

*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*  
*exkreci*

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**

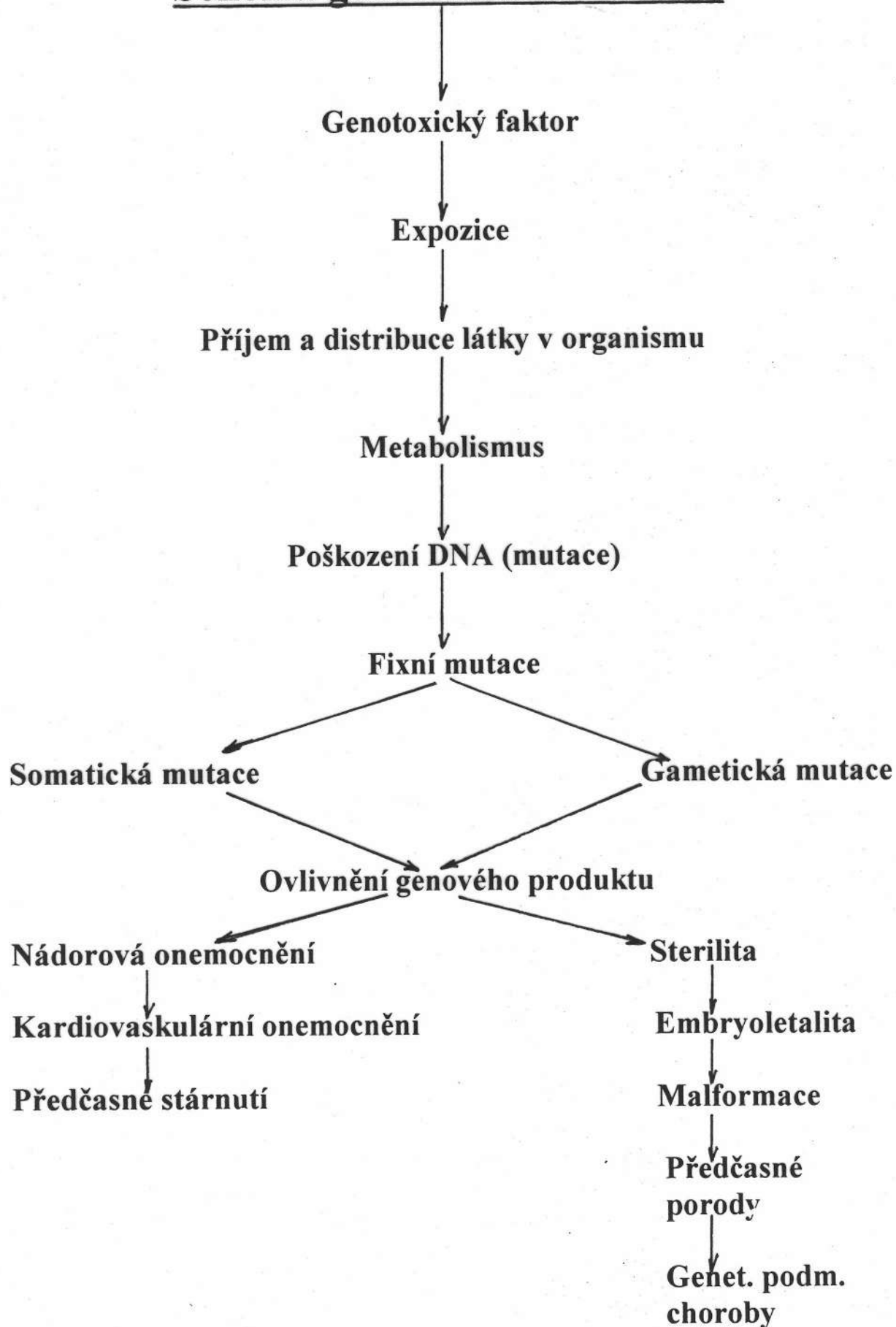
