

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. Η επίδραση του αποκλεισμού των 5-HT₂ υποδοχέων στην επαγόμενη από το κάδμιο οξεία ηπατοτοξικότητα

Κ.Ν Τζιρογιάννης¹, Μ.Δ Δαιμονάκου², Γ. Παπαδήμας¹, Σ. Σκαλτσάς³, Γ. Μαντά¹, Κ. Κουρεντζή¹, Κ.Ν Αλεξανδροπούλου¹, Ρ. Χερέτη¹, Μ. Μυκωνιάτης¹, Γ. Πανουτσόπουλος¹

¹Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

²Εργαστήριο Παθολογοανατομίας, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο

³Γενικό Νοσοκομείο Πατησίων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε ο προστατευτικός ρόλος του αποκλεισμού των 5HT-2 υποδοχέων στην επαγόμενη από κάδμιο οξεία ηπατοτοξικότητα. Σε αρσενικούς επίμυες Wistar χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκή ένεση καδμίου σε δόση 3.5 mg/kg. Σε υποομάδες ποντικών χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός (ομάδα 1), κετανσερίνη (δόση 3 mg/kg, ομάδα II) και ριτανσερίνη (δόση 3 mg/kg, ομάδα III) 2 πριν και 4 ώρες μετά την χορήγηση καδμίου και τα ζώα θανατώθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία. Ηπατικές τομές HE εξετάστηκαν για νέκρωση, απόπτωση, ηπατική πελίωση, και φλεγμονώδη διήθηση. Η απόπτωση αξιολογήθηκε επίσης και με χρήση του Tunnel assay. Η ταυτοποίηση των μη παρεγχυματικών ηπατικών κυττάρων και των κυττάρων Kupffer έγινε ανοσοιστοχημικά. Η ηπατική νέκρωση, η απόπτωση παρεγχυματικών και μη παρεγχυματικών ηπατικών κυττάρων και η μικροσκοπική και μακροσκοπική πελίωση μειώθηκαν σημαντικά ή ελαχιστοποιήθηκαν στις ομάδες πειραματόζων στις οποίες χορηγήθηκε κετανσερίνη ή ριτανσερίνη. Η παρατηρούμενη προστατευτική δράση ήταν σχεδόν ταυτόσημη στις ομάδες που έλαβαν κετανσερίνη ή ριτανσερίνη. Ο αποκλεισμός των 5-HT₂ υποδοχέων ασκεί προστατευτική δράση στην επαγόμενη από κάδμιο οξεία ηπατοτοξικότητα.

Λέξεις Ευρητηρίου

Κάδμιο, απόπτωση, ηπατοκύτταρα, ηπατοτοξικότητα, αποκλεισμός 5-HT₂ υποδοχέων, νέκρωση, μη παρεγχυματικά ηπατικά κύτταρα, πελίωση, κετανσερίνη, ριτανσερίνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάδμιο αποτελεί ένα πανταχού παρόν, μη απαραίτητο στοιχείο το οποίο είναι ιδιαίτερα τοξικό για την πλειοψηφία των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού [1,2]. Το κάδμιο έχει επισύρει την επιστημονική προσοχή λόγω κυρίως της υψηλής τοξικότητας του και των αυξανόμενων συγκεντρώσεων του στη βιόσφαιρα. Το μέταλλο χρησιμοποιείται ευρέως στην βιομηχανία αλλά είναι επίσης παρόν στον καπνό των τσιγάρων και στις τροφές [1,2]. Οι κίνδυνοι από την έκθεση των ανθρωπίνων πληθυσμών στο κάδμιο όπως και οι κλινικές εκδηλώσεις από την οξεία και χρόνια έκθεση έχουν καλά περιγραφεί [1].

Σε πειραματόζωα η οξεία έκθεση στο κάδμιο

οδηγεί σε άθροιση του μετάλλου στο ήπαρ και σε οξεία ηπατοτοξικότητα. Το κάδμιο προκαλεί επίσης δοσοεξαρτώμενη απόπτωση στο ήπαρ ποντικών και αρουραίων όπως επίσης και σε ποικιλία άλλων ιστών. Η ηπατική νέκρωση, η διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα, η ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer και η μικροσκοπική και μακροσκοπική ηπατική πελίωση αποτελούν επίσης ιστολογικά χαρακτηριστικά της οξείας ηπατοτοξικότητας από το κάδμιο [2].

