

Hodnocení toxicity směsí

- Toxicita směsí kontaminantů není jednoduše predikovatelná z toxicity jednotlivých látek
- Jediná spolehlivá cesta hodnocení toxicity směsí je testování založené na porozumění mechanismů působení jednotlivých složek směsi - predikce jejich působení
- Toxicita směsí je velmi důležitá, neboť v prostředí jsou látky ve směsích

Testování toxicity látek

- 1) Jednotlivé látky
- 2) Komplexní environmentální směsi
- 3) Modelové směsi (definované složení)

→ Interakce látek ve směsi

Testování jednotlivých látek

- Známé koncentrace, vlastnosti, účinky
- Snadné provedení
- Snadné vyhodnocení
- Interakce s dalšími látkami???

Komplexní environmentální směsi

- Mnoho látek v jedné směsi, také dosud neznámé a neprostudované látky
- Různé mechanismy toxicity a různé účinky těchto látek
- Neznámé interakce látek ve směsi

Modelové směsi

- Definované složení
- Známé účinky a vlastnosti studovaných látek
- Známé mechanismy toxicity
- Vhodné ke studiu interakcí mezi jednotlivými látkami

Působení látek ve směsích

■ Aditivita

- Toxicita směsi toxikantů A a B je stejná jako suma toxicit toxikantů A a B působících samostatně

■ Antagonismus

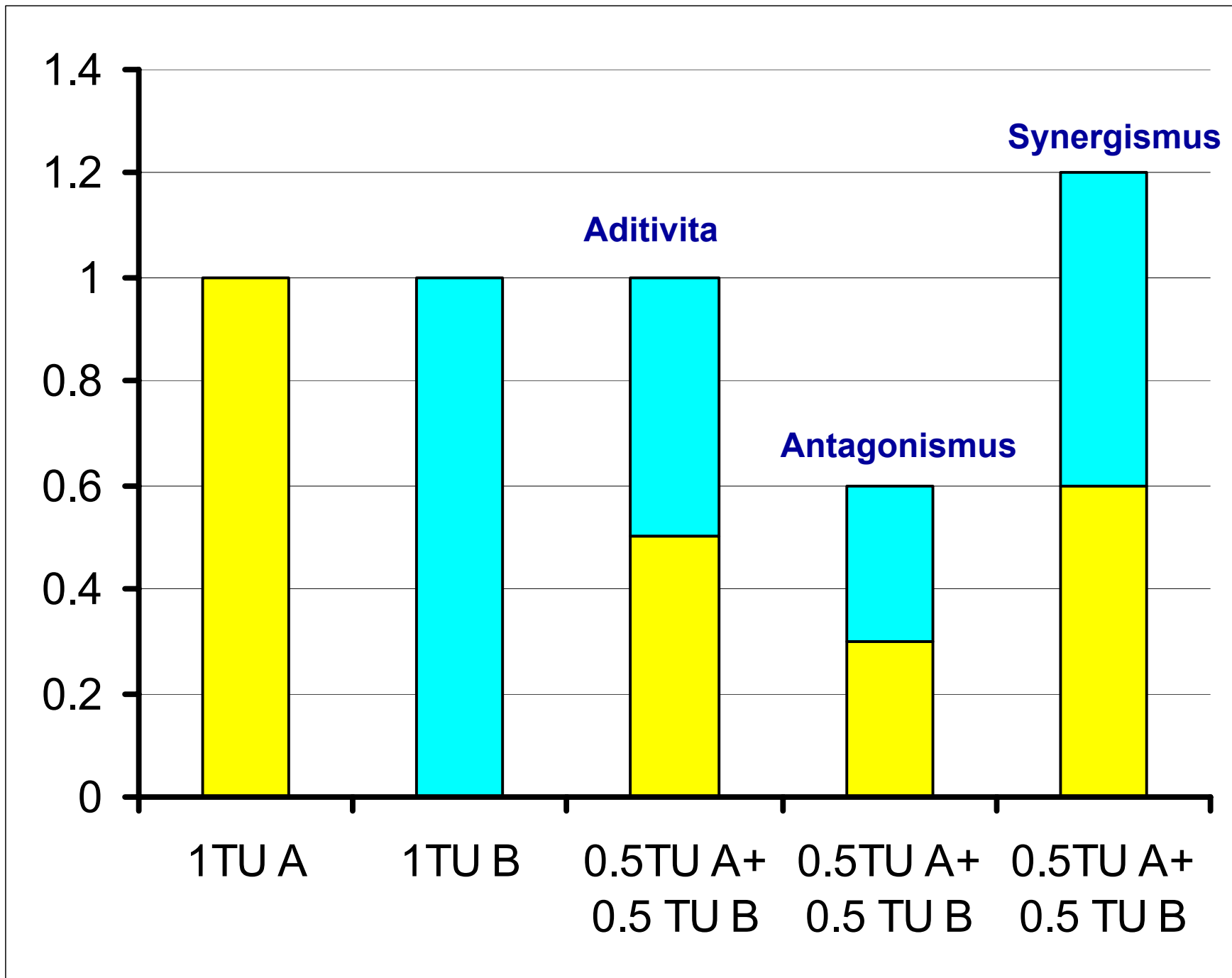
- Toxicita směsi toxikantů A a B je nižší než suma toxicit toxikantů A a B působících samostatně