**Biologické**

**Účinek: mutagenní, karcinogenní a teratogenní**

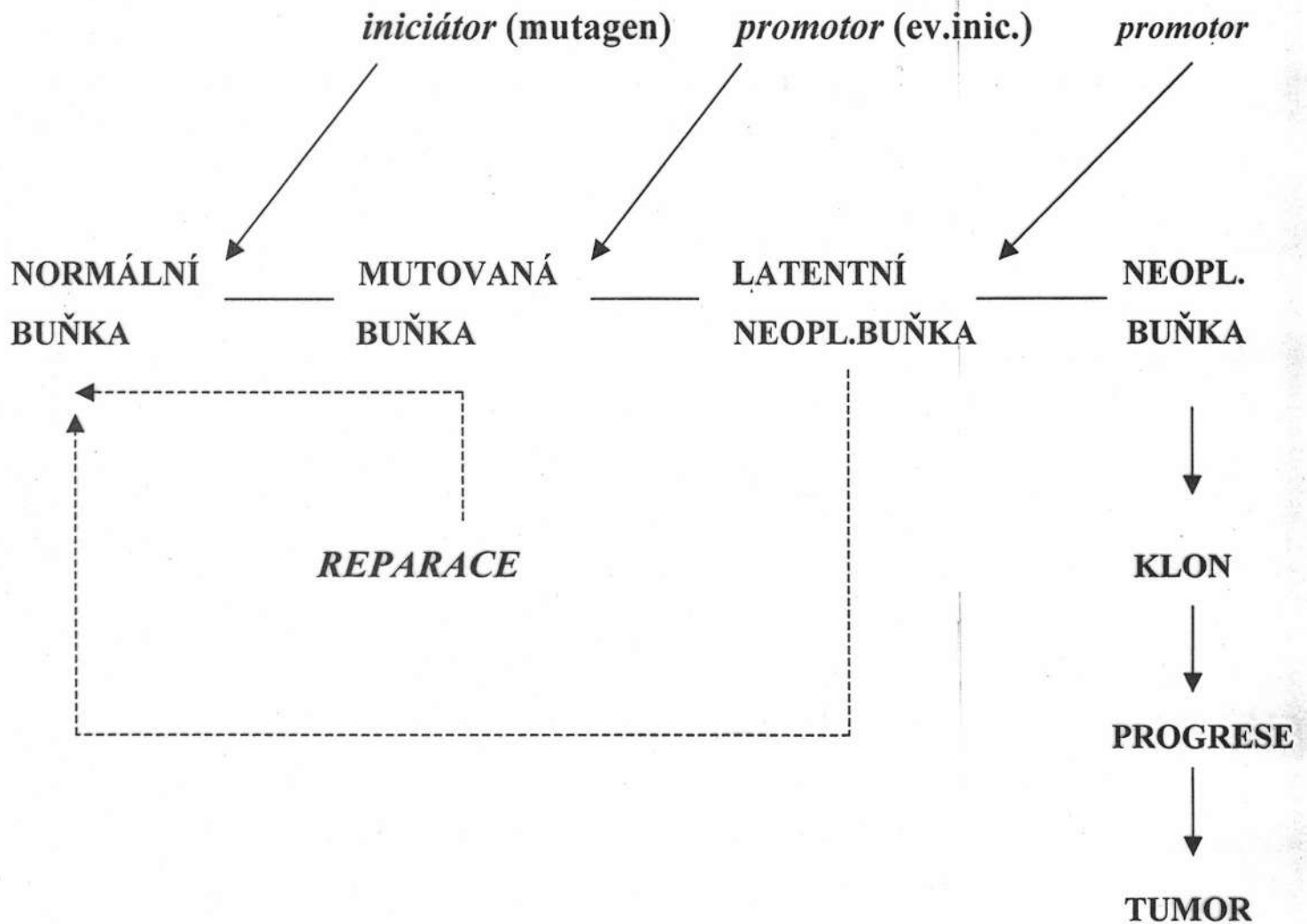
**Mutace jsou následkem:**

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

