

Chemické mutageny a promutageny v životním prostředí



Poškození genofondu v důsledku působení vnějších mutagenů

A) fyzikální faktory (10 - 15 %)

B) chemické faktory (70 - 80 %)

C) viry (10 - 20 %)

Genetické riziko – schopnost chemických látek indukovat takové genetické změny v buňkách člověka, které jsou škodlivé pro organismus na jeho potomstvo

Mutageny jsou látky, které způsobují mutace tj. náhodné změny genotypu (= soubor všech genů organismu) podmíněné změnou struktury deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Nejzávažnější jsou mutace postihující pohlavní buňky – gamety. Gametické mutace se přenášejí na potomstvo a mohou být příčinou různých tělesných a duševních poruch. Somatické mutace vznikají v buňkách různých tkání a mohou vyvolat nádorová onemocnění.

Karcinogeny (též kancerogeny, rakovinotvorné látky) jsou látky u kterých bylo prokázáno, že po požití, vdechování nebo působení na kůži dochází k onemocnění zhoubnými nádory. Většina karcinogenních látek má zároveň i mutagenní účinky, avšak mnohem méně látek mutagenních má účinky karcinogenní. Pro karcinogenní i mutagenní látky je charakteristické, že účinky se neprojeví hned, ale až po více i 15 letech. Karcinogenní účinky byly zjištěny u benzenu, vinylchloridu, polycyklických a aromatických uhlovodíků (PAV), nitrosaminů, azbestu, tabákového kouře aj.

Teratogeny jsou látky vyvolávající změny plodu během těhotenství, zejména v prvních osmi týdnech (vývojové vady orgánu, malformace). Poruchy nejsou spojeny se změnou genotypu. Teratogenní účinky byly prokázány u benzenu, alfatoxinů, ftalanů, cytostatik (tj. látek používaných k zastavení růstu nádorových buněk), některých analgetik (látek zmírňujících bolest) aj.

Mutageny v životním prostředí

- 20. a 21. století – **století chemie** - **rok 1990** – *Chemical Abstracts Services* – **10 miliónů** chemicky definovatelných látek, každý rok přibude asi 700 nových
 - **2017 – doba jedová ? 128 000 000 chem. látek !**
 - **chemické látky, které se nevyskytují v přírodě (DDT, PVC, PCB, freony...)**
 - průmyslově užívané chemikálie a nově vyráběné syntetické látky v životním prostředí mohou způsobovat:
 - **toxické účinky – otravy** – např. **nemoc ITAI-ITAI** (Japonsko-kadmium), nemoc z rýžového oleje (Čína-kontaminace PCB), havárie (Seveso-dioxin), armáda – použití AgentOrange (polychlorované dioxiny)
 - **pozdní genetické účinky – mutagenní účinky – karcinogenní účinky – nádory**
-

Chemické karcinogenní látky nebo látky podezřelé z karcinogenity

- 1,2-dichlorethan (DCE), arsen, **azbest, benzen**, chloralkany (C10 - 13; SCCP), chlordan, chlordekon, **chrom, dichlordifenyltrichloretan (DDT)**, dichlormethan (DCM), dichlorvos, dioxiny (PCDD/PCDF), epichlorhydrin, ethylbenzen, ethylenoxid, **formaldehyd**, heptachlor, hexabromcyklododekan (HBCD), hexachlorbenzen (HCB), hexachlorcyklohexan (HCH), izobutylnitrit, **kadmium**, lindan (γ -HCH), mirex, naftalen, nemethanové těkavé organické látky (NMVOC), nitrofen, **olovo**, pentachlorfenol (PeCP), polétavý prach - PM10, **polychlorované bifenyly (PCB), polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs), rtuť**, styren, tetrachlorethylen (perchlor), tetrachlormethan (TCM), toxafen, trichlorethylen, **trichlormethan (chloroform), vinylchlorid**
-

Biologické karcinogeny

Biological agents

Epstein—Barr virus	Burkitt lymphoma; Hodgkin lymphoma; lymphoma (extranodal NK/T-cell, nasal type); nasopharynx; non-Hodgkin lymphoma (immune suppression related)	Lymphoepithelial-like carcinoma; stomach
Hepatitis B virus	Liver (hepatocellular carcinoma)	Liver (cholangiocarcinoma); non-Hodgkin lymphoma
Hepatitis C virus	Liver (hepatocellular carcinoma); non-Hodgkin lymphoma*	Liver (cholangiocarcinoma)
HIV type 1	Anus*; cervix*; eye (conjunctiva)*; Hodgkin lymphoma*; Kaposi sarcoma; non-Hodgkin lymphoma	Liver (hepatocellular carcinoma); penis; skin (non-melanoma); vagina; vulva
Human papillomavirus type 16	Anus; cervix; oral cavity*; oropharynx*; penis*; tonsil*; vagina*; vulva*	Larynx
Human papillomavirus type 18	Cervix	Anus; larynx; oral cavity; penis; vulva
Human papillomavirus type 33	Cervix	Anus; vulva

Human papillomavirus types 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervix	
Human T-cell lymphotropic virus type 1	Leukemia and/or lymphoma (adult T-cell)	
Kaposi sarcoma herpes virus	Kaposi sarcoma; lymphoma (primary effusion)	Lymph nodes (multicentric Castleman disease)
<i>Clonorchis sinensis</i>	Liver (cholangiocarcinoma)	
<i>Helicobacter pylori</i>	Lymphoma (low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid-tissue gastric lymphoma); stomach (noncardia carcinoma)	
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Liver (cholangiocarcinoma)	
<i>Schistosoma haematobium</i>	Urinary bladder	

