

MUNI | RECETOX

P7/0290 biomarkery a veřejné zdraví

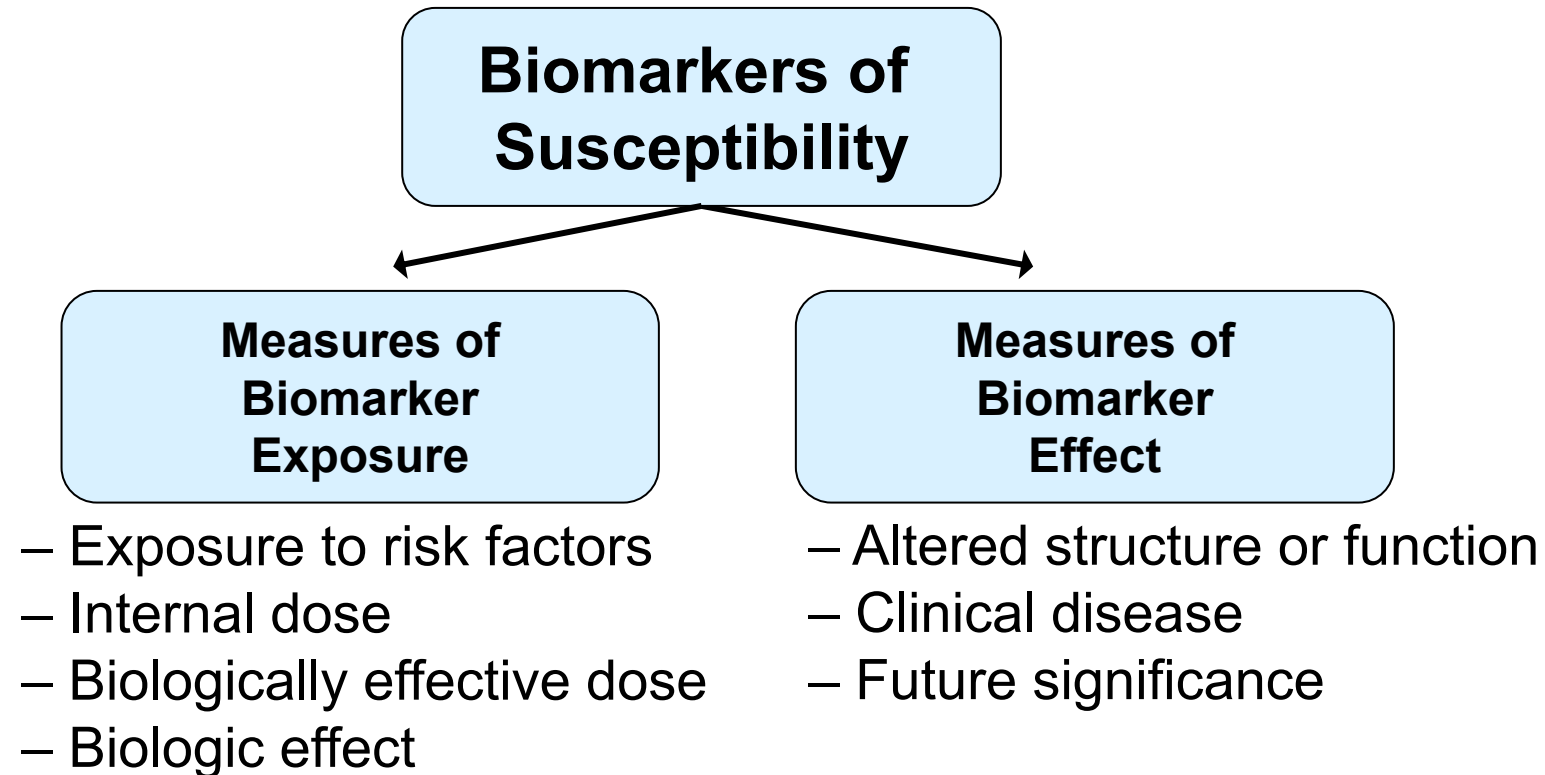
Biomarkery a biomonitoring

Biomarker: chemická látka, její metabolit nebo produkt interakce mezi chemickou látkou a nějakou cílovou molekulou nebo buňkou, který se měří v lidském těle.

Monitorování prostředí: měření koncentrace kontaminantu v médiu (např. vzduch, půda, voda nebo jídlo).

Biomonitoring člověka: přímé měření expozice lidí toxickým látkám v životním prostředí měřením látek nebo jejich metabolitů v lidských vzorcích, jako je krev nebo moč.

Biomarker: chemická látka, její metabolit nebo produkt interakce mezi chemickou látkou a nějakou cílovou molekulou nebo buňkou, který se měří v lidském těle.



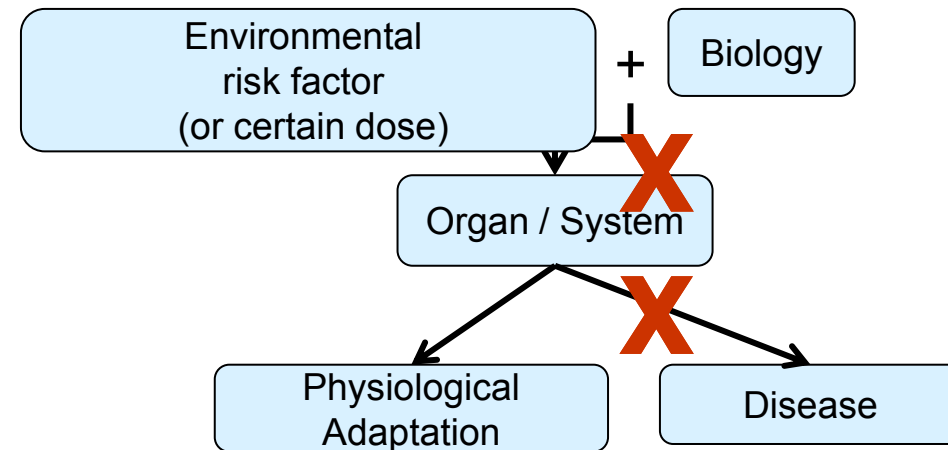
NEMOC ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ

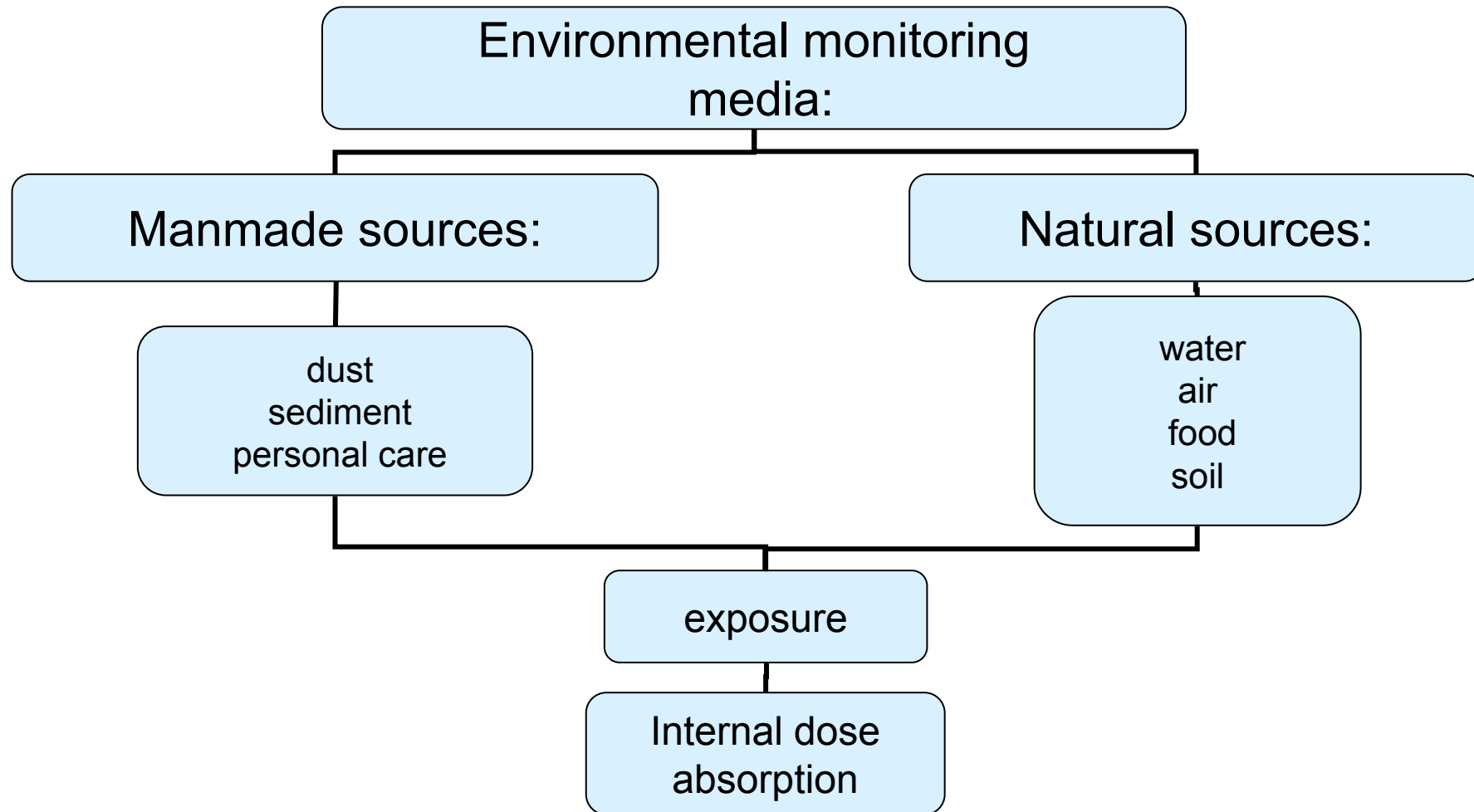
Definování rozsahu a dopadu expozice je klíčem k pochopení environmentálních nemocí