Η σεροτονίνη αποτελεί ένα πανάρχαιο εξελικτικά μόριο που εμπλέκεται σε τεράστια ποικιλία φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών οδών που ξεπερνούν κατά πολύ τις δράσεις των λοιπών νευροδιαβιβαστών [3]. Οι δράσεις της σεροτονίνης

διαμεσολαμβάνονται από τουλάχιστον επτά διακριτούς τύπους υποδοχέων [3].

Οι 5-HT₂ υποδοχείς δρουν μέσω αύξησης των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων ασβεστίου μέσω της υδρόλυσης της φωσφατιδυλοinositol (PI) [4]. Ο παραπάνω τύπος υποδοχέων ενέχεται στον πολλαπλασιασμό και κυτταρικό θάνατο των κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα [4] όπως και σε περιφερικούς ιστούς και ποικίλες δράσεις του όπως η απόπτωση, νευροτοξικότητα και κυτταρική επιβίωση αντιστρέφονται με την χορήγηση ειδικών αναστολέων του [4].

Η κετανσερίνη αποτελεί ανταγωνιστή των 5-HT₂ υποδοχέων με σχετικώς ασθενέστερη α1 αδρενεργική και H1 ισταμινική ανταγωνιστική δράση που έχει εισαχθεί στην θεραπευτική σαν αντιυπερτασικός παράγοντας όπως επίσης και για την αντιμετώπιση αγγειοσυσπαστικών διαταραχών. Η κετανσερίνη αντιστρέφει πολλές από τις φυσιολογικές δράσεις που διαμεσολαμβάνονται από τον 5-HT₂ υποδοχέα και επιπρόσθετα των επιδράσεων της στο κυκλοφορικό σύστημα αναστέλλει επίσης την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και βελτιώνει την αιμορολογία [5]. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η επίδραση του ανταγωνιστικού αποκλεισμού των 5-HT₂ υποδοχέων με την χορήγηση κετανσερίνης ή ριτανσερίνης στην οξεία ηπατοτοξικότητα από κάδμιο σε αρσενικούς επίμους Wistar.

Υλικά και Μέθοδοι

Ζωικό Πειραματικό Μοντέλο

Χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί επίμους Wistar, βάρους 160-180 gr και ηλικίας μέχρι 5 μηνών, από το Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur. Όλοι οι χειρισμοί των πειραματόζων έγιναν προσεκτικά και σε συμφωνία με τις οδηγίες του National Institutes of Health USA για την φροντίδα των εργαστηριακών ζώων. Το κάδμιο σε δόση 3.5 mg/kg, ο φυσιολογικός ορός, η κετανσερίνη και ριτανσερίνη (σε δόση 3 mg/kg) χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκώς υπό ελαφρά αναισθησία με αιθέρα. Τα πειραματόζα χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες: ομάδα I, χορήγηση καδμίου και χορήγηση φυσιολογικού ορού 2 πριν και 4 ώρες μετά την αρχική χορήγηση του μετάλλου; Ομάδα II, χορήγηση καδμίου και διπλή χορήγηση κετανσερίνης 2 ώρες πριν και 4 ώρες μετά την αρχική χορήγηση του μετάλλου; και ομάδα III, χορήγηση καδμίου και χορήγηση ριτανσερίνης όπως στην ομάδα II. Τα ζώα όλων των ομάδων θανατώθηκαν στις 6, 12, 24, 48 και 60 ώρες μετά

την αρχική χορήγηση καδμίου. Ομάδα 6 πειραματόζων που θανατώθηκε στις 0 ώρες αποτελούσε την ομάδα ελέγχου.

