

Concept toets DT02 februari 2010

1) China heeft door haar snelle industriële ontwikkeling te maken met diverse negatieve gevolgen o.a. voor de gezondheid van haar bevolking. Terwijl in Westerse landen vervuilende industrieën uit woonwijken zijn gehaald, kan in China de fabriek blijven draaien en moeten de omwonenden hun biezen pakken. Zo gaat het bijvoorbeeld bij de grote loodsmelterij Yuguang in de centrale provincie Henan. Het bedrijf betaalt de gedwongen verhuizing van zo'n 15 duizend mensen.

- a) Hoe kunnen toxische stoffen in het algemeen, en dus ook lood en loodverbindingen, worden opgenomen door de huid? (2)
 - b) Welke factoren spelen bij de opname via de huid een rol?
 - c) Noem 3 verschillende vormen van toxiciteit van lood en geef bij ieder daarvan aan of het daarbij gaat om een specifiek werkingsmechanisme.
 - d) Wat wordt verstaan onder kritisch orgaan of doelorgaan?
 - e) Wat is het doelorgaan van lood?
 - f) Waarom is lood zo toxisch voor kinderen (oftewel voor welk effect is men bij kinderen zeer beducht)?
 - g) Is lood een selectief werkend gif? Licht je antwoord toe.
 - h) Lood heeft een relatief lange halfwaardetijd. Leg uit waarom.
- (Bos18 pnt)

- a) **Polaire stoffen diffunderen door het buitenoppervlak van eiwitfilamenten van het gehydrateerde stratum corneum, terwijl niet polaire stoffen oplossen in en diffunderen door de vetmatrix tussen de proteïne filamenten.**
- b) **Vetoplosbaarheid, Regionale verschillen in huidstructuur (dikte stratum corneum), Mate van doorbloeding van de huid, Hydratatie van stratum corneum, Aanwezigheid oplosmiddelen, Interactie met huidbestanddelen.**
- c) **Zenuwstelsel en bloed (tamelijk specifiek), nier (niet/minder specifiek)**
- d) **Het doelorgaan (target organ), kritisch orgaan of gevoelig orgaan is gedefinieerd als het orgaan waarin een zekere dosering van een chemische stof veranderingen veroorzaakt zonder dat er bij die concentratie sprake is van toxiciteit elders in het lichaam.**
- e) **Het zenuwstelsel**
- f) **bij kinderen aantasten cognitieve vaardigheden ook op latere leeftijd resulterend in afname intellectuele en motorische functies**
- g) **Niet selectief, mn door effecten op bloed en zenuwstelsel**
- h) **Het is een metaal dat niet kan worden omgezet in wateroplosbare producten en geeft sequestratie in botweefsel.**

2) Een probleem waar Nederlandse consumenten in de regel tamelijk onverwacht mee kunnen worden opgezadeld zijn producten die via zeecontainers vanuit China en andere verre landen worden aangevoerd. Een deel van de containers die Nederland binnenkomen bevatten insectenbestrijdende gassen als dichloorethaan en methylbromide. De

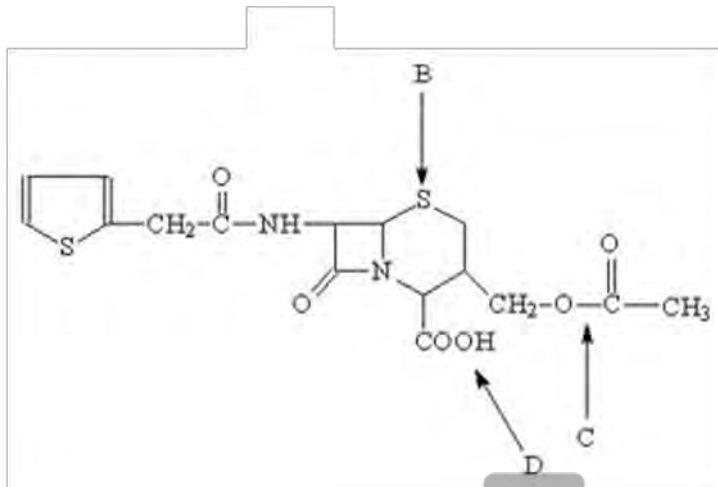
producten die via die containers worden aangevoerd en uiteindelijk bij consumenten terecht komen, kunnen gecontamineerd zijn met bovenvermelde stoffen. Van methylbromide is bekend dat het een alkylarend agens is. Personen die hieraan worden blootgesteld hebben mercaptuurzuren (zwavelbevattende metabolieten) in de urine.