Žádná škoda bez expozice

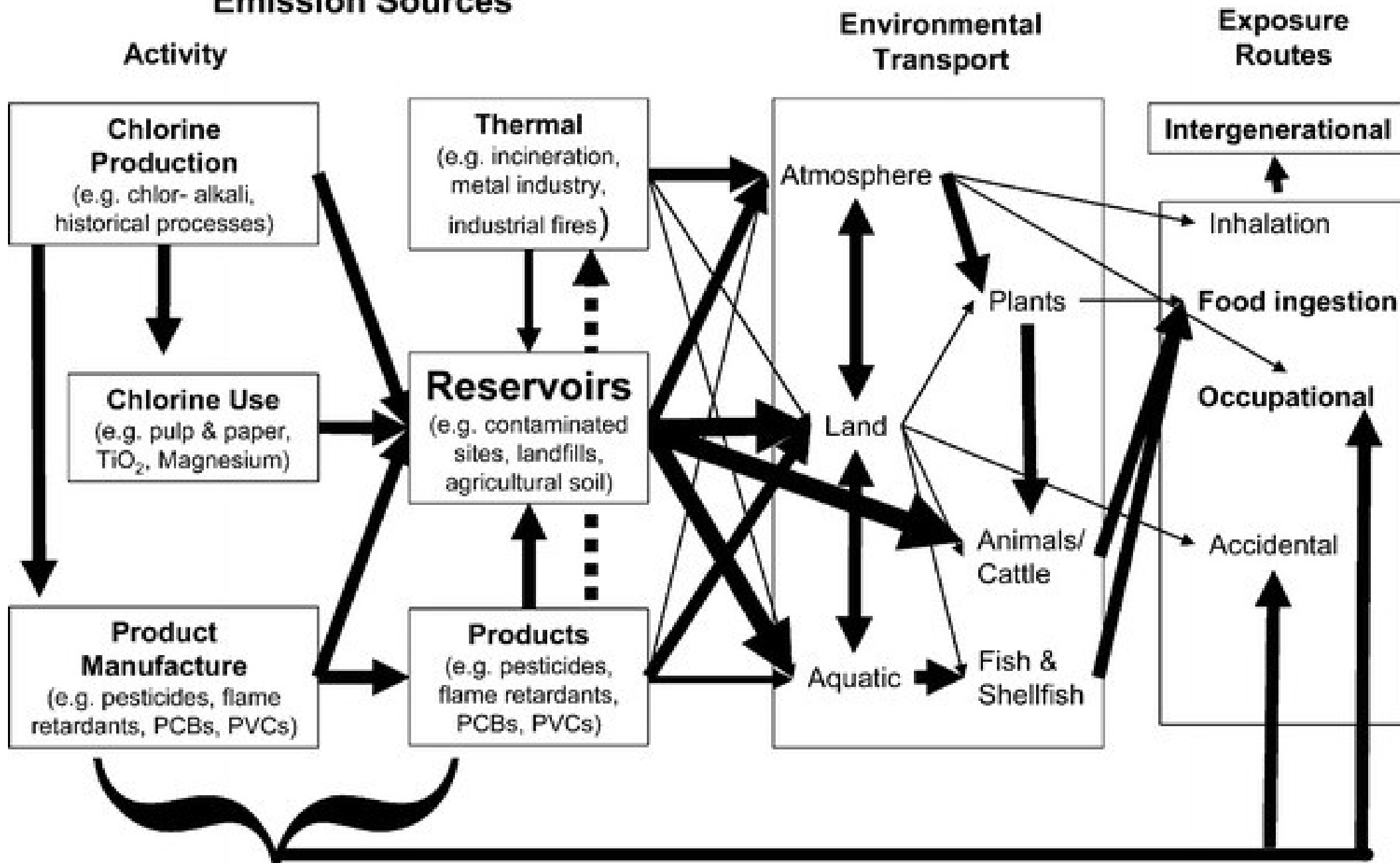
Expozice nemusí vždy znamenat škodu

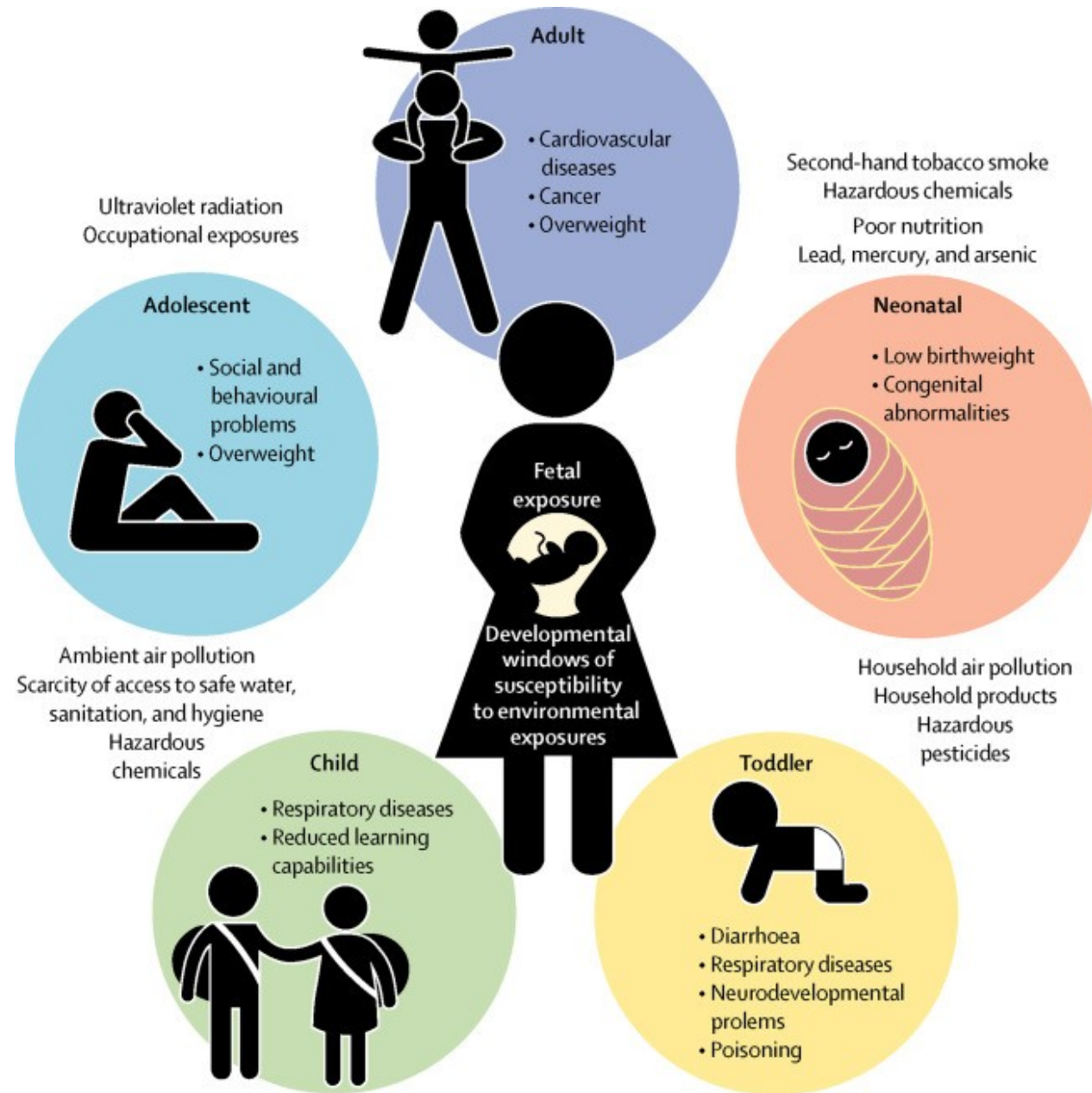
Medium of disease	Waterborne & airborne disease; microbial contamination of food	Spread of contagious disease through interpersonal contact
Stressor	Negative affective states from exposure to such physical stressors as uncontrollable noise & technological risks; negative health consequences of residential relocation	Vulnerability to health problems resulting from chronic social conflict, isolation, organizational instability, & abrupt economic change
Source of safety or danger	Exposure to climatic and geologic risks; injury-resistant environmental design; mutagenic effects of toxic environments; occupational hazards	Risk of personal injury resulting from intergroup conflict, violence, & crime
Enabler of health behavior	Geographic accessibility of health care facilities in the community; installation of health-behavioral supports in buildings & vehicles	Interpersonal modeling of health-promotive behavior & safety practices; health-promotive cultural & religious practices
Provider of health resources	Healthful lighting & air quality in buildings; community sanitation systems	Legislation pertaining to public health & safety; availability of organizational & community health services