Παθολοανατομική Μελέτη

Ηπατικές τομές μονιμοποιήθηκαν σε 4% φορμαλδεύδη (buffered) για 24 ώρες. Τομές πάχους 5 μm χρώστηκαν με αιμοτοξιλίνη/ηωσίνη και εξετάστηκαν για νέκρωση, απόπτωση, πελίωση, και διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα. Η ηπατική νέκρωση αξιολογήθηκε με ημιποσοτικό τρόπο σε κλίμακα 5 βαθμών (0-4): 0, απουσία νέκρωσης; 1, νέκρωση 1-5% των ηπατικών κυττάρων; 2, νέκρωση 6-25% των ηπατικών κυττάρων; 3, νέκρωση 26-50% των ηπατικών κυττάρων; 4, νέκρωση > 50% των ηπατικών κυττάρων. Η μικροσκοπική και μακροσκοπική πελίωση αξιολογήθηκε επίσης με ημιποσοτικό τρόπο σε κλίμακα 4 βαθμών: 0, απουσία πελίωσης; 1, πελίωση σε μία ζώνη του ηπατικού λοβίου (περίπου 33%); 2, πελίωση σε δύο ζώνες του ηπατικού λοβίου (περίπου 67%); 3, πελίωση στο σύνολο του ηπατικού λοβίου (περίπου 100%). Η απόπτωση εκτιμήθηκε (α) σε τομές αιματοξυλίνης/ηωσίνης για τον συνολικό αποπτωτικό δείκτη και (β) με χρήση του Tunnel assay (terminal deoxynucleotid transferase dUTP nick-end labeling; YLEM, Rome) για τον συνολικό αποπτωτικό δείκτη και τον αποπτωτικό δείκτη για τα ηπατοκύτταρα και τα μη παρεγχυματικά ηπατικά κύτταρα. Οι υποπληθυσμοί των ηπατικών κυττάρων ταυτοποιήθηκαν με βάση την εντόπιση τους στα ηπατικά λόβια και την ανοσοιστοχημική ανίχνευση της βιμεντίνης. Οι αποπτωτικοί δείκτες εκφράστηκαν ως ποσοστό θετικών πυρήνων ανά 1000 κύτταρα.

Η ανοσοιστοχημική μελέτη διεξήχθη με το APC Detection Kit (NeoMarkers; Fremont, CA, USA) για τα μη παρεγχυματικά ηπατικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα για βιμεντίνη 1:50, NeoMarkers) και για τα κύτταρα Kupffer (μονοκλωνικό αντίσωμα για CD 68, 1:50 NeoMarkers). Τα θετικά κύτταρα μετρήθηκαν σε 10 οπτικά πεδία υψηλής ανάλυσης και εκφράστηκαν ως ποσοστό θετικών κυττάρων ανά 1000 ηπατικά κύτταρα.

Στατιστική Ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι +/- τυπική απόκλιση. Όλες οι παρατηρήσεις βασίστηκαν σε δεδομένα από τουλάχιστον 6 ζώα. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με ANOVA και unpaired Student's t-test.

Αποτελέσματα

Η χορήγηση καδμίου προκάλεσε ζωνική ηπατική νέκρωση εντοπιζόμενη στην ζώνη 2 του ηπατικού λοβίου που κορυφώθηκε στις 12 και 48 ώρες μετά την χορήγηση του μετάλλου (Εικ. 1). Η χορήγηση καδμίου προκάλεσε επίσης αυξήσεις των τρανσαμινασών AST και ALT στις 12 ώρες μετά την χορήγηση του (δεδομένα που δεν παρουσιάζονται). Ο αποκλεισμός των 5-HT2 υποδοχέων με την χορήγηση κετανσερίνης ή ριτανσερίνης μείωσε σε σημαντικό βαθμό την ηπατική νέκρωση σε όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων II και III (Εικ 1). Η απόπτωση ακολούθησε επίσης την ζωνική κατανομή της νέκρωσης σε όλες τις ομάδες πειραματόζων. Ο συνολικός αποπτωτικός δείκτης (τομές αιματοξυλίνης/ηωσίνης και Tunnel assay) μεγιστοποιήθηκε στις 12 και 48 ώρες μετά την χορήγηση καδμίου στην ομάδα I πειραματόζων ενώ ήταν σημαντικά μειωμένος για όλα τα χρονικά σημεία στις ομάδες II και III πειραματόζων χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (Εικ 2).

Η απόπτωση των ηπατοκυττάρων (Tunnel assay) ήταν μέγιστη στις 12 ώρες μετά τη χορήγηση καδμίου με ένα δεύτερο μικρότερο μέγιστο στις 48 ώρες στην ομάδα I των πειραματόζων (Εικ 3). Η απόπτωση των ηπατοκυττάρων εμφάνισε διαφορετική χρονική εξέλιξη στις ομάδες II και III των πειραματόζων στις οποίες κορυφώθηκε στις 24 ώρες (Εικ 3). Για όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν με την εξαίρεση των 24 ωρών ο αποπτωτικός δείκτης για τα ηπατοκύτταρα ήταν σημαντικά μειωμένος στις ομάδες πειραματόζων που χορηγήθηκε κετανσερίνη ή ριτανσερίνη (Εικ 3). Η απόπτωση των μη παρεγχυματικών ηπατικών κυττάρων (Tunnel assay) στην ομάδα I των πειραματόζων αυξήθηκε σταδιακά μεταξύ των 12 και 48 ωρών όπου και ήταν μέγιστη (Εικ 4). Ο αποπτωτικός δείκτης για τα μη παρεγχυματικά κύτταρα ήταν εξαιρετικά χαμηλός για όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν στις ομάδες II και III πειραματόζων χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (Εικ 4).