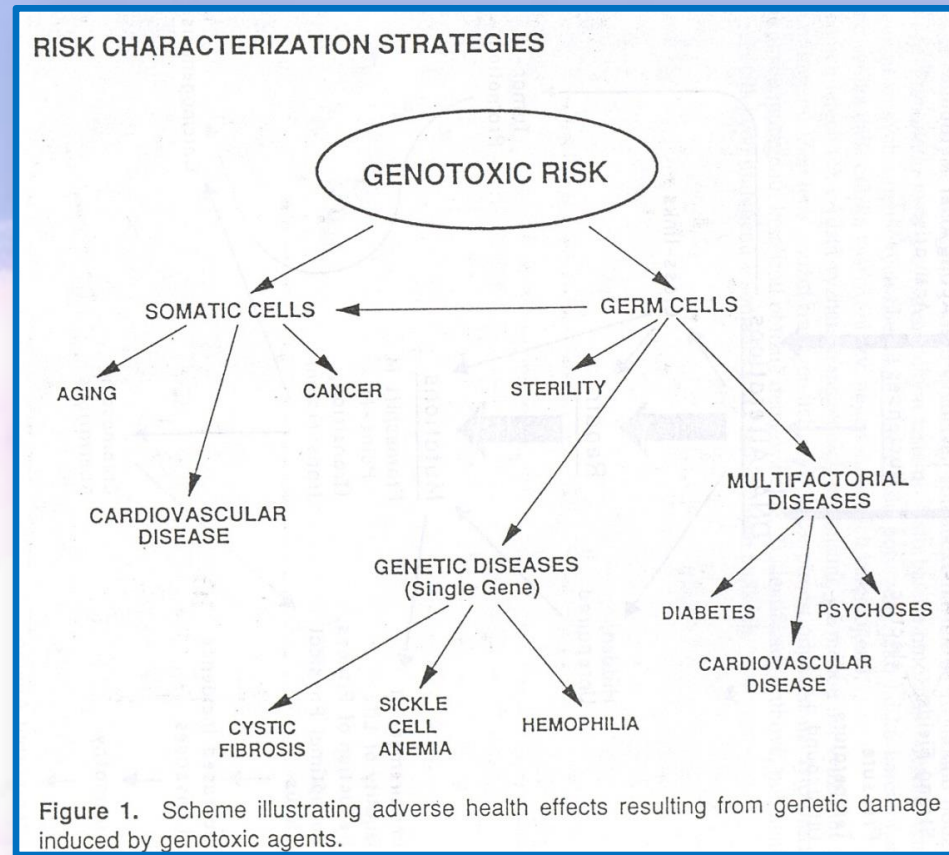
Zdravotní rizika vyplývající z genetického poškození genotoxickými látkami

- **99,9 % mutací škodlivých**

Následky mutací:

- **VVV**
- **aborty**
- **neploďnost**
- **genetické nemoci**
- **snížení životaschopnosti**

- **nádory**
- **smrt**



Látky ohrožující rozmnožování (reprotoxické)

- arsen, atrazin, benzen, chlordan, chlordekon, chrom, di(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP), dichlordifenyltrichloretan (DDT), **dioxiny** (PCDD/PCDF), endrin, epichlorhydrin, ethylenoxid, fenthion, ftaláty, hexachlorbenzen (HCB), hexachlorcyklohexan (HCH), kadmium, kyselina (4-chlor-2-methylfenoxy)octová (MCPA), malation, mirex, nikl, nonylfenol ethoxyláty (NPE), olovo, organické sloučeniny cínu, oxid uhelnatý, paraquat, parathion, pentachlorbenzen, **polychlorované bifenyly (PCB)**, **polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs)**, rtuť, simazin, tetrachlorethylen (perchlor), toluen, toxafen, xyleny
-

Neplodnost u mužů

- **1/4 párů je neplodných**
- dříve se udávalo, že by zdravý muž měl mít v jednom mililitru semene **80 až 120 miliónů spermií**
- v současné době je podle Světové zdravotnické organizace pro splnění normálního počtu pouze **15 miliónů spermií na 1 ml !**
- **2060 – rok spermatické nuly?**

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://www.novinky.cz/domaci/>. The page features the Novinky.cz logo and navigation links. The main headline reads "Lékaři jsou zděšeni. Zdravé spermie má jen necelá polovina českých mužů". Below the headline, a sub-headline states: "V Česku se potýká s neplodností až čtvrtina párů a podle posledních výzkumů má u nás i v celé Evropě plně zdravé a funkční spermie jen necelá polovina (asi 48 procent) mužů ve věku do 37 let." The article is accompanied by an image of a doctor in a white coat examining a patient's arm. A small advertisement for "Nápomocný alkohol tester" is visible on the right side of the article.

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://www.novinky.cz/veda-skola/>. The page features the Novinky.cz logo and navigation links. The main headline reads "Hrozivý trend: Muži budou v roce 2060 neplodní". Below the headline, a sub-headline states: "Za uplynulých 25 let se počet spermií u mužů snížil o více než šedesát procent. Podle lékařů jde doslova o katastrofu. Za 15 až 20 let může být až polovina dětí počata uměle a v roce 2060 už mohou být muži zcela neplodní." The article is accompanied by an image of a child in a colorful coat pushing a stroller on a beach. A small advertisement for "ČESKÁ SPORITELNA" is visible on the right side of the article.

Toxické látky a informace

Životní prostředí České republiky patří v Evropě mezi nejvíce zamořená území různými toxickými látkami, například dioxiny, PCB či těžkými kovy. Rada z těchto látek se do prostředí dostává z odpadů a z procesů jejich zpracování.