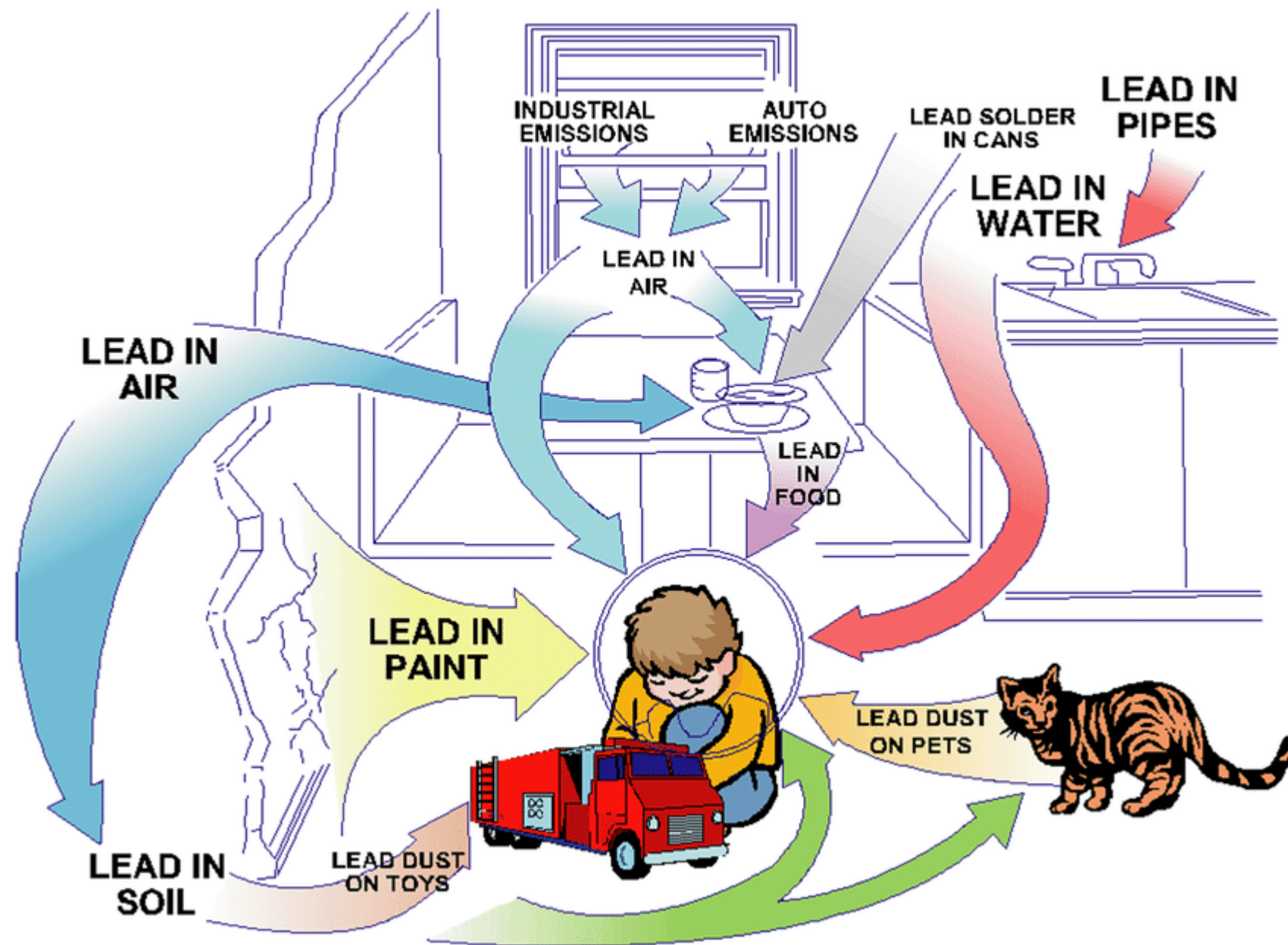


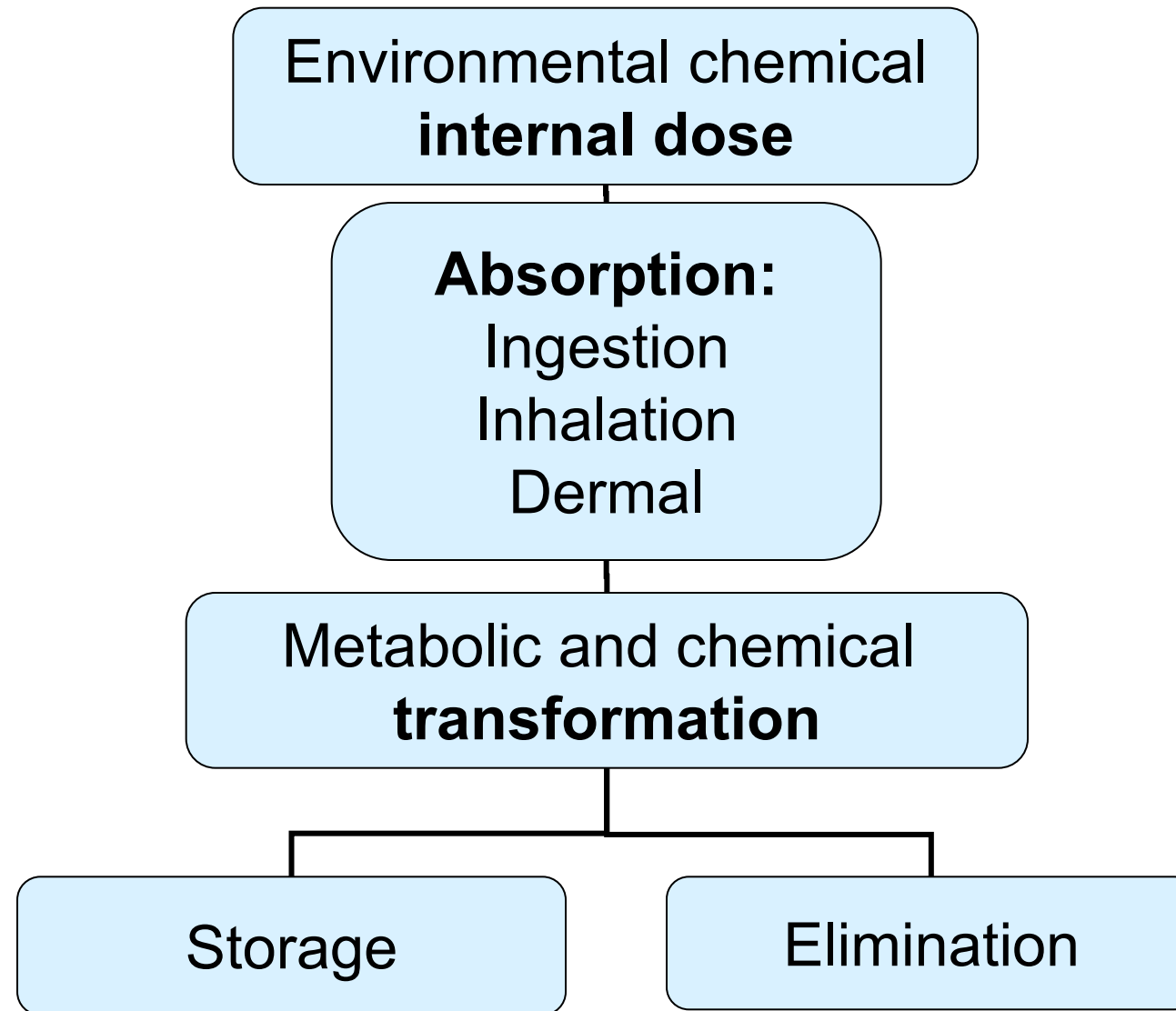


Emission Sources









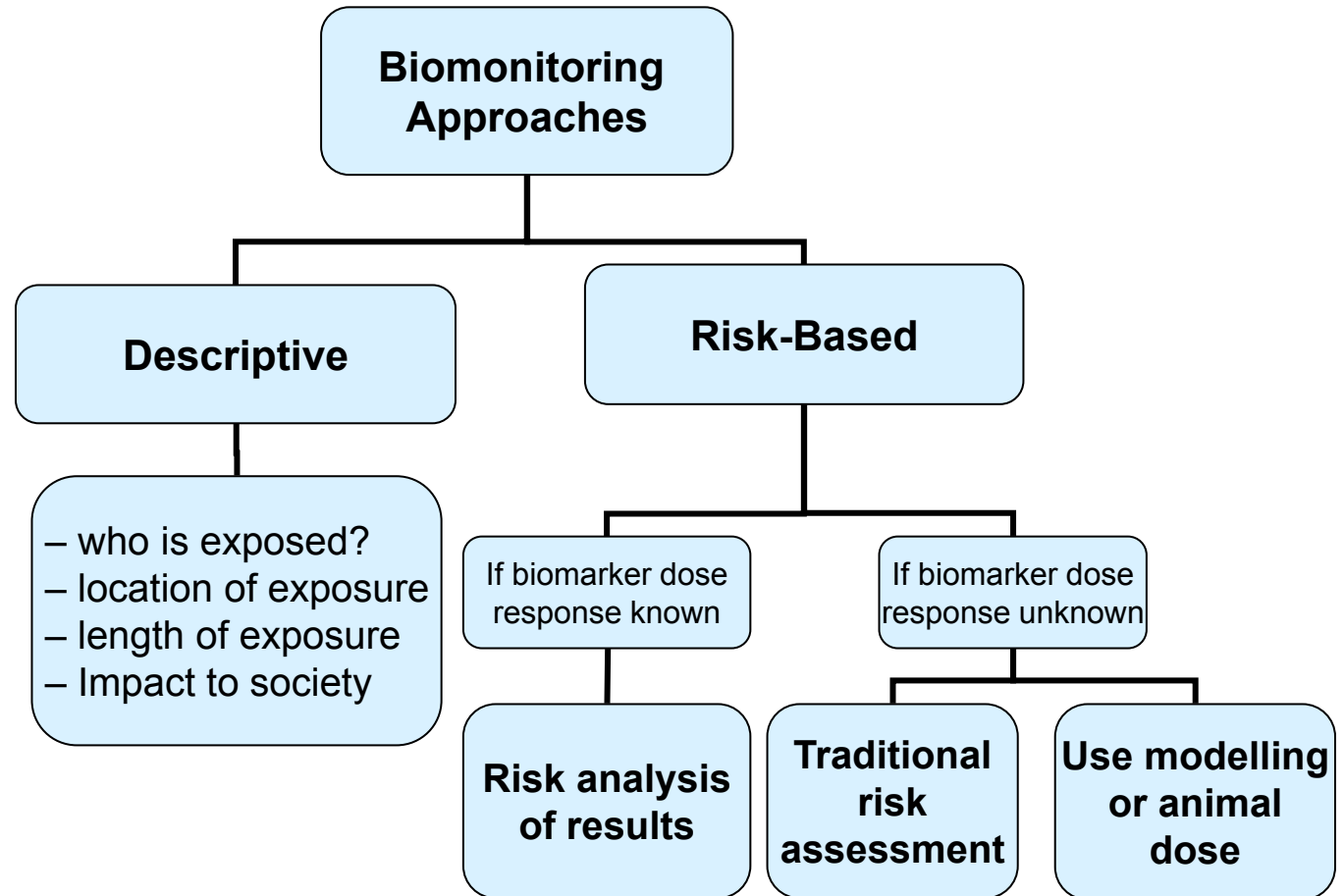
PROČ POUŽÍVAT BIOMARKERY?

Klinické použití

Výzkumné využití

Využití v rámci hodnocení veřejného zdraví

Tvorba doporučení



“Matrice”

- ❖ Krev
- ❖ Moc
- ❖ Mateřské mléko
- ❖ Vydechovaný vzduch

- ❖ vlasy
- ❖ nehty
- ❖ sliny
- ❖ zuby
- ❖ mekonium
- ❖ Plodová voda
- ❖ Tuková tkáň
- ❖ Další tkáně a tekutiny



Chemical	Biomarker	Some interpretive options
Polybrominated diphenyls (PBDE)	PBDE in blood and breast milk	Identify exposed population, key information gaps, need for new toxicity and exposure data
Lead	Blood lead	Follow population exposures over time
Organo-phosphates	Parent compound, primary & secondary metabolites, blood and urine	Develop reference ranges, evaluate exposed subpopulations, evaluate public health interventions
Phthalates	Primary & secondary urinary metabolites	Develop reference ranges, identify and follow exposed subpopulations,
Dioxin	Dioxin in blood or lipid	Use of pharmacokinetic modeling to estimate body burden

Chemical	Biomarker	Relative utility in clinical medicine
Lead	Blood Lead	Identify and manage lead poisoning in individual patients – very useful clinically,
Arsenic	Urinary Arsenic	Identify recent arsenic exposure – somewhat useful clinically
Organo-phosphates	Serum or red blood cell cholinesterase level	High intra- and inter-individual variability, overlap with toxic levels, results not available in a timely fashion, lab errors common, not useful clinically
Nitrate/ nitrite	Methemoglobin	Nonspecific and expressed as % of total hemoglobin, must be interpreted within the context of full exposure history and physical exam – somewhat useful clinically
Benzene	Benzene in blood or expelled breath	Short half-life so only useful within a few hours of high exposure – not useful clinically outside of occupational setting

Environmental chemical (biomarker, if different), CHMS cycle	Exposure guidance values	BE	Units and matrix	CHMS data							
				Sub-population	Age group (years)	n	GM ^a (95% CI)	95th percentile (95% CI)			
Cadmium, 2009–2011	RfD (U.S. EPA, 2004): 5E-04 mg/kg-d	1.5	µg/L urine	Non-smokers	6–11	1052	0.25(0.21, 0.30)	0.87(0.64, 1.1)			
					12–19	944	0.27(0.22, 0.32)	0.81(0.68, 0.94)			
					20–39	1008	0.33(0.28, 0.39)	1.1(0.90, 1.3)			
					40–59	969	0.42(0.36, 0.49)	1.8(1.3, 2.3)			