- a) Met welk endogeen substraat kan methylbromide blijkbaar worden ontgift? Benoem het enzym dat hierbij een rol speelt.
- b) Licht toe waarom polymorfismen wel of niet een rol kunnen spelen bij de toxische risico's van methylbromide?
- c) Noem 2 endogene determinanten die de intoxicatie kunnen verergeren?
- d) Welke effecten zal de consument daadwerkelijk relateren aan producten uit zeecontainers: a) effecten die worden vastgesteld met behulp van acuut toxiciteitsonderzoek of b) effecten die worden vastgesteld met 'chronisch toxiciteitsonderzoek'. Leg uit waarom.
- e) Is het mogelijk de toxiciteit van methylbromide te verminderen? Leg je antwoord uit.

(Bos 12 pnt)

- a) **Glutathion; GST of glutathiontransferase**
- b) **Er zijn van veel biotransformatieenzymen meerdere vormen bekend, zo ook van GST. Deficientie kan inhouden minder ontgifting en daardoor mogelijk een groter risico.**
- c) **Depletie van glutathion, afwezigheid of niet functioneel zijn van desbetreffende GST**
- d) **In zo'n situatie is het aannemelijk dat het niet om acuut toxische concentraties gaat. Het is voor de hand liggend dat deze al eerder zouden zijn opgemerkt. Lagere concentraties van stoffen met chronische toxiciteit kunnen dan parten gaan spelen.**
- e) **De toxiciteit van een chemische stof is een intrinsieke eigenschap en kan niet worden gewijzigd. Toxische risico's kunnen wel worden beïnvloed, maar dat is niet de vraag.**

3) De belangrijkste biotransformatiestap van onderstaand antibioticum is hydrolyse.



- Geef aan welke plaats in het molecule (B, C of D) het meest gevoelig is voor hydrolyse en motiveer je antwoord. (2)
- Leg uit waarom hydrolyse tot de fase I-biotransformatiereacties behoort. (2)
- Indien dit antibioticum oraal wordt toegediend, waar verwacht je dan de meeste hydrolyse: in maag, darm, lever of bloed? Motiveer je antwoord. (2)
- Welk effect zal hydrolyse op de lipofiliteit van de stof hebben? Motiveer je antwoord. (2)
- Welke fase II-biotransformatiereactie zou het onveranderde antibioticum direct kunnen ondergaan en op welke plaats? (2)

(totaal: 10 punten)

- Geef aan welke plaats in het molecule (B, C of D) het meest gevoelig is voor hydrolyse en motiveer je antwoord. (2)**
C, estergroep kan door hydrolases het gemakkelijkst worden afgesplitst
- Leg uit waarom hydrolyse tot de fase I-biotransformatiereacties behoort. (2)**
Fase I-reactie, afsplitsing van acetylgroep = verandering van de oorspronkelijke structuur.
- Indien dit antibioticum oraal wordt toegediend, waar verwacht je dan de meeste hydrolyse: in maag, darm, lever of bloed? Motiveer je antwoord. (2)**
Lever en/of darm vanwege grootste biotransformatiecapaciteit. (Maag 1 punt, vanwege mogelijke zure hydrolyse)
- Welk effect zal hydrolyse op de lipofiliteit van de stof hebben? Motiveer je antwoord. (2)**
Minder lipofiel door deacetylering.