Η διήθηση του ήπατος με ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και η ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer ήταν σχεδόν μηδενική και κοντά στην ομάδα ελέγχου για όλες τις ομάδες πειραματόζων σε όλα τα χρονικά σημεία που μελετήθηκαν (δεδομένα που δεν παρουσιάζονται).

Η μικροσκοπική πελίωση ανιχνεύθηκε για πρώτη

φορά στις 24 ώρες στην ομάδα I των πειραματόζων και κορυφώθηκε στις 48 ώρες μετά την χορήγηση καδμίου (Εικ 5). Η έκταση της πελίωσης αυξήθηκε σταδιακά μεταξύ των 12 και 48 ωρών και για όλα τα χρονικά σημεία που μελετήθηκαν συσχετίστηκε με την απόπτωση των μη παρεγχυματικών κυττάρων στην ομάδα I των πειραματόζων. Η ηπατική πελίωση ανεστράφη πλήρως με τον αποκλεισμό των 5-HT2 υποδοχέων στις ομάδες II και III των πειραματόζων (Εικ 5).

Η μικροσκοπική πελίωση ήταν εμφανής στις 6 ώρες μετά την χορήγηση καδμίου στην ομάδα I των πειραματόζων, αυξήθηκε σταδιακά μεταξύ 6 και 24 ωρών όπου και κορυφώθηκε ενώ μειώθηκε σταδιακά αργότερα (Εικ 6.). Η έκταση της βλάβης μειώθηκε σημαντικά με τον αποκλεισμό των 5-HT2 υποδοχέων (με την χορήγηση κετανσερίνης ή ριτανσερίνης) και εμφάνισε σχεδόν παρόμοια χρονικά πρότυπα μεταξύ των ομάδων II και III (Εικ 6).

Συζήτηση

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σαφές ότι ο αποκλεισμός των 5-HT2 υποδοχέων με την χορήγηση κετανσερίνης ή ριτανσερίνης εμφανίζει προστατευτική δράση έναντι της οξείας ηπατοτοξικότητας από το κάδμιο. Η ηπατική νέκρωση, η μικροσκοπική και μακροσκοπική πελίωση και η απόπτωση των ηπατικών και μη παρεγχυματικών κυττάρων μειώθηκε σημαντικά με την χορήγηση κετανσερίνης ή ριτανσερίνης χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο παραγόντων.

Η παρατηρούμενη προστατευτική δράση θα πρέπει να αποδοθεί στον αποκλεισμό των 5-HT2 υποδοχέων εφόσον ήταν σχεδόν ταυτόσημη για την κετανσερίνη και ριτανσερίνη και είναι γνωστό ότι η ριτανσερίνη δρα μέσω αποκλεισμού μόνο των 5-HT2 υποδοχέων χωρίς να εμφανίζει δράση επί α1 αδρενεργικών υποδοχέων και των Η 1 ισταμινικών υποδοχέων.

Το κάδμιο αποτελεί μία ευρέως μελετηθείσα ηπατοτοξίνη της οποίας ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Η ισχαιμία λόγω βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων θεωρείται βασικός μηχανισμός στα αρχικά στάδια της οξείας ηπατοτοξικότητας από το κάδμιο [2]. Το μέταλλο προκαλεί επίσης σύσπαση των κεντρικών αρτηριών και των αρτηριολίων με μηχανισμό που είναι φτωχά κατανοητός [2] και η δράση αυτή θα μπορούσε να ενέχεται σε ηπατική ισχαιμία.

