

Čtyři složky hodnocení rizika:

1. URČENÍ NEBEZPEČNOSTI LÁTKY
2. HODNOCENÍ VZTAHU DÁVKA-ODPOVĚĎ
3. HODNOCENÍ EXPOZICE
4. HODNOCENÍ RIZIKA

Pět základních proměnných používaných v odhadu příjmu:

expozice- koncentrace
rozsah styku
frekvence a trvání expozice
tělesná hmotnost
průměrná doba expozice

BIOLOGICKÉ MONITOROVÁNÍ

Informuje o expozici a toxikokinetických parametrech této expozice

příjmu
distribuci
biotransformaci
akumulaci
exkrece

chemické látky

Schopnost chemických látek poškozovat genetický materiál přímo vyvoláním mutací v DNA, nebo nepřímo ovlivněním procesu reparační mutované DNA, je nazývána genotoxicitou.

MUTACE

Mutace je dědičná změna genotypu, jejíž molekulární podstatou je nukleotidová substituce, delece nebo inserce

Substituce: transice

transverze

Dělení:

Podle typu buněk, ve kterých mutace vznikly:

- gametické
- somatické

Podle úrovně indukované změny:

- genové (bodové)
- chromozomové (aberrace)

aberrace – morfologické (strukturální)

početné

Příčiny mutací:

- mutace indukované jsou vyvolané známou škodlivinou
- mutace spontánní – příčinu neznáme, o mechanismu jejich vzniku

víme velmi málo

1 gen = 1 000 nukleotidů

1 chromozom = 2 000 genů

100 000 strukturálních genů v každé buňce (50 000 od matky, 50 000 od otce

Mutace indukované:

Fyzikální

Chemické

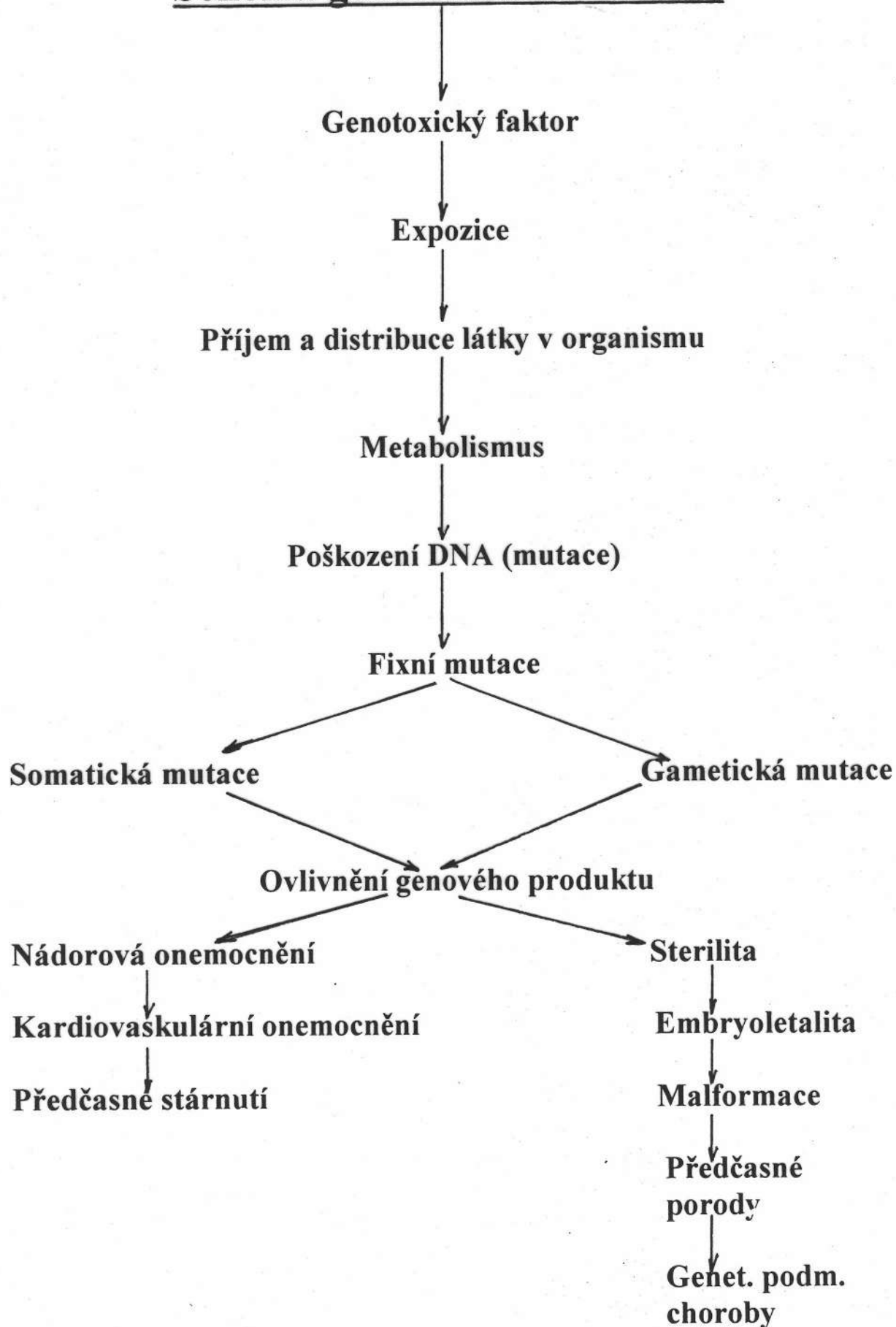
Biologické

Účinek: mutagenní, karcinogenní a teratogenní

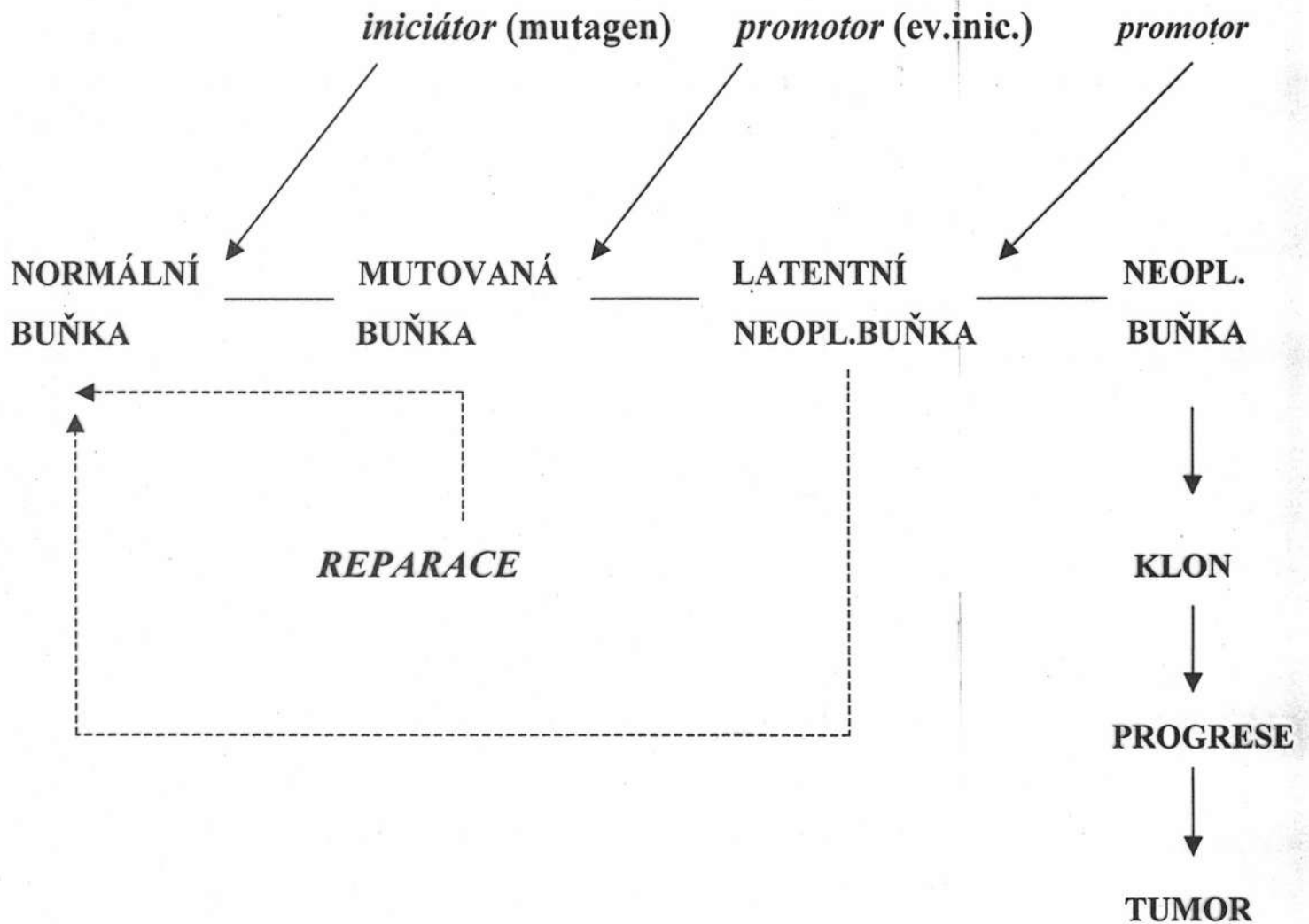
Mutace jsou následkem:

- změny chemické struktury bází, např. alkylací
- inkorporace nestabilních analogů bází
- interkalace (vmezeření)

Schéma genotoxického účinku



MECHANISMUS KARCINOGENEZE



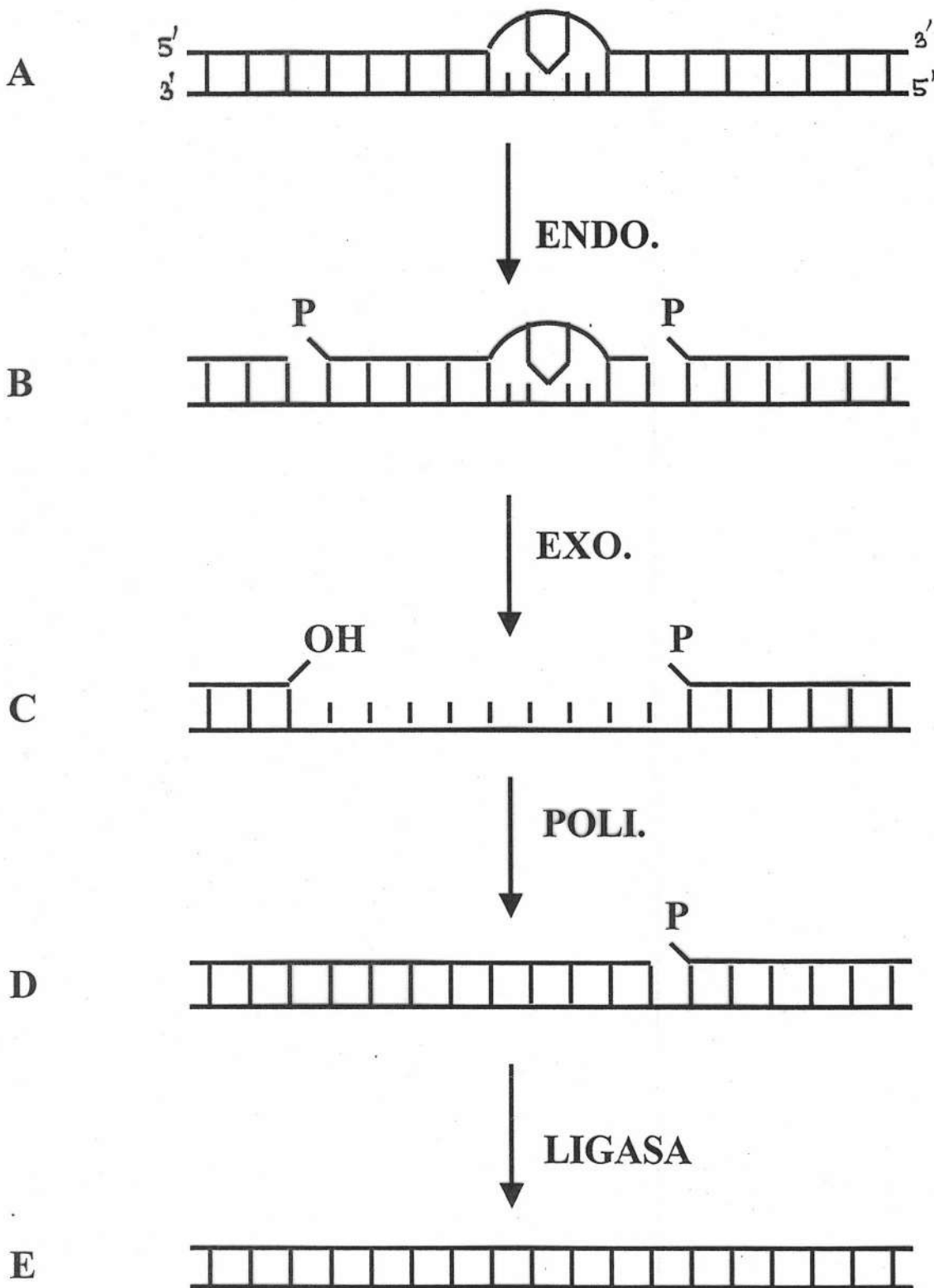
PROMOTORY: CCl₄

katecholaminy
nitrofurany
aromatické aminy
paracetamol atd.

NEPŘÍMÉ KARCINOGENY- uplatnění prostřednictvím ovlivnění buněčných membrán tvorbou volných radikálů (volný kyslík, peroxidy, aldehydy)