- e. Welke fase II-biotransformatiereactie zou het onveranderde antibioticum direct kunnen ondergaan en op welke plaats? (2)
D, glucuronidering

4)

Onderstaande tabel geeft een aantal fysisch-chemische en toxicokinetische eigenschappen weer van drie stoffen:

Eigenschappen	X	Y	Z
Polariteit van ongeïoniseerde vorm	polair	apolair	apolair
pKa	3.0	9.0	geen zuur of base
Dosering (mg)	250	500	450
V (L)	50	200	300
%Eiwitbinding in plasma	99.9	99.0	85
t _{1/2} (h)	1	14	8
Hoeveelheid onveranderd uitgescheiden in urine (mg)	5	100	50

Beantwoord de volgende vragen en beargumenteer uw antwoord:

- Welke stof heeft de laagste plasma klaring? (2)
- Welke stof heeft de hoogste renale klaring (neem aan dat de biologische beschikbaarheid 1 is)? (2)
- Voor welke stof is de renale klaring het meest gevoelig voor veranderingen in urine pH? (2)
- Voor welke stof is de maximale plasmaconcentratie het hoogst na intraveneuze toediening van 100 mg. (2)
- Welk stof passeert de placenta waarschijnlijk het minst tijdens zwangerschap? (2)

a. $CL = \ln 2 \cdot V / t_{1/2}$,

$CL(X) = 0.7 \cdot 50 / 1 = 35 \text{ L/h}$, $CL(Y) = 0.7 \cdot 200 / 14 = 10 \text{ L/h}$, $CL(Z) = 0.7 \cdot 300 / 8 = 30 \text{ L/h}$

Dus Y

b. $CL_R = (D_{ur}/D) \cdot CL$,

$CL_R(X) = 5/250 \cdot 35 = 0.7 \text{ L/h}$, $CL_R(Y) = 100/500 \cdot 10 = 2 \text{ L/h}$, $CL_R(Z) = 50/450 \cdot 30 = 3 \text{ L/h}$

Dus Z

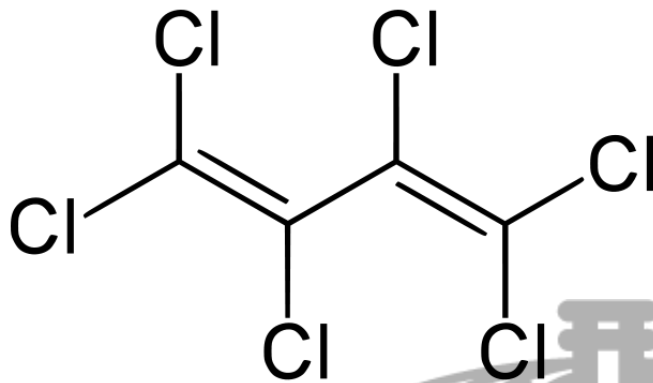
c. Y: apolair in ongeïoniseerde vorm en kan dan makkelijk terugdiffunderen.

d. $C = D/V$

$C(X) = 100/50 = 2 \text{ mg/L}$, $C(Y) = 100/200 = 0.5 \text{ mg/L}$, $C(Z) = 100/300 = 0.3 \text{ mg/L}$

Dus X

e. X: polair zal membranen minder makkelijk passeren (ook hoge eiwitbinding).



- 5) Hexachlorobutadien wordt gebruikt als oplosmiddel voor andere gechlorideerde verbindingen. De stof wordt in de lever gebiotransformeerd door glutathionconjugatie, en deze metaboliet wordt verder omgezet tot een cysteineconjugaat. Dit laatste conjugaat is zeer toxisch voor de nier.
- a) Betreft dit selectieve toxiciteit? Verklaar uw antwoord.

Antw. Selectief aangezien het toxische effect mn in de de nier optreedt omdat hier de stof accumuleert na actieve opname.

- b) Beschrijf het toxische werkingsmechanisme van hexachlorobutadien op moleculair en cellulair niveau.

Antw. Accumuleert in proximale tubuluscellen, waar het wordt opgenomen door basolateraal organisch aniontransport en gamma-GT in de borstelzool bij het transport is betrokken bij cysteine conjugaatvorming en apicale opname door aminozuurcarriers. De reactieve thiol die intracellulair kan ontstaan bindt aan DNA en eiwitten.

- c) Wat zijn de klinische symptomen van hexachlorobutadien-gemedieerde nierschade?

Antw. Acute tubulotoxiciteit met tubulusobstructie en een daling in GFR.

- d) Hoe zou hexachlorobutadien-gemedieerde nierschade te voorkomen zijn?

