Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription. *Biochem Pharmacol* 47:25-37.

Nebert, DW and WW Weber. 1990. Pharmacogenetics. In *Principles of Drug Action. The Basis of Pharmacology*, edited by WB Pratt and PW Taylor. New York: Churchill-Livingstone.

Nebert, DW and DR Nelson. 1991. P450 gene nomenclature based on evolution. In *Methods of Enzymology. Cytochrome P450*, edited by MR Waterman and EF Johnson. Orlando, Fla: Academic Press.

Nebert, DW and RA McKinnon. 1994. Cytochrome P450: Evolution and functional diversity. *Prog Liv Dis* 12:63-97.

Nebert, DW, M Adesnik, MJ Coon, RW Estabrook, FJ Gonzalez, FP Guengerich, IC Gunsalus, EF Johnson, B Kemper, W Levin, IR Phillips, R Sato, and MR Waterman. 1987. The P450 gene superfamily: Recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 6:1-11.

Nebert, DW, DR Nelson, MJ Coon, RW Estabrook, R Feyereisen, Y Fujii-Kuriyama, FJ Gonzalez, FP Guengerich, IC Gunsalus, EF Johnson, JC Loper, R Sato, MR Waterman, and DJ Waxman. 1991. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 10:1-14.

Nebert, DW, DD Petersen, and A Puga. 1991. Human AH locus polymorphism and cancer: Inducibility of CYP1A1 and other genes by combustion products and dioxin. *Pharmacogenetics* 1:68-78.

Nebert, DW, A Puga, and V Vasiliou. 1993. Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] gene battery in toxicity, cancer, and signal transduction. *Ann NY Acad Sci* 685:624-640.

Nelson, DR, T Kamataki, DJ Waxman, FP Guengerich, RW Estabrook, R Feyereisen, FJ Gonzalez, MJ Coon, IC Gunsalus, O Gotoh, DW Nebert, and K Okuda. 1993. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 12:1-51.

Nicholson, DW, A All, NA Thornberry, JP Vaillancourt, CK Ding, M Gallant, Y Gareau, PR Griffin, M Labelle, YA Lazebnik, NA Munday, SM Raju, ME Smulson, TT Yamin, VL Yu, and DK Miller. 1995. Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis. *Nature* 376:37-43.

Nolan, RJ, WT Stott, and PG Watanabe. 1995. Toxicologic data in chemical safety evaluation. Chap. 2 in *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, edited by LJ Cralley, LV Cralley, and JS Bus. New York: John Wiley & Sons.

Nordberg, GF. 1976. *Effect and Dose-Response Relationships of Toxic Metals*. Amsterdam: Elsevier.

Office of Technology Assessment (OTA). 1985. *Reproductive Hazards in the Workplace*. Document No. OTA-BA-266. Washington, DC: Government Printing Office.

-. 1990. *Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System*. Document No. OTA-BA-436. Washington, DC: Government Printing Office.

Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). 1993. *US EPA/EC Joint Project On the Evaluation of (Quantitative) Structure Activity Relationships*. Paris: OECD.

Park, CN and NC Hawkins. 1993. Technology review; an overview of cancer risk assessment. *Toxicol Methods* 3:63-86.

Pease, W, J Vandenberg, and WK Hooper. 1991. Comparing alternative approaches to establishing regulatory levels for reproductive toxicants: DBCP as a case study. *Environ Health Persp* 91:141-155.

Prpic-Majic, D, S Telisman, and S Kezic. 1984. In vitro study on lead and alcohol interaction and the inhibition of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man. *Scand J Work Environ Health* 10:235-238.

Reitz, RH, RJ Nolan, and AM Schumann. 1987. Development of multispecies, multiroute pharmacokinetic models for methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane. In *Pharmacokinetics and Risk Assessment, Drinking Water and Health*. Washington, DC: National Academy Press.

Roitt, I, J Brostoff, and D Male. 1989. *Immunology*. London: Gower Medical Publishing.

Sato, A. 1991. The effect of environmental factors on the pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours. *Ann Occup Hyg* 35:525-541.

Silbergeld, EK. 1990. Developing formal risk assessment methods for neurotoxicants: An evaluation of the state of the art. In *Advances in Neurobehavioral Toxicology*, edited by BL Johnson, WK Anger, A Durao, and C Xintaras. Chelsea, Mich.: Lewis.

Spencer, PS and HH Schaumberg. 1980. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins.

