

4. IDENTIFIKACE RIZIKOVÝCH GENETICKÝCH FAKTORŮ

- Rizikové genetické faktory jsou fyzikální a chemické faktory, u kterých existuje pravděpodobnost, že u živých organismů vyvolají změny DNA (mutace).
- Anglicky:
 - Genetic Hazard Identification
 - Genetic Risk Assessment & Risk Management
- Ekvivalentním vyjádřením fyzikálních a chemických faktorů je stresor. Stresory působí negativně (někdy pozitivně) na biologický systém.
 - ◆ Fyzikální stresory
 - uv záření
 - ionizační záření
 - extrémní meteorologické situace, eroze, aj.
 - ◆ Biologické stresory
 - viry a další patogeny
 - narušení biologické rovnováhy mezi populacemi, migrace
 - introdukce exotických druhů
 - ◆ Chemické stresory
 - persistentní organické polutanty (PAHs, PCBs, PCD, aj)
 - pesticidy
 - toxické kovy (Cu, Se, Cd, Hg, Pb, Ni, aj)
 - radionuklidy (Pu, U, Cs, aj.)
 - plyny (SO₂, NO_x, O₃, skleníkové plyny, aj)
- Nebezpečnost je schopnost stresoru vyvolat určité poškození u biologického systému. Stanovení hodnot NOEL, LC₅₀ či mutagenity látky nebo směsi určuje její nebezpečnost.
- Expozice je proces, při kterém organismus přichází do styku s určitým stresorem v definovaném systému. Expozice může být vyjádřena jako dávka a je určována nejčastěji akutními testy toxicity.
- Potenciální mutageny a karcinogeny jsou přítomny v přírodních produktech a nebo pocházejí z antropogenní činnosti.

4.1. Hodnocení rizika pro zdraví člověka a pro životní prostředí

- (1) Identifikace nebezpečnosti rizikových genetických faktorů
- (2) Hodnocení nebezpečnosti
- (3) Hodnocení expozice
- (4) Charakterizace rizika

ad (1) Identifikace nebezpečnosti rizikových genetických faktorů

- Postup identifikace nebezpečnosti
 - fáze I – charakteristika toxicity
 - fáze II – identifikace toxikantů
 - fáze III – konfirmační, potvrzení toxicity

- Provádí se pro všechny složky životního prostředí (voda, vzduch a půda) dle předem definovaných scénářů (množství srážek, větry, teplota aj.). Pak lze predikovat
 - reálný vstup do prostředí pomocí koncentrace v prostředí - PEC (Predicted Environmental Concentration) a kvantifikovat množství, dobu trvání, frekvence opakování aj.
 - určit hodnotu nejvyšší koncentrace, při které je pravděpodobné, že se neprojeví toxické účinky – NEC (No Effect Concentration).

- Modelové odhady sledují mutační potenciál sledovaných substancí na úrovni:
 - ◆ organismů
 - testy toxicity
 - testy genotoxicity (mutace, karcinogenity, teratogenita)
 - ◆ populací
 - terestrický systém
 - ekosystémy povrchových vod
 - využití biomarkerů (expozice, účinku a vnímavosti)
 - ◆ společenstev a ekosystému
 - mikrobiální společenstva reálného prostředí
 - společenstva bezobratlých
 - společenstva rostlin
- Počítačové modely
 - SAR, QSAR
 - GENOTOX
 - expoziční algoritmy
- Testy genotoxicity. Rozpor mezi různými návrhy ve výpovědní hodnotě testů vůči člověku:
 - používat **lidské buněčné linie** nebo **živé savce**?
 - používat kombinace testů na **somatické a gametické mutace** u savců jako predikce karcinogenity nebo testy **karcinogenity** na savcích

ad (2) Hodnocení nebezpečnosti

- analýza vstupu látek do prostředí
- transport složkami prostředí
- akutní expozice (letalita), tedy krátkodobá expozice xenobiotiku (NOEC), popřípadě subletální dávky
- vztah dávka (koncentrace) – účinek (odpověď)
- chronická expozice, tedy dlouhodobá expozice xenobiotiku
- informace o počtu lidí, kteří mohou být účinku vystaveni
- distribuce látky v prostředí
- výpočet ECL (Environmental Concentration Level)

ad (3) Hodnocení expozice

Hodnocení se provádí multisložkově při identifikaci všech možných expozičních cest