Antw. Remming actieve opname in de nier (bijv. door probenecide)

(Masereeuw 10 pnt)

Vraag 6

- (a) Op welke vier manieren kan iemand in contact komen met een allergeen ?
- (b) The tuberculine test (Mantoux test) wordt gebruikt om te kijken of iemand is geïnfecteerd met *Mycobacterium tuberculosis*.
 - b1- Hoe werkt deze tuberculine test en beschrijf bondig het immunologische mechanisme?
 - b2- Hoe wordt het immunologische mechanisme van deze tuberculine test genoemd?
- (c) Geef een voorbeeld van een chemische stof die een allergische reactie volgens hetzelfde immunologische mechanisme initieert als de tuberculine test.

(JvdV FW 10 pnt)

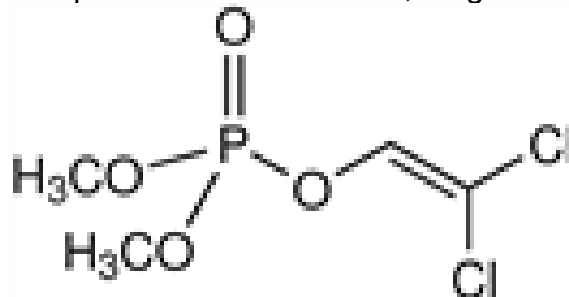
- a.
 - Inademing (1pnt)
 - Injectie (1pnt)
 - Ingestie (oraal) (1pnt)
 - Huidcontact (1pnt)
- b1. **Een mengsel van eiwitten afkomstig van *Mycobacterium tuberculosis* wordt subcutaan ingespoten.**
Dendritische cellen en macrofagen presenteren deze *Mycobacterium tuberculosis* peptides.
Wanneer memory en/of effector T cellen aanwezig zijn van een doorgemaakte infectie, dan zullen deze worden geactiveerd op de plaats van injectie. Door productie cytokines zal endotheel worden geactiveerd en een zwelling ontstaan. Meestal na 1-2 dagen. (4 pnt)
- b2. **Type IV overgevoeligheidsreactie OF Delayed Type Hypersensitivity reaction (1 pnt)**
- c. **Poison Ivy OF poison Oak (1 pnt)**

7) Echtpaar X overweegt aan kinderen te beginnen en wil natuurlijk graag één of meer gezonde kinderen krijgen. Maar ze zijn bezorgd dat hun kind geboren zou kunnen worden met een aangeboren afwijking, omdat een tante van mevrouw X een 'Softenon-kind' is. Ook maken ze zich zorgen over een mogelijke invloed van het werk van meneer X op de afdeling Medische Oncologie van een ziekenhuis, waar hij regelmatig met cyclofosfamide (een cytostaticum) in aanraking komt. Over hun leefgewoonten hoeven ze zich echter niet druk te maken: ze eten gezond, mevrouw X slikt dagelijks een dubbele dosis multivitaminen en ze zijn van plan allebei te stoppen met roken en drinken zodra mevrouw X zwanger is.

- a. Is het terecht dat echtpaar X zich zorgen maakt over het feit dat er Softenon-gerelateerde aangeboren afwijkingen voorkomen in de familie? Verklaar uw antwoord. (2 punten)
- b. Kan het werk van meneer X leiden tot een kind met een aangeboren afwijking? Of zijn er andere reproductietoxische effecten te verwachten van blootstelling aan cyclofosfamide? In hoeverre speelt de bloed-testis barriere hierbij een rol? Beargumenteer uw antwoord. (3 punten)

