

**P10/0290 Interpretace biomarkerů  
u specifických podskupin populace**

# Pediatrická populace

# Pediatrická populace

Zdraví dětí je do značné míry funkcí jejich prostředí. Infekční agens zůstávají hlavní příčinou úmrtí a invalidity ve světě. Naproti tomu mnoho nových nemocí – astma, poruchy intelektu, problémy s chováním a rakovina – je spojeno s průmyslovými znečišťujícími látkami nebo jinými environmentálními vlivy. Naše chápání rizikových faktorů mnoha nemocí je neúplné, ale všeobecně se uznává, že invalidita a smrt jsou z velké části výsledkem interakcí environmentálních faktorů, široce definovaných, a náchylnosti hostitele.

# Environmentální zdraví dětí

Environmentální zdraví dětí – studium a prevence nemocí a nemocí u dětí v důsledku neúmyslného vystavení fyzikálním, biologickým a chemickým činitelům – se objevuje jako nová oblast výzkumu, politiky a klinické praxe. Historicky se vědci a lékaři spoléhali o nepřímých metodách měření vlivů prostředí na děti, jako jsou dotazníky, monitorování vody a ovzduší na úrovni komunity nebo stav bydlení.

# Environmentální zdraví dětí II

Podobně jsme se při posuzování genetické náchylnosti dítěte ke konkrétnímu stavu nebo nemoci spoléhali na rodinnou anamnézu dítěte. Jedním z klíčových inovativních nástrojů této nově vznikající oblasti je použití biologických markerů nebo biomarkerů k přímému měření expozice dětí environmentálním faktorům, účinků expozice a individuální náchylnosti, včetně genetiky, k environmentálním činitelům.

# Biomarkery v pediatrii

Biomarkery nejsou pro pediatry žádnou novinkou. Pediatři dobře znají používání některých biomarkerů, jako je virová sérologie, k diagnostice nebo léčbě infekcí. Na rozdíl od toho jsme méně obeznámeni s používáním biomarkerů k identifikaci nebo kvantifikaci vystavení dětí vlivům životního prostředí nebo průmyslovým znečišťujícím látkám. Biomarkery pro environmentální toxické látky se stále více používají v pediatrickém výzkumu a praxi. Navzdory obrovskému příslibu je však zapotřebí značného úsilí, aby byly biomarkery environmentálních toxických látek užitečné v klinickém prostředí. I když jsou biomarkery zásadní pro kvantifikaci rizika onemocnění a invalidity v populačních studiích, nemusí být užitečné pro jednotlivé pacienty.

# Biomarkery expozice

Existují tři hlavní typy biomarkerů: biomarkery pro kvantifikaci expozice a vnitřní dávky; biomarkery účinku; a biomarkery citlivosti. Biomarker expozice exogenní chemické látky je tato chemická látka, její metabolit(y) nebo produkt interakce mezi touto chemickou látkou nebo metabolitem a cílovou molekulou nebo buňkou. Biomarker expozice může být toxická látka (například olovo nebo PCB), metabolit toxické látky (například kotinin, metabolit nikotinu) nebo časná reakce na toxickou látku (například indukce enzymů P450 a sérové anti-IgE protilátky proti kočičímu alergenu).

# Biomarkery účinku

Biomarker účinku je měřitelná změna endogenního faktoru, která je prokazatelně spojena s poruchou nebo onemocněním, jako je zvýšení sérových jaterních enzymů po expozici tetrachlormethanu. Biomarker citlivosti (nebo rezistence) může být indikátorem vrozené nebo získané vlastnosti, která mění reakci na expozici endogennímu agens. Například jedinci, kterým chybí glutathion transferázy, enzymy, které se podílejí na detoxikaci tabáku, jsou náchylnější k rakovině plic.<sup>6</sup>



Technologický pokrok v biomarkerech pro infekční agens vedl k rychlému pokroku v diagnostice a kontrole infekčních chorob. Podobně biomarkery v konečném důsledku změní naše chápání environmentálních příčin mnoha dětských stavů a nemocí. Zbývající část tohoto přehledu zdůrazňuje některá zjištění výzkumu, která využívala biomarkery ke zlepšení našeho chápání a kontroly onemocnění a zdravotního postižení u dětí způsobených životním prostředím.