Sweeney, AM, MR Meyer, JH Aarons, JL Mills, and RE LePorte. 1988. Evaluation of methods for the prospective identification of early fetal losses in environmental epidemiology studies. *Am J Epidemiol* 127:843-850.

Taylor, BA, HJ Heiniger, and H Meier. 1973. Genetic analysis of resistance to cadmium-induced testicular damage in mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 143:629-633.

Telisman, S. 1995. Interactions of essential and/or toxic metals and metalloids regarding interindividual differences in susceptibility to various toxicants and chronic diseases in man. *Arh rig rada toksikol* 46:459-476.

Telisman, S, A Pinent, and D Prpic-Majic. 1993. Lead interference in zinc metabolism and the lead and zinc interaction in humans as a possible explanation of apparent individual susceptibility to lead. In *Heavy Metals in the Environment*, edited by RJ Allan and JO Nriagu. Edinburgh: CEP Consultants.

Telisman, S, D Prpic-Majic, and S Kezic. 1984. In vivo study on lead and alcohol interaction and the inhibition of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man. *Scand J Work Environ Health* 10:239-244.

Tilson, HA and PA Cabe. 1978. Strategies for the assessment of neurobehavioral consequences of environmental factors. *Environ Health Persp* 26:287-299.

Trump, BF and AU Arstila. 1971. Cell injury and cell death. In *Principles of Pathobiology*, edited by MF LaVia and RB Hill Jr. New York: Oxford Univ. Press.

Trump, BF and IK Berezsky. 1992. The role of cytosolic Ca²⁺ in cell injury, necrosis and apoptosis. *Curr Opin Cell Biol* 4:227-232.

-. 1995. Calcium-mediated cell injury and cell death. *FASEB J* 9:219-228.

Trump, BF, IK Berezsky, and A Osornio-Vargas. 1981. Cell death and the disease process. The role of cell calcium. In *Cell Death in Biology and Pathology*, edited by ID Bowen and RA Lockshin. London: Chapman & Hall.

Vos, JG, M Younes and E Smith. 1995. *Allergic Hyper-sensitivities Induced by Chemicals: Recommendations for Prevention Published on Behalf of the World Health Organization Regional Office for Europe*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Weber, WW. 1987. *The Acetylator Genes and Drug Response*. New York: Oxford Univ. Press.

World Health Organization (WHO). 1980. *Recommended Health-Based Limits in Occupational Exposure to Heavy Metals*. Technical Report Series, No. 647. Geneva: WHO.

-. 1986. *Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity Associated With Exposure to Chemicals*. Environmental Health Criteria, No.60. Geneva: WHO.

-. 1987. *Air Quality Guidelines for Europe*. European Series, No. 23. Copenhagen: WHO Regional Publications.

- . 1989. *Glossary of Terms On Chemical Safety for Use in IPCS Publications*. Geneva: WHO.

- . 1993. *The Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits*. Environmental Health Criteria, unedited draft. Geneva: WHO.

Wyllie, AH, JFR Kerr, and AR Currie. 1980. Cell death: The significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 68:251-306.

OTHER RELEVANT READINGS

Albert, RE. 1994. Carcinogen risk assessment in the US Environmental Protection Agency. *Crit. Rev. Toxicol* 24:75-85.

Alberts, B, D Bray, J Lewis, M Raff, K Roberts, and JD Watson. 1988. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishing.

Ariens, EJ. 1964. *Molecular Pharmacology*. Vol.1. New York: Academic Press.

Ariens, EJ, E Mutschler, and AM Simonis. 1978. *Allgemeine Toxicologie [General Toxicology]*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Ashby, J and RW Tennant. 1994. Prediction of rodent carcinogenicity for 44 chemicals: Results. *Mutagenesis* 9:7-15.

Ashford, NA, CJ Spadafor, DB Hattis, and CC Caldart. 1990. *Monitoring the Worker for Exposure and Disease*. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Balabuha, NS and GE Fradkin. 1958. *Nakoplenie radioaktivnih elementov v organizme I ih vivedenie [Accumulation of Radioactive Elements in the Organism and their Excretion]*. Moskva: Medgiz.

Balls, M, J Bridges, and J Southee. 1991. *Animals and Alternatives in Toxicology Present Status and Future Prospects*. Nottingham, UK: The Fund for Replacement of Animals in Medical Experiments.