- **EPER** is the **European Pollutant Emission Register** - the first European-wide register of industrial emissions into air and water.
 - **Integrovaný registr znečišťování životního prostředí (IRZ)** je zřízen a spravován **Ministerstvem životního prostředí** jako veřejný informační systém veřejné správy.
 - IRZ je databází údajů o emisích a přenosech vybraných znečišťujících látek, které jsou ohlašovány za jednotlivé provozovny na základě splnění stanovených kritérií. Zveřejnění údajů za předchozí kalendářní rok prostřednictvím internetu probíhá vždy k 30.9. běžného roku.
-

Informace z webu - pozor na „fake news“ ?

A DOST!

Zavřít ✕



Rakovinotvorné látky útočí na každého z nás

Jak se vyhnout škodlivým chemickým sloučeninám, které nás všude obklopují? Jde o zdraví. A o život

Michaela Šilhavá: Nejvyšší vajíčka k darování má žena kolem pětatvace

Studentka, případně absolventka těsně po škole, ve věku 20 až 26 let. Tak vypadá podle šéfky dárcovského programu institutu reprodukční medicíny Unica Michaely Šilhavé průměrná dárcyně vajíček.



„Jsem vy
psychote
i příjemk
úrovni. T

Příjemky
a vlasů. T

ské
je to.“

arvu očí

„Některé příjemkyně chtějí o dárcyni vědět co nejvíc, třeba jaké má koníčky, jiné se naopak na nic neptají. Každopádně dárcyně není nikde uvedena a příjemkyně ani není povinna kdekoliv uvádět, že má dítě z darovaného vajíčka. Pokud to nikde neřekne, nikdo se to nikdy nedozví. Studie navíc jasně ukazují, že dítě v průběhu svého nitroděložního vývoje dostává přes placentu jistou strukturu své matky, tedy té, která jej nosí ve svém těle. Dítě tak částečně přebírá její geny. Občas bývám překvapená, jak je narozené dítě podobné mamince, která jej nosila v děloze, i když vzniklo z vajíčka dárcyně,“ uzavírá Michaela Šilhavá.

Jak probíhá darování

....a reakce

Odesláno: 17. května 2016 13:50

Komu: Gaillyova Renata

Předmět: dotaz

Vážená paní doktorko,

obracím se na Vás s dotazem.

S přítelem máme zmrazeny embrya. Jelikož jsem musela podstoupit chemoterapii, po které už otěhotnění klasickým způsobem není možné. Těhotenství mi lékaři nedoporučují. Z toho důvodu jsme si našli svobodnou náhradní matku, která nám dítě odnese.

Přečetla jsem si v jednom článku, že dítě v průběhu svého nitroděložního vývoje dostává přes placentu jistou strukturu matky, tedy té, která jej nosí ve svém těle. V našem případě bude ona náhradní matka. Dítě prý tak částečně přebírá její geny. Narozené dítě je pak podobné mamince, která jej nosila v děloze.

Je tomu opravdu tak? Musím říct, že by mě mrzelo, kdyby se dítě podobalo více náhradní matce než mně nebo příteli.

Předem Vám moc děkuji za odpověď.

S pozdravem a přáním pěkného dne



INTEGROVANÝ REGISTR
ZNEČIŠŤOVÁNÍ

www.irz.cz

Ministerstvo životního prostředí
České republiky

[O IRZ](#) [LÁTKY V IRZ](#) [OHLAŠOVÁNÍ](#) [DOKUMENTY](#) [DŮLEŽITÉ POJMY](#) [REGISTRY ZNEČIŠŤOVÁNÍ](#) [ROZPTYLENÉ ZDROJE](#) [KONTAKTY](#) [SLUŽBY](#)

O IRZ



- Právní předpisy
- Kompetence jednotlivých orgánů veřejné správy
- Jaké látky se do IRZ ohlašují

[více informací...](#)

PRO PROVOZOVATELE



- Základní informace o IRZ
- Právní předpisy
- Příručka pro ohlašování
- Ohlašované látky

[více informací...](#)

PRO VEŘEJNOST



- Základní informace o IRZ
- Jaké látky se do IRZ ohlašují
- Kdo ohlašuje do IRZ
- Důležité pojmy

[více informací...](#)

- Vyhledávání v datech IRZ
- [VYHLEDÁVACÍ SYSTÉM](#)

- Hledat

Hledat na tomto webu:

Hledat

- Rychlé odkazy

- [Mapa stránek](#)
- [PŮVODNÍ STRÁNKY IRZ](#)
- [Souhrnná zpráva za rok 2009](#)

Údaje o únicích a přenosech v IRZ za rok 2010

5.10.2011 (Ministerstvo životního prostředí, CENIA)

Ministerstvo životního prostředí ve spolupráci s CENIA, českou informační agenturou životního prostředí, zveřejnilo k 30.9.2011 údaje ohlášené do integrovaného registru znečišťování životního prostředí (IRZ) za ohlašovací rok 2010.

[Číst dál](#)

Zveřejnění datového standardu pro předávání údajů do IRZ

3.10.2011 (Ministerstvo životního prostředí, CENIA)

Ministerstvo životního prostředí oznamuje, že ve spolupráci s CENIA, českou informační agenturou životního prostředí zveřejnilo v souladu se zákonem č. 25/2008 Sb., v platném znění, datový standard pro předávání údajů do IRZ prostřednictvím integrovaného systému plnění ohlašovací povinnosti v oblasti životního prostředí

V IRZ je evidováno celkem **93 různých znečišťujících látek** sledovaných ve všech typech úniků a přenosů, a to podle stanovené prahové hodnoty, což je množství látky v kilogramech za jeden kalendářní rok

IRZ INTEGROVANÝ REGISTR ZNEČIŠTĚVÁNÍ

SOUHRNNÁ ZPRÁVA za rok 2013

INTEGROVANÝ REGISTR ZNEČIŠTĚVÁNÍ
ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ

Ministerstvo životního prostředí

OBSAH

SOUHRN	5
HLAVNÍ ZJIŠTENÍ – PROVOZOVATELE OHLASUJÍCÍ DO IRZ	5
ÚVOD	8
1. OHLASOVÁNÍ DO IRZ ZA ROK 2013	9
1.1 Právní předpisy pro ohlašování údajů do IRZ za rok 2013	9
Nařízení EP a Rady (ES) č. 166/2006	9
Zákon č. 25/2008 Sb.	9
Nařízení vlády č. 145/2008 Sb.	9
1.2 Rozsah IRZ pro rok 2013	10
1.3 Vznik ohlašovací povinnosti za rok 2013	11
Ohlašující subjekty	11
1.4 Rozsah ohlašovací povinnosti za rok 2013	11
1.5 Rozsah údajů požadovaných pro ohlašování	12
1.6 Forma ohlašování	12
1.7 Termín plnění ohlašovací povinnosti	12
1.8 Zveřejnění údajů ohlášených do integrovaného registru znečišťování za rok 2013	13
1.9 Národní geoportál INSPIRE	13
2. POČET PROVOZOVATELŮ OHLASUJÍCÍCH DO IRZ ZA ROK 2013	14
2.1 Počet provozovatelů s činností podle přílohy I nařízení o E-PRTR	15
2.2 Ekonomická činnost ohlašujících provozoven	19
3. HLASENÍ DO IRZ ZA ROK 2013 PODLE TYPU ÚNIKU A PŘENOSU LÁTEK	20
4. HODNOCENÍ OHLAŠENÝCH ÚDAJŮ PODLE SKUPIN LÁTEK	26
4.1 Anorganické látky	27
Azbest	29
Celkový dusík a celkový fosfor	30
Fluoridy (jako celkové F)	30
Chloridy (jako celkové Cl)	31
Kyanidy (jako celkové CN)	31
Polévatý prach (PM ₁₀)	31
Anorganické látky – významné zdroje	32
4.2 Ostatní plyny	38
Tabulka 14: Ostatní plyny v únicích do ovzduší – přehled počtu provozoven za jednotlivé činnosti	39
Amoniak (NH ₃)	41
Fluor a anorganické sloučeniny (jako HF)	42
Hydrochlorofluoruhlodivky (HCFC)	42
Chlor a anorganické sloučeniny (jako HCl)	42
Nemethanové těkavé organické sloučeniny (NMVOC)	43
Oxid uhelnatý (CO)	43
Oxidy dusíku (NO _x /NO ₂)	43
Oxidy síry (SO _x /SO ₂)	43
Ostatní plyny – významné zdroje	44
4.3 Ostatní organické látky	51
Celkový organický uhlík (TOC) (jako celkové C nebo COD/3)	55
Fenoly (jako celkové C)	56
Formaldehyd	56
Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH/PAL)	56
Styren	57
4.4 Těžké kovy	65
Arsen a sloučeniny (jako As)	68
Chrom a sloučeniny (jako Cr)	69

Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva České republiky ve vztahu k životnímu prostředí

Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic

Souhrnná zpráva za rok 2014
Summary Report, 2014



Státní zdravotní ústav
National Institute of Public Health

Praha, srpen 2015
Prague, August 2015

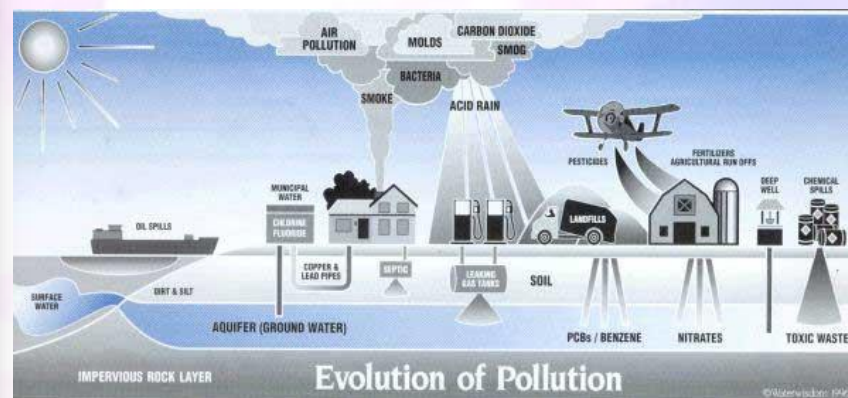
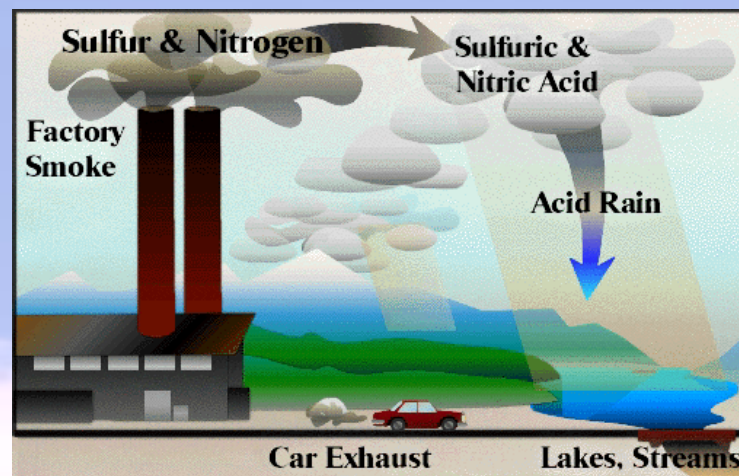
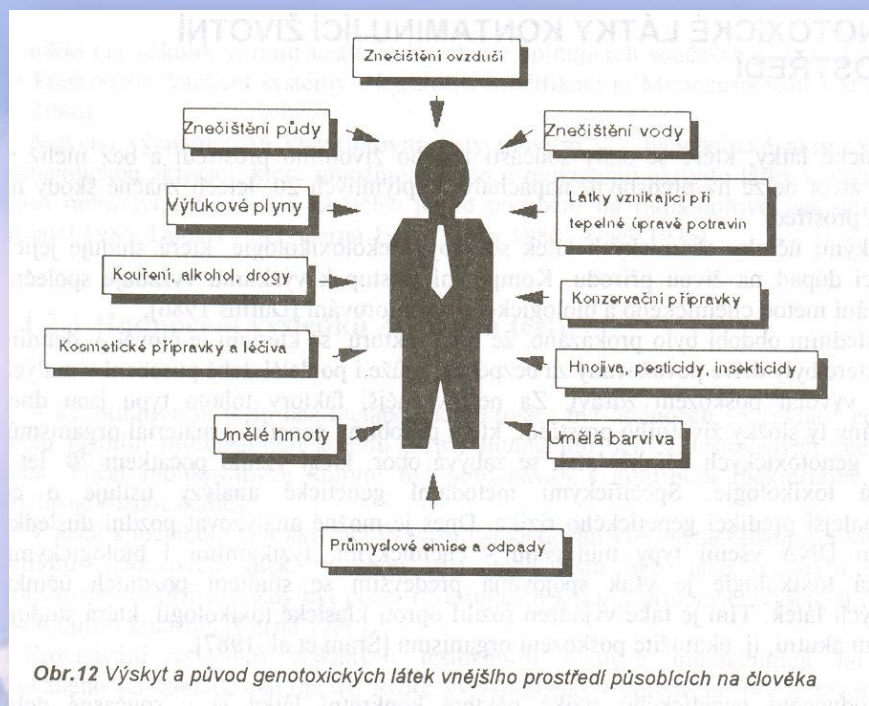
WWW.SZU.CZ

