

ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

Πετράκη Δημήτρη – Παιδοχειρουργού, εκπρόσωπου του ΙΣΗ σε θέματα περιβαλλοντικής υγείας

Α. -Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ

1. - τα οργανοφωσφορικά αναστέλλουν τις **εστεράσες (ακετυλοχολινεστεράση, βουτυλοχολινεστεράση)** με επιπτώσεις από το ΚΝΣ με καταστολή αναπνοής και διαταραχές συμπεριφοράς. Προσβάλλονται οι χολινεργικοί νευρώνες σε **ιππόκαμπο, ραβδωτό σώμα, υποθάλαμο** με συνέπεια να μειώνεται η **γλουταθειόνη** από το οξειδωτικό stress, η **ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη, η σεροτονίνη, αυξάνει η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, η προλακτίνη, μειώνεται η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (που σχετίζεται με έκκριση θυλακιοτρόπου -FSH και ωχρινοτρόπου- LH), μειώνεται η κορτιζόνη, η τεστοστερόνη.** Τα οργανοφωσφορικά είναι τοξικοί αναστολείς της AchE, 1 μόριο της υδρολύει 5.000 μόρια ακετυλοχολίνης σε 1 sec και προκαλεί κεντρικά αναστολή αναπνευστικού και διαταραχές ΚΝΣ και περιφερικά προκαλεί μυοκλονικές συσπάσεις, κύρια στα κάτω άκρα, κράμπες, περιφερικές κινητικές και αισθητικές διαταραχές.

2. -Η αναστολή των **GABA υποδοχέων στον ιππόκαμπο** από οργανοφωσφορικά προκαλεί συμπτώματα **άγχους, φόβου, υπερκινησίας και διέγερσης.** Επιπλέον η αναστολή των μετασυναπτικών **glutamate υποδοχέων** στους νευρώνες επηρεάζει την επικοινωνία, τη μνήμη, τη μάθηση και τις δεξιότητες. Καταστάσεις όπως η **υπεραλγησία (η μοντέρνα των ρευματολόγων ιδιοπαθής ινομυαλγία), η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, ο αυτισμός, ο διαβήτης, ισχαιμία, πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας, Parkinson's, σπασμοί, σχιζοφρένεια κ.ά. έχουν αποδειχτεί ότι σχετίζονται με τους glutamate υποδοχείς.**

3 - Τα οργανοφωσφορικά έχουν νευρολογικές και μυοτοξικές επιπτώσεις καταστρέφοντας νευρώνες και μυϊκές ίνες από τοξικές διεγερτικές δραστηριότητες, που προκαλούνται από υπερδραστηριοποίηση χολινεργικών υποδοχέων μετά από αναστολή της AchE. Η ταχεία και σημαντική αύξηση NO προκαλεί αύξηση της υπεροξειδωσής λιπιδίων, **μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, απώλεια μεταβολικής ενέργειας,** όπως και μείωση της δράσης της **cyclooxygenase(COX)-ένζυμου** για τη δημιουργία προσταγλανδινών και αύξηση της **xanthine oxidase-ενζύμου** που παράγει αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου ROS. Οι ROS προκαλούν **υπεροξειδωτική βλάβη των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA, οδηγώντας στην εμφάνιση καρκίνου, πρόωρης γήρανσης και εκφυλιστικών νοσημάτων.** Οι επιπτώσεις του οξειδωτικού stress εξαρτώνται από την έκταση των μεταβολών αυτών: Το κύτταρο είναι ικανό να ανακτήσει την αρχική του κατάσταση μετά από περιορισμένη οξειδωτική βλάβη. Σοβαρότερες διαταραχές, ωστόσο οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο, είτε με τη διαδικασία της απόπτωσης (όταν είναι μέτριας ισχύος), είτε με άμεση κυτταρική νέκρωση (όταν είναι πολύ ισχυρές. Τα μιτοχόνδρια ως γνωστό εμπλέκονται σε πολλές μεταβολικές διαδικασίες όπως της κυτταρικής αναπνοής, της απόπτωσης και της παραγωγής ελευθέρων ριζών.

Μιτοχονδριακές διαταραχές εμπλέκονται και σε πολλές νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's και amyotrophic lateral sclerosis. Επιπλέον προκαλούνται **καρδιαγγειακές παθήσεις από οξείδωση της LDL στο ενδοθήλιο των αγγείων και πρόδρομη βλάβη στην αθηρωμάτωση.**

Η καθολική υπομεθυλίωση και η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η αναστολή του ενζύμου DNA methyltransferase οδηγεί σε υπομεθυλίωση και αύξηση της ομοκυστεΐνης. Η αύξηση αυτή προκαλεί παραπέρα αναστολή του ενζύμου. Η υπομεθυλίωση του DNA επηρεάζει το γονίδιο που διεγείρει το πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λείων μυών και αιτιολογεί τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αύξηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών που στο σύνολο τους έχουν κρίσιμο και σημαντικό πόλο στο σχηματισμό των αρτηριοσκληρωτικών αλλοιώσεων.

4. – Τα οργανοφωσφορικά αναστέλλουν εκτός της ακετυλχολινεστεράσης και τα ένζυμα υδρολάσες της Tyrosine και tryptophan, phosphofructokinase, folate cycle, DNA methyltransferase κ.ά.

5.- Προκαλούν αύξηση των Μεταλλοπρωτεϊνών από την ενεργοποίηση των TNF- α (Tumor Necrosis Factor- απόπτωση) και της ιντερλευκίνης-1 και επηρεάζεται η εμβρυϊκή, οστική και νευρολογική ανάπτυξη, η αγγειογένεση, η απόπτωση με παθολογική συμβολή σε καρδιαγγειακά νοσήματα, αρθρίτιδες, ηπατική και πνευμονική ίνωση, καρκίνο, δερματικές φλεγμονές κ.ά. Η αύξηση τους σε ύλικά βιοψιών είναι αξιόπιστος δείκτης καρκίνου εντέρου, προστάτη και οστών.

6.- Τα θειοφωσφορικά όπως chlorpyrifos, malathion, dimethoate, αναστέλλουν το ένζυμο Prolyl endopeptidase της σερίνης που έχει κλινική σημασία τόσο στη κοιλιοκάκη αφού το ένζυμο διασπά τη γλουτένη, όσο και στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές του φάσματος του αυτισμού όπως το Asperger syndrome, τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη προσδιοριζόμενη διαφορετικά, τη διαταραχή αποδιοργάνωσης και το Rett syndrome.

Η πρόκληση φλεγμονών στο πεπτικό από τις αναστολές σχετικών ενζύμων στην ομαλή λειτουργία του όπως της AchE, Prolyl endopeptidase, των matrix metalloproteinase, της αλκαλικής φωσφατάσης, της υδρολάσης του PAF και της ενδοκυττάριας αύξησης των ενζύμων GC-C (Guanylate Cyclase C) και της cGMP (cyclic Guanosine Monophosphate) προκαλούν δευτερογενή αναστολή των ενζύμων για δισακχαρίτες λακτάσης και μαλτάσης.

Εκτός όμως από τη δευτερογενή αναστολή της λακτάσης, υπάρχει και η πρωτοπαθής ελάττωση της λακτάσης από έκθεση σε οργανοφωσφορικά στην εμβρυϊκή και μεταγεννητική περίοδο, εξ αιτίας μεταλλάξεων στο γονίδιο που ευθύνεται για τη παραγωγή της λακτάσης.

7. – Τα οργανοφωσφορικά αναστέλλουν τις ακετυλδωρολάσες του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF). Εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, στις αλλεργίες (πριν την έκκριση ισταμίνης), στο καρκίνο (αγγειογένεση, ενίσχυση αρχικού καρκινικού μεταστατικού σήματος), στην ινσουλινο-αντοχή, διακινεί ιόντα ασβεστίου (οστεοπόρωση), έχει ρόλο στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, στο AIDS και στις νεφροπάθειες. Είναι αντιοξειδωτικός παράγοντας, παίζει ρόλο στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και είναι η πρώτη εμβρυοτροφική ουσία από το στάδιο των δύο κυττάρων.

8.- Αναστέλλονται επίσης:

-τη καρβοξυλεστεράση (HCE 1) Η μείωση της ευθύνεται για non- Hodgkin lymphoma ή β – λεμφοκυτταρική λευχαιμία, για μείωση της υδρόλυσης στο ήπαρ των Xenobiotics-τις πρωτεάσες σερίνης π.χ. της θρυψίνης (1/3των

πρωτεασών) που παίζουν ρόλο στη πλαστικότητα των συνάψεων, στη μάθηση, μνήμη, νευροπροστασία, επούλωση πληγών, κυτταρική σηματοδότηση, φλεγμονές, πήξη αίματος, επεξεργασία πρωτεϊνών.

- την Human Paraoxanase - HuPON 1 αντιθηρωματικό ένζυμο, εξαρτώμενο από το Ca, συνδέεται με τη HDL και δεσμεύει τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια.

- τις φωσφολιπάσες A2 που διασπούν τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, μειώνουν την Αρτ. Πίεση, αναστέλλουν τη πήξη αίματος και ενεργοποιούν τη παραγωγή των αντιφλεγμονωδών προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ (νόσος Alzheimer's).

-Οι οργανοφωσφορικές ουσίες δεσμεύοντας την AchE επιτρέπουν τη συνεχή επίδραση της Ach στους μουσκαρινικούς και νικοτινικούς μετασυναπτικούς υποδοχείς και αναστέλλουν άμεσα την ενζυματική δράση των ενζύμων adenylyl cyclase (AC III) και guanilate cyclase, που είναι επί της κυτταρικής μεμβράνας δευτερογενείς σηματοδότες.)

Η adenylyl cyclase και με τη καταλυτική βοήθεια Mg αποσπά δύο φωσφορικά από την Adenosine triphosphate (ATP) και παράγει τη cyclic Adenosine Monophosphate-cAMP. Η cAMP ενώνεται και ενεργοποιεί τη πρωτεΐνη κινάση A που στη συνέχεια μπορεί να φωσφορυλιώσει χιλιάδες ουσίες στόχους και είναι υπεύθυνο ένζυμο για τα κανάλια των κυκλικών νουκλεοτιδίων (cyclic nucleotide-gated ion channels). Η σύνδεση του cAMP χρησιμοποιείται ως οδός μεταγωγής σήματος για πολλές ορμόνες που η απορύθμιση τους θα προκαλέσει διαταραχές ενδοκρινικού, αναπαραγωγικού, νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος.

- Τα OPS αναστέλλουν τόσο τη c GMP(Cyclic guanosine monophosphate) , όσο και τις φωσφατάσες, με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση, διαταραχή ντοπαμίνης και glutamate στο ραβδωτό σώμα και συμπτώματα Parkinson από μείωση της ντοπαμίνης και διαταραχές στο μηχανισμό προσαρμογής στην όραση.

- Τα οργανοφωσφορικά μειώνουν το φυλλικό οξύ Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος στα αναπτυσσόμενα έμβρυα συμμετέχει στην αύξηση των ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα (δισχιδής ράχη, ανεγκεφαλία, εγκεφαλοκήλη), του προσώπου (χειλοσχιστία), της καρδιάς (συγγενείς καρδιοπάθειες), του ουροποιητικού και μυοσκελετικού συστήματος. Τα συνήθη συμπτώματα είναι διάρροια, αναιμία, ασθενική αναπνοή, περιφερική νευροπάθεια, επιπλοκές εγκυμοσύνης(πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης, εμβρυϊκές αναπτυξιακές διαταραχές, αυτόματες αποβολές, αποκόλληση πλακούντα και προ-εκλαμψία), νοητική σύγχυση, ελλείμματα μνήμης και γνώσης, νοητική έκπτωση, οιδηματώδη γλώσσα, στοματικό και πεπτικό έλκος, πονοκέφαλο, αίσθημα παλμών, ευερεθιστότητα και διαταραχές συμπεριφοράς. Συμβάλλει επίσης στην ωρίμανση των ωαρίων, στην γονιμοποίηση, στην εγκατάσταση του γονιμοποιημένου ωαρίου και στο περιορισμό των συμπτωμάτων στην εμμηνόπαυση.