# Schéma genotoxického účinku



## MECHANISMUS KARCINOGENEZE



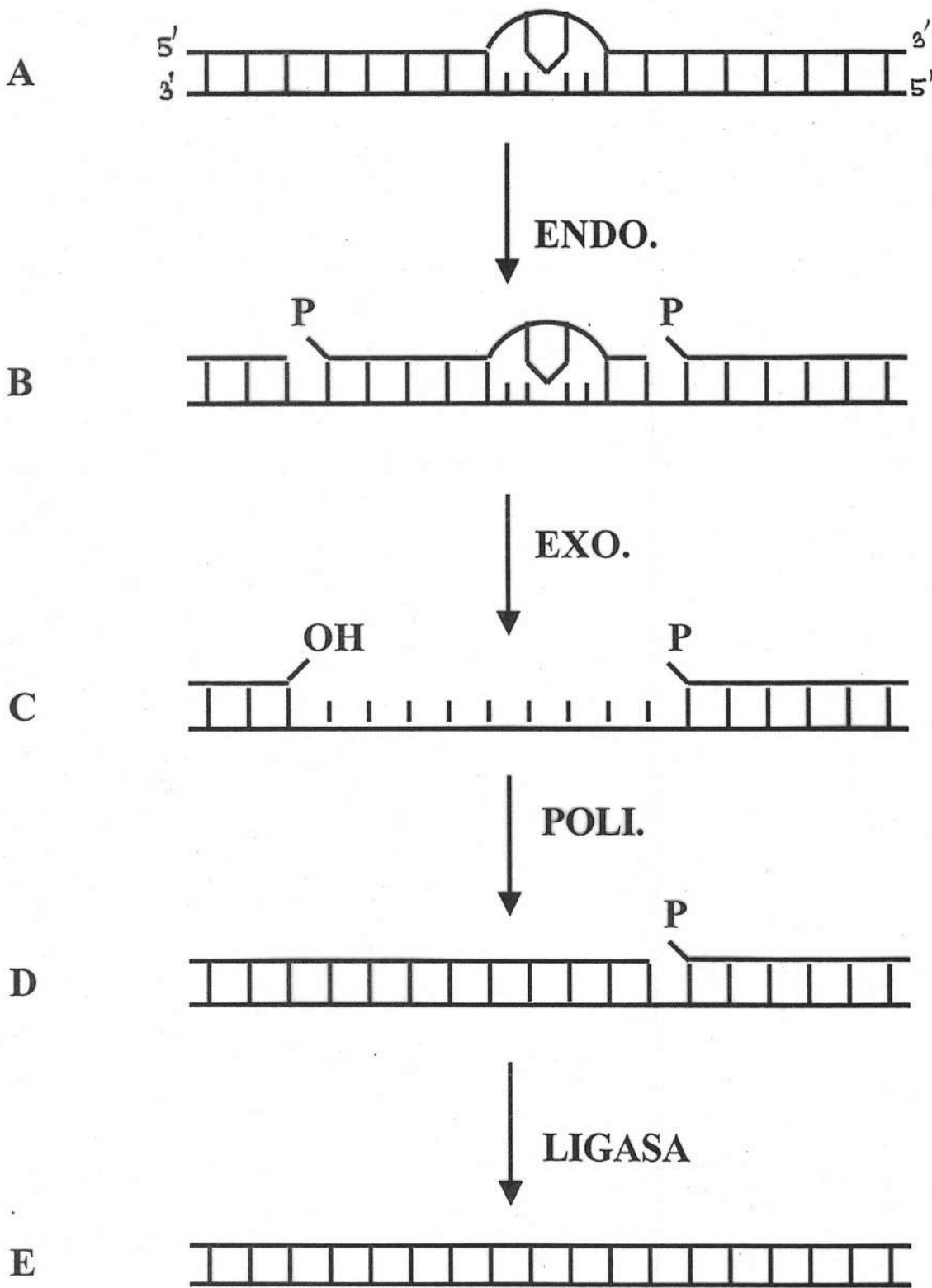
### PROMOTORY: CCl<sub>4</sub>

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

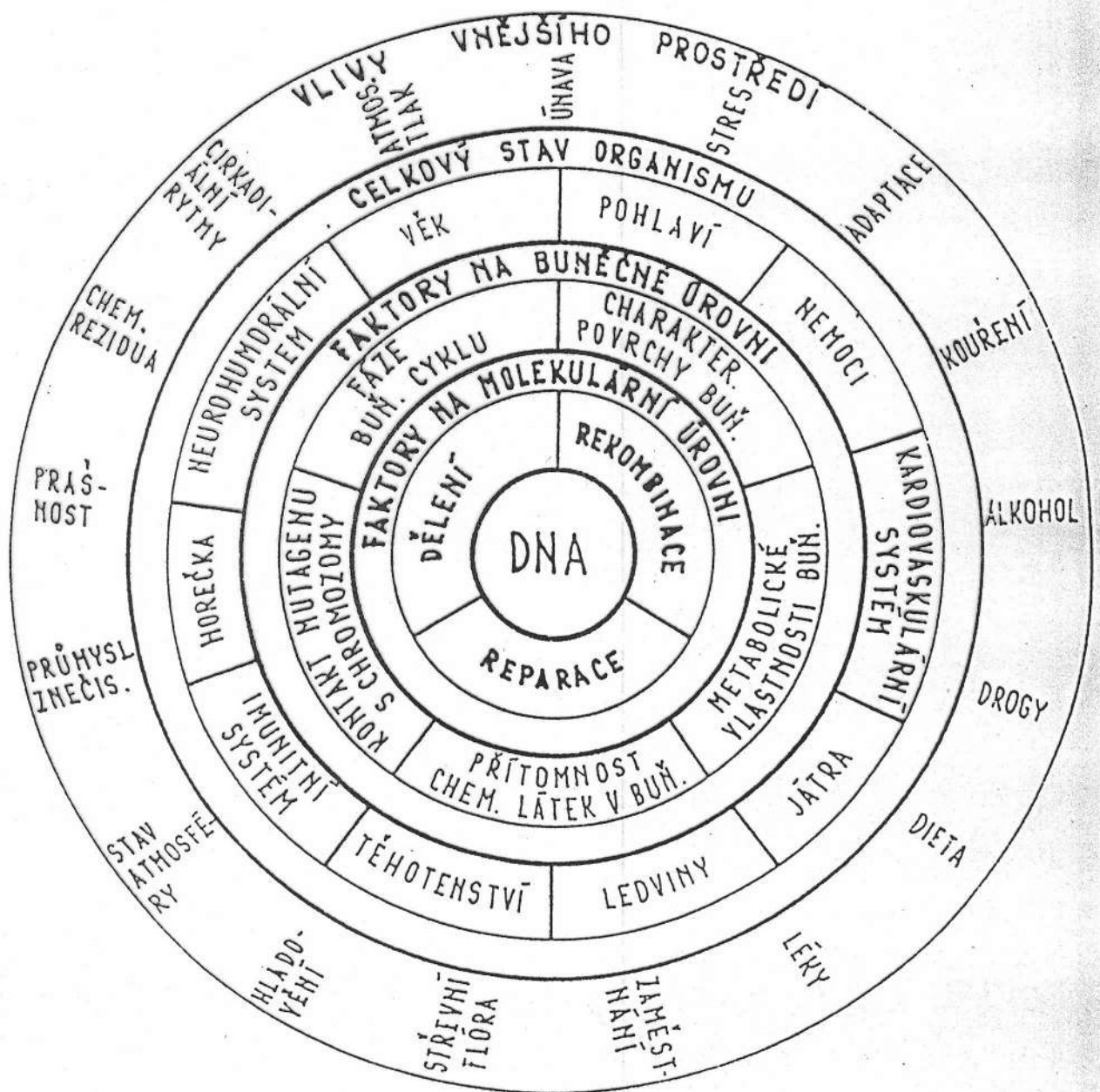
# 1. SCHÉMA EXCIZNÍ REPARACE



## 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 expozic 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 nekarci-  
nogenní