1. ÚVOD	5
2. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A RIZIKA ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ	8
2.1 Znečištění ovzduší měst	8
2.2 Vliv znečištěného ovzduší na zdraví	20
3. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A RIZIKA ZNEČIŠTĚNÍ PITNÉ A REKREAČNÍ VODY	32
3.1 Kvalita pitné vody	32
3.2 Expozice kontaminantům z pitné vody	35
3.3 Karcinogenní riziko z pitné vody	36
3.4 Jakost vody ve veřejných a komerčně využívaných studnách	37
3.5 Ukazatele přímého poškození zdraví z pitné vody	38
3.6 Monitoring kvality rekreačních vod ve volné přírodě	38
4. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A RUŠIVÉ ÚČINKY HLUKU	43
4.1 Metoda monitorování hluku	43
4.2 Hlučnost v lokalitách	44
5. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY ZÁTĚŽE LIDSKÉHO ORGANISMU CIZORODÝMI LÁTKAMI Z POTRAVINOVÝCH ŘETĚZCŮ, DIETÁRNÍ EXPOZICE	47
5.1 Systém vzorkování potravin reprezentujících obvyklou dietu populace v ČR	47
5.2 Hodnocení přívodu nutrientů	48
5.3 Cílený monitoring hygienické a zdravotní nezávadnosti potravin v ČR	51
5.4 Dietární expozice škodlivým chemickým látkám	54
6. BIOLOGICKÝ MONITORING	58
6.1 Organické látky v mateřském mléce	58

Mutageny přítomné v životním prostředí

**A) všeobecně rozšířené mutageny
(voda, vzduch, půda)**

**B) profesní expozice (mutageny jen
v některých provozech)**



Kontaminace vody genotoxickými látkami

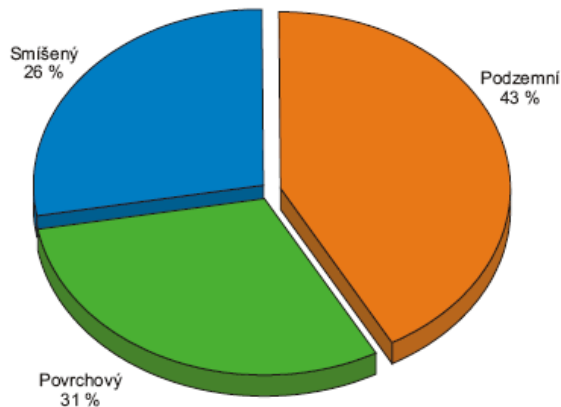
- **povrchová voda** – kontaminace **dusíkatými hnojivy, pesticidy, herbicidy, insekticidy, fungicidy** a jinými chemickými látkami (až 2000 org. látek)
- radon
- desinfekce pitné vody **chlorováním (volný chlor)** – vznik chlororganických **nízkomolekulárních látek – trihalomethany - (chloroform, tetrachloretylen, trichloretylen, chlorbenzen, dibromchlormetan, heptachlor, PCB aj.)**
- možný vznik nádorů **trávicího traktu a močového měchýře**