					60–79	918	0.48(0.43, 0.53)	2.0(1.6, 2.4)			
				Smokers	6–11	NA	NA	NA			
					12–19	96	0.29(0.22, 0.38)	0.76(0.54, 0.98)			
					20–39	310	0.40(0.32, 0.50)	1.5 ^b (0.91, 2.1)			
					40–59	258	0.97(0.83, 1.1)	3.2(2.4, 3.9)			
					60–79	166	1.1(0.80, 1.5)	4.1 ^b (2.4, 5.7)			
DDT (sum of DDT, DDE), 2007–2009	TDI (WHO, 2000): 0.01 mg/kg-d	40,000	ng/g Plasma lipid		20–39	526	96(78, 120)	– ^c			
					40–59	596	170(140, 210)	890 ^b (430, 1400)			
					60–79	546	290(250, 350)	1600 ^b (690, 2200)			
Hexachlorobenzene, 2007–2009	TDI (Health Canada, 1996): 5E-04 mg/kg-d	250 ^d	ng/g Plasma lipid		20–39	525	–	23 ^b (10, 35)			
					40–59	596	9.7(8.5, 11)	25(22, 27)			
					60–79	545	13(11, 15)	36(23, 50)			
PBDE 99, 2007–2009	RfD (U.S. EPA, 2008): 1E-04 mg/kg-d	520	ng/g Plasma lipid		20–39	526	–	14(11, 17)			
					40–59	594	–	12 ^b (8.5, 15)			
					60–79	545	–	14 ^b (5.3, 22)			
PCBs (based on sum of PCB 138, 153, 180 ^e), 2007–2009	Concentrations of concern (ANSES, 2010)	1800	ng/g Plasma lipid	Males	20–39	240	34(28, 43)	130 ^b (71, 190)			
					40–59	281	99(85, 120)	– ^c			
					60–79	280	200(180, 230)	640(490, 790)			
		700	ng/g Plasma lipid	Females	20–45	396	40(33, 49)	150(97, 200)			
					1800	ng/g Plasma lipid	Females	46–59	204	110(99, 130)	330(240, 420)
								60–79	265	170(150, 200)	460(350, 570)

Abbreviations: BE, Biomonitoring Equivalent; CHMS, Canadian Health Measures Survey; CI, confidence interval; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; GM, geometric mean; HC, Health Canada; PBDE, polybrominateddiphenyl ether; PCB, polychlorinated biphenyl; RfD, reference dose; TDI, tolerable daily intake.

^a If >40% of samples were below the limit of detection, the GM was not calculated.

^bData are used with caution as coefficient of variation is between 16.6% and 33.3%.

^cData are considered too unreliable to be published as coefficient of variation is greater than 33.3%.

^dCalculated as per Aylward et al. (2010) using a more recent TDI (Health Canada, 1996).

^eCalculated as $1.7 \times \sum(\text{PCB 138, 153, 180})$, per conclusions in ANSES (2010).

ÚROVNĚ DETEKCE (LOD) CHEMIKÁLIÍ V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ A V TĚLE JSOU NYNÍ VELMI NÍZKÉ

- ❖ PPM (parts per million) mg/L or mg/kg
- ❖ PPB (parts per billion) $\mu\text{g/L}$ or $\mu\text{g/kg}$
- ❖ PPT (parts per trillion) ng/L or ng/kg
- ❖ PPQ (parts per quadrillion) pg/L or pg/kg