## Příloha č. 1

Kategorizace vybraných mykotoxinů z hlediska karcinogenního působení

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

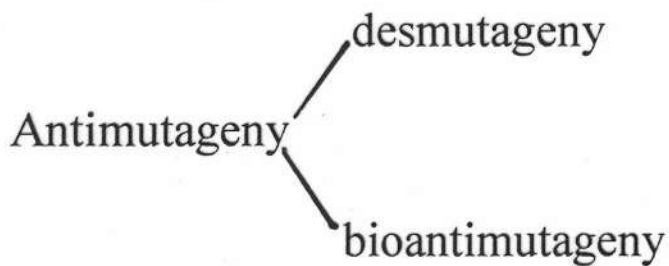
<b>MYKOTOXIN</b>	<b>KATEGORIZACE</b>
<b>Aflatoxiny (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>)</b>	<b>1</b>
<b>Aflatoxin M<sub>1</sub></b>	<b>2B</b>
<b>Ochratoxin A</b>	<b>2B</b>
<b>Fumonisin (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>)</b>	<b>2B</b>
<b>Fusarin C</b>	<b>2B</b>
<b>Zearalenon</b>	<b>3</b>
<b>Deoxynivalenol</b>	<b>3</b>
<b>Nivalenol</b>	<b>3</b>
<b>Fusarenon X</b>	<b>3</b>
<b>T - 2 toxin</b>	<b>3</b>

### **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**

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



**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 vylučování 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*