Η σεροτονίνη οφείλει το όνομα της στην αγγειοσυσπαστική της δράση που διαμεσολαβείται

με την ενεργοποίηση των 5-HT₂ υποδοχέων [3]. Η σύσπαση των περιφερικών αρτηριών από την σεροτονίνη προκαλείται μέσω (α) σύσπασης των λείων μυϊκών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος (β) ενίσχυσης της αγγειοσυσπαστικής δράσης λοιπών ενδογενών παραγόντων όπως οι κατεχολαμίνες, η αγγειοτασίνη II και τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος και (γ) της απελευθέρωσης επινεφρίνης από τους αδρενεργικούς νευρώνες [3]. Η σεροτονίνη εμφανίζει επίσης αγγειοδιασταλτική δράση μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και παραγωγής NO (μέσω ενεργοποίησης 5-HT₁ υποδοχέων), άμεσης αναστολής των αγγειακών λείων μυϊκών ινών, αναστολής του συμπαθητικού τόνου και απελευθέρωσης ενδογενών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων [3]. Το τελικό αποτέλεσμα των δράσεων της σεροτονίνης στον αγγειακό τόνο εξαρτάται από την ακεραιότητα του αγγειακού ενδοθηλίου, τον βαθμό ενεργοποίησης των αγγειακών λείων μυϊκών ινών και τοπικούς παράγοντες όπως η μεταφορά οξυγόνου. Το ακέραιο λειτουργικά αγγειακό ενδοθήλιο θεωρείται ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση της νευρογενούς αγγειοσύσπασης γενικότερα αλλά και της διαμεσολαβούμενης από την σεροτονίνη αγγειοσύσπασης ειδικότερα όχι μόνο μέσω της παραγωγής NO αλλά και της τοπικής ενδοκυττάρωσης της σεροτονίνης [3].

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ καδμίου και σεροτονίνης (και επακόλουθη τροποποίηση των δράσεων της) σε σχέση με την ρύθμιση του αγγειακού τόνου δεν είναι γνωστές και δεν μπορεί να αποκλειστούν σε αυτό το σημείο εφόσον έχουν αναφερθεί για λοιπούς αγγειοσυσπαστικούς ενδογενείς παράγοντες όπως η ενδοθηλίνη. Είναι επίσης ενδιαφέρον το γεγονός ότι το σημείο δράσης της ενδοθηλίνης στο αγγειακό δέντρο εντοπίζεται στο επίπεδο των τριχοειδών και το κάδμιο φαίνεται επίσης να δρα σε αυτό το επίπεδο επάγοντας ισχαιμία. Η ενδοθηλίνη παράγεται επίσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και δρα τοπικά σαν ανταγωνιστής του NO.

Πολλές από τις σεροτονινεργικές περιφερικές αγγειακές δράσεις αντιστρέφονται με αποκλεισμό των 5-HT₂ υποδοχέων όπως η κετανσερίνη. Η κετανσερίνη εμφανίζει υποτασική δράση στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας όπως και στο σύστημα της πυλαίας ηπατικής κυκλοφορίας χωρίς να είναι τελείως ξεκάθαρο αν οι παραπάνω δράσεις εξαρτώνται αποκλειστικώς από τον αποκλεισμό των 5-HT₂ υποδοχέων ή αν η ασθενής

ανταγωνιστική δράση της κετανσερίνης στους α1 αδρενεργικούς υποδοχείς συμμετέχει επίσης. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η κετανσερίνη εμφανίζει αγγειοπροστατευτική δράση μέσω επιδράσεων στις αγγειακές λείες μυϊκές ίνες και στα αιμοπετάλια και η παραπάνω δράση διαμεσολαβείται επίσης μέσω του αποκλεισμού των 5-HT₂ υποδοχέων [5]. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου ο αποκλεισμός των 5-HT₂ υποδοχέων αναστρέφει την οξεία ηπατοτοξικότητα από το κάδμιο δε είναι γνωστός. Η πιθανή ανασχεση της επαγόμενης από την σεροτονίνη αγγειοσύσπασης σε ποικίλα σημεία της ηπατικής κυκλοφορίας είναι δυνατόν να αναστέλλει την προκαλούμενη από το κάδμιο ισχαιμία. Ο βαθμός στον οποίο η σεροτονίνη συμμετέχει, μέσω ενεργοποίησης των 5-HT₂ υποδοχέων, στην επαγόμενη από το κάδμιο ισχαιμία δεν είναι γνωστός αλλά είναι πιθανό να είναι σημαντικός. Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται από το γεγονός ότι σε πειραματόζωα στα οποία έχει χορηγηθεί κάδμιο η σεροτονίνη δρα σε ένα επηρεασμένο αγγειακό δίκτυο με εκτεταμένη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων ή απόπτωση ή νέκρωση αυτών δεδομένου ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν τον περισσότερο ευαίσθητο κυτταρικό πληθυσμό στις τοξικές δράσεις του μετάλλου [2]. Από τα αποτελέσματα επίσης πειραμάτων από άλλες ερευνητικές ομάδες έχει καταδειχθεί ότι η αγγειοσυσπαστική δράση της σεροτονίνης είναι εξαιρετικά έντονη και παρατεταμένη στα σημεία του αγγειακού δέντρου στα οποία ελλείπει η φυσιολογική ενδοθηλιακή στοιβάδα λόγω μειωμένης παραγωγής NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [6,7].