Το φυλλικό οξύ επηρεάζει τους υποδοχείς νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης στον εγκέφαλο και με γονιδιακές μεταβολές έχει ρόλο στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου αφού η αύξηση της ομοκυστεΐνης σε πειράματα αυξάνει σημαντικά την ευπάθεια των νευρώνων στον υπόκαμπο από τοξική διέγερση ή οξειδωτική βλάβη. Η ομοκυστεΐνη προκαλεί βλάβη στο DNA και νέκρωση κυττάρων (απόπτωση) σε νευρώνες του υπόκαμπου

9. - Η ελάττωση μεθυλίσεων από μεταλλάξεις και η αποσύνθεση του mRNA από τα οργανοφωσφορικά προκαλεί μείωση σύνθεσης DNA και αλλαγή έκφρασης γονιδίων στα T-λεμφοκύτταρα, έλλειψη T-βοηθητικών και T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων που θα μειώσουν την ανοσολογική απόκριση των

β-λεμφοκυττάρων και θα έχουν σαν αποτέλεσμα την ανοσολογική τροποποίηση και την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων. Κλασσική περίπτωση η θυρεοειδίτιδα Hashimoto που πιθανότατα οφείλεται σε γενετική ανωμαλία της υτταρικής ανοσίας κατά την οποία τα κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα δεν καταστέλλονται επαρκώς με συνέπεια να ενεργοποιούνται τα B λεμφοκύτταρα και τα οποία παράγουν αντισώματα που αντιδρούν με θυρεοειδικά αντιγόνα. Με την πάροδο του χρόνου ο θυρεοειδής διηθείται από λεμφοκύτταρα, τα θυλάκια του θυρεοειδούς καταστρέφονται, το κολλοειδές εξαφανίζεται και εμφανίζεται ήπια έως μέτρια ίνωση του θυρεοειδούς, πιο εκτεταμένη στην ατροφική μορφή της θυρεοειδίτιδας.

10.- Τα οργανοφωσφορικά σε ποντίκια προκαλούν αύξηση των λιπασών και των υπεροξειδασών των λιπιδίων με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδα των συνολικών λιπιδίων, των φωσφολιπιδίων, της χοληστερόλης, των λιπαρών οξέων, των γαγγλιοσιδίων στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, τη παρεγκεφαλίδα, το στέλεχος εγκεφάλου και το N.M.

B. –ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΑ

B1.- Από μελέτες επιπτώσεων των οργανοφωσφορικών ουσιών σε γονίδια θα προκύψουν οι γονιδιακές θεραπείες ασθενειών

Τα οργανοφωσφορικά γενικά μειώνουν τη σύνθεση του DNA που επηρεάζει τις μιτωτικές διαδικασίες αντιγραφής των νευρογλοιακών κυττάρων. Για παράδειγμα, το chlorpyrifos ασκεί αντιμιτωτικές δράσεις στα αναπτυσσόμενα νευρικά κύτταρα, ανεξάρτητα της χολινεστερασικής αναστολής. Η αναστολή της αντιγραφής των νευρογλοιακών κυττάρων είναι καθοριστική στην αναπτυξιακή φάση του ΚΝΣ με αποτέλεσμα τις τερατογενέσεις.

1.- Παρόμοια επίπτωση της μακροχρόνιας έκθεσης σε οργανοφωσφορικά για πρόκληση νευροεκφυλιστικών παθήσεων έχει και η μετάλλαξη του γονιδίου έκφρασης της *granulin*(GRN gene), πρωτεΐνης ευρείας οικογένειας που ρυθμίζει με ενίσχυση ή αναστολή την φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων, την επούλωση τραυμάτων και την ογκογένεση.

Είναι γνωστό ότι οι πρωτεϊνοπάθειες από μεταλλάξεις του GRN gene εμπλέκονται στη κληρονομική και επίκτητη εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων μετά από έκθεση τους σε οργανοφωσφορικά και ότι στις πρώτες 24 ώρες, με ενζυματικές αναστολές και μεταλλάξεις, αυξάνεται η έκφραση των γονιδίων:

2.- Thyrotrophin Releasing Hormone (TRH), που προκαλεί αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, με όλες τις περιγραφείσες ενζυματικές και βιοχημικές μεταβολές.

3.- Cardiotrophin-like Cytokine Factor 1 (CLCF1), είναι το γονίδιο που η Eli Lilly σε συνεργασία με τη Κορεάτικη εταιρεία Hanmi Φαρμακευτική πριν 2 μήνες θα παασκευάσουν και θα εμπορευτούν για θεραπεία υπερπλασιών λεμφοκυττάρων σε αιματολογικά νοσήματα, αφού με το γονίδιο αυτό ενεργοποιούνται υποδοχείς ιντερλευκινών, παραγόντων αναστολής λευχαιμίας και θα μειώσει το A αμυλοειδές που ευθύνεται για την αρχική υπερπλασία των β- λεμφοκυττάρων. Παράλληλα το γονίδιο αυτό ενεργοποιώντας τον υποδοχέα της gp 130(CD 130) πρωτεΐνης θα έχει επιπτώσεις στο νευροτροφικό παράγοντα CNTF και στην ογκοστατίνη M,

αναστέλλοντας τις σηματοδοτήσεις για μεταστάσεις καρκίνων μαστού, εγκεφάλου, πεπτικού κ.ά.. Τα αντιδραστικά είδη Οξυγόνου που αδρανοποιούν τη λειτουργία του γονιδίου Bruton, ενεργοποιούν και το γονίδιο STAT3 υπεύθυνου μεσολαβητή για την απελευθέρωση από τα αιμοπετάλια του υποδοχέα αυξητικού παράγοντα (PDGF-R) στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Ο αιμοπεταλιακός αυτός παράγοντας εμπλέκεται στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, αλλά και στην εκδήλωση πολλών ασθενειών και καρκίνων. Για την νευροαναπτυξιακή σημασία του Bruton να πούμε ότι επηρεάζει και το νευροτροφικό παράγοντα των νευραξόνων-CNTF, ώστε να παρεμποδίζει την εκφύλιση του νευράξονα από φλεγμονές και να βελτιώνει τις νευροτροφικές ανεπάρκειες σε όσους πάσχουν από νευροπάθειες, κύρια χωρίς συγκεκριμένη νευρολογική νόσο.

Αυτά είναι αποτελέσματα ερευνών από τη δράση και τις επιπτώσεις οργανοφωσφορικών στους εκτεθημένους. Από τώρα ξέρουν ότι θα εισπράξουν από τις πωλήσεις 690 εκατ. δολάρια.

4.- Myeloid Differentiation primary response gene 88 (MYD88),

Η πρωτεΐνη MYD 88, ενώνεται με το DNA και ελέγχει το ρυθμό μετεγγραφής των γενετικών πληροφοριών από το DNA στο mRNA για έκφραση ειδικών γονιδίων. **Προωθεί ή μπλοκάρει τη πρόσληψη της RNA polymerase. Το chlorpyrifos για παράδειγμα ως μονοθειοφωσφορική ένωση παίζει ενεργό ρόλο όταν ενώνεται με το DNA(PO-CpG DNA) στη πρόκληση αυτοάνοσων φλεγμονών. Η μετάλλαξη του MYD 88 επηρεάζει τον NF-kB που ελέγχει το κυτταρικό πολλαπλασιασμό και θα προκαλέσει πρόωρο θάνατο και απόπτωση.**

5.- Metallothionein 2A στις πρώτες 6 ώρες παίζει ρόλο ενεργοποίησης του αμυντικού συστήματος των β- λεμφοκυττάρων και μαστοκυττάρων.

6.- Οργανοφωσφορικά και μετάλλαξη του ογκογενετικού γονιδίου MYC

Έχουν καταγραφεί οι βλάβες στο DNA των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα σε άτομα που εκτέθηκαν στα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα chlorpyrifos και diazinon. Ο εγκέφαλος που είναι πολύ επιδεκτικός στο οξειδωτικό stress, υφίσταται βλάβες για διάφορους λόγους, όπως οι αυξημένες ανάγκες του σε οξυγόνο, οι υψηλές μεταβολικές ανάγκες του σε γλυκόζη, επειδή έχει πολλά προς οξείδωση λιπαρά οξέα και μικρή αντιοξειδοτική δυνατότητα. Χορηγώντας πειραματικά σε ποντίκια πολύ μικρές δόσεις Sarin, χωρίς να προκληθούν σπασμοί ή άλλα συμπτώματα, παρατηρήθηκαν όψιμοι αποπτωτικοί θάνατοι εγκεφαλικών νευρώνων στον εγκεφαλικό φλοιό, στον ιππόκαμπο, στα κύτταρα purkinje στη παρεγκεφαλίδα με ιστοπαθολογικά εύρηματα. Με ακόμα μικρότερες δόσεις Sarin, χωρίς συμπτώματα και χωρίς παθολογοανατομικά ευρήματα στο εγέφαλο ένα μήνα μετά τη διακοπή έκθεσης, αλλά με συστηματική έκθεση για ένα χρόνο, παρατηρήθηκαν αποπτωτικοί θάνατοι εγκεφαλικών νευρώνων από τις ίδιες περιοχές. Αυτά τα αποτελέσματα, δείχνουν πως:

α.- αισθητικοκινητικές διαταραχές(περιφερικές πολυνευροπάθειες) σε ανθρώπους και ζώα προκαλούνται από μακροχρόνια έκθεση σε μικρές δόσεις

οργανοφωσφορικών, διαταραχές που επιδεινώνονται και μετά την διακοπή της έκθεσης

β.- Τα οργανοφωσφορικά αναστέλλουν τα ένζυμα της οξειδωτική φωσφορυλίωση (OXPHOS) στα μιτοχόνδρια, διαδικασία που θα μετατρέψει με οξείδωση τα θρεπτικά συστατικά σε ATP (1)

γ.-Τα οργανοφωσφορικά επίσης προκαλώντας επιγενετικά μεταλλάξεις σε γονίδια όπως το MYC(myelocytomatosis oncogene), επηρεάζουν τις βασικές λειτουργίες των μιτοχονδρίων όπως τη γλυκόλυση, την οξειδωτική φωσφορυλίωση και τη μιτοχονδριακή βιογένεση, λειτουργίες που ρυθμίζονται κυρίως από το γονίδιο MYC. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης του είναι εξάντληση του ATP, η σμίκρυνση και η ινώδης ατροφία του μιτοχονδρίου και ο αποπτωτικός θάνατος του κυττάρου (2)

δ.- Η μετάλλαξη του γονιδίου MYC που ελέγχει την έκφραση του 15% του ανθρώπινου γονιδιώματος() και είναι πολύ ισχυρός πρωταρχικός ογκογενετικός παράγοντας(3), ευθύνεται για την εκδήλωση λεμφωμάτων(4) και καρκίνων όπως τραχήλου, παχέως εντέρου, μαστού, πνευμόνων και στομάχου(5). Το γονίδιο MYC παίζει ρόλο στην αναδίπλωση του DNA(6), στο πολλαπλασιασμό των β-λεμφοκυττάρων(7), είναι δε καθοριστικό γονίδιο για τη ταυτότητα των βλαστικών κυττάρων, την εμβρυογένεση, την ομοιόσταση των ιστών και τη γήρανση(8). Τέλος, είναι σε ερευνητικό πρόγραμμα για παραγωγή του, ως αντι MYC αντικαρκινικό φάρμακο(9)

Βιβλιογραφία:

1. - Mohamed Abou-Donia. *Mammalian Toxicology*, 2014, σελ: 157

2. - *Cell Death Dis.* 2013 Jun; 4(6): e670.