■ Synergismus

- Toxicita směsi toxikantů A a B je vyšší než suma toxicit toxikantů A a B působících samostatně

■ Potenciace

- Jedna chemikálie, která samostatně není toxická, zvyšuje toxicitu další chemikálie ve směsi



Koncentračně-adiční model

(Concentration Addition, CA)

- Předpokladem pro jeho použití je stejný mechanismus účinků jednotlivých látek ve směsi (např. vazba na receptor)
- Principem této metody je možnost nahrazení jedné látky ve směsi druhou látkou
- Každá jednotlivá látka tak přispívá k účinku směsi v poměru k její koncentraci, nikoli účinku!
- Stejný princip je i základem pro výpočet TEQ při posuzování účinků environmentálních směsí

Další modely pro predikci účinků směsí

- Model nezávislého působení (Independent Action, IA)
 - látky způsobují daný účinek nezávisle na sobě
 - jiným mechanismem
- Model součtu účinků (Effect Summation, ES)
 - možno použít pouze v případě lineární odpovědi u křivek dávka-odpověď pro jednotlivé látky

Model nezávislého působení

■ Naměřené a predikované účinky směsi 16 biocidů působících různými mechanismy v testu toxicity u řas

■ Zatímco model CA (čárkovaně) nadhodnocuje účinky směsi, model IA (plná čára) odpovídá naměřeným hodnotám

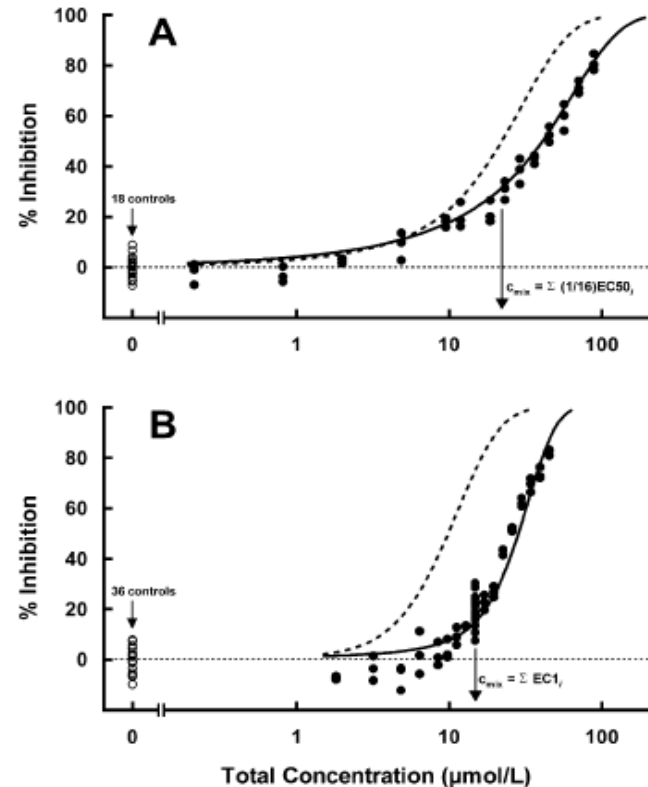


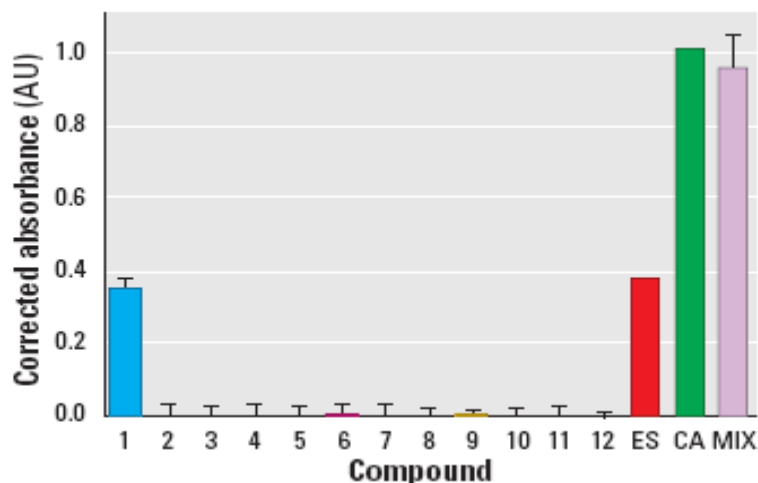
Fig. 3. Observed and predicted algal toxicity of mixtures of 16 dissimilarly acting substances. (A) Mixture 1: components mixed in the ratio of their individual EC₅₀ values. (B) Mixture 2: components mixed in the ratio of their individual EC₁ values. (●) experimentally observed toxicity; (○) controls; (···) prediction according to concentration addition; (—) prediction according to independent action.