1 miligram (mg) = 1/1 000 gram = 0,001 gram

1 mikrogram (μg) = 1/1 000 000 gram = 0,000001 gram

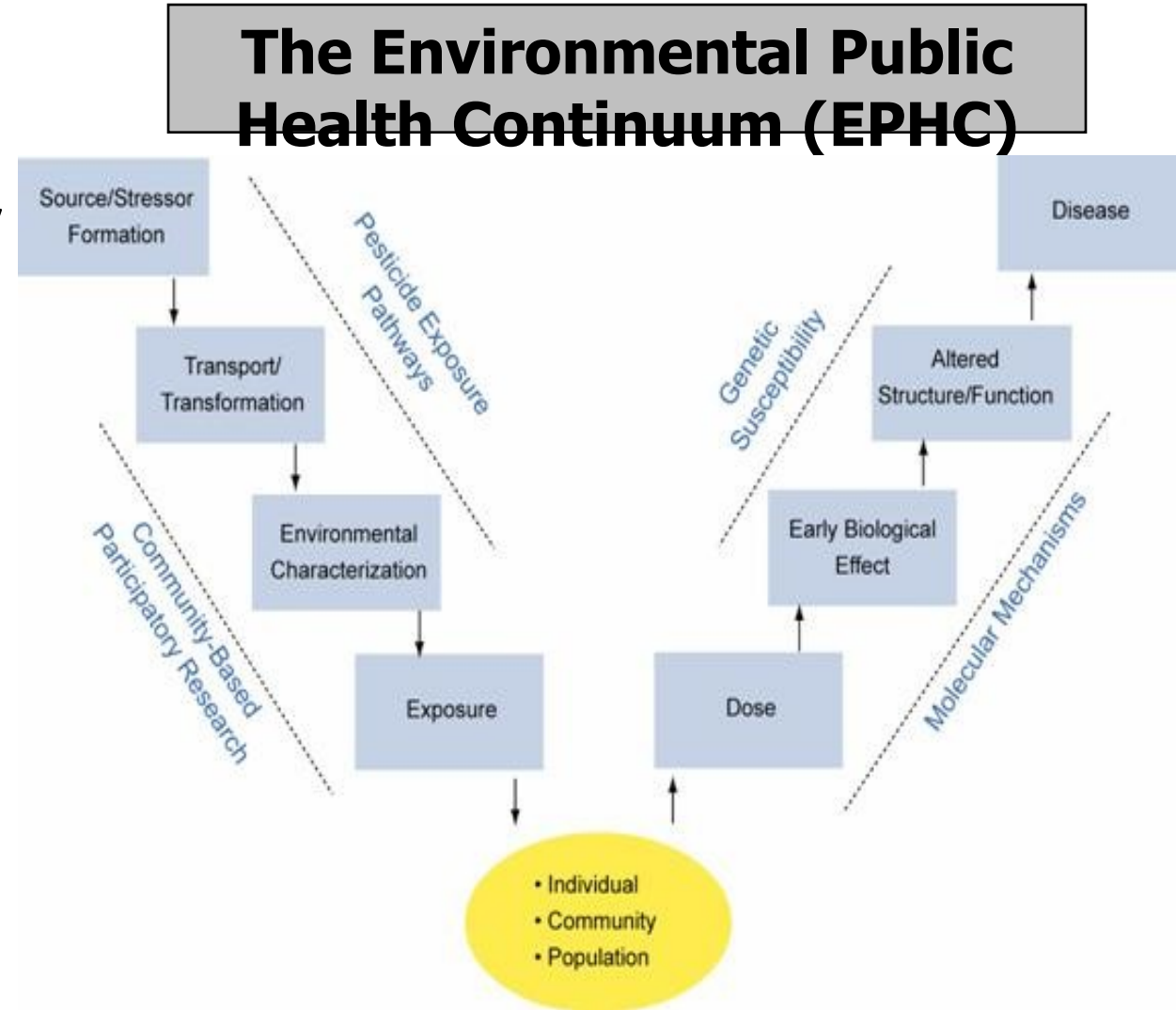
1 nanogram (ng) = 1/1 000 000 000 gram = 0,000000001 gram

1 pikogram (pg) = 1/1 000 000 000 000 gram = 0,000000000001 gram

Příklady řádivých hodnot úrovní detekce pro některé biomarkery

Marker	Matrix	Units
Polycyclic aromatic hydrocarbon	Urine	ng/l
Cotinine	Serum	ng/ml
Benzene	Blood	ng/ml
Organophosphate metabolites	Urine	μg/l
Arsenic	Urine	μg/l
Bisphenol A	Urine	μg/l
Lead	Blood	μg/d
Polybrominated diphenyl ethers	Serum	ng/g lipidů
Dioxin	Serum	pg/g lipid

Biomarkery jsou nejužitečnější,
když jsou znalosti jak „upstream“
tak „downstream“ kompletní
Primární zdroje kontaminantů
životního prostředí jsou pochopeny
Cesty/cesty expozice jsou známy
Expozice člověka souvisí s
toxikologickými studii na
zvířatech
Vztah mezi expozicí a dávkou je
pochopen
Je známo načasování a trvání
expozice



VÝHODY BIOMARKERŮ

- ❖ Potvrzuje vstřebávání do lidského těla
- ❖ Měří integrovanou expozici
- ❖ Zjistitelné velmi nízké úrovně expozice
- ❖ Pomáhá testovat a ověřovat modely expozice
- ❖ Pomáhá sledovat expoziční trendy
- ❖ Pomáhá vyhodnotit zásahy do veřejného zdraví

LIMITACE BIOMARKERŮ

- ❖ Nedefinují zdroje, cesty nebo trvání expozice
- ❖ Nelze definovat toxickou dávku
- ❖ Náchylné na podřadné nebo bezohledné analytické laboratoře
- ❖ Nedostatek smysluplných referenčních úrovní
- ❖ Nedostatek toxikologických a epidemiologických informací o velké většině chemických látek v životním prostředí

METODICKÉ OBTÍŽE

- ❖ Analytická technika
- ❖ Kontaminanty životního prostředí a kontroly
- ❖ Laboratorní kontaminace a zajištění kvality
- ❖ Správná volba biomarkeru pro návrh studie a otázku
- ❖ Zdůvodnění pro výběr environmentálních chemikálií, které jsou předmětem zájmu
- ❖ Koordinace se souvisejícím výzkumem – epidemiologie, toxikologie, farmakokinetické modelování, hodnocení expozice



PROBLÉMY S KOMUNIKACÍ RIZIKA

Kdo získává výsledky a proč?

Expozice potřebují kontext

Zdroj a trasa

Biologická dostupnost

Toxicita

Ohrožené komunity mohou mít nerealistická očekávání

Prodleva mezi výzkumem a intervencí

Proč nejsou biomarkery vždy užitečné

Neúplné znalosti o toxicitě

Nevhodné klinické použití výzkumných nástrojů



WHO

Etické problémy

- ❖ Informovaný souhlas
- ❖ Schopnost informovat nebezpečně exponované/rizikové osoby
- ❖ Biobanking genetických materiálů
- ❖ Etické standardy se mezi výzkumníky a komunitou liší
- ❖ Individuální hodnota versus hodnota komunity
- ❖ Industrializované versus rozvojové země
- ❖ Střet zájmů



Centers for Disease Control and Prevention

WHO

WHO

EXISTUJE MNOHO NÁRODNÍCH A REGIONÁLNÍCH PROGRAMŮ BIOMONITORINGU

- ❖ V USA desítky let biomonitoringu
- ❖ Rostoucí počet monitorovaných environmentálních chemikálií
- ❖ Rostoucí počet zapojených programů a agentur



WHO

PŘÍKLADY BIOMONITOROVACÍCH PROGRAMŮ

Ve Spojených státech.

HEI: Human Exposure Initiative

HHANES: Hispanic Health & Nutrition Examination Survey

NHATS: National Human Adipose Tissue Survey

NHANES: National Health & Nutrition Examination Survey

NHEXAS: National Human Exposure Assessment Survey

V Evropě a Kanadě:

Kanada: Iniciativy biomonitorování
Health Canada

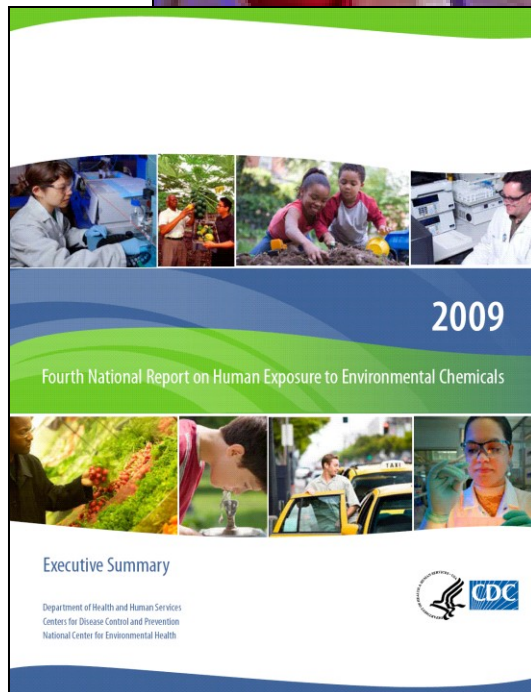
Evropská unie: Evropský lidský
biomonitoring

Německo: Human Biomonitoring
Commission

Švédsko: Švédská agentura pro
ochranu životního prostředí pro
látky znečišťující životní prostředí



US CDC



US CDC

❖ NHANES

- ❖ Začal v roce 1971, velký, celostátně reprezentativní vzorek
 - ❖ Pohovory a fyzické zkoušky
 - ❖ Podmnožina dostane biomonitoring
 - ❖ Vynikající pro identifikaci expozic a trendů na úrovni populace
-
- ❖ Národní program biomonitoringu
 - ❖ Národní zpráva o expozici
 - ❖ Půlroční, reprezentativní vzorek
 - ❖ Odděleno podle věku, pohlaví, rasy/etnického původu