Berlin, A, J Dean, MH Draper, EMB Smith, and F Spreafico. 1987. *Immunotoxicology*. Dordrecht: Martinus Nijhoff.

Boyhous, A. 1974. *Breathing*. New York: Grune & Stratton.

Brandau, R and BH Lippold. 1982. *Dermal and Transdermal Absorption*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Brusick, DJ. 1994. *Methods for Genetic Risk Assessment*. Boca Raton: Lewis Publishers.

Burrell, R. 1993. Human immune toxicity. *Mol Aspects Med* 14:1-81.

Castell, JV and MJ Gomez-Lechon. 1992. *In Vitro Alternatives to Animal Pharmacotoxicology*. Madrid, Spain: Farmaindustria.

Chapman, G. 1967. *Body Fluids and their Functions*. London: Edward Arnold.

Committee on Biological Markers of the National Research Council. 1987. Biological markers in environmental health research. *Environ Health Persp* 74:3-9.

Cralley, LJ, LV Cralley and JS Bus (eds.). 1978. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. New York: Wiley.

Dayan, AD, RF Hertel, E Heseltine, G Kazantis, EM Smith, and MT Van der Venne. 1990. *Immunotoxicity of Metals and Immunotoxicology*. New York: Plenum Press.

Djuric, D. 1987. Molecular-cellular Aspects of Occupational Exposure to Toxic Chemicals. In *Part 1 Toxicokinetics*. Geneva: WHO.

Duffus, JH. 1980. *Environmental Toxicology*. London: Edward Arnold.

ECOTOC. 1986. *Structure-Activity Relationship in Toxicology and Ecotoxicology, Monograph No. 8*. Brussels: ECOTOC.

Forth, W, D Henschler, and W Rummel. 1983. *Pharmakologie und Toxikologie*. Mannheim: Biblio- graphische Institut.

Frazier, JM. 1990. *Scientific criteria for Validation of in Vitro Toxicity Tests*. OECD Environmental Monograph, no. 36. Paris: OECD.

- . 1992. *In Vitro Toxicity-Applications to Safety Evaluation*. New York: Marcel Dekker.

Gad, SC. 1994. *In Vitro Toxicology*. New York: Raven Press.

Gadaskina, ID. 1970. Zhiroraya tkan I yadi [Fatty Tissues and Toxicants]. In *Aktualnie Vaprosi promishlenoi toksikologii [Actual Problems in Occupational Toxicology]*, edited by NV Lazarev. Leningrad: Ministry of Health RSFSR.

Gaylor, DW. 1983. The use of safety factors for controlling risk. *J Toxicol Environ Health* 11:329-336.

Gibson, GG, R Hubbard, and DV Parke. 1983. *Immunotoxicology*. London: Academic Press.

Goldberg, AM. 1983-1995. *Alternatives in Toxicology*. Vol. 1-12. New York: Mary Ann Liebert.

Grandjean, P. 1992. Individual susceptibility to toxicity. *Toxicol Letters* 64/65:43-51.

Hanke, J and JK Piotrowski. 1984. *Biochemyczne podstawy toksikologii [Biochemical Basis of Toxicology]*. Warsaw: PZWL.

Hatch, T and P Gross. 1954. *Pulmonary Deposition and Retention of Inhaled Aerosols*. New York: Academic Press.

Health Council of the Netherlands: Committee on the Evaluation of the Carcinogenicity of Chemical Substances. 1994. Risk assessment of carcinogenic chemicals in The Netherlands. *Regul Toxicol Pharmacol* 19:14-30.

Holland, WC, RL Klein, and AH Briggs. 1967. *Molekulaere Pharmakologie*.

Huff, JE. 1993. Chemicals and cancer in humans: First evidence in experimental animals. *Environ Health Persp* 100:201-210.

Klaassen, CD and DL Eaton. 1991. Principles of toxicology. Chap. 2 in *Casarett and Doull's Toxicology*, edited by CD Klaassen, MO Amdur and J Doull. New York: Pergamon Press.

Kossover, EM. 1962. *Molecular Biochemistry*. New York: McGraw-Hill.

Kundiev, YI. 1975. *Vssavanie pesticidov cherez kozsu I profilaktika otravlenii [Absorption of Pesticides Through Skin and Prevention of Intoxication]*. Kiev: Zdorovia.

Kustov, VV, LA Tiunov, and JA Vasiljev. 1975. *Komvinovanie deistvie promishlenih yadov [Combined Effects of Industrial Toxicants]*. Moskva: Medicina.