PŘÍMÉ KARCINOGENY- kovalentně se váží s DNA

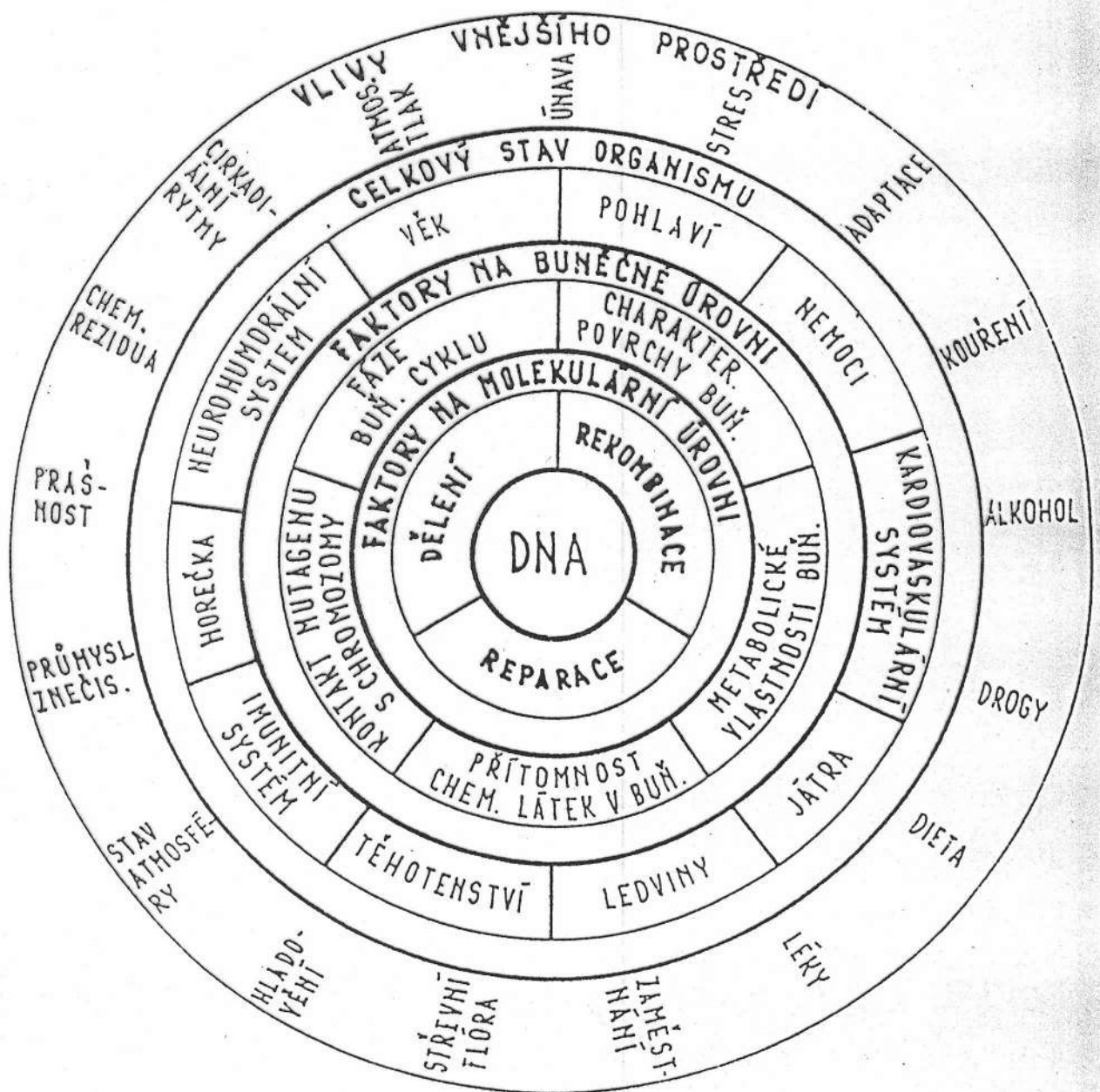
1. SCHÉMA EXCIZNÍ REPARACE



2. FOTOREAKTIVACE

3. POREPLIKAČNÍ REPARACE

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PŮSOBENÍ MUTAGENŮ NA DNA



TYPICKÉ MUTAGENNÍ LÁTKY

Alkylační činidla: (*yperit, epichlorhydrin*)

Polycyklické aromatické uhlovodíky:(*benzo-a-pyren*)

Aromatické aminy:(*benzidin, naftylamin*)

Aromatické nitrolátky:(*nitropyren, nitrofurany*)

Látky interkalující: t.j. jejichž molekuly se zasouvají mezi sousedící páry bazí DNA.(*akridinová barviva*)

Deriváty hydrazinu:

Četná syntetická barviva:(*azobarviva, triazenová barviva*)

Nitrosaminy:

Chlorované uhlovodíky: (*vinylchlorid*)

Laktony:(*zde patří i mykotoxiny*)

Klasifikace karcinogenů dle IARC (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny), Lyon, 1998

Do období 1998 bylo klasifikováno celkem 833 chemických látek či jejich směsí, fyzikálních a biologických faktorů, profesionálních expozičních či návyků.

Pro klasifikaci se používá číselná stupnice 1–4 s následujícím významem.

SKUPINA 1 : látky či faktory jsou karcinogenní pro člověka. Podkladem pro toto zařazení jsou především průkazné epidemiologické studie

SKUPINA 2: je podle průkaznosti výsledků epidemiologických, experimentálních, či in vitro studií rozdělena do podskupin

2A : látky či faktory jsou pravděpodobně karcinogenní pro člověka (epidemiologické důkazy nejsou jednoznačně průkazné, avšak karcinogenita je dostatečně prokázána na experimentálních zvířatech).

2B : látky či faktory mohou být karcinogenní pro člověka (nejednoznačně průkazné výsledky epidemiologických studií, popř. absence důkazů epidemiologických, avšak dostatečná průkaznost v experimentech na zvířatech).