PŘÍPADOVÉ STUDIE

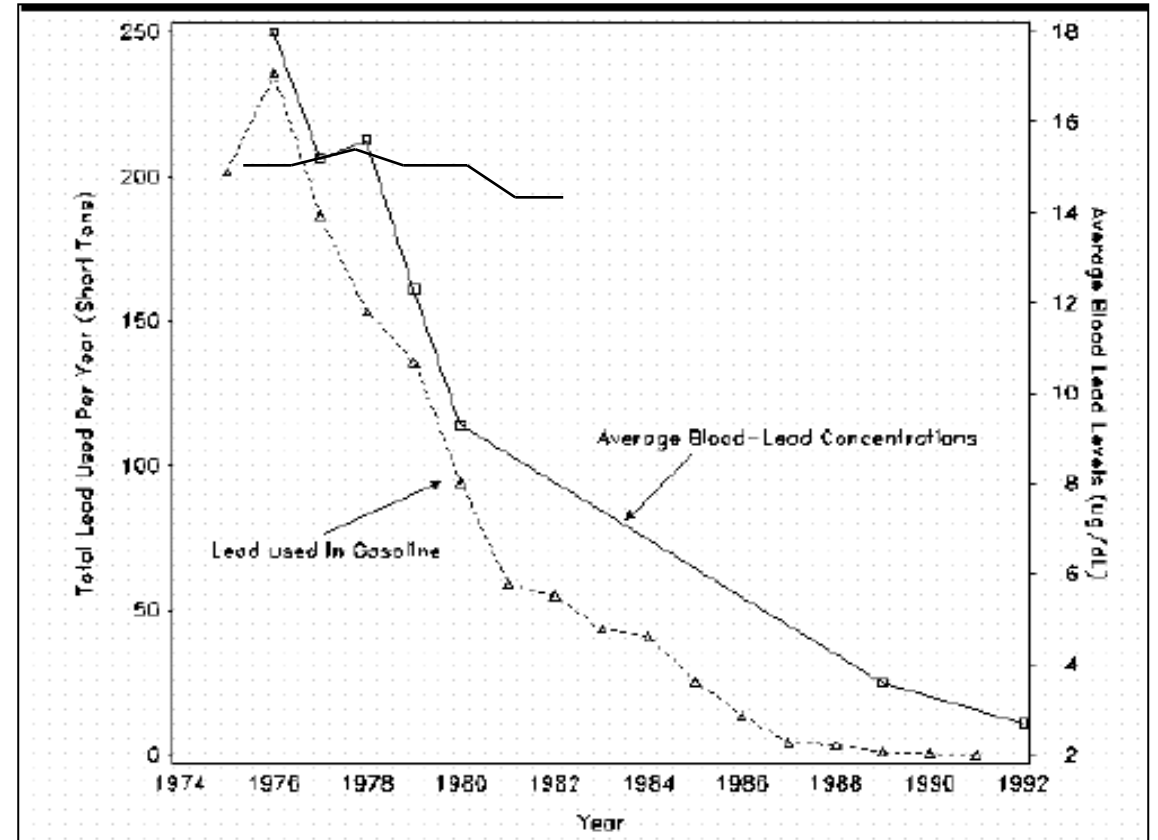
PŘÍPADOVÁ STUDIE: HLADINY OLOVANÉHO BENZÍNU A OLOVA V KRVÍ - USA

- ❖ Olovo odstraněno z benzínu
- ❖ Technická norma
- ❖ K ochraně katalyzátorů v automobilech
- ❖ Zdravotní standard

- ❖ Hladiny olova v krvi u dětí klesaly souběžně s olovem ve vzduchu
- ❖ Mnohem více, než modely předpovídaly

- ❖ Nové chápání důležitých zdrojů olovaexposure in children

Predicted blood
lead decline



PŘÍPADOVÁ STUDIE: OLOVO A BENZÍN

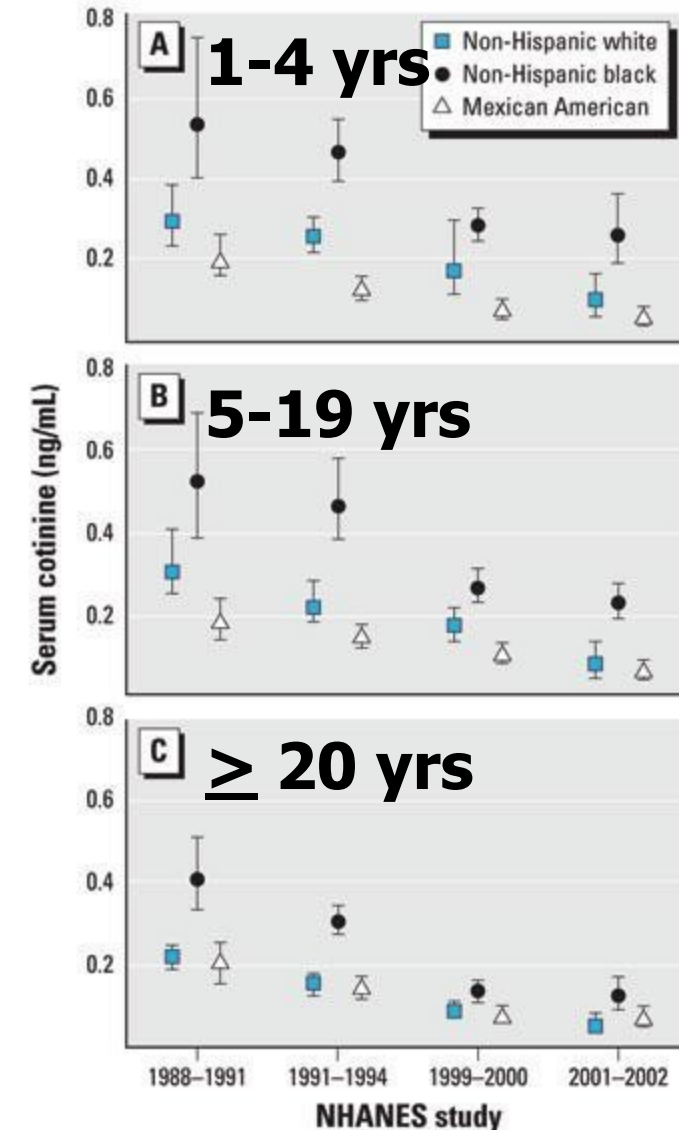
Mnoho zemí po celém světě odstranilo olovo v benzínu s podobným snížením expozice obyvatelstva



www.free-stockphotos.com/images/pumping-gas.jpg.

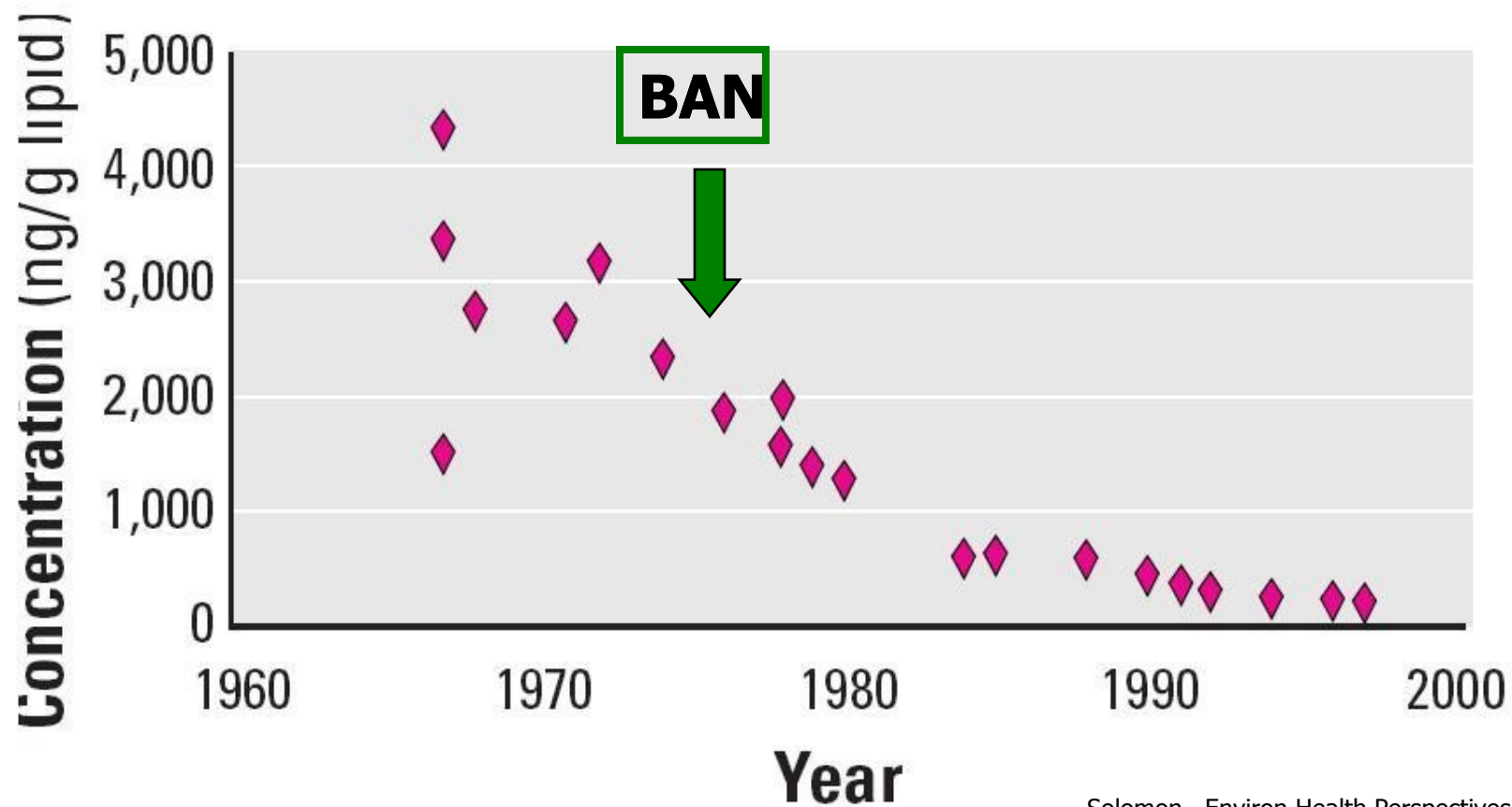
PŘÍPADOVÁ STUDIE: KOTININ A SEKUNDÁRNÍ EXPOZICE TABÁKOVÉMU KOUŘI

- ❖ Kotinin se vyskytuje u dětí ve vyšších hladinách než u dospělých
- ❖ Poškození zdraví zdokumentováno
- ❖ Na veřejných místech se množí zákazy kouření
- ❖ Expozice populace klesla o 70 %
- ❖ Biomonitoring identifikuje populace s rozdílným rizikem
- ❖ Děti, nehispanští černoši
- ❖ Lepší možnosti pro cílenou intervenci
- ❖ Zákaz kouření na veřejnosti účinný