Published online 2013 Jun. doi: 10.1038/cddis.2013.201

PMCID: PMC3702284

Alterations in c-Myc phenotypes resulting from dynamin-related protein 1 (Drp1)-mediated mitochondrial fission

M Sarin, Y Wang, F Zhang, K Rothermund, Y Zhang, J Lu, S Sims-Lucas, D Beer-Stolz, B E Van Houten, J Vockley, E S Goetzman, J Anthony Graves, and E V Prochownik

3. - Gearhart J, Pashos E, Prasad M (2007). "Pluripotency redux--advances in stem-cell research". *N. Engl. J. Med.* 357 (15): 1469–72. doi:10.1056/NEJMp078126.

PMID 17928593

Denis N, Kitzis A, Kruh J, Dautry F, Corcos D (August 1991). "Stimulation of methotrexate resistance and dihydrofolate reductase gene amplification by c-myc".

Oncogene 6 (8): 1453–7. PMID 1886715

4.- Finver SN, Nishikura K, Finger LR, Haluska FG, Finan J, Nowell PC, Croce CM (1988). "Sequence analysis of the MYC oncogene involved in the t(8;14)(q24;q11) chromosome translocation in a human leukemia T-cell line indicates that putative regulatory regions are not altered"

5. - Myc myelocytomatosis oncogene [*Mus musculus* (house mouse)]
NCBI. Gene ID: 17869, updated on 8-Mar-2015

6.- Dominguez-Sola D, Ying C, Grandori C, Ruggiero L, Chen B, Li M et al. (July 2007). "Non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc". *Nature* 448 (7152): 445–51. doi:10.1038/nature05953. PMID 17597761.

7.- de Alboran I, O'Hagan R, Gärtner F, Malynn B, Davidson L, Rickert R et al. (January 2001). "Analysis of C-MYC function in normal cells via conditional gene-targeted mutation". *Immunity* 14 (1): 45–55. doi:10.1016/S1074-7613(01)00088-7. PMID 11163229.

8.- Ιατρική science, TO BHMA, 15/03/2015

9. - Oxford Journals, Medicine & Health, JNCIJ Natl Cancer Inst Volume 106, Issue 12. 2014.

Therapeutic Effects of an Anti-Myc Drug on Mouse Pancreatic Cancer.

Dimitris Stellas, Matthias Szabolcs, Sanjay Koul, Zhe Li, Alexander Polyzos, Constantinos Anagnostopoulos, Zoe Cournia, Constantin Tamvakopoulos, Apostolos Klinakis ,Argiris Efstratiadis

Πρόσφατα στο βήμα υπήρξε σχετικό άρθρο της δημοσιογράφου Θεοδώρας Τσώλη (<http://www.to.vima.gr/science/medicine-biology/article/?aid=670348>)

B2. - Οργανοφωσφορικά και πρωτεΐνες

Μετά το πόλεμο στο Περσικό κόλπο και από μελέτες, βρέθηκαν οι επιπτώσεις της χρόνιας έκθεσης σε μικρές δόσεις των οργανοφωσφορικών στα γονίδια πρωτεϊνών και DNA. Έτσι, εκτός των άμεσων επιπτώσεων από τη δέσμευση της ακετυλχολινεστεράσης, βουτυλχολινεστεράσης και όλων των αναφερθέντων ενζύμων, παρουσιάζονται επιγενετικές βλάβες (μεταλλάξεις) σε γονίδια, που θα προκαλέσουν κλωνοποιήσεις, κύρια κ – αλύσεων ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM), παραπρωτεΐναιμιές, δυσπλασίες μυελού, τροποποίηση μορφής και λειτουργίας λεμφοκυττάρων. Από τέτοιες βασικές ενδομυελικές στην αρχή βλάβες θα προκύψουν αργότερα λεμφώματα, αυτοάνοσα νοσήματα (σκλήρυνση κατά πλάκας), νευρολογικές διαταραχές(νευρίτιδες, μικτού τύπου αισθητικο-κινητικές πολυνευρίτιδες), φλεγμονώδεις βλάβες με τη μορφή μικρο-αγγειϊτιδων, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, αρτηριοσκλήρυνση κ.ά.

Η διατροφή ήταν και παραμένει η κύρια πηγή της έκθεσης ατόμων σε οργανοφωσφορικά. Σύμφωνα με μια έκθεση του 2008 από το Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ, σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα των προϊόντων που ελέγχονται από τον οργανισμό, το 28% των κατεψυγμένων βατόμουρων, το 20% του σέλιου, το 27% των πράσινων φασολιών, το 17% των ροδάκινων, το 8% του μπρόκολου και το 25% της φράουλας περιείχαν ίχνη οργανοφωσφορικών(1)

Η αντιμετώπιση τέτοιων επιπτώσεων στην υγεία των ανθρώπων δημιουργεί πολλές διαγνωστικές δυσκολίες, θεραπευτικά διλήμματα και εκ των υστέρων τροποποιήσεις των αρχικών διαγνώσεων. Αυτό γιατί τα συμπτώματα είναι ήπια, δεν συνδέονται εύκολα μεταξύ τους και δεν υπάρχει ανεπτυγμένη η ιατρική σκέψη στις επιπτώσεις μικρών δόσεων οργανοφωσφορικών ουσιών στην υγεία.

Κατά κανόνα χρειάζεται αιματολογικός, οστεομυελικός, απεικονιστικός, σχολαστικός ηλεκτροφυσιολογικός νευρολογικός, γονιδιακός και τοξικολογικός έλεγχος, για να εντοπισθεί η εμπλεκόμενη οργανοφωσφορική ουσία ή έστω η ομάδα της. Σε περιπτώσεις ήπιων συμπτωμάτων και με τη σύμφωνη γνώμη των θεραπειών μπορεί να χορηγηθούν βιταμίνες E(αντιοξειδωτική), A, C, συμπλέγματος B, Zn, K, Mg, Ca, Lecithin, Choline και ινοσιτόλη. Χρειάζεται πρόσληψη άφθονου πόσιμου νερού και αποφυγή κάθε πηγής φωσφόρου(2,3,4)

B3. - Οργανοφωσφορικά και λιπίδια

Η **λεκιθίνη** για παράδειγμα είναι μια γενική ονομασία που ορίζει ομάδα λιπαρών ουσιών, που υπάρχουν σε ζωικούς και φυτικούς ιστούς και που αποτελούνται από φωσφορικό οξύ, χολίνη, λιπαρά οξέα, γλυκερόλη, γλυκολιπίδια, τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια (π.χ. φωσφατιδυλοχολίνη, φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, και φωσφατιδυλινοσιτόλη).

Η ανεπάρκεια του ενζύμου Λεκιθίνη: χοληστερυλο-ακυλοτρανσφεράση (LCAT) που προκύπτει από στοχευμένη βλάβη του γονιδίου LCAT στο ποντικό συνδέεται με δραματικές μειώσεις στη συγκέντρωση HDL και στη συσσώρευση του εν τω γεννάσθαι HDL στο πλάσμα. Η ανεπάρκεια του LCAT συνδέεται με τη μείωση των ενζύμων παραοξονάσης (PON) και ακετυλυδρολάσης του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF-AH), ένζυμα που αναστέλλονται από τα οργανοφωσφορικά (5,6,7)

Ο μεταβολισμός της **Choline** και των φωσφολιπιδίων κυτταρικής μεμβράνας επηρεάζεται σημαντικά από την έκθεση σε οργανοφωσφορικά, κύρια στο ραβδωτό σώμα, στον υπόκαμπο, στην παρεγκεφαλίδα. Μετά από πειράματα σε ποντίκια όλα τα οργανοφωσφορικά και τα αέρια νεύρων δεσμεύοντας την AchE προκαλούν αύξηση της Ach, της ελεύθερης Choline και των ελεύθερων λιπαρών οξέων στις παραπάνω περιοχές(8)

Οι επιπτώσεις της επανειλημμένης έκθεσης σε οργανοφωσφορικά στον κύκλο εργασιών των φωσφοϊνοσιτιδίων, το δεύτερο σύστημα αγγελιαφόρου σε συνδυασμό με τις υποκατηγορίες M1 και M3 των μουσκαρινικών υποδοχέων, εξετάστηκαν στον υπόκαμπο του αρουραίου. Η ελάττωση της AchE προκαλεί λειτουργική μείωση της δραστηριότητας των μουσκαρινικών αυτών υποδοχέων και αλλαγές στην ενσωμάτωση **μυοϊνοσιτόλης** στα φωσφολιπίδια.(9) με πρόκληση χρόνιων οφθαλμολογικών παθήσεων(10), ανάπτυξη καρκίνου τραχείας(20/3/2015-1), πρωτοπαθούς γλοιοβλαστώματος εγκεφάλου(20/3/2015, 2), καρκίνου μαστού(20/3/2015, 3) σε συνδυασμό με την αύξηση της δραστηριότητας του γονιδίου PI3K και των ενζύμων synthase II του νιτρικού οξειδίου (NOS II) και του παράγοντα πυρήνα κάπα ελαφριάς αλύσου -ενισχυτή των ενεργοποιημένων B κυττάρων (NF-κB)(20/3/2015 4,5). Οι PI 3-κινάσες συνδέονται με μία εξαιρετικά ποικιλόμορφη ομάδα κυτταρικών λειτουργιών, όπως της κυτταρικής ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της κινητικότητας, της επιβίωσης και της ενδοκυτταρικής διακίνησης. Πολλές από αυτές τις λειτουργίες σχετίζονται με την ικανότητα της κατηγορίας I PI 3-κινάσης να ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση B (PKB, γνωστός και ως Akt) όπως στο μονοπάτι PI3K / AKT / mTOR. Οι p110δ και p110γ ισομορφές ρυθμίζουν διάφορες πτυχές ανοσολογικών αποκρίσεων. Οι PI 3-κινάσες είναι επίσης βασικό στοιχείο του μονοπατιού σηματοδότησης της ινσουλίνης. Ως εκ τούτου

υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τον ρόλο της σηματοδότησης PI 3-κινάσης στο σακχαρώδη διαβήτη.

Οι PI3Κινάσες συνδέονται με τους AMPA υποδοχείς και παίζουν ρόλο στη προσυναπτική λειτουργία των glutamatergic συνάψεων(20/3/2015, 6) Επίσης οι PI3K φωσφορυλιώνονται σε NMDA υποδοχείς που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των ενζύμων CaMKII(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase)(20/3/2015,7)

1. - *Sci Transl Med* 7 April 2010: Vol. 2, Issue 26, p. 26ra2. Airway PI3K Pathway Activation Is an Early and Reversible Event in Lung Cancer Development. Gustafson et al. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000251

2. -Bleeker, FE; Lamba, S; Zanon, C; Molenaar, RJ; Hulsebos, TJ; Troost, D; van Tilborg, AA; Vandertop, WP; Leenstra, S; van Noorden, CJ; Bardelli, A (26 September 2014). "Mutational profiling of kinases in glioblastoma.". *BMC cancer* 14: 718. doi:10.1186/1471-2407-14-718. PMID 25256166

3. -*Oncologist*. 2011;16 Suppl 1:12-9. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-12.Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. Baselga J.