- c. Stel dat uw antwoord op zowel vraag a als vraag b 'nee' is, maar echtpaar X toch een kind met aangeboren afwijkingen (open ruggetje en ledemaatafwijkingen) krijgt. Kunnen deze afwijkingen gerelateerd zijn aan hun leefgewoonten? En is hier dan sprake van directe of indirecte toxiciteit? Verklaar uw antwoord. (3 punten)
- d. Voor de zwangerschap van hun tweede kind laat echtpaar X zich uitgebreid voorlichten en doet alles om een herhaling van de problemen bij hun eerste kind te voorkomen. Maar door de stress beginnen ze halverwege deze zwangerschap weer met roken en drinken. Kan dit gevolgen hebben voor de gezondheid van hun kind? Verklaar uw antwoord. (2 punten)
- a. **Nee, Thalidomide grijpt aan op de somatische cellen van het embryo, maar niet op de gameten, dus kan niet leiden tot erfelijke aangeboren afwijkingen.**
- b. **Cyclofosfamide passeert de bloed-testis barriere en heeft ernstige effecten op de spermatogenese door remming van snelle celdeling. Belangrijkste te verwachten effect is dus subfertiliteit van de man / het niet optreden van zwangerschap. Een relatie tussen cyclofosfamide blootstelling bij de man en aangeboren afwijkingen is nooit aangetoond, maar via take-home exposure zouden wel teratogene effecten kunnen optreden bij een eventuele zwangerschap.**
- c. **Door de dubbele dosis multivitaminen in combinatie met gezond (veel groente, vlees, zuivel) eten zijn teratogene effecten van vitamine A te verwachten. Vitamine A passeert de placenta, dus is er sprake van directe toxiciteit. Als in het begin van de zwangerschap nog gerookt en/of gedronken wordt, kunnen ook hiervan teratogene effecten optreden, maar zeker geen ledemaatafwijkingen.**
- d. **Ook in de foetale fase zijn effecten te verwachten van roken en alcohol, met name op geboortegewicht en het centraal zenuwstelsel (mentale, psychomotore en gedrags- en leerafwijkingen). Het gaat hierbij om roken en drinken van de moeder en roken van de vader (omgevingsrook).**

- 8) De chemische structuur die hieronder is weergegeven is van dichlorvos. Dit middel wordt in Nederland gebruikt voor de bestrijding van motten in kleding. Gegeven is dat de oplosbaarheid in water 0,1 mg/L bedraagt.