Testování xenoestrogenity modelových směsí

- Nejčastěji testovány modelové směsi farmak, PAHs, PCBs
- Látky působí stejným mechanismem (vazba na ER)
- Predikce aditivních efektů směsí (CA)
- Koncentračně-adiční model (CA)

Testování xenoestrogenity modelových směsí

Příklad: Testování účinků 10 xenoestrogenických látek ve směsi (testy na kvasinkách)



Již nízké neúčinné koncentrace jednotlivých látek mohou ve směsi způsobovat významný účinek!

Zatímco podle predikce založené na koncentračně-adičním modelu (CA) jsou efekty aditivní, podle modelu součtu účinků (ES) by se jednalo o významný synergismus!!

Aktivita dioxinového typu

- U aktivity dioxinového typu je často používán u environmentálních směsí koncept toxických ekvivalentů (TEQ), vypočítaných jako suma příspěvků jednotlivých látek z koncentrací jednotlivých polutantů a jejich toxických ekvivalentních faktorů (TEF) či relativních potencií (RP), které určují, kolikrát je látka méně toxická, než nejtoxičtější 2,3,7,8-TCDD

$$TEQ \text{ (vzorek) [ng/g]} = \sum c_{\text{látka}} \text{ [ng/g]} * TEF_{\text{látka}}$$

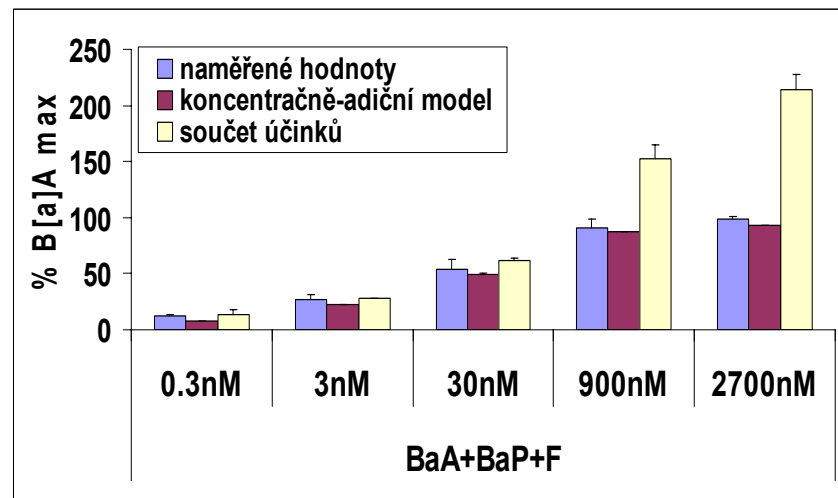
- Platí ale pouze pro toxicitu zprostředkovanou aktivací AhR. Některé studie využívají tento koncept také při hodnocení aktivit modelových směsí dioxinově aktivních látek

Aktivita dioxinového typu u modelových směsí PAHs

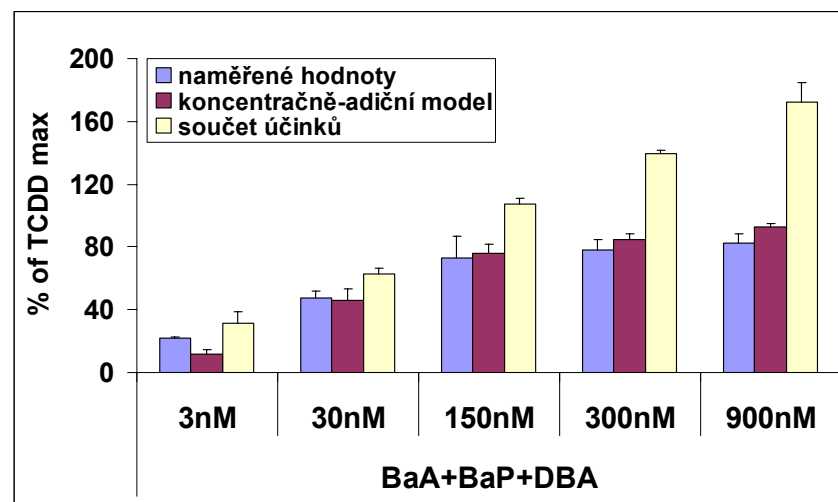
- Př. Binární a ternární směsi PAHs – naše studie
- Potvrzení aditivních účinků na testech s kvasinkami i se savčími buňkami a to podle modelu koncentračně-adičního
- Při srovnání s modelem ES (effect summation, součet účinků) je zjevné, že tento model většinou nadhodnocuje účinky modelových směsí

Aktivita dioxinového typu u modelových směsí PAHs

Kvasinkový model



H4IIE.luc



Shrnutí

- Pro správnou predikci účinků modelových směsí látek je potřeba dobře znát mechanismus účinku jednotlivých látek i jejich fyzikálně-chemické vlastnosti
- Pro látky působící stejným mechanismem účinku se jeví jako vhodný pro predikci aditivity koncentračně-adiční (CA) model
- Pro látky působící odlišným mechanismem je vhodný spíše model nezávislého působení (IA)
- Model součtu účinků (ES) – často nadhodnocuje, použitelný pouze v úzkém lineárním rozmezí odpovědí pro jednotlivé látky