# Expozice plodu a dětí chemickým látkám

Toxické látky mohou procházet placentou a pronikat do plodu. V minulosti se věřilo, že placenta působí jako ochranná bariéra proti toxickým látkám. Ale globální epidemie fokomelie (tulení končetiny) způsobená lékem thalidomidem byla hrozným varováním, že mnoho léků a toxických látek prochází placentou. Nenarozené dítě je skutečně příjemcem olova, karcinogenů, tabáku, rtuti, perzistentních pesticidů, a dalších toxických látek od jejich matky. V některých případech, jako je expozice rtuti, je dávka, která se dostane do plodu, vyšší než dávka matky. Plod může být také zranitelnější vůči účinkům toxických látek, jako jsou neurotoxické účinky methylrtuti a karcinogenní účinky expozice tabákovému kouři.

# Reprodukční toxicita

Aktivní kouření během těhotenství je uznávaným rizikovým faktorem pro nižší porodní hmotnost a nedonošenost. Některé ženy a jejich děti jsou však vystaveny vyššímu riziku expozice tabáku. Wang a spolupracovníci například ukázali, že mezi těhotnými ženami, které aktivně užívaly tabák, byly pouze děti, které byly vystaveny aktivnímu užívání tabáku a které měly GSTT1null (biomarker citlivosti), vystaveny zvýšenému riziku nižší porodní hmotnosti a předčasného porodu. Ve skutečnosti byly předchozí odhady rizika zprůměrovány pro vnímavé i rezistentní populace.

# Kotinin

Naše schopnost identifikovat vnímavé jedince nám umožňuje přesněji kvantifikovat riziko expozice tabáku a dalších toxických látek pro těhotné ženy a děti . Přestože informace od rodičů o expozici tabákovému kouři v životním prostředí (ETS) byly široce používána k prokázání toho, že expozice tabáku je nebezpečná, některé studie naznačují, že kotinin je lepším prediktorem poklesu porodní hmotnosti. Použití kotininu v moči, Anglie a její spolupracovníci zjistili, že k největšímu poklesu porodní hmotnosti došlo při nižších úrovních expozice, ekvivalentní <5 cigaret denně. Jakkola a jeho spolupracovníci nakonec pomocí vlasového nikotinu zjistili, že expozice ETS byla rizikovým faktorem pro nedonošené děti. Těhotné ženy s >4  $\mu\text{g/g}$  nikotinu ve vlasech měly šestinásobně zvýšené riziko předčasného porodu ve srovnání se ženami v referenční skupině.

# Reprodukční toxicita

Existují také důkazy, že olovo a další toxické látky jsou toxické pro reprodukci. Olovo bylo spojováno se spontánním potratem při hladinách olova v krvi výrazně pod 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , což je hladina považovaná za přijatelnou pro dospělou ženu. Ve srovnání s těhotnými ženami, jejichž koncentrace olova v krvi byla  $< 5 \mu\text{g}/\text{dl}$ , měly ženy, které měly hladiny olova v krvi mezi 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  a 14  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , pětinasobně zvýšené riziko spontánního potratu.<sup>30</sup> V inovativní studii s použitím odebraného mateřského séra před více než 30 lety Longnecker a jeho kolegové zjistili, že p'p-DDE (metabolit DDT) je spojen s předčasným porodem způsobem závislým na dávce.<sup>31</sup> Žádná z těchto studií by nebyla proveditelná, kdyby nebyla vyvinuta technologie biomarkerů.