PŘÍPADOVÁ STUDIE: CCT v mateřském mléce - ŠVÉDSKO

Zákazy mohou být účinným nástrojem



Solomon. Environ Health Perspectives 2002

PŘÍPADOVÁ STUDIE: PBDE v mateřském mléce - ŠVÉDSKO

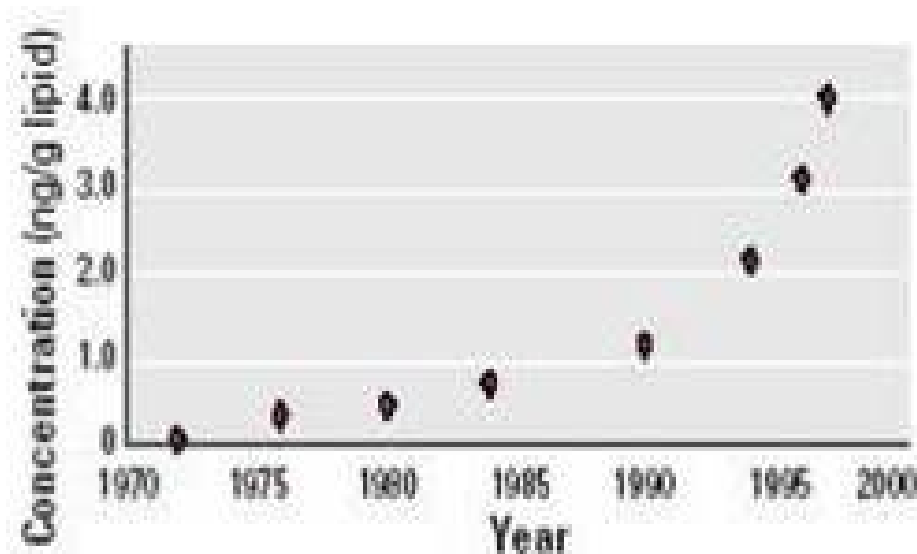
Biomonitoring ukázal, že:

PBDE mohou ovlivnit hormonální funkci a mohou být toxické pro vyvíjející se mozek

Děti pravděpodobně získají nižší skóre v testech duševního a fyzického rozvoje

Klíč k identifikaci dříve neznámé expozice populace

Klíč k dokumentaci účinnosti



Solomon. Environ Health Perspectives, 2002

PŘÍPADOVÁ STUDIE: ZLEPŠENÍ KVALITY VNITŘNÍHO VZDUCHU – MEXIKO

- ❖ Hrubá kamna na dřevo používaná k vaření vystavují ženy a děti nebezpečnému znečištění vnitřního ovzduší
- ❖ Před a po intervenci studovalo 10 dospělých a 10 dětí
- ❖ Zásah: Čištění sazí, dlažby na podlaze, nová kamna s kovovým komínovým průduchem
- ❖ Biomarker důkaz snížené expozice a sníženého poškození
- ❖ Snížený karboxyhemoglobin (COHb) a poškození DNA

Levels of carboxyhemoglobin		
	Before risk reduction program	After risk reduction program
Mean (% COHb)	4.9*	1.0
S.D. (% COHb)	4.3	0.14
%<2.5%	45	100
%>2.5%	55	0.0
Range (%COHb)	1.05-13.88	0.65-1.30

PŘÍPADOVÁ STUDIE: CHLORPYRIFOS, TOXICITA A CITLIVOST

- ❖ 263 těhotných žen v centru města biomonitoring mateřské a pupečnickové krve
- ❖ CPF nalezena u 98 % matek, 94 % pupečnickové krve
- ❖ Při expozicích odvozených ze standardních vzorců použití
- ❖ Snížení porodní hmotnosti, porodní délky, statisticky významné (ale ne klinicky abnormální)
- ❖ Bylo zjištěno, že CPF je nezávislým determinantem

Perera, 2003

- ❖ 404 párů kojeneckých matek v centru města
- ❖ Detekovatelný CPF u matek s deficitem paraoxinázy byl spojen s malým, ale významným zmenšeným obvodem hlavy u dětí

Berkowitz, 2004

PŘÍPADOVÁ STUDIE: TĚLESNÁ ZÁTĚŽ, ZNEČIŠTĚNÍ U NOVOROZENCE

- ❖ 10 novorozenců narozených v nemocnicích v USA v srpnu až září 2004
- ❖ Testováno 413 průmyslových a spotřebních chemikálií
- ❖ 287 nalezených, průměrně 200 na vzorek pupečnickové krve
- ❖ 180 karcinogenů, 217 neurotoxických, 208 vývojových toxických látek
- ❖ Většina na úrovních extrémně nízkých koncentrací
- ❖ Financováno soukromě, provádí nevládní organizace, akreditované laboratoře/technika
- ❖ Škodlivé nebo užitečné?

Industrial pollution begins in the womb
Hundreds of toxic chemicals measured
in newborn babies



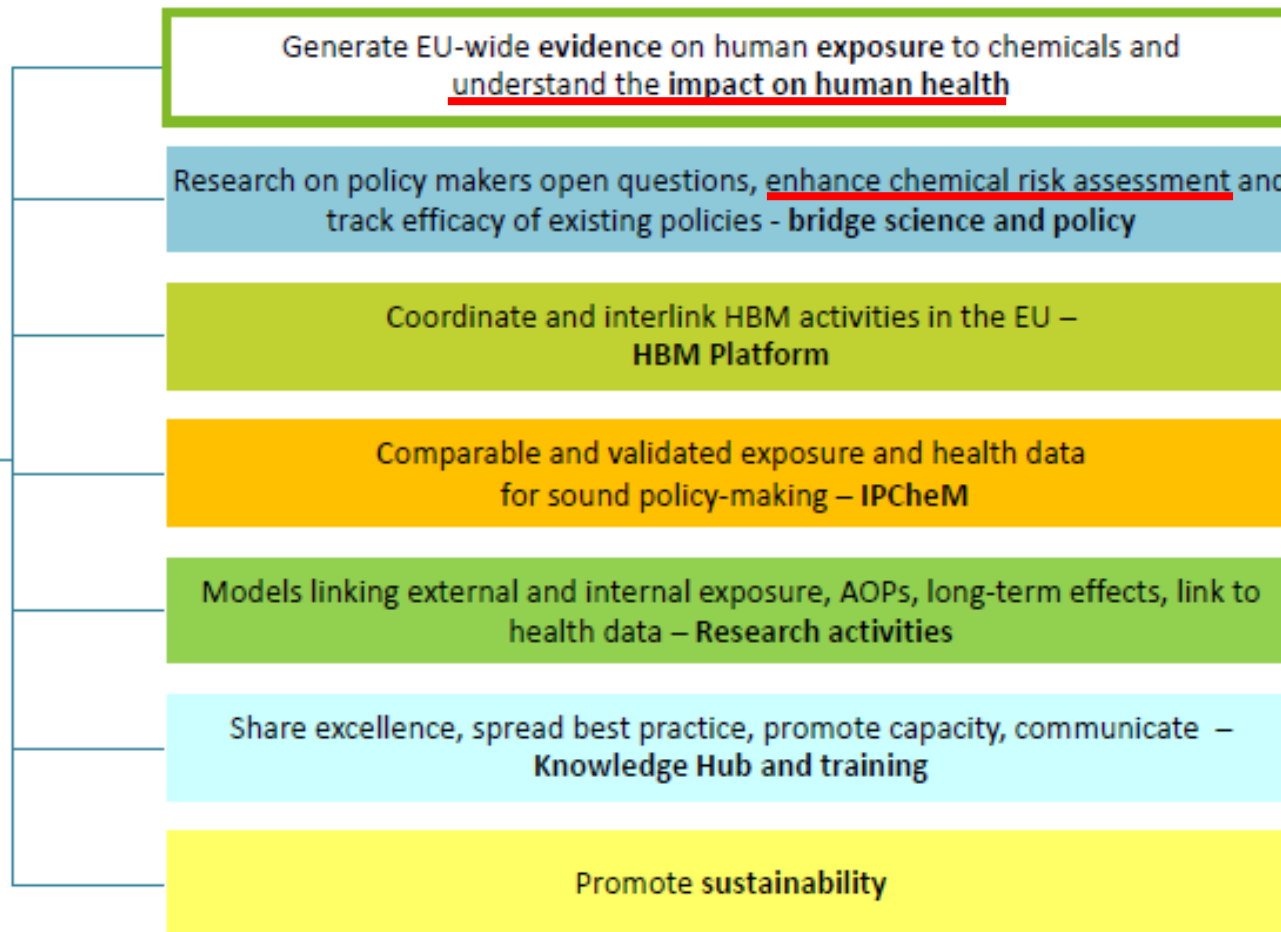
Shrnutí

- ❖ Pochopení expozice je klíčem k pochopení environmentálních nemocí
- ❖ Monitorování životního prostředí spojené s modelováním expozice je jedním z přístupů k odhadu expozice, ale podléhá chybám a nejistotám
- ❖ Biomonitoring je schopen měřit integrované expozice v lidském těle, ale sám o sobě nedokáže vysvětlit, kde a jak k expozici došlo, ani toxický potenciál této expozice
- ❖ Pro úplné pochopení environmentálních nemocí je nutný integrovaný přístup, který využívá všechny typy dat podél kontinua environmentálních nemocí