SKUPINA 3 : látky či faktory zatím nelze klasifikovat z hlediska karcinogenních účinků

SKUPINA 4: látky či faktory jsou pro člověka pravděpodobně nekarcinogenní

Příloha č. 1

Kategorizace vybraných mykotoxinů z hlediska karcinogenního působení

(Podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC), Světové zdravotní organizace (WHO))

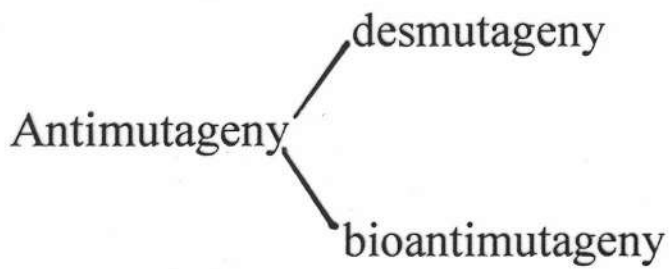
MYKOTOXIN	KATEGORIZACE
Aflatoxiny (B₁, B₂, G₁, G₂)	1
Aflatoxin M₁	2B
Ochratoxin A	2B
Fumonisin (B₁, B₂)	2B
Fusarin C	2B
Zearalenon	3
Deoxynivalenol	3
Nivalenol	3
Fusarenon X	3
T - 2 toxin	3

Pozn.

Prokázaný karcinogen pro člověka - 1
Možný karcinogen pro člověka - 2B
Zatím není klasifikován jako karcinogen pro člověka - 3

**PŘÍKLADY NUTRIČNÍCH FAKTORŮ PODÍLEJÍCÍCH SE
NA PROCESU KARCINOGENEZE**

INICIAČNÍ FAKTORY	PROMOČNÍ FAKTORY	INHIBIČNÍ FAKTORY
mykotoxiny přirozené mutageny pyrol.prot. PAU nitrosaminy	vysoký energ.příjem vysoký příjem tuků vysoký příjem soli alkohol	vitaminy C,E,A karotenoidy vláknina rostlinné fenoly indoly selen



Desmutageny – antimutageny, které inaktivují mutageny před inkorporací mutagenů do buněk a zahrnují antimutageny, které působí přímo na mutageny, nebo aktivované mutageny. Desmutagenní mechanismus např. flavonoidů je ve vycytávání volných radikálů před jejich poškozením DNA. Jiné desmutageny inhibují působení P – 450 enzymů v metabolické aktivaci mutagenů.

Bioantimutageny – jsou normálně se vyskytující substance, které redukuje mutanty vzniklé působením na DNA reparační nebo replikativní procesy. Tyto složky působí po tom, kdy jsou vytvořeny DNA addukty, ale předtím kdy poškození DNA je fixováno do mutace.

MUTAGENITA

POVINNÉ TESTY

a) Testy na detekci genových mutací

TESTY NA SALMONELLA TYPHIMURIUM

TESTY NA ESCHERICHIA COLI

TESTY NA SACCHAROMYCES CEREVISIAE

TESTY NA DROSOPHILA MELANOGASTER

(recesivní, letální, na pohlaví vázané mutace)