# Vývojová toxicita - olovo

Používání biomarkerů je stále důležitější pro zkoumání nízkých úrovní expozice toxickým látkám v životním prostředí. Objevují se důkazy, že intelektuální deficit související s olovem se vyskytuje při hladinách krevních pod 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , což je akční hladina stanovená Světovou zdravotnickou organizací.<sup>35</sup> Předchozí studie odhadovaly, že došlo ke snížení IQ o 2,5–3 bodu spojenému se zvýšením hladiny olova v krvi. z 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  na 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .<sup>36</sup> Nedávno bylo při použití olova v plné krvi u dětí zvýšení průměrné hladiny olova v krvi z  $<1$  na 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  spojeno s deficitem IQ o 7,4 bodu.<sup>37</sup> Snížení IQ spojené s olovem bylo větší pro danou expozici při hladinách olova v krvi pod 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Tyto studie se nejen spoléhaly na krevní olovo jako biomarker, ale vyžadovaly vysoký stupeň analytické přesnosti při nízkých úrovních expozice.

# Methylrtuť

Methyl (organická) rtuť je při požití téměř úplně absorbována; snadno prochází placentou a je uchováván plodem. Při vysokých dávkách může expozice plodu vést k rozsáhlému vývojovému poškození, jako je mentální retardace, spastická paralýza a smrt. Při nižších dávkách je expozice spojena s deficitem neuromotorické výkonnosti, kognice, paměti a jazyka v některých, ale ne v jiných studiích. Jedním z navrhovaných důvodů pro tyto rozdíly je, že některé studie používaly vlasy jako biologickou matrici, zatímco jiné používaly pupečnickovou krev.

# Polychlorované bifenyly

Extrémně vysoká expozice PCB během vývoje plodu způsobuje nízkou porodní hmotnost, tmavou pigmentaci kůže, předčasné prořezávání zubů, akneformní vyrážku a smrt. Nízká expozice plodu PCB je spojována se slabými reflexy, horší pamětí vizuálního rozpoznávání, opožděnou motorikou vývoj, špatné fungování paměti a snížené schopnosti zpracovávat informace. Pomocí pupečnickové krve nebo mateřského mléka výzkumníci zjistili, že prenatální expozice PCB byla spojena s deficitem inteligence, paměti a pozornosti.



# Alkohol

Ethanol, alkohol v alkoholických nápojích, snadno prochází placentou a způsobuje poškození plodu. Při vysokých dávkách způsobuje konzumace alkoholu fetální alkoholový syndrom. Stále více jsou však rozpoznávány účinky nízkých dávek, kdy 1 % odhaduje se, že všichni novorozenci vykazují určité prenatální poškození alkoholem. Je však obtížné kvantifikovat příjem alkoholu během těhotenství. V budoucnu mohou biomarkery prenatální expozice etanolu, ethylestery mastných kyselin v mekoniu a vlasech zlepšit kvantifikaci pití matek a jakékoli účinky na nižších úrovních.

# Těhotné ženy

Nemoci matky

Nemoci plodu

# Preeklampsie

Preeklampsie je specifická pro těhotenství a významně přispívá k mateřské a perinatální morbiditě a mortalitě na celém světě. Účinný prediktivní test na preeklampsii by usnadnil včasnou diagnózu, cílené sledování a včasné porody; v současnosti však existují omezené možnosti. Algoritmus screeningu v prvním trimestru byl vyvinut a ověřen k predikci předčasné preeklampsie, se špatnou použitelností pro termínované onemocnění, kde leží největší zátěž.

# Preeklampsie

Biomarkery, jako je sFlt-1 a placentární růstový faktor, se nyní také klinicky používají v případech podezření na předčasnou preeklampsii; jejich vysoká negativní prediktivní hodnota umožňuje jisté vyloučení onemocnění u žen s normálními výsledky, ale citlivost je mírná. Bylo vyvinuto soustředěné úsilí k identifikaci potenciálních nových biomarkerů, které by mohly zlepšit předpověď. Tyto z velké části pocházejí z orgánů zapojených do patogeneze preeklampsie, včetně placentárních, kardiovaskulárních a urinárních biomarkerů. Tento přehled nastiňuje klinický imperativ pro účinný test a ty, které se již používají, a shrnuje současný výzkum biomarkerů preeklampsie.