Η σεροτονίνη, μέσω ενεργοποίησης του 5-HT₂ υποδοχέα, έχει επίσης συνδεθεί με ενεργοποίηση του αποπτωτικού καταρράκτη μέσω επαγωγής του JAK/STAT αποπτωτικού παράγοντα. Ο αποπτωτικός μηχανισμός θανάτου συνδέεται επίσης ισχυρά με την αύξηση των επιπέδων του ενδοκυττάρου ασβεστίου και η ενεργοποίηση του 5-HT₂ υποδοχέα μέσω της υδρόλυσης του PI μορίου οδηγεί σε σημαντική αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Σήμερα είναι επίσης γνωστό ότι η αυξημένη συγκέντρωση ινοσιτόλης 3 επάγει απόπτωση σε ποικίλους κυτταρικούς τύπους μέσω ενεργοποίησης των IP₃ υποδοχέων και ο αποκλεισμός των 5-HT₂ υποδοχέων θα μπορούσε να οδηγεί σε άμεση ανασχεση της απόπτωσης μέσω αναστολής του παραπάνω καταρράκτη μετάδοσης σήματος.

Συμπερασματικά ο αποκλεισμός των 5-HT₂ υποδοχέων εμφανίζει σημαντική ηπατοπροστατευτική δράση ενάντια στην επαγόμενη από το κάδμιο οξεία ηπατοτοξικότητα με άγνωστο μέχρι

σήμερα μηχανισμό. Περισσότερη έρευνα απαιτείται σε αυτό το σημείο προκειμένου να διαλευκανθεί πλήρως ο μηχανισμός αυτός μελλοντικά.

SUMMARY

The protective effect of 5-HT₂ receptor blockade with ketanserin or ritanserin against cadmium liver injury was investigated. Male Wistar rats were injected intraperitoneally with a sublethal dose of cadmium (3.5 mg/kg body weight). Rats were treated with normal saline (group I), ketanserin (3 mg/kg body weight; group II) or ritanserin (3 mg/kg body weight; group III) 2 hr prior and 4 hr after cadmium intoxication and killed at different time points. Hematoxylin/eosin-stained liver sections were assessed for necrosis, apoptosis, peliosis, mitoses and inflammatory infiltration. Apoptosis was also quantified by the TUNNEL assay. Nonparenchymal liver cells and activated Kupffer cells were identified histochemically. Necrosis, hepatocyte apoptosis, nonparenchymal cell apoptosis and macroscopic and microscopic peliosis were markedly reduced or minimized in ketanserin or ritanserin treated rats. The observed protective effect was almost identical for both ketanserin and ritanserin administration. 5-HT₂ receptor blockade exerts a protective effect against acute cadmium-induced hepatotoxicity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lauwerys R: Cadmium in man. In Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium. M Webb (eds). Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979, pp 433
2. Tzirogiannis KN, Panoutsopoulos GI, Demonakou MD et al. Time-course of cadmium-induced acute hepatotoxicity in the rat liver: the role of apoptosis. Arch Toxicol 2003;77:694-701
3. Azmitia EC: Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation and apoptosis. Brain Res Bull 2001;56:413-424
4. Lucaites VL, Nelson DL, Wainscott DB et al: Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT₂ receptor subfamily. Life Sci 1996;59:1081-1095
5. Brogden RN, Sorkin EM: Ketanserin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in hypertension and peripheral vascular disease. Drugs 1990;40:903-949
6. De Clerck F: Effects of serotonin on platelets and blood vessels. J Cardiovasc Pharmacol 17 1991;(Suppl 5):S1-S5
7. Liu J, Kershaw WC, Liu YP, Klaassen CD: Cadmium-induced hepatic endothelial cell injury in inbred strains of mice. Toxicology 1992;75:51-62