b) Testy na detekci chromozomových aberací

CYTOGENETICKÁ ANALÝZA KOSTNÍ DŘENĚ

HLODAVCŮ *in vivo*

CYTOGENETICKÁ ANALÝZA PERIFERNÍ

KRVE ČLOVĚKA *in vitro*

MIKRONUKLEOVÝ TEST *in vivo*

c) Testy na detekci poškození a oprav DNK

REPARAČNÍ TEST NA S. TYPHIMURIUM

REPARAČNÍ TEST NA E. COLI

OVĚŘOVACÍ TESTY

- REPARAČNÍ SYNTÉZA DNA V LIDSKÝCH

BUŇKÁCH *in vitro*

- TEST NA GENOVÉ MUTACE V SAVČÍCH

BUŇKÁCH *in vitro*

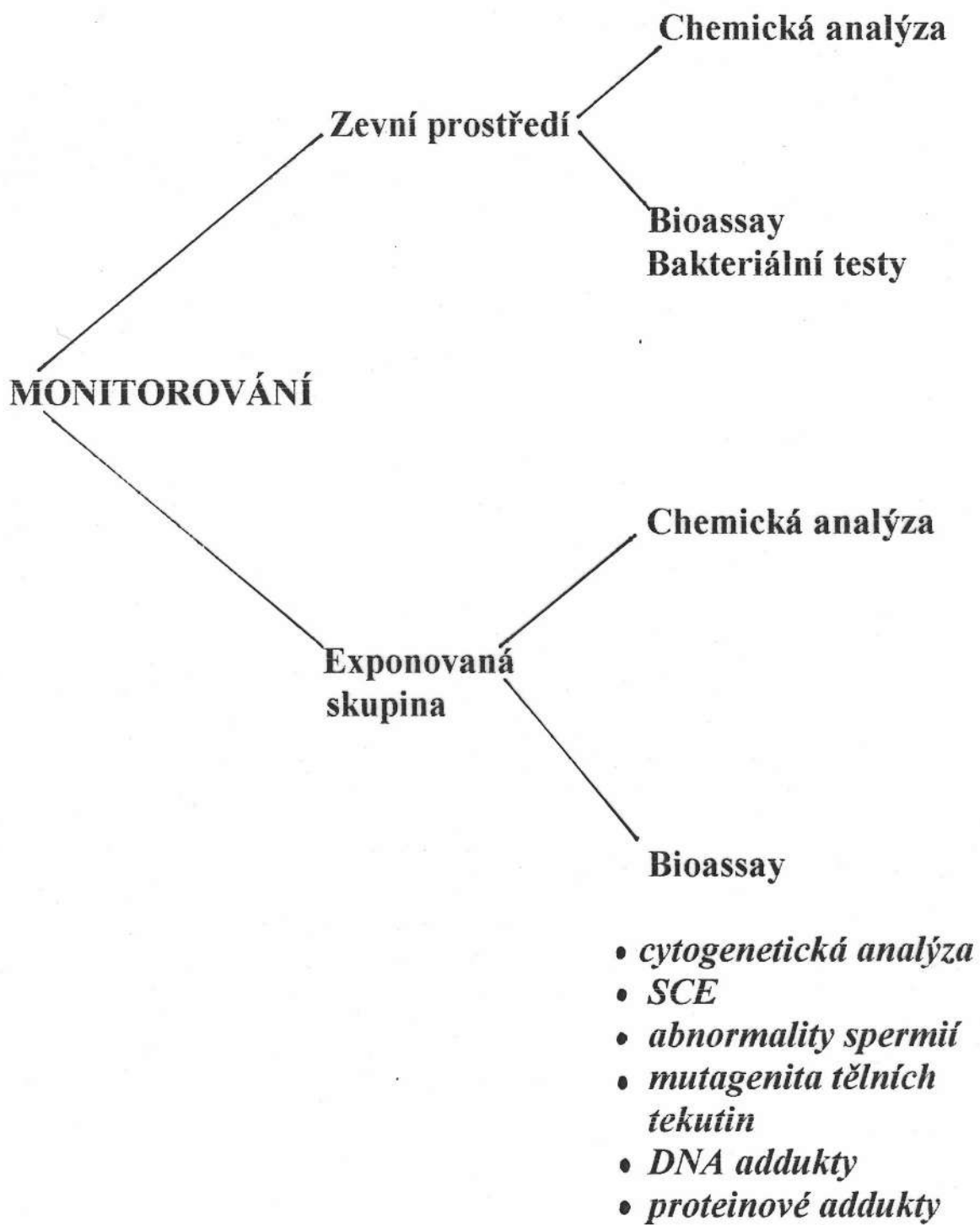
- SPOT-TEST U MYŠÍ

- TEST PŘENOSNÝCH TRANSLOKACÍ U MYŠÍ

DOPLŇKOVÉ TESTY

- DOMINANTNÍ LETÁLNÍ TEST
- TEST NA ABNORMALITY SPERMIÍ
- VÝMĚNA SESTERSKÝCH CHROMATID
- MITOTICKÁ REKOMBINACE A GENOVÁ KONVERZITA U KVASINEK
- INHIBICE SYNTÉZY DNA V LIDSKÝCH BUŇKÁCH

BIOLOGICKÉ MONITOROVÁNÍ



STAV PROSTŘEDÍ

EXPOZICE
POPULACE

ZDRAVOTNÍ STAV
POPULACE

?