4. - *Nature Reviews Cancer* 5, 921-929 (December 2005) doi:10.1038/nrc1753
Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation. Andreas G. Bader, Sohye Kang, Li Zhao & Peter K. Vogt

5.-*Biochem Pharmacol*. 2014 Mar 1;88(1):75-85. doi: 10.1016/j.bcp.2014.01.014. Epub 2014 Jan 22. Activation of PI3K/Akt signaling in rostral ventrolateral medulla impairs brain stem cardiovascular regulation that underpins circulatory depression during mevinphos intoxication. Tsai CY, Chang AY, Chan JY, Chan SH.

6. -Man HY, Wang Q, Lu WY, et al. (May 2003). "Activation of PI3-kinase is required for AMPA-R insertion during LTP of mEPSCs in cultured hippocampal neurons". *Neuron* 38 (4): 611–24. doi:10.1016/S0896-6273(03)00228-9. PMID 12765612.

7.- Joyal JL, Burks DJ, Pons S, et al. (November 1997). "Calmodulin activates phosphatidylinositol 3-kinase". *The Journal of Biological Chemistry* 272 (45): 28183–6. doi:10.1074/jbc.272.45.28183. PMID 9353264

B4. - Οργανοφωσφορικά και παιδιά

Μια μελέτη του 2007 συνέδεσε το οργανοφωσφορικό εντομοκτόνο chlorpyrifos, το οποίο χρησιμοποιείται σε ορισμένα φρούτα και λαχανικά, με τις καθυστερήσεις στα ποσοστά μάθησης, μειωμένη επικοινωνία, και προβλήματα συμπεριφοράς σε παιδιά, ειδικά με προβλήματα ελαττωμένης προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD).(11)

Μια μελέτη του 2010 διαπίστωσε ότι η έκθεση σε οργανοφωσφορικά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο του Alzheimer. (12)

Σε μια άλλη μελέτη, την ίδια χρονιά, διαπιστώθηκε ότι σε κάθε 10-πλάσια αύξηση συγκέντρωσης οργανοφωσφορικών μεταβολιτών στα ούρα, σχετίστηκε με αύξηση 55% έως 72% σε αποδόσεις της ADHD στα παιδιά.(13)

Μια άλλη μελέτη το 2010 διαπίστωσε ότι τα παιδιά που είχαν εκτεθεί σε οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα, ενώ ακόμα ήταν στη μήτρα της μητέρας τους είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν διαταραχές προσοχής χρόνια αργότερα.(14)

Σε μια μελέτη το 2012 που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό « Προοπτικές Περιβαλλοντικής Υγείας» διαπιστώθηκε ότι η προγεννητική έκθεση σε οργανοφωσφορικά είχε σημαντικό αντίκτυπο στο βάρος των νεογέννητων και στην ηλικία κύησης. Μια αύξηση κατά 10 φορές σε συγκεντρώσεις οργανοφωσφορικά στη μητέρα συσχετίστηκε με μείωση 0,5 εβδομάδας σε ηλικία κύησης του βρέφους και μείωση βάρους γέννησης κατά 151 γραμμάρια (15)

Από τα πορίσματα των μελετών προκύπτει ότι και τα περισσότερα αναπνευστικά προβλήματα και ιδιαίτερα οι χρόνιες φλεγμονές αποδίδονται στην απορύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος των παιδιών. Υπάρχουν ανοικτές μελέτες για έμβρυα, νεογνά και αναπτυσσόμενα παιδιά για τη σχέση έκθεσης σε οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα και προβλημάτων νευροανάπτυξης, ανάπτυξης και αναπνευστικού.

Τα τελευταία χρόνια από IFCS καταβάλλεται προσπάθεια για τη προστασία των παιδιών από επιβλαβείς χημικές ουσίες και έχουν διατεθεί χρήματα σε προγράμματα πρόληψης και έρευνας.

Βιβλιογραφία;

1. -"Study: ADHD linked to pesticide exposure". *CNN*. 17 May 2010
2. -<http://www.tldp.com/issue/210/lettersabd.htm>
3. -Berkow, Robert, ed., *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* – 13th ed. (Rahway, NJ, Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories 1977), p. 1482.
4. -Dreisbach, Robt. H. and Wm. O. Robertson, *Handbook of Poisoning: Prevention, Diagnosis and Treatment* (Appleton & Lange, Norwalk, CT 1987) pp. 110-118.
5. -Experientia, 15 November 1985, Volume 41, Issue 11, pp 1437-1438
Organophosphate-mediated inhibition of choline acetyltransferase activity in rat brain tissue. T. L. Thompson, W. E. Thomas

6. -Comparison of inhibitory actions of organophosphate pesticides on cholinesterase and lecithin-cholesterol acyltransferase in human plasma. M Nakagawa, H Kobayashi, S Kojima, A Uemura, M Uchiyama CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (Impact Factor: 1.38). 11/1977; 25(10):2530-4.
DOI: 10.1248/cpb.25.2530

7. -Targeted disruption of the murine lecithin:cholesterol acyltransferase gene is associated with reductions in plasma paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase activities but not in apolipoprotein J concentration.

Trudy M. Forte, Michael N. Oda, Laura Knoff, Balz Frei, Jung Suh, Judith A. K. Harmony§, William D. Stuart, Edward M. Rubin and Dominic S. Ng. July 1999 The Journal of Lipid Research, 40, 1276-1283.

8. -RELATIONSHIP BETWEEN ORGANOPHOSPHATE TOXICITY AND CHOLINE METABOLISM, LYNN WECKER, U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT COMMAND Fort Detrick. Frederick. Maryland 21701-5012 and Louisiana State University Medical Center , 1986

9. -Pharmacol Biochem Behav. 1993 Jun;45(2):309-14. Effect of repeated organophosphate administration on carbachol-stimulated phosphoinositide hydrolysis in the rat brain. Mundy WR, Ward TR, Dulchinos VF, Tilson HA.

10- Journal of Applied Toxicology Volume 14, Issue 2, pages 135–143, March/April 1994 Effects of organophosphates on the visual system of rats. William K. Boyes, Stephanie Padilla, Pushpa Tandon and Stan Barone Jr DOI: 10.1002/jat.2550140216.

11. -Study Links Organophosphate Insecticide Used on Corn With ADHD. Beyond Pesticides. 5 January 2007.
Hayden, K.; Norton, M.; Darcey, D.; Ostbye, T.; Zandi, P.; Breitner, J., E. A.; Welsh-Bohmer, K. A.; For the Cache County Study Investigators (2010).

12. -"Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study". Neurology 74 (19): 1524–1530.
doi:10.1212/WNL.0b013e3181dd4423. PMC 2875926. PMID 20458069

13. -Bouchard, Maryse F.; Bellinger, David C.; Wright, Robert O.; Weisskopf, Marc G. (17 May 2010). "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides". Pediatrics (American Academy of Pediatrics) 125 (6): e1270–e1277. doi:10.1542/peds.2009-3058. ISSN 1098-4275. PMC 3706632. PMID 20478945.

14. -Marks, Amy R.; Harley, Kim; Bradman, Asa; Kogut, Katherine; Boyd Barr, Dana; Johnson, Caroline et al. (19 Aug 2012). "Organophosphate Pesticide Exposure and Attention in Young Mexican-American Children: The CHAMACOS Study". Environmental Health Perspectives 118 (12): 1768–1774. doi:10.1289/ehp.1002056

15. -Rauch, SA; Braun, JM; Barr, DB; Calafat, AM; Khoury, J; Montesano, AM, et al. (20 Mar 2012). "Associations of prenatal exposure to organophosphate pesticide metabolites with gestational age and birth weight.". Environ Health Perspect. 120 (7):

Γ. – ΟΙ ΕΠΙΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΩΣ ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Γ1. – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

1. -Αυτές οι παρατηρήσεις και μετά από έρευνες έφτασαν στο σημείο να χρησιμοποιούνται **αντιχολινεστερασικές ουσίες** (Taylor 2001) για θεραπεία διάφορων παθήσεων όπως το γλαύκωμα, Alzheimer's, Myasthenia gravis κ.ά. Η θεραπευτική στρατηγική στηρίζεται στις συνέπειες και τα αποτελέσματα της τοξικής χολινεργικής δράσης τους που είναι: η αυξημένη παρουσία της Ach στις συνάψεις εξ αιτίας αναστολής της διάσπασης της, που θα προκαλέσει αύξηση δραστηριότητας χολινεργικών υποδοχέων, ώστε τελικά να εξουδετερωθούν μερικώς τα κλινικά συμπτώματα της νόσου.

2. -Τα φάρμακα για την **αθηροσκλήρυνση** και όλα τα αντιοξειδωτικά παρασκευάσματα έχουν τις βάσεις τους σε παρατηρήσεις και μελέτες από επιπτώσεις οργανοφωσφορικών σε ατυχηματίες εφαρμοστές – εργαζόμενους, σε εθελοντές ή σε εκτεθημένους σε μάχες ή από τρομοκρατικές ενέργειες, επειδή οι στρατιωτικές ανάγκες στο 2^ο ΠΠ σε συνεργασία με Πανεπιστήμια πχ. της Οξφόρδης, ή με ερευνητές της IG Farben (Ferdinand Munz), της Dow κ.ά. επέβαλαν να βρεθούν αντίδοτα για τα οργανοφωσφορικά χημικά όπλα.

3. -Η **Θαλιδομίδη** βρέθηκε και χρησιμοποιήθηκε το 1946 από τη Γερμανική Grünenthal. Χρησιμοποιήθηκε ως ηρεμιστικό, βελτιωτικό της πρωϊνής κατάθλιψης, αντιφλεγμονώδες, παυσίπονο χρόνιων παθήσεων, λέπρα, πολλαπλούν μυέλωμα και άλλους καρκίνους, σαρκοείδωση, ρευματοειδή αρθρίτιδα και ανεπάρκειες ανοσοποιητικού, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, χρόνιο βήχα σε ίνωση πνευμόνων, πολυνευροπάθειες, κ.ά. Μετά από χρήση 50 χρόνων και γέννηση 10.000 παιδιών με φωκομελία (απουσία χεριών, ποδιών), η θαλιδομίδη απαγορεύτηκε. Οι ασθένειες που «θεράπευε» είναι ακριβώς αυτές που προκαλούνταν από τη μακροχρόνια έκθεση στα οργανοφωσφορικά αέρια νεύρων. Ο εφευρέτης του Sarin, χημικός Otto Ambros είχε συνεργαστεί με τη Grünenthal. Μόνο τον Αύγουστο του 2012, η εταιρεία εξέδωσε την πρώτη απολογία της. Ο Harald Stock διευθύνων σύμβουλος της Grunenthal, δήλωσε ότι η εταιρεία έχει μετανοήσει για τις συνέπειες του φαρμάκου που οδήγησαν στις γεννήσεις των παιδιών χωρίς άκρα ή με κοντά άκρων κατά τη διάρκεια του 1950 και του 1960.