Mutageny a pitná voda

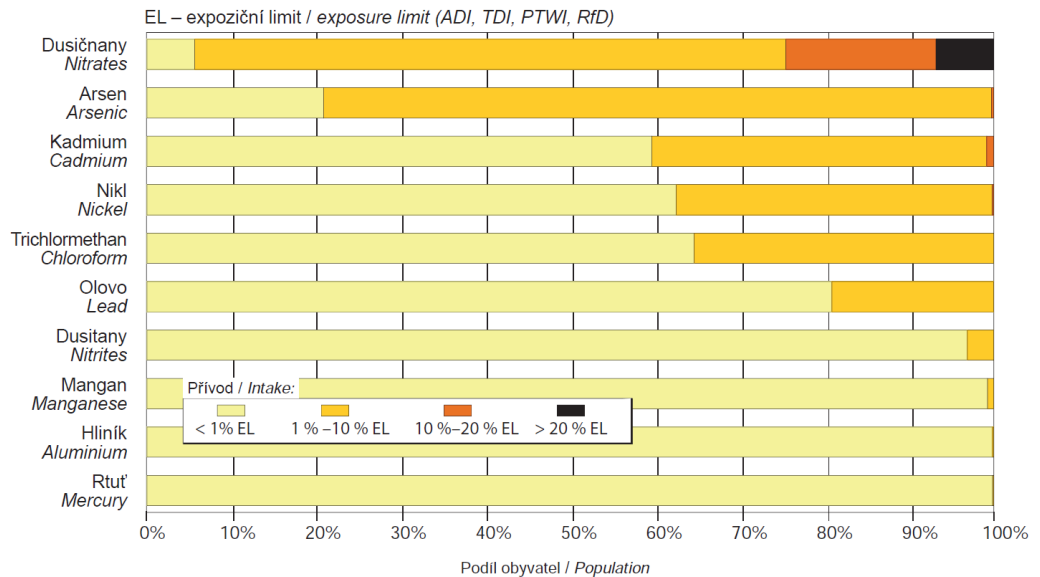
93,7 % obyvatel ČR – pitná voda z veřejných vodovodů

Obr. 5.3 Rozdělení obyvatel podle typu zdroje surové vody, 2006



Obr. 3.5 Rozdělení obyvatel podle expozice chemickým látkám z pitné vody, 2016

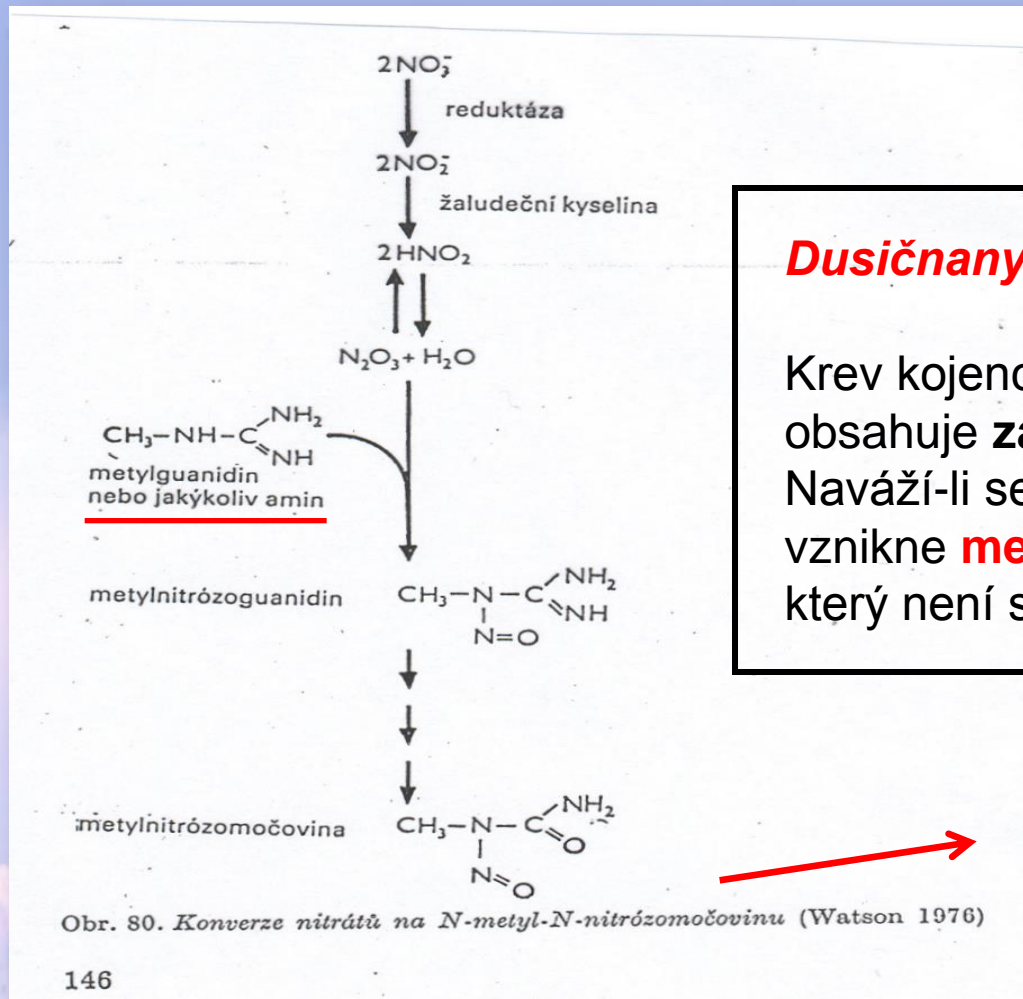
Fig. 3.5 Distribution of the population by exposure to chemicals from drinking water, 2016



Konzumace pitné vody - riziko

- v roce 2016 – 33 000 kontrolních odběrů/1433 překročení limit. hodnot
 - v zátěži obyvatelstva ČR z konzumace pitné vody dominuje **expozice dusičnanům**, překročení expozičního limitu – 1,9 % případů **Exp. limit = 50mg/l**
 - 1,1 % případech byl překročen expozičního limit u **chloroformu**. Akutní poškození zdraví obyvatelstva sledovanými kontaminanty nebylo zjištěno.
 - ve 13 % byla nalezena zvýšená míra **radonu**
 - podle výpočtu teoretického **zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorových onemocnění** v důsledku chronické expozice karcinogenním organickým látkám z příjmu pitné vody může **konzumace pitné vody z veřejného vodovodu** teoreticky přispět k ročnímu zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorových onemocnění přibližně **jedním přídatným případem na 10 milionů obyvatel**
-