Lauwerys, R. 1982. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Paris: Masson.

Li, AP and RH Heflich. 1991. *Genetic Toxicology*. Boca Raton: CRC Press.

Loewey, AG and P Siekewitz. 1969. *Cell Structure and Functions*. New York: Holt, Reinhart and Winston.

Loomis, TA. 1976. *Essentials of Toxicology*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Mendelsohn, ML and RJ Albertini. 1990. *Mutation and the Environment, Parts A-E*. New York: Wiley Liss.

Metzler, DE. 1977. *Biochemistry*. New York: Academic Press.

Miller, K, JL Turk, and S Nicklin. 1992. *Principles and Practice of Immunotoxicology*. Oxford: Blackwells Scientific.

Ministry of International Trade and Industry. 1981. *Handbook of Existing Chemical Substances*. Tokyo: Chemical Daily Press.

-. 1987. *Application for Approval of Chemicals by Chemical Substances Control Law*. (In Japanese and in English). Tokyo: Kagaku Kogyo Nippo Press.

Montagna, W. 1956. *The Structure and Function of Skin*. New York: Academic Press.

Moolenaar, RJ. 1994. Carcinogen risk assessment: international comparison. *Regul Toxicol Pharmacol* 20:302-336.

National Research Council. 1989. *Biological Markers in Reproductive Toxicity*. Washington, DC: NAS Press.

Neuman, WG and M Neuman. 1958. *The Chemical Dynamic of Bone Minerals*. Chicago: The Univ. of Chicago Press.

Newcombe, DS, NR Rose, and JC Bloom. 1992. *Clinical Immunotoxicology*. New York: Raven Press.

Pacheco, H. 1973. *La pharmacologie moleculaire*. Paris: Presse Universitaire.

Piotrowski, JK. 1971. *The Application of Metabolic and Excretory Kinetics to Problems of Industrial Toxicology*. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare.

- . 1983. Biochemical interactions of heavy metals: Methalothionein. In *Health Effects of Combined Exposure to Chemicals*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

Proceedings of the Arnold O. Beckman/IFCC Conference of Environmental Toxicology Biomarkers of Chemical Exposure. 1994. *Clin Chem* 40(7B).

Russell, WMS and RL Burch. 1959. *The Principles of Humane Experimental Technique*. London: Methuen & Co. Reprinted by Universities Federation for Animal Welfare, 1993.

Rycroft, RJG, T Menne, PJ Frosch, and C Benezra. 1992. *Textbook of Contact Dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag.

Schubert, J. 1951. Estimating radioelements in exposed individuals. *Nucleonics* 8:13-28.

Shelby, MD and E Zeiger. 1990. Activity of human carcinogens in the Salmonella and rodent bone-marrow cytogenetics tests. *Mutat Res* 234:257-261.

Stone, R. 1995. A molecular approach to cancer risk. *Science* 268:356-357.

Teisinger, J. 1984. *Expositionstest in der Industrietoxikologie [Exposure Tests in Industrial Toxicology]*. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit.

US Congress. 1990. *Genetic Monitoring and Screening in the Workplace, OTA-BA-455*. Washington, DC: US Government Printing Office.

VEB. 1981. *Kleine Enzyklopaedie: Leben [Life]*. Leipzig: VEB Bibliographische Institut.

Weil, E. 1975. *Elements de toxicologie industrielle [Elements of Industrial Toxicology]*. Paris: Masson et Cie.

World Health Organization (WHO). 1975. *Methods Used in USSR for Establishing Safe Levels of Toxic Substances*. Geneva: WHO.

1978. *Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part I*. Environmental Health Criteria, no.6. Geneva: WHO.

- . 1981. *Combined Exposure to Chemicals, Interim Document no.11*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

- . 1986. *Principles of Toxicokinetic Studies*. Environmental Health Criteria, no. 57. Geneva: WHO.

Yoftrey, JM and FC Courtice. 1956. *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*. Cambridge: Harvard Univ. Press.

Zakutinskiy, DI. 1959. *Voprosi toksikologii radioaktivnih veshchestv [Problems of Toxicology of Radioactive Materials]*. Moscow: Medgiz.

Zurlo, J, D Rudacille, and AM Goldberg. 1993. *Animals and Alternatives in Testing: History, Science and Ethics*. New York: Mary Ann Liebert.