Σύμφωνα με τους Franks et al. (2004) το μόριο της θαλιδομίδης είναι ένα ρακεμικό ανάλογο του γλουταμινικού οξέος με S- και R+ εναντιομερή. Το S- αναστέλλει την απελευθέρωση του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου (TNF α), που ελέγχει την απόπτωση, από τα περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα του αίματος, ενώ η R+ μορφή δρα ως ηρεμιστικό με επίδραση στους υποδοχείς ύπνου στον πρόσθιο εγκέφαλο (Franks, et al, 2004). Η αναστολή του TNFα προκαλεί απορύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και οδηγεί στο σχηματισμό όγκων. Το Cytochrome P-450 που

παράγει τους μεταβολίτες της thalidomide θα προκαλέσει τις παρατηρούμενες παρενέργειες. (#Liu, et al, 2004).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως η εμβρυοτοξικότητα της thalidomide προκαλείται με το μηχανισμό των reactive oxygen species (#Hanslem, et al, 2002). Από μελέτη στο Πανεπιστήμιο του Michigan, η Thalidomide ρυθμίζει την οξειδοαναγωγική κατάσταση και προκαλεί εξάντληση της Glutathione σε κουνέλια. Σε άλλες μελέτες στο Harvard Medical School, η thalidomide αναστέλλει την αγγειογένεση που είναι καθοριστική διαδικασία στην ανάπτυξη των κακοήθων όγκων. Συγκεκριμένα, απενεργοποιεί τη πρωτεΐνη – παράγοντα ανάπτυξης ινοβλάστης τύπου 2 (FGF-2) (#Damato, et al, 1994). Χωρίς thalidomide, αυτή η πρωτεΐνη ενώνεται με πρωτεΐνη υποδοχέα στα αγγεία και μέσα από πληθώρα αντιδράσεων τελικά προκαλεί δημιουργία αγγείων και μεγένθυση των κακοήθων όγκων.

Ο μηχανισμός πρόκλησης κακοήθων όγκων είναι η βλάβη στο DNA που οφείλεται στην ομοιότητα του μορίου της thalidomide με τις βάσεις πουρινών (adenine and guanine) που παρεμβάλεται μέσα στο DNA ή ενώνεται με τις βάσεις πουρίνης στη διπλή έλικα του DNA. Αυτή η ένωση είναι που θα προκαλέσει και την τερατογένεση.

Η ομοιότητα της thalidomide με τις βάσεις adenine και guanine, προκαλεί τη παρεμβολή της σε περιοχές πλούσιες σε G ή A του γονιδίου FGF-2. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βλάβη αυτή του DNA στα αναπτυσσόμενα αγγεία στα άκρα του εμβρύου θα προκαλέσει αναστολή της αγγειογένεσης και της ανάπτυξης τους. (#Damato, et al, 1994).

4. - Η διαλεύκανση των μηχανισμών μέσω των οποίων το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίσης επιδρά στην υπέρταση και του τρόπου με τον οποίο η υπέρταση οδηγεί σε παθολογία οργάνων όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος και οι νεφροί, οδήγησε στην ανάπτυξη φαρμάκων που προλαμβάνουν τα καρδιακά επεισόδια και τα εγκεφαλικά, μέσω της πρόληψης της **υπέρτασης**. Ειδικότερα, η χορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και των αναστολών ACE αποδείχθηκε ικανή να μειώσει την υπέρταση και να παράσχει την απαιτούμενη πρόληψη των καρδιακών και εγκεφαλικών επεισοδίων. Σήμερα, τα φάρμακα αυτά αποτελούν παγκοσμίως στην κλασσική θεραπεία.

5. -Οι παρατηρήσεις, τα εργαστηριακά ευρήματα και οι γνώση των μηχανισμών επίπτωσης των οργανοφωσφορικών στα λεμφοκύτταρα ήταν το κλειδί της επιτυχίας της **Rituximab** το 1980. Άλλαξε τα συμβατικά φάρμακα με μονοκλωνικά αντισώματα, αξιοποιώντας τις γνώσεις της μοριακής βιολογίας και της ανοσολογίας από τη δράση των οργανοφωσφορικών, αφού το μονοκλωνικό αντίσωμα αυτό στόχο έχει τη πρωτεΐνη CD 20 που αρχικά βρέθηκε στην επιφάνεια των β- λεμφοκυττάρων ώστε να καταστρέψει τα υπεράριθμα, υπερδιεγερμένα ή δυσλειτουργούντα β-λεμφοκύτταρα, επιπτώσεις που παρατηρήθηκαν και από τη μακροχρόνια έκθεση σε οργανοφωσφορικές ουσίες.

6. -Η φαρμακοχημική σχέση της δραστικής **αντιψυχωσικής Olanzapine** (2009) δηλαδή ο ανταγωνισμός της ουσίας με τους υποδοχείς dopamine και serotonin

(εξωπυραμιδικά συμπτώματα), όπως και ο ανταγωνισμός της με τους μουσκαρινικούς ακετυλχολινηρικούς υποδοχείς (ξηροστομία και δυσκοιλιότητα) και η συσχέτιση με εμφάνιση διαβήτου κατά τη θεραπεία στηρίζονται στην φαρμακοχημική εμπειρία των επιπτώσεων των οργανοφωσφορικών στους διάφορους υποδοχείς του ΚΝΣ. Τα αγγολυτικά, τα κατασταλτικά και πολλά αντιψυχωσικά φάρμακα στηρίχθηκαν πάνω σε μελέτες από τη τοξική δράση των οργανοφωσφορικών στους γλουταμετεργικούς υποδοχείς.

7. -Η εμπειρία της Eli Lilly στην ινσουλίνη και η από δεκαετίες τεκμηριωμένη αύξηση του σακχάρου αίματος μετά από έκθεση σε οργανοφωσφορικά εξ αιτίας των ενζυματικών, βιοχημικών διαταραχών και του οξειδωτικού stress στην ενεργειακή απόδοση των κυττάρων που θα προκαλέσει διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης και σακχαρώδη διαβήτη ήταν βασικοί συντελεστές στην απόφαση για την από στόματος θεραπεία του **διαβήτη** με νέα φάρμακα σε συνεργασία με τη Boehringer Ingelheim το 2011.

8. -Η ανακάλυψη της **ταδαλαφίλης** το 1998 για τη στυτική δυσλειτουργία στηρίχτηκε στη πρόκληση αγγειοδιαστολής όταν αναστέλλεται η φωσφοδιεστεράση, ενζύμου που είναι γνωστή η αναστολή του από τη παρενέργεια των οργανοφωσφορικών. Παρόμοια και ταυτόχρονη ανταγωνιστική κίνηση στη κυκλοφορία της κιτρικής σιλδεναφίλης για την από του στόματος θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Η ουσία αυτή προκαλεί αναστολή του ενζύμου cyclic guanosine monophosphate που όπως περιγράψαμε αναστέλλεται από τα οργανοφωσφορικά. Κλασική περίπτωση μεταφορά εμπειρίας δράσης οργανοφωσφορικών, τη κατάλληλη ώρα που είχε το πρόβλημα της στυτικής δυσλειτουργίας αποκορυφωθεί από τη μακροχρόνια έκθεση σε οργανοφωσφορικά.

9. -Οι διαταραχές φωσφορυλίωσης των κυττάρων και η **αναστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων καθώς και η υπερέκφραση ογκογενετικών γονιδίων** είναι από χρόνια τεκμηριωμένες ενδοκυττάρια μεταβολικές, αναπτυξιακές, ανοσο-ογκολογικές επιπτώσεις από έκθεση στα οργανοφωσφορικά. Αυτή την εμπειρία αξιοποιεί η Αμερικανο-Κορεατική συμφωνία του Μάρτη 2015 μεταξύ Eli Lilly και Hanmi. Έχουμε περιγράψει την αναστολή του ενζύμου αναστολέα της κινάσης τυροσίνης 1, και ποιές είναι οι αιματολογικές και ογκολογικές συνέπειες αυτής της αναστολής για τις ενεργειακές ανάγκες και την ανάπτυξη των β-λεμφοκυττάρων, σε όσους έχουν εκτεθεί σε οργανοφωσφορικές ουσίες. Το γονίδιο αυτό ενεργοποιεί υποδοχείς ιντερλευκινών, παραγόντων αναστολής λευχαιμίας, μειώνει το A αμυλοειδές που ευθύνεται για την αρχική υπερπλασία των β-λεμφοκυττάρων. Παράλληλα το γονίδιο αυτό ενεργοποιώντας τον υποδοχέα της gp 130(CD 130) πρωτεΐνης θα έχει επιπτώσεις στο νευροτροφικό παράγοντα CNTF και στην ογκοστατίνη M, αναστέλλοντας τις σηματοδοτήσεις για μεταστάσεις καρκίνων μαστού, εγκεφάλου και πεπτικού. Ο **νευροτροφικός παράγοντας** των νευραξόνων-CNTF, παρεμποδίζει την εκφύλιση του νευράξονα από φλεγμονές και βελτιώνει τις νευροτροφικές ανεπάρκειες σε όσους πάσχουν από νευροπάθειες, κύρια χωρίς συγκεκριμένη νευρολογική νόσο.

10. -Το **Tanezumab** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του NGF(nerve growth factor) – νευροτροφίνης που παίζει ρόλο στις νευροεκφυλιστικές και οστεοαρθρικές παθήσεις, που σαφώς αναφέρονται στις

φλεγμονώδεις, νευροεκφυλιστικές και ανοσο-ογκολογικές επιπτώσεις σε ανθρώπους που έχουν εκτεθεί σε οργανοφωσφορικά. Το Μονοκλωνικό αντίσωμα Tanezumab (RN624) βρέθηκε από τη Pfizer το 2009 για τη θεραπεία του χρόνιων νευροεκφυλιστικών παθήσεων με πόνο. Η παρασκευή του και η εμπορία του θα στηριχθεί στη διαταραχή του παράγοντα αύξησης των νεύρων (nerve growth factor), που σαφώς επηρεάζεται από την έκθεση των ανθρώπων σε οργανοφωσφορικές ουσίες.

11. - Η παρασκευή και η μελλοντική εμπορία του **μονοκλωνικού αντισώματος c-Met** ανάμεσα στην Eli Lilly και τη Κινέζικη Innovent biologics Inc. το 2015, στηρίχτηκε στις υπάρχουσες παρατηρήσεις ότι το CD 20 είναι θετικό στα άτομα με λεμφώματα που έχουν εκτεθεί σε οργανοφωσφορικά.

12. - Τέλος, το ογκογενετικό γονίδιο MYC είναι σε ερευνητικό πρόγραμμα για παραγωγή του, ως αντι MYC αντικαρκινικό φάρμακο

13. - Στις 6/7/2014 η **εταιρεία Novartis** σε εκδήλωση της στη Βασιλεία της Ελβετίας ανακοίνωσε τα τελευταία νέα της φαρμακευτικής καινοτομίας ενάντια σε σοβαρές παθήσεις-μάστιγες του πληθυσμού, από τον καρκίνο και την καρδιακή ανεπάρκεια ως τη σκλήρυνση κατά πλάκας, την εκφύλιση ωχράς κηλίδος και την ψωρίαση.

<http://www.tvima.gr/science/article/?aid=612685>

Η Novartis έχει ζητήσει από το FDA την έγκριση κυκλοφορίας του πεπτιδίου RLX030 που δρα αγωνιστικά στους υποδοχείς της ρελαξίνης 2, ορμόνης που ενισχύει την καρδιαγγειακή ανταπόκριση σε περιπτώσεις αυξημένων απαιτήσεων, χαλαρώνοντας τα αγγεία και μειώνοντας το οίδημα σε οξείες ισχαιμικές καταστάσεις. Στις 16/5/2014 το FDA απάντησε ότι χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για την αδειοδότηση κυκλοφορίας του.