BIOMARKER:

- . vztah mezi biologickými změnami v organismu a působením faktoru
- . biologický indikátor expozice mutagenům

1. EXPOZICE

exogenní faktor + expozice organismu

2. ÚČINKU

- měřitelné změny (biochemické, fyziologické)
- velikost zátěže
- změna biologické odpovědi ve vztahu ke zdravotnímu poškození a onemocnění

3. CITLIVOSTI

indikátor získané schopnosti k expozici

Použití biomarkerů:

- projevy na úrovni chemické karcinogenity
- lidská reprodukce
- k odhadu zdravotních rizik
- posuzování efektivity farmakoterapie
- v monitorování

Aplikace biomarkerů:

- vztah k výživě
- vztah k vlivu faktorů životního prostředí
- profesionální expozice

ad 1) **BIOMARKERY EXPOZICE**

umožňují indikovat, že organismus je vystaven účinku chemické noxy a vyvolává biologickou odpověď, která prokazuje biologický účinek

EXTERNÍ DÁVKA:

.odhad rizika

.působí na exponovaný organismus

INTERNÍ DÁVKA:

.překoná cestu vstupu do organismu

.významné je adsorbované množství, které se dostalo na úroveň buněčných povrchů, kdy se potom část distribuje do buňky

.změny v buňce → biologický efekt → dávka, která se navázala v kritických centrech

mutagenita ovzduší

mutagenita moči

DNA addukty

proteinové addukty

ad 2) BIOMARKERY ÚČINKU

kritické hladiny pro biologickou odpověď

hematologické biomarkery

imunitní biomarkery

cytogenetická analýza (aberrace, SCE, mikrojádra)

abnormality spermií

ad 3) BIOMARKERY CITLIVOSTI

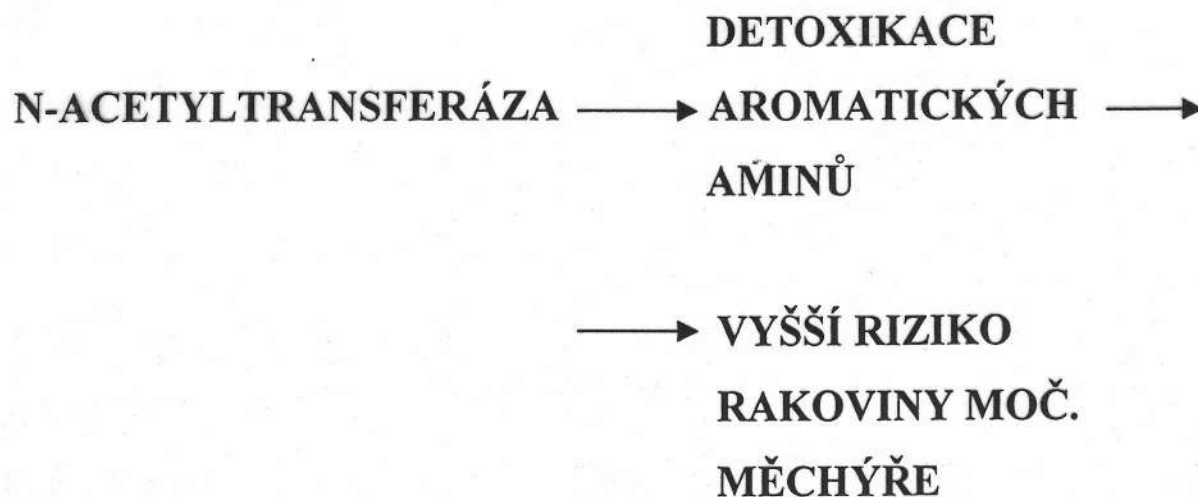
charakterizují genový polymorfismus

CYTOCHROM P-450 1A1

GLUTATION -S -TRANSFERÁZA

} biotransf. tabák
per.PAU

*genetický polymorfismus je ve spojitosti s rozdílnou
vnímavostí pro nádorová onemocnění



Nedědičné ovlivnění vnímavosti:

Životní styl

Stárnutí

**Efekt alkoholu – genotoxicita – polymorfismus alkohol
dehydrogenázy**

Expozice toxickým, infekčním agens