Monitoring v EU

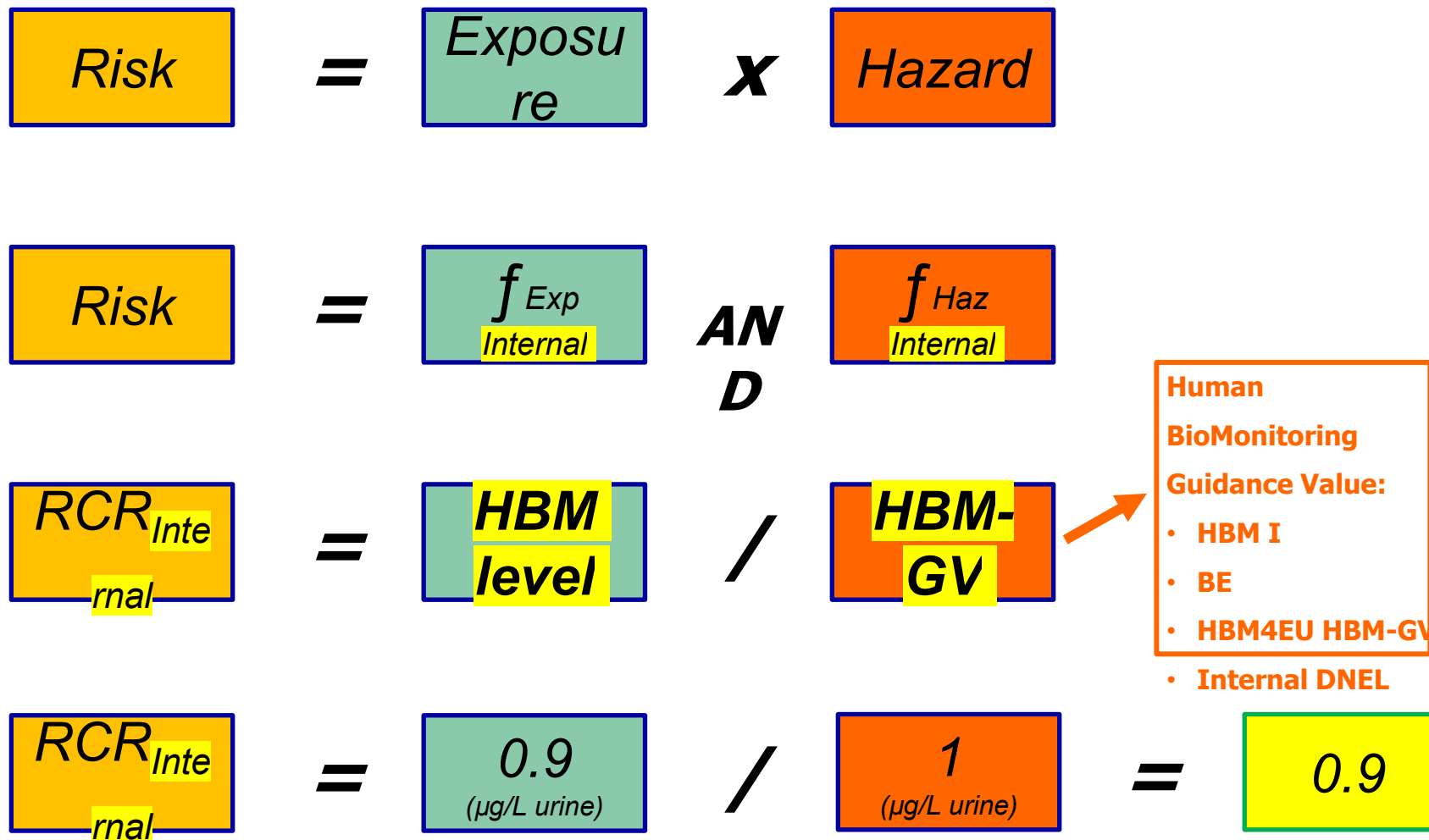


⇒ Clear, factual,
open evidence
for policy making

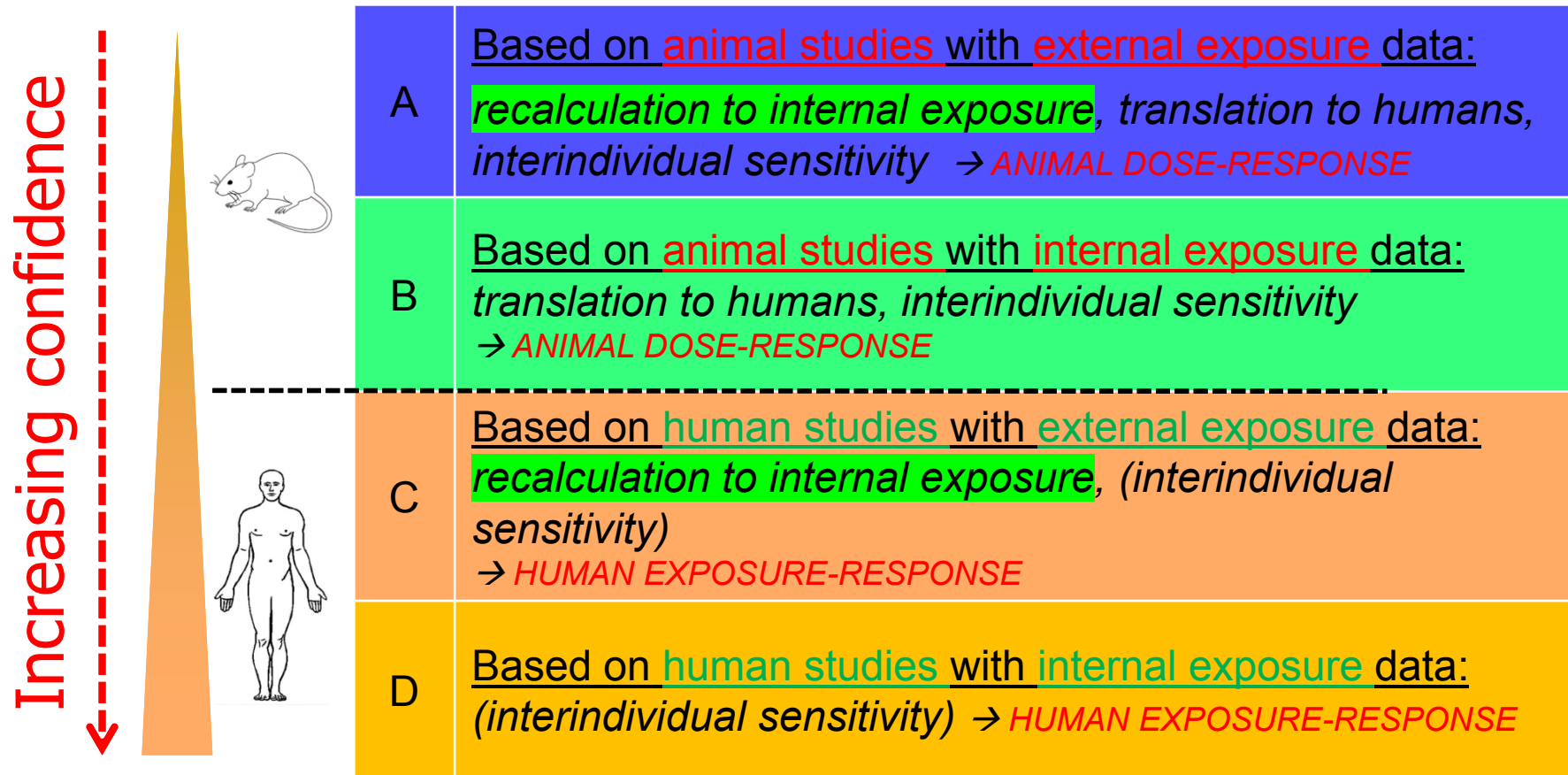


Slide by Sofie Nørager

Co je to riziko na základě dat z HBM?



Derivation of a Human BioMonitoring Guidance Value (HBM-GV)



-
- **HBM integruje zdroje expozice, trasy a regulační síla**
 - **Vzduch (vnitřní + venkovní), potraviny, materiály ve styku s potravinami, spotřební zboží, (pitná) voda, pracovní**
 - **Orální, dermální, inhalační**
 - **REACH, pesticidy, biocidy, spotřební výrobky, kosmetika, léčiva, veterinární léčiva...**

 - **HBM je z definice holistické s ohledem na směsi**
 - **Identifikujte subpopulace „vysoce vystavené“ směsím (např. ftalátům)**

 - **HBM může zvýšit sílu epidemiologie, snížit závislost na toxikologii**

Děkuji za pozornost