<http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1786125.shtml>

14. - Σήμερα, τα παρασκευάσματα για την αύξηση ενεργητικότητας, τα **αντιοξειδωτικά, οι βιταμίνες, το υδρολυμένο κολλαγόνο τα βότανα** κ.ά. είναι σε αύξουσα κατανάλωση εξ αιτίας της αύξησης των φλεγμονωδών, εκφυλιστικών, αιματολογικών, ενδοκρινολογικών κ.ά. νοσημάτων. Τα οργανοφωσφορικά αναστέλλοντας ένζυμα πεπτικής λειτουργίας μπορεί να προκαλέσουν δυσανεξίες, αλλεργίες σε γάλα- ακόμα και στο μητρικό- με συνέπεια να ανθεί το εμπόριο ειδικών γαλάτων ή υδρολυμένων μορφών. Παρόμοια προβλήματα υπάρχουν και στη δυσανεξία στη γλουτένη.

15. – **Η σύγχρονη τάση για τα νέα φάρμακα που έχουν μηχανισμούς δράσης από τους καινοτόμους τομείς της χρήσης μονοκλωνικών αντισωμάτων ειδικού στόχου, της μοριακής βιολογίας, της γονιδιακής ιατρικής** κ.ά. είναι η επιθετική μονοπωλιακή πολυεθνική επιχειρηματική δραστηριότητα. Στη κατεύθυνση αυτή πραγματοποιούνται ανακατατάξεις, εξαγορές, ισχυροί ανταγωνισμοί, πιέσεις οργανωμένων οικονομικών, στρατιωτικών και πολιτικών παραγόντων του διεθνούς χρηματοπιστωτικού συστήματος

Γ2. – ΑΛΛΟΙ ΤΟΜΕΙΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

Υπάρχουν πολλοί **τομείς στη βιομηχανία που χρησιμοποιούν τα οργανοφωσφορικά** ή τον τρόπο δράσης τους, όπως στις βιομηχανίες παιδικών τροφών και παιδικών μορφών γάλακτος (φίλτρα αποτοξίνωσης, ελεύθερα λακτόζης, γλουτένης ή υδρολυμένα γάλατα και παρασκευάσματα), οικοδομικών υλικών, φαρμακοβιομηχανία, πολυουρεθάνη, επιβραδυντικά ανάφλεξης σε υπολογιστές και τηλεοράσεις, καλώδια, δομικά υλικά, διαλυτικά, πρόσθετα σε λιπαντικά / καύσιμα, εντομοκτόνα, αγροχημικά, πλαστικά, υφάσματα, αντιδιαβρωτικά, καθαριστικά, απορρυπαντικά, αντιπηκτικά υγρά κ.ά. Ξεχωριστά θα αναφέρουμε την χρήση ενζύμων που παράγονται από βακτηρίδια για τη biotreatment των οργανοφωσφορικών χημικών όπλων με τις μελέτες των εργαστηρίων χημικού και βιολογικού πολέμου στο Maryland ΗΠΑ.

Σοβαρή περίπτωση συνδυασμού αξιοποίησης γενετικής, φαρμακοχημείας και αγροχημείας είναι η μονοπωλιακή συγκέντρωση της παρασκευής **μεταλλαγμένων σπόρων και φυτών** που έχουν συγκεκριμένη ανάγκη τροφής και φυτοπροστασίας.

Αναφερθήκαμε σε παραδείγματα από τους τομείς χρήσης τους και πως η χημική βιομηχανία, η πετροχημεία αλλά και η βιομηχανία αγροχημικών, τροφίμων ή φαρμάκων, έβρισκε και βρίσκει τρόπους αξιοποίησης της γνώσης από τις χημικές ιδιότητες των οργανοφωσφορικών ουσιών. Οι υδρολάσες τους έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για **αποτοξίνωση** των χρησιμοποιηθέντων οργανοφωσφορικών στις ζωοτροφές και στα τρόφιμα. Βρίσκουν νέα φάρμακα από βακίλους (*Aspergillus nigra* και *Srinoad*). Ανακαλύπτουν και αξιοποιούν στη πράξη τις ορμονικές, βιοχημικές, γενετικές, μεταλλαξιγόνες, νευρολογικές, λιπόφιλες, ενδοκρινικές, αιματολογικές δράσεις τους σε τομείς όπως **φάρμακα, σπόροι και νέα φυτά, τρόφιμα, διαχείριση τοξικών αποβλήτων** κ.ά. Βακτηρίδια βιολογικής επεξεργασίας προϊόντων υδρόλυσης, οι γενετικές τροποποιήσεις των βακτηριδίων παραγωγής δραστικότερων υδρολασών των οργανοφωσφορικών είναι οι νέοι πολλά υποσχόμενοι τομείς στη χημική βιομηχανία, σε συνδυασμό με το **επιθετικό marketing** και τη προσαρμογή στις αυστηρότερες νομοθετικές τροποποιήσεις από οργανώσεις υγείας και περιβάλλοντος

Δ. - Φάρμακα Δακκοκτονίας

Το περιεχόμενο στο ψεκαστικό υγρό για τους δολωματικούς ψεκασμούς περιέχει μίγμα οργανοφωσφορικού και πυρεθρινοειδών ή και σπινοσοειδών. Συγκεκριμένα, στα 500 λίτρα νερού προστίθενται 3 λίτρα και 250cc του οργανοφωσφορικού dimethoate 40%. Στο κάθε δένδρο εφαρμόζονται 200-300 cc ψεκαστικού υγρού και ψεκάζονται περίπου 10-12 δένδρα στο 1 στρέμμα και εφαρμόζονται 3-4 δολωματικοί ψεκασμοί το χρόνο. Τα ελαιόδενδρα στη Κρήτη είναι 33.305.000, με τα 15.000.000 στο νομό Ηρακλείου. Τα πιστοποιημένα βιολογικά ελαιόδενδρα αποτελούν το 3,5% των συνολικών ελαιόδενδρων του νομού Ηρακλείου. Αν αυτό το ποσοστό ισχύει κατά προσέγγιση και στους άλλους 3 νομούς, τότε ο παγκρήτιος αριθμός ελαιόδενδρων που εφαρμόζεται δολωματικός ψεκασμός είναι 32.140.000. Έτσι, αν ψεκάζεται ένα δένδρο στα δύο ή ένα στα τρία δένδρα, για κάθε ψεκαζόμενο δένδρο, σε κάθε ψεκασμό, χρησιμοποιείται 0,36-1,1 gr δραστικού Dimethoate και για όλα τα ψεκαζόμενα ελαιόδενδρα στη Κρήτη χρησιμοποιούνται 6 – 12,5 τόνοι δραστικής ουσίας Dimethoate. Στη σαιζόν με 3 – 4 δολωματικούς ψεκασμούς θα χρησιμοποιηθούν 18 -50 τόνοι δραστικής οργανοφωσφορικής ουσίας, δηλαδή 25-71

gr ανά κάτοικο, αν οι μόνιμοι κάτοικοι του νησιού είναι 700.000). Αν το μέσο βάρος σώματος ενός κατοίκου είναι τα 50 κιλά (μέσο βάρος ενηλίκων και παιδιών), τότε σε κάθε κάτοικο σε ένα ψεκασμό, αν εκτεθεί κατά μέσο όρο μόνο στο 1/10000 της δραστικής ουσίας θα πάρει 0,120mgr- 0,480mgr/Kgr ή 0,480 -1,920 mgr/Kgr στη σαιζόν. Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία τοξικότητας του Dimethoate η αναστολή του ενζύμου χοληνεστεράση αρχίζει με τη δόση 0,26 mgr/Kgr. Η αθροιστική δράση του θα προκαλέσει όψιμα συμπτώματα και κύρια στους εφαρμοστές των δολωματικών ψεκασμών, ή σε όσους κάνουν πρόσθετους ψεκασμούς κάλυψης και χωρίς τα απαιτούμενα μέτρα προστασίας (1cc/λίτρο) κοντά σε κατοικίες. Τέτοιες επιπτώσεις είναι οι διαταραχές μνήμης, συγκέντρωσης, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, σύγχυση, πονοκέφαλος, δυσκολία ομιλίας, καθυστέρηση αντίδρασης σε ερεθίσματα, διαταραχές ύπνου με εφιάλτες, υπνηλία ή αϋπνία, ζάλη, απώλεια όρεξης και κακοδιαθεσία.

Η χρόνια έκθεση σε εφαρμοστές και σε μόνιμους κατοίκους κοντά σε ελαιόδενδρα, με επίπεδα έκθεσης πολλαπλάσια που προσεγγίζουν τα 10 mgr/Kgr, μπορεί να προκαλέσει μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας και της επιβίωσης των νεογνών, μείωση του μεγέθους των όρχεων και χρόνιες παθήσεις σε νεφρούς. Το Dimethoate είναι δυνητικό τερατογόνο σε έκθεση στα 10 mgr/Kgr στον άνθρωπο προκαλώντας υπεράριθμα δάκτυλα, οστικές δυσμορφίες, λειτουργικές διαταραχές ουροδόχου κύστης κ.ά.. Είναι επίσης πιθανό μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο από δόσεις έκθεσης των 5mgr/Kgr. Σε 24 ώρες μεταβολίζεται στον οργανισμό, σε ποσοστό 60% και απεκκρίνεται (50%) από τα ούρα και (25%) από τα κόπρανα. Σε 10 ημέρες έχει αποβληθεί όλη η εισερχόμενη ποσότητα. Η μέγιστη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο αίμα παρατηρείται 3 ώρες μετά την έκθεση.

Αν εφαρμοστεί η νομοθεσία της τήρησης της απόστασης των 500 μέτρων για εντός οικισμού περιοχές ή τα 100 μέτρα για τις εκτός οικισμού θα πρέπει να αναθεωρηθούν οι μέχρι σήμερα δολωματικοί ψεκασμοί κοντά στις κατοικίες ή σε κτίρια κοινής ωφέλειας, νοσοκομεία, παιδικούς σταθμούς κ.ά.

Για τα πυρεθρινοειδή θα αναφερθούμε σύντομα για δύο λόγους. Ο πρώτος είναι ότι πολλοί γεωπόνοι ισχυρίζονται ότι είναι ήπια φυτοφάρμακα και πιο φιλικά από τα οργανοφωσφορικά και ο δεύτερος γιατί από βιολογικούς καλλιεργητές πληροφορούμαι ότι το θεωρούν φυσιολογικό και ακίνδυνο να το χρησιμοποιούν στις βιολογικές καλλιέργειες λαχανικών ως εντομοκτόνα. Είναι όμως έτσι?

1.- Το πυρεθρινοειδές **Beta-cyfluthrin** δρα στο νευρικό σύστημα των εντόμων παρεμποδίζοντας την είσοδο ιόντων Na στους νευράξονες. Από πειράματα σε θερμόαιμα ζώα έχει τεκμηριωθεί ότι η οξεία και η μακροχρόνια έκθεση σε cyfluthrin έχει τοξικές επιπτώσεις και προκαλεί σημαντική αναστολή της όξινης και αλκαλικής φωσφατάσης με επιπτώσεις στο μεταβολισμό.