Příklady metabolické aktivace promutagenů - dusičnany



Dusičnany- limit pro kojence 10 mg/l

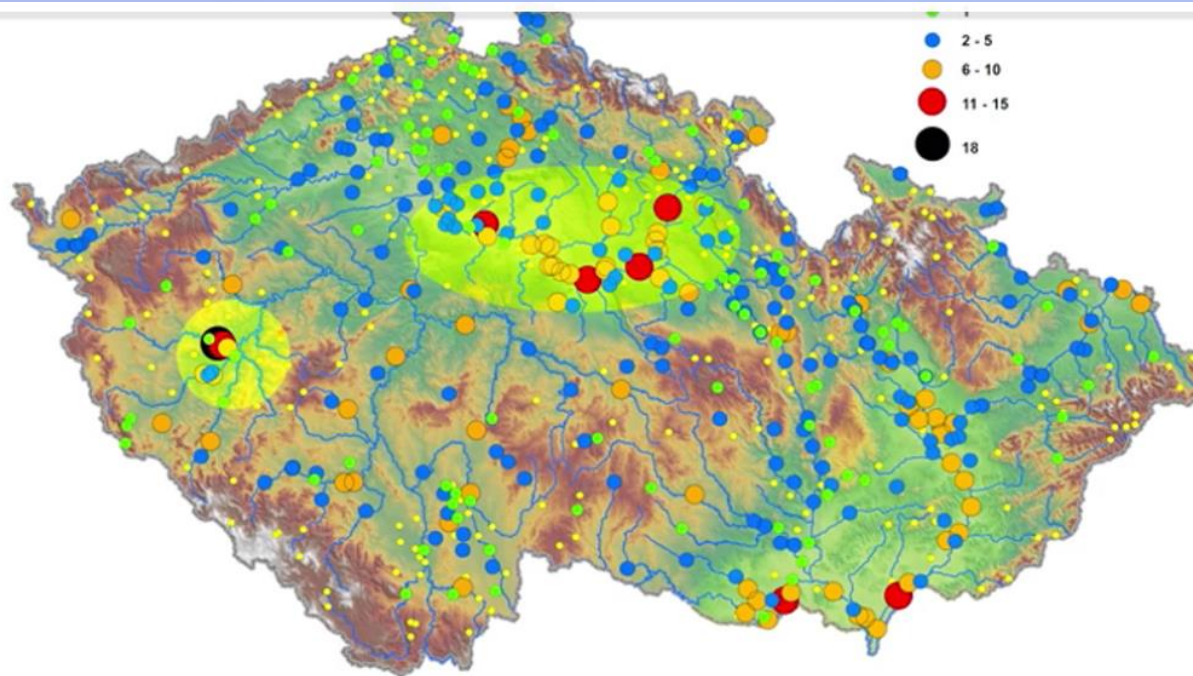
Krev kojenců právě do **tří měsíců** obsahuje **zárodečný hemoglobin**. Naváží-li se dusitany na krevní barvivo, vznikne **methemoglobin**, který není schopen přenášet kyslík

alkylační látky

CH₃ – skup. - alkylace DNA

Výskyt pesticidů ve vodě

acetochlor OA, alachlor ESA nebo S-metolachlor



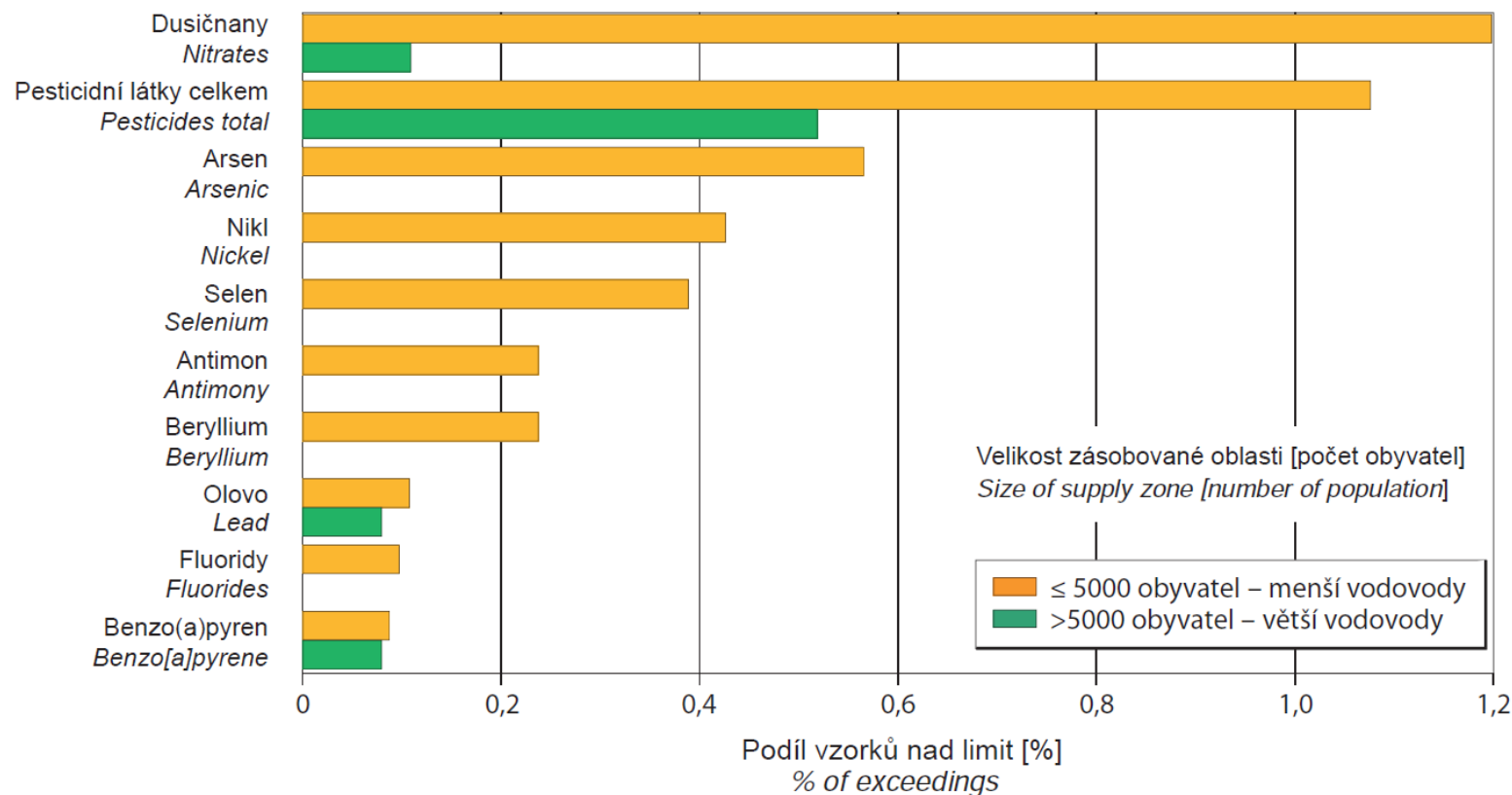
**Otrávená voda. Alarmující
výsledky testů vody v Česku**