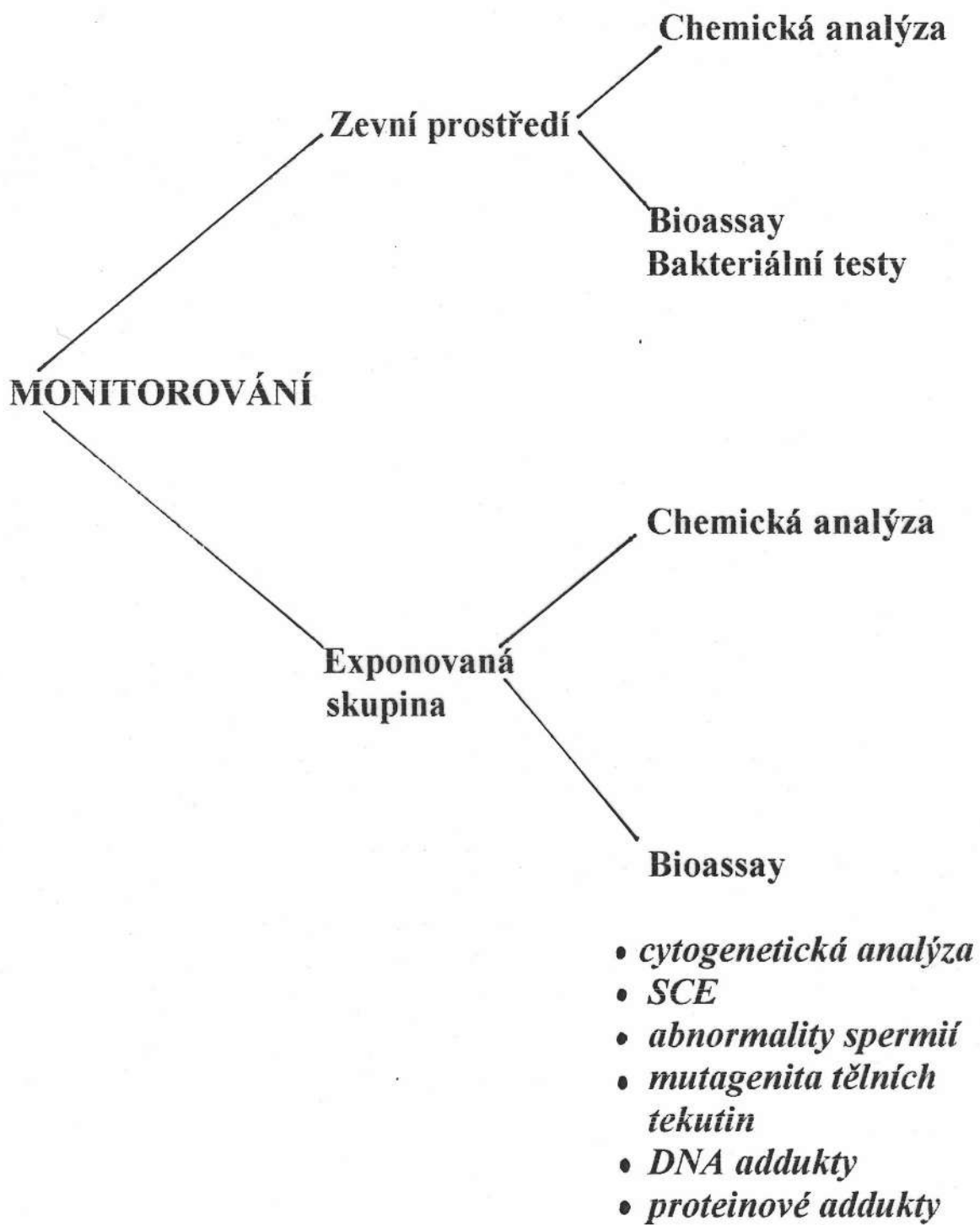
- SPOT-TEST U MYŠÍ

- 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*

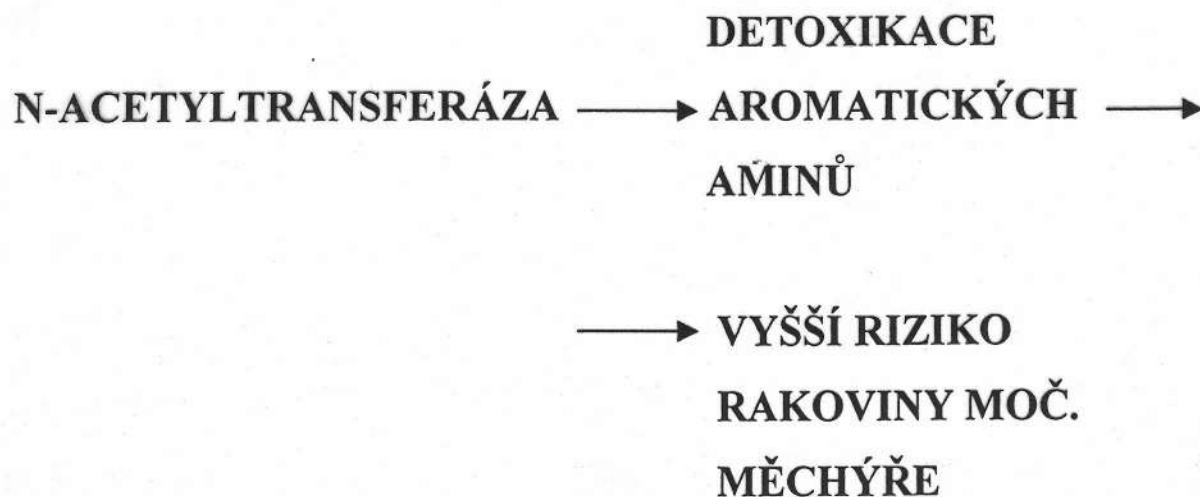
charakterizují genový polymorfismus

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**