- hodnocení potenciální expozice cílovými receptory (organizmy, složky prostředí aj.)
- environmentální koncentrace
- biomarkery
- testy genotoxicity (aberrace, epidemiologické) u jednotlivých organismů z různých populací, společenstev, ekosystémů a lokalit
- biokoncentrace, určení rovnovážného poměru koncentrace látky v organismu ke koncentraci volně rozpustné ve vodě, odvozený z laboratorních dat
- bioakumulace, určení příjmu chemické látky (potrava, voda, půda) z kontaminovaného media, odvozené z terénních dat
- bioobohacování, vzrůst biokoncentrace chemické látky v organismech na vyšších trofických úrovních, odvozený z terénních i laboratorních modelů
- biodegradabilita, hlavně rychlost rozpadu v terénních podmínkách
- rozdělovací koeficient pro rostlinné tkáně (pro neionizované organické polutanty je poměr koncentrací mezi rostlinnou tkání a vodou v termodynamické rovnováze)
- rainsplash (rozstříkání půdních kontaminantů deštěm)
- difuzní výměna mezi ovzduším a rostlinami (lineární vztah mezi koncentrací organických polutantů v ovzduší a listech)
- příjem jemných částic stomaty rostlin
- příjem z půdy kořeny
- inhalace plynů a prachových částic u živočichů
- dermální kontakt živočichů (kontakt s půdou, vodou, u ptáků je nejrizikovější období před opeřením, významná absorpce)
- ingesce
- osmotická rovnováha (pórová voda)
- analýza potravního řetězce

Příklady expozičních cest hlavních složek prostředí:

- ◆ **povrchová voda**
 - přímý kontakt (terestrické a akvatické organizmy)
 - příjem kořeny
 - ingesce (pitnou vodou)
- ◆ **podzemní voda**
 - příjem kořeny (kořenová zóna min. 1 m)
 - ingesce (pitnou vodou)
- ◆ **sedimenty**
 - přímý kontakt (terestrické organizmy pouze v záplavových oblastech, akvatické trvale)
 - příjem kořeny (z kontaminovaných sedimentů v záplavových oblastech)
 - ingesce (terestrické organizmy nahodile během sběru potravy)
- ◆ **půdy**
 - dermální kontakt (významnost pouze u organických lipofilních látek, které mohou přecházet přes epidermální bariéry)
 - foliární depozice (expoze rostlin z povrch listů a stonků)
 - příjem kořeny
 - ingesce (nahodilá během sběru potravy)
- ◆ **vzduch**
 - inhalace par (nejdůležitější pro organizmy, žijící v kontaminovaných půdách s omezeným množstvím vzduchu bez pohybu)
 - inhalace prachu
 - foliární příjem par (týká se kontaminantů s vysokou tenzí par)
 - foliární depozice prachu (povrch listů a stonků)
- ◆ **potravní řetězec**
 - ingesce

ad (4) Charakterizace rizika

- výsledky laboratorních testů genotoxicity
- koeficient nebezpečnosti chemických látek
- fyzikální modelování, počítačové i terénní
- multivariační statistické metody
- procesní modely (populační nebo ekosystémové)
- management rizika

Identifikace nebezpečnosti u polycyklických aromatických uhlovodíků

➤ fáze I – charakteristika toxicity.

Příklady PAH

- benzo[*a*]pyren
- 5-methylchrysen
- dibenzo[*a,h*]antracen

➤ fáze II – identifikace toxikantů. Princip působení PAH na organismus vede přes metabolizace. Jsou aktivovány na dihydrodiol epoxidy, které působí na DNA v místech guaninu (G-N²) nebo adeninu (A-N⁶) a narušují vazbu.

➤ Nejčastější epoxidové stereoizomery reagující přímo s DNA (95% všech epoxidových reakcí):

- (±)-*r-t*-7,8-dihydroxy-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]pyren (*anti*-BPDE)
- (±)-*r-t*-7,8-dihydroxy-*c*-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo [a]pyren (*syn*-BPDE)
- (±)-*r-t*-9,10-dihydroxy-*c*-7,8-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]pyren (*trans*-BPDE)

➤ fáze III – konfirmační, potvrzení toxicity. Důsledky epoxidačních reakcí s DNA

- působení *anti*-BPDE způsobuje transverze, nejčastější místo