## sFlt-1 a PlGF

Rozpustná fms-like tyrosinkináza 1 (sFlt-1) a PlGF jsou anti- a proangiogenní faktory (v tomto pořadí) významně narušené u preeklampsie. Studie PROGNOSIS ukázala, že poměr sFlt-1:PlGF  $\leq 38$  nebo nižší může přesně vyloučit pravděpodobnost rozvoje preeklampsie během příštího týdne s 99,3% negativní prediktivní hodnotou u žen mladších 37 týdnů, které test absolvovaly. pro podezření na preeklampsii.

Tento test má potenciál snížit počet hospitalizací pro monitorování krevního tlaku, protože může s jistotou vyloučit pravděpodobnost onemocnění. Jako takový byl v některých centrech převeden do klinické praxe. Naopak poměr sFlt-1:PlGF  $> 38$  je pouze mírně přesný v predikci, u koho se rozvine preeklampsie, s pozitivní prediktivní hodnotou 36,7 % pro preeklampsii do čtyř týdnů a senzitivitou 66,2 %.

# PIGF

Samotný PIGF (bez jeho vyjádření v poměru s sFlt-1) byl také hodnocen jako triage péče u žen s podezřením na předčasnou preeklampsii. Kromě velmi vysoké negativní prediktivní hodnoty se také ukázalo, že předpovídá preeklampsii vyžadující porod do dvou týdnů s větší přesností než jiné běžně používané klinické testy (krevní tlak, uráty, alanintransamináza (test jaterních funkcí) a proteinurie). Konkrétně PIGF <100 pg/ml u žen s podezřením na preeklampsii v <35. týdnu gestace, provedené s 96% senzitivitou a 98% negativní prediktivní hodnotou při předpovědi, zda se preeklampsie objeví v průběhu příštích dvou týdnů.

# PIGF

Ačkoli nedávné údaje ukazují, že PIGF se mění s gestačním věkem, a proto plošná definice pozitivního screeningu s PIGF < 100 pg/ml může vyvolat četné falešně pozitivní výsledky. Generování referenčních rozsahů specifických pro gestaci pro různé populace jako takové může dále zvýšit klinickou užitečnost PIGF. Přidání PIGF do práce pacientů s podezřením na preeklampsii ve srovnání s obvyklou péčí zkrátilo dobu do diagnózy a snížilo závažné nepříznivé důsledky pro matku u žen se středně nízkým PIGF 12-100 pg/ml – potenciálně jinak hodnocené jako nižší riziko. Při srovnání poměr sFlt-1:PIGF a samotný PIGF fungovaly podobně při predikci porodu do dvou týdnů v případech podezření na předčasnou preeklampsii. Vysoká negativní prediktivní hodnota umožňuje jisté vyloučení onemocnění u žen s normálními výsledky.

# Gestační diabetes

Prediktivní a diagnostické biomarkery pro GDM těhotenství. GDM se obvykle vyvíjí od 2. trimestru těhotenství v korelaci se zvýšeným zánětem, inzulinovou rezistencí, dysregulací placenty a/nebo disrupcí  $\beta$ -buněk a může být detekován ve 24.–28. týdnu hodnocením glukózové homeostázy. Některé specifické proteiny (modré čáry), miR (černé čáry) a metabolity (červené čáry) se však uvolňují do krve a/nebo moči z raných fází (komplikovaného) těhotenství a mohly by sloužit jako biomarkery pro GDM.



# Gestační diabetes

Zejména RBP4, SHBG, afamin, FABP4, hs-PCR, adiponektin a několik miR (miR-16-5p, -17-5p, -20a-5p) by mohly být testovány na začátku těhotenství, zejména u žen s rizikem faktory (obezita, pokročilý věk, předchozí GDM). Kromě toho mohou být visfatin, fetuin-A, omentin, leptin, ficolin-3 a specifické metabolity (tj. AHBA, L-Tryp) užitečné pro střední fázi gestace a FGF-21, PAI-1, fetuin- B a follistatin a další metabolity [Ceramid (d18:0/23:0), aspartam] by mohly pomoci screeningu GDM ve 3. trimestru. Včasné intervence týkající se metabolických a kardiovaskulárních abnormalit by pak mohly zmírnit související poporodní (perinatální, neonatální a chronické) poruchy u žen a potomků.



Nemoci matky  
Nemoci plodu