2.- Το **deltamethrine** 2, 5%, δρα στα βασικά γάγγλια του Κ.Ν.Σ. Οι άμεσες επιπτώσεις από έκθεση σε ανθρώπους προκαλεί αταξία, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, εμβοές, ρινόρροια, σιελόρροια, οίδημα, δύσπνοια, εμετό, διάρροια, περιφερειακή αγγειοδιαστολή, πτώση της πίεσης, τρόμο μυών, ινιδισμό, σπασμούς, παράλυση, κώμα και θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια. Η αλλεργική αντίδραση περιλαμβάνει αναφυλαξία, βρογχόσπασμο, ηωσινοφιλία, πυρετό, ωχρότητα, πνευμονία, υπεριδρωσία, αιφνίδιο οίδημα προσώπου, χειλέων, βλεφάρων,

βλεννογόνων και ταχυκαρδία. Εκτός της νευροτοξικότητας προκαλεί αύξηση της γλυκόζης στο μεσεγκέφαλο, υποθάλαμο και παρεγκεφαλίδα από αύξηση της Cyclic guanosine monophosphate.(6)

Εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης ορού και των ηπατικών microsomal ενζύμων. Τα συμπτώματα στους αγρότες μπορεί να ξεκινήσουν και μετά από 7-8 χρόνων τακτικής χρήσης και έκθεσης στο deltamethrin.

Ο WHO και η USEPA έχουν κατατάξει το εντομοκτόνο αυτό στα μετρίως επικίνδυνα και στους ενδοκρινείς διαταράκτες.(7)

Παρ' όλα αυτά μελέτες έχουν δείξει ότι και σε πολύ μικρές ποσότητες το deltamethrin αναστέλλει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, μειώνει τη παραγωγή των επιπέδων Src(8)(οικογένεια κινασών) και cathepsin K(9) που η μετεγγραφή τους ρυθμίζεται από τον NFATc1. Με τέτοιο μηχανισμό η deltamethrin επηρεάζει τη καρκινογένεση και το μεταβολισμό των οστών(10).

Από άλλη εργασία το deltamethrin αναστέλλει το ένζυμο G-6PD και ευθύνεται για την υψηλή θνησιμότητα ψαριών με επιπτώσεις στην οικολογική ισορροπία(11).

Η χαμηλή διαλυτότητα του deltamethrin και η υψηλή λιπόφιλη δράση του προκαλεί ταχεία συγκέντρωση του στα βράγχια ψαριών, ελάττωση των υδρολυτικών ενζύμων, μορφολογικές αλλοιώσεις σε βράγχια και ήπαρ και τοξική ελάττωση του πληθυσμού.(Hill, 1989).Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει τη τοξική επίπτωση στα ψάρια (L'Hotellier and Vincent, 1986; Viran et al., 2002. Yildirim et al, 2006. El - Sayed and Saad, 2008). (12).

3.- Το **cypermethrin** προκαλεί βιοχημικές αλλαγές στα ποντίκια όπως αύξηση aminotransferase: (SGPT) και (SGOT), αύξηση της dehydrogenase (LDH) και ελάττωση των phosphatases (ALP). Προκαλεί επίσης αύξηση των ολικών λιπιδίων, της χοληστερόλης, των φωσφολιπιδίων, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των πρωτεϊνών(13). Παθολογοανατομικά, παρατηρούνται κυτταρικές και λοβιακές ανωμαλίες όπως διάταση μεσολόβιων φλεβών, κυτταροπλασματικά κενοτόπια, πολυπύρινα κύτταρα, πολυμορφισμοί πυρήνων, κενοτόπια σε πυρήνες, βλάβες ηπατοκυτταρικής μεμβράνης, διαιρέσεις πυρήνων, έκκεντροι πυρήνες, πύκνωση, νέκρωση και ρήξεις πυρήνων.

Η μακροχρόνια έκθεση σε cypermethrin προκαλεί αύξηση της νευροεκφύλισης του ντοπαμινεργικού ραβδωτού σώματος (14) και βλάβη στα νευρικά κύτταρα(15), έχει τοξική επίδραση στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών ποντικών όπως ελάττωση ποσότητας σπέρματος, ελάττωση μεγέθους προστάτη, ατροφία σπερματικών σωληναρίων, ανωμαλίες σπερμοβλαστών, κυτταρικές ενώσεις, νέκρωση σπερματοκυττάρων και κυττάρων Sertolli, μείωση υποδοχέων ανδρογόνων και τεστοστερόνης(16).

Προκαλεί επίσης χρωμοσωματικές ανωμαλίες και αλλαγές σε αδελφές χρωματίδες(17), όπως έχει βρεθεί σε πειράματα με μυελό οστών ποντικών(18). Το cypermethrin παραμένει στον ατμοσφαιρικό αέρα και στις επιφάνειες ψεκασμούς για 3 μήνες μετά την χρήση του.(19)

4.- Το **lambda cyhalothrin**, μετά από πειράματα σε ψυχρόαιμα ζώα (Anandan et al. 1998 και Kucera et al.2006) βρέθηκε ότι προκαλεί μεταβολικές και μορφολογικές ηπατικές ανωμαλίες. Προκαλεί ηπατική νέκρωση με κύριο παράγοντα την υπεροξειδωση των ενδογενών λιπιδίων (Padma et al. 2006) εξ αιτίας ελάττωσης των αντιοξειδωτικών που δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες. Συγκεκριμένα μειώνει τη σύνθεση της glutathione και προκαλεί αποδόμηση της υπάρχουσας. Η glutathione είναι ηπατικό ένζυμο που προστατεύει τη ηπατοκυτταρική μεμβράνη από την οξειδωτική βλάβη της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και ο περιορισμός της ελαττώνει τη δράση των εξαρτώμενων από αυτή αντιοξειδωτικών ενζύμων glutathione peroxidase και glutathione-S- transferase καθώς και των αντι-υπεροξειδωτικών ενζύμων catalase και superoxide dismutase.(22,23). Η ελάττωση των αντιοξειδωτικών και η ενίσχυση της υπεροξειδωσης προκαλούν βλάβες στα λιπίδια, στο DNA και στις πρωτεΐνες(Haidara et al.2006).

Πρόσφατα πειράματα σε ηπατικά κύτταρα ποντικών (θερμόαιμα) επιβεβαίωσαν την ηπατοτοξική βλάβη της lamda-cyhalothrin που εκτός της ελάττωσης της glutathione, που ήταν δείκτης του οξειδωτικού stress, παρατηρήθηκε και αύξηση των ενζύμων LDH, SGOT και SGPT και δραστική ελάττωση του προστατευτικού ρόλου του κυτοχρώματος P 450 είτε με ενίσχυση του με rheobarbital ή με αναστολή του με SKF525A(24). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η πιο πρόσφατη μελέτη (2014) των επίσημων φορέων τοξικολογικής έρευνας, αγροτικής παραγωγής και περιβαλλοντικής υγείας της Αιγύπτου (25).

5.- Τα παράγωγα spinosoids,

Το εντομοκτόνο κυκλοφορεί με άδεια 120 ημερών(28), δεσμεύει τους νικοτινικούς ακετυλχολινικούς υποδοχείς (nAChRs) προκαλώντας διαταραχή της νευροδιαβίβασης της ακετυλχολίνης(29). Δευτερογενώς, έχει επιπτώσεις ως συναγωνιστής των G- Amino-Butyric Acid (GABA) υποδοχέων, με τελικό αποτέλεσμα την υπερδιέγερση του νευρικού συστήματος των εντόμων και το θάνατο τους.(30, 31)

Κινέζοι μηχανικοί βακτηριδίων κάνουν εξωκυτάρια οξειδοαναγωγή στον ακτινομύκητα για να βγάλει πιο γρήγορα (στο 1/5 του φυσιολογικού χρόνου) και περισσότερο (το 3πλάσιο) Spinosad, αντί της φυσικής ζύμωσης με ενδοκυττάρια διαδικασίες(32,33).

Από πολύμηνες μελέτες σε ποντίκια βρέθηκε ότι η συστηματική έκθεση σε spinosad προκαλεί πρωτοπαθή ανάπτυξη ενδοκυττάρων καινοτοπιών στα επιθηλιακά κύτταρα και ιστιοκύτταρα διαφόρων οργάνων. Οι καινοτοπιώδεις ιστολογικές μεταβολές προέκυψαν από τη συσώρευση πολωμένων λιπιδίων. Επιπλέον βρέθηκαν βλάβες όπως υπερτροφία βλεννογόνου του στομάχου, μυοπάθεια σκελετικών μυών, νέκρωση μυελού οστών, αναιμία και διόγκωση σπληνός. Σε αυτή τη μελέτη προσδιορίστηκαν οι δόσεις χωρίς επιπτώσεις και οι δόσεις για μακροχρόνια τοξικότητα(34)

Η χρήση μιγμάτων οργανοφωσφορικών, πολυαλογονομένων υδρογονανθράκων, πυρεθρινοειδών και χημικών όπλων, έχει πάντα μια λογική: τη πλήρη εξόντωση των στοχευόμενων οργανισμών και δηλώνει την αδυναμία της κάθε χημικής ουσίας ή της ομάδας που ανήκει να φέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Οι επιπτώσεις στην υγεία

είναι δυσμενέστερες, διαχέονται οι ευθύνες και δυσχεραίνονται οι έρευνες για τα αποτελέσματα χρήσης, την ανθεκτικότητα των οργανισμών στόχων και την επίδραση τους στην ωφέλιμη πανίδα και χλωρίδα.

Στόχος επίσης είναι να εξαντληθούν τα αποθέματα των παραχθέντων παλαιών χημικών και να δοκιμαστούν τα νέα χημικά και οι νέες τεχνολογίες (GIS/GPS, τηλεπισκόπηση κ.ά) (36). Παρά τις φιλότιμες προσπάθειες των περιφερειακών κέντρων του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης δεν γίνεται ενημέρωση για τις επιπτώσεις των χρησιμοποιούμενων εντομοκτόνων. Δεν γίνονται μελέτες για τις επιπτώσεις στους στόχους, στον άνθρωπο, σε άλλους οργανισμούς και στο περιβάλλον πριν κάθε χρήση. Δεν συμμετέχουν σε μόνιμες επιτροπές σε επίπεδο περιφέρειας εμπειρογνώμονες υγείας και περιβάλλοντος στην αξιολόγηση και στο προγραμματισμό των επεμβάσεων με εντομοκτόνα. Δεν αναπτύσσεται ερευνητική δραστηριότητα και εναλλακτικές μορφές επεμβάσεων.

Συμπεράσματα για τα φάρμακα Δακκοκτονίας

Η συστηματική βιοπαρακολούθηση και η ανασκόπηση μελετών προσδιορίζουν και τεκμηριώνουν τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε οργανοφωσφορικά και πυρεθροειδή εντομοκτόνα και των προβλημάτων υγείας στους ανθρώπους και στα ζώα(48).

Τα οργανοφωσφορικά και τα πυρεθροειδή, ξεχωριστά ή σε μίγματα, αιτιολογούνται για νευροεκφυλιστικές παθήσεις, βλάβες στο αναπαραγωγικό σύστημα (ποιότητα του σπέρματος και διαταραχές των αναπαραγωγικών ορμονών) και στο DNA, με δυσμενείς επιπτώσεις στις γεννήσεις, αφού περνούν μέσα από την εμβρυϊκή κυκλοφορία και το θηλασμό στα παιδιά.

Το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζεται από τα οργανοφωσφορικά και τα εντομοκτόνα που συμβάλλουν στην ενζυματικά εξαρτώμενη εκδήλωση αυτοάνοσων παθήσεων. Με αναστολές ενζύμων επηρεάζουν τη καρκινογένεση και το μεταβολισμό των οστών.