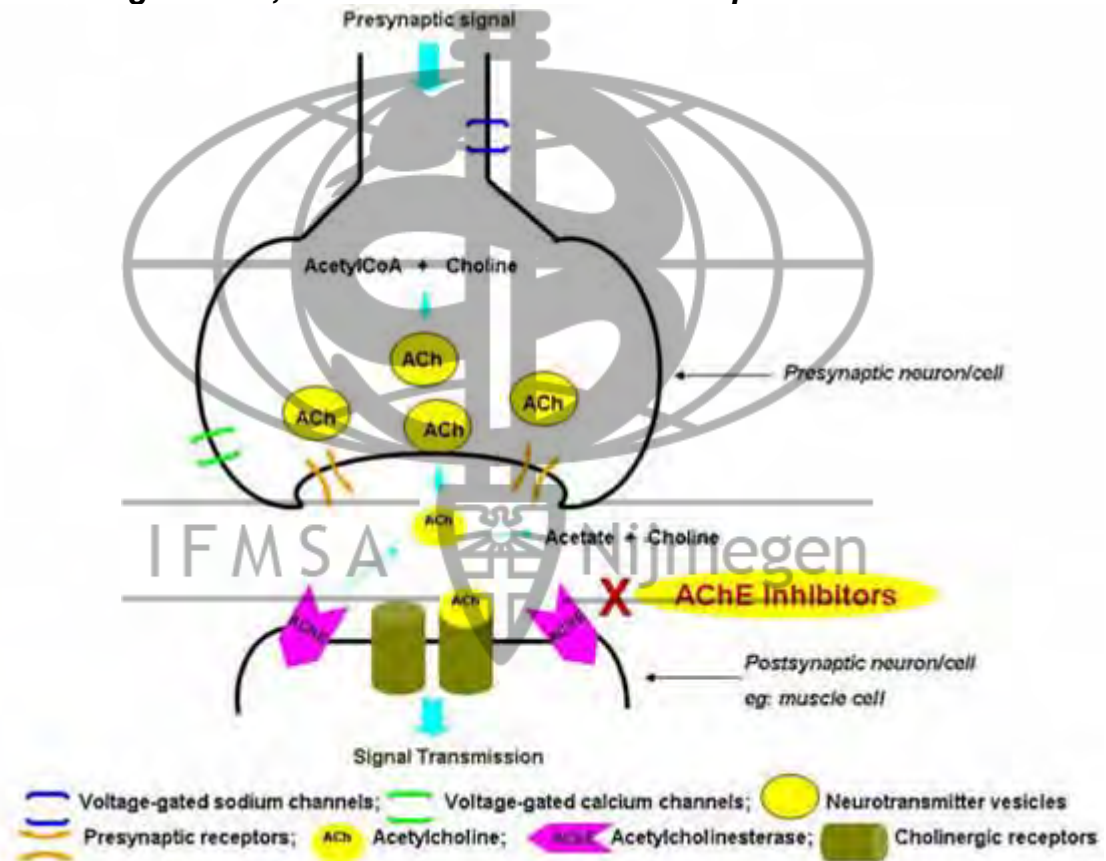


- a) Tot welke klasse van bestrijdingsmiddelen behoort dichlorvos? (1 punt)

A: Dichlorvos is een OP-ester of organofosfaat pesticide, herkenbaar aan het fosfaat-atoom met tenminste vier substituenten w.o. een dubbelgebonden zuurstof.

b) Wat is het werkingsmechanisme. Verklaar uw antwoord aan de hand van een schema? (3 punten)

A: Deze pesticiden remmen het enzym cholinesterase (ChA) door binding in dit enzym aan een hydroxylgroep in serine. ChA is in de synaptische spleet verantwoordelijk voor de afbraak van de neurotransmitter acetylcholine. Remming hiervan leidt tot voortdurende stimulatie van elektrische activiteit van het CZS, en van de motorneuronen in de spiercellen, zowel motorische als cognitieve en gedragsneuronen worden voor maanden verstoord na een hoge blootstelling aan OP-esters. Carbamaat esters worden in het lichaam sneller afgebroken, zodat er sneller herstel kan optreden.



c) Wat kunt u op grond van de chemische structuur zeggen over de bioconcentratie in de mens? (2 punten)

A: Deze stof heeft veel apolaire maar ook polaire groepen en zal daarom gemakkelijk kunnen worden opgenomen via huid en slijmvliezen. Op grond van een goede oplosbaarheid in vetweefsel is het waarschijnlijk dat deze stof accumuleert in het lichaam, in concentraties die hoger zijn dan in de omgeving.

- d) Wat kunt u op grond van de chemische structuur zeggen over het risico van *biomagnificatie* in het ecosysteem? (2 punten)

A: Vanwege de methyl-groepen en chloor-atomen matig oplosbaar in water en redelijk goed oplosbaar in vet. Dichlorvos zou kunnen stapelen in organen en bindweefsels (adipose).

- e) Dichlorvos wordt ondermeer gebruikt voor de bestrijding van vliegen in de fruitteelt. Bedenk een voorbeeld van *biomagnificatie* gerelateerd aan deze toepassing. (2 punten)

A: Insecten die leven op het fruit krijgen de dichloorvos binnen. Deze insecten worden gegeten door zangvogels. De zangvogels worden op hun beurt weer gegeten door roofvogels.

- 9) Stel u bent toxicologisch onderzoeker en betrokken bij de uitvoering van dierproeven met ratten. U bent thuis niet opgegroeid met huisdieren want zowel uw vader als moeder waren allergisch voor katten en honden.
- a) Vormt de aanleg voor de allergie van uw beide ouders een risicofactor voor proefdierallergie?

A: Ja, bij proefdierallergie is de genetische, zogenaamde atopische constitutie een risicofactor.

- b) Wat zijn de bronnen van proefdierallergenen in een proefdierlaboratorium. Noem er tenminste drie.

A: Huidschilfers, haren en urine

- c) Hoe kunt u zich het beste beschermen?

A: Dragen van adembescherming en kleding/handschoenen waarmee u direct huidcontact met de dieren en hun uitwerpselen vermijdt.

- d) Welke handelingen leiden tot de hoogste blootstelling?

A: Vooral het hanteren van de dieren (omdat ze dan urineren en haren verliezen, een beet is zelfs gevaarlijk voor reeds gesensibiliseerde personen) maar ook het uit de kooi nemen van de dieren of vervangen van het beddingmateriaal (vanwege het als stof vrijkomen van ingedroogde urine-eiwitten).