Τα οργανοφωσφορικά και πυρεθροειδή έχουν ηπατοτοξική δράση από αναστολή ενζύμων αντιοξειδωτικής προστασίας, ενίσχυση της υπεροξειδωσης ενδογενών λιπιδίων και βλάβες στα λιπίδια, στο DNA και στις πρωτεΐνες, και προκαλούν μορφολογικές και λειτουργικές βλάβες στο ηπατικό κύτταρο, με εξάντληση της γλουταθειόνης και από οξειδωτικό stress. Μετά από μελέτες, είναι βέβαιο ότι εκτός της υπεραλείωσης, ένας σοβαρός λόγος μείωσης του ιχθυοπληθυσμού, της διαταραχής της βιοποικιλότητας, της μείωσης του μεγέθους και του χρόνου ζωής των βενθοπελαγικών και πελαγικών ψαριών, είναι και ο τοξικές επιπτώσεις της μακροχρόνιας έκθεσης τους σε φυτοφάρμακα και εντομοκτόνα.

Είναι αναγκαία η υποχρεωτική συνταγογράφηση γεωργικών φαρμάκων, από χρήστες με πιστοποιητικό επαρκούς γνώσης των θεμάτων ορθολογικής χρήσης. Κρίνεται επιτακτική η βελτίωση του νομικού πλαισίου και η θέσπιση εθνικού σχεδίου δράσης, που να εναρμονίζεται με τις οδηγίες Ευρωπαϊκών οργάνων και με τη συμμετοχή στις αποφάσεις εμπειρογνώμονων φορέων υγείας και περιβάλλοντος.

E.- Η χημική ουσία **Methoprene** κυκλοφορεί σε πολλά παρασκευάσματα, μιμείται το ρυθμιστή ανάπτυξης των εντόμων, την αυξητική ορμόνη και το retinoic acid (μεταβολίτη της ρετινόλης ή βιταμίνης A). Η νεανική αυτή ορμόνη πρέπει να απουσιάζει για να μετατραπεί η χρυσαλίδα σε ενήλικο έντομο.

Αν εκτεθεί έγκυος γυναίκα στο Methoprene, άσχετα αν είναι υπο- ή υπερ-θυρεοειδική, το παιδί κινδυνεύει από διαταραχές του θυρεοειδούς. Θυρεοειδικά αυτοαντισώματα της μάνας επηρεάζουν διαπλακουντιακά την ανάπτυξη του εμβρύου. Η αύξηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς επηρεάζει και τα επίπεδα των κορτικοστεροειδών, που με τη σειρά τους επηρεάζουν ανοσοποιητικές λειτουργίες και προκαλούν φλεγμονές, που με τη σειρά τους προκαλούν έκκριση ιντερλευκίνης, που καταστέλλει κεντρικές σοβαρές νευρικές λειτουργίες.

Σύμφωνα με άλλη μελέτη (2014) το methoprene αναστέλλει τη μετεγγραφή του γονιδίου lactase 2, ενζύμου υπεύθυνου για την αύξηση συγκέντρωσης μελανίνης που θα προκαλέσει την αύξηση συγκέντρωσης πρωτεϊνών, χιτίνης και διφαινολικών ενώσεων απαραίτητων στοιχείων για τη προστατευτική σκλήρυνση της εξωτερικής στιβάδας του κελύφους. Αποτέλεσμα της δράσης του methoprene είναι η αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της lac 2. (45).

Με μελέτες έχει βρεθεί ότι το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζεται από το methoprene. Οι επιδράσεις αφορούν τα β- και τ- κύτταρα υπεύθυνα για τη φαγοκυττάρωση και την ενεργοποίηση Cytocine και έτσι καταστέλλεται η αντοχή στα μικρόβια, στους μύκητες και εκδηλώνονται αυτοάνοσα νοσήματα..(43)

Από διασταύρωση πρόσφατων ανοσο-ιστοχημικών μελετών για τα αίτια εξαρτώμενης από αύξηση των T-cells και μακροφάγων κυττάρων αυτοάνοσου απομυελινωτικής φλεγμονώδους νευρίτιδας και μυελοπάθειας σε αρουραίους και σκύλους(46) επιβεβαιώνουν ότι η χρήση methoprene, σε ανθρώπους και ζώα μπορεί να προκαλέσει, ως αναστολέας ενζύμων, την ενζυματικά εξαρτώμενη αυτοάνοση εκδήλωση απομυελινωτικών παθήσεων όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, αυτοάνοσες νευρίτιδες, μυελοπάθειες κ.ά

Η αύξηση ινοδογόνου, fibrin, ή αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων, η αύξηση CRP, πρωτεϊνών στο ENY, η αύξηση προσταγλανδινών και κιτοκινών, η αύξηση από ενζυματική δραστηριότητα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και οι ιστικές βλάβες σε απομυελινωτικές παθήσεις και αιτιολογούνται από αναστολές ενζύμων όπως το methoprene κ.ά., αλλά δείχνουν και το δρόμο για τη παραπέρα έρευνα, τη πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΣΤ.- Νηματοδοκτόνα

Κλασσικά παραδείγματα τοξικών χημικών είναι οι αλογονομένες χημικές ενώσεις, που έχουν δημιουργήσει σοβαρά τοξικά προβλήματα στους χρήστες τους και μόνιμα προβλήματα οικολογικής καταστροφής και επιδείνωσης της κλιματικής αλλαγής, αφού τα τελικά προϊόντα της διάσπασης τους είναι διοξείδιο, μονοξείδιο του άνθρακα και οξείδια αλογόνων στην ατμόσφαιρα. Η ενώση οργανικών ενώσεων με αλογόνα – κύρια το χλώριο έχει δώσει τις οργανοχλωρίνες με κλασσικά τοξικά παραδείγματα τα εντομοκτόνα DDT, CHLORDANE, Lindane, Aldrin, Heptachlor, Pentachloro fenol, Compechlor, το οξειδωτικό ανασταλτικό της φωτοσύνθεσης στα φυτά Paraquat (Grammoxon) κ.ά. Οι αλογονομένοι υδρογονάνθρακες παρασκευάζονται από τη κλασματική διάσπαση του πετρελαίου με προσθήκη

αλογόνων σε υψηλές θερμοκρασίες. Παραδείγματα αλογονομένων υδρογονανθράκων ο τετραχλωράνθρακας το 1,2-DIBROMOETHANE, το 1,2-DICHLOROETHANE, το Βρωμιούχο Αιθυλένιο (Ethylene Bromide) και τα χημικά αέρια μουστάρδας. Τα υποκαπνιστικά νηματοδοκτόνα είναι στη πλειοψηφία τους αλογονομένοι υδρογονάνθρακες : διβρωμοχλωροπροπάνιο – Fumazon - Nemagon, το sodium methyl dithiocarbamate ή Metham Sodium-Vapam, η χλωροπικρίνη(χημικό όπλο), το διχλωροπροπένιο –Telone(1,2-dichloropropane + Chloropicrin)-Shell D-DSoil Fumigant(1,3-dichloropropene, 1,2-dichloropropane, 3,3-dichloropropene, 2,3-dichloropropene), Di trapex(1,3-DICHLOROPROPENE, 1,2-DICHLOROPROPANE, Methyl isothiocyanate ή Dazomet, το 1,3 διχλωροπροπένιο, η επιχλωροχυδρίνη, το βρωμιούχο μεθύλιο, όλα τοξικά, απαγορευμένα, με σοβαρά προβλήματα στους χρήστες όπως προβλήματα αναπαραγωγής, αυτοάνοσα δερματολογικά, αιματολογικά και ογκολογικά προβλήματα με σοβαρές επιπτώσεις στους άλλους ζωϊκούς οργανισμούς, στο οικοσύστημα κι στη κλιματική αλλαγή. Τα ενδιάμεσα προϊόντα διάσπασης τους είναι πολύ τοξικά επίσης και η μακροχρόνια χρήση μερικών από αυτά έχει προκαλέσει εξάρτηση στους καλλιεργητές και αντοχή στους νηματώδεις. Το να παρασκευάζεται το νηματοδοκτόνο στην Ελλάδα, να πωλούνται τα 20 λίτρα στη Κύπρο 250 Ευρώ, στην Ελλάδα 350-380 ευρώ και στην Βουλγαρία 50 ευρώ δείχνει στη πραγματικότητα πόσο λογαριάζουν την εθνική γεωργική παραγωγή.

Z- Άλλα τοξικά φυτοφάρμακα

Τα καρβαμιδικά εντομοκτόνα (methomyl, carbaryl), την ζιζανιοκτόνο ουσία glyphosate μια φωσφορική γλυκίνη που αναστέλλει στα φυτά τη σύνθεση των αμινοξέων tyrosine, tryptophan, και phenylalanine κ.ά. που σύμφωνα με πρόσφατα άρθρα η μακροχρόνια έκθεση ευθύνεται στη αύξηση γενετικών δυσπλασιών, ελλειμμάτων, καρκίνου κ.ά. με παράλληλη αύξηση της αντοχής των στοχευόμενων εχθρών.

H.- Τελικά Συμπεράσματα

Όλα τα φάρμακα - αναστολείς ενζύμων έχουν μελετηθεί στο σχεδιασμό, στη παρασκευή και στην εμπορία μετά από αξιοποίηση των επιπτώσεων των οργανοφωσφορικών και άλλων ουσιών στις αναστολές δεκάδων ενζύμων.

Υπάρχουν ακόμα τομείς για νέες χημικές ουσίες- φάρμακα για χρόνιες εκφυλιστικές, φλεγμονώδεις και ανοσο-ογκολογικές παθήσεις με βάση τη μοριακή βιολογία, τη μιτοχονδριακή ιατρική και τη γενετική, τομείς που δεν μπορεί να τους χειρίζονται οι εταιρείες που με τα παραγόμενα προϊόντα τους μεταπολεμικά προκάλεσαν αύξηση αυτών των παθήσεων, κέρδη και δυσεπίλυτα ιατρικά, κοινωνικά, πολιτικά, οικονομικά και νομικά προβλήματα.

Υπάρχει μεγάλο ηθικό, πολιτικό, οικονομικό και κοινωνικό πρόβλημα από τη διαπίστωση ότι πολυεθνικές εταιρείες παρασκευάζουν ακόμα τοξικά οργανοφωσφορικά γνωρίζοντας τις συνέπειες της έκθεσης σε ανθρώπους και σε ζώα ενώ ταυτόχρονα παρασκευάζουν και εμπορεύονται τα σύγχρονα αντιδότεα - παρασκευάσματα για τις συνέπειες της μακροχρόνιας έκθεσης στα πρώτα.

Πρόβλημα μεγάλο είναι και η ανεπαρκής σήμανση στις ετικέτες και η ελλιπής ενημέρωση των πραγματικών επιπτώσεων από την έκθεση στις τοξικές ουσίες.

Η συμμετοχή εμπειρογνομόνων υγείας και περιβάλλοντος είναι επιτακτική ανάγκη από τη φάση σχεδιασμού κάθε χημικού προϊόντος. Οι εταιρείες εισαγωγής και εμπορίας χημικών να υπόκεινται σε αυστηρή πιστοποίηση γνώσεων και υπευθυνότητας σε θέματα προστασίας της υγείας των πολιτών και του περιβάλλοντος.

Όπου υπάρχουν εναλλακτικές μορφές τα χημικά πρέπει να αποφεύγονται ή και να καταργούνται οικειοθελώς και να τηρούνται αυστηρά οι προδιαγραφές και η ισχύουσα εθνική και διεθνής νομοθεσία και όχι το πολυεθνικό επιθετικό επιχειρησιακό Marketing.