A DOST! na Facebook

Obr. 3.3 Četnost nedodržení nejvyšší mezní hodnoty pro chemické látky, 2016

Fig. 3.3 Exceedance of the maximum limit value for chemicals, 2016



Žádné překročení nejvyšší mezní hodnoty u obou typů oblastí: microcystin-LR, kyanidy, tetrachlorethen, měď. Žádné překročení nejvyšší mezní hodnoty u oblastí nad 5 000 obyv. a četnost překročení do 0,1 % u oblastí do 5 000 obyv.: trichlorethen, rtuť, PAU, 1,2-dichlorethan, bór, bromičnany, dusitany, chlorethen.

Pitná voda poráží balenou?

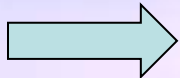
Máme málo hořčíku a vápníku !!!

Tabulka srovnání kvality vody z vodovodu a vody balené

	Pražské vodárny	Dobrá voda přírodní minerální voda nesycená	DH = doporučená hodnota MH = mezní hodnota
cena za 1,5 l	0,06 Kč	9,90 Kč	
tvrdost celková mmol/l	1,41	0,52	DH 2-3,5
vápník mg/l	44,4	7	MH min. 30
hořčík mg/l	7,4	8,4	MH min. 10
železo mg/l	0,04	0,22	MH max. 0,2
mangan mg/l	< 0,02	< 0,02	MH max. 0,05
celková mineralizace mg/l	259	145	
dusičnany mg/l	25,4	< 0,1	MH max. 50

Červeně vyznačené hodnoty neodpovídají vyhlášce pro pitnou vodu

Zdroj: Instinkt, 31.5.2007



dTest 10/2009



PREALPI

přírodní minerální voda
minimální trvanlivost:
14/05/10
Z deklaráce: vhodná
pro přípravu kojenecké stravy
Chut: přijatelná, ale nepříjemná
Pach: přijatelný
TEST komentář: nadlimitní
obsah sodíku, nevhodná
pro přípravu kojenecké stravy;
zvýšený obsah barya



AQUILA AQUALINEA

pramenitá voda
minimální trvanlivost: 08.07.10
Z deklaráce: pouze 0,002 % sodíku; doporučeno
ČLK pro přípravu kojenecké stravy; značka KLASA
Chut: přijatelná; příjemná
Pach: přijatelný
TEST komentář: obsahuje dvě nedovolené
cizorodé organické látky – benzo(ghi)perylen
(polycyklický aromatický uhlovodík)
a chloroform; nejvyšší obsah sodíku
z testovaných vod; zavádějící doporučení České
lékařské komory – doporučuje vodu pro kojence,
ale výrobce ji neuvádí jako „vhodnou pro
přípravu kojenecké stravy“



BONNY

pramenitá voda
minimální trvanlivost:
23.04.10
Chut: přijatelná; příjemná
Pach: přijatelný
TEST komentář: vysoké
počty organotrofních
bakterií



Velké nezávislé testy balených vod. Některé obsahují pesticidy, bakterie a látky z plastů



A DOSTI na Facebooku

dezinfekce ClO₂

Proč pít vodu z kohoutku

V městě Brně teče ve vodovodu velmi kvalitní pitná voda. Důvody jsou tři:

1. kvalitní zdroje vody,
2. úprava vody nejmodernější technologií,
3. spolehlivá a udržovaná vodovodní síť.

Město Brno a další města a obce napojené na Brněnskou vodárenskou soustavu jsou vzhledem k velmi dobrým hydrologickým podmínkám zásobovány především podzemní vodou z Březové nad Svitavou a upravovanou vodou z úpravny vody Švařec. Voda je do města Brna a jeho okolí přiváděna z Březové n. S. přivaděči I. a II. březovského vodovodu. Z úpravny vody Švařec, která upravuje vodu z Vířské přehradní nádrže, se voda dopravuje přivaděčem Vířského oblastního vodovodu. Úpravna vody Švařec používá nejmodernější světové technologie, a to jak filtraci přes granulované aktivní uhlí, tak ozonizaci. Ve vodojemu Čebín jsou obě vody smíchány a desinfikovány jedním z nejmodernějších desinfekčních prostředků – chlórdioxidem (oxid chloričitý), který má řadu příznivějších účinků než chlor.

Dávkování dezinfekčního činidla

Od 15.9.2016 dávkovala společnost Brněnské vodárny a kanalizace, a.s., jako jedno z preventivních opatření, zvýšenou dávkou dezinfekčního činidla - oxidu chloričitého dávkovaného do pitné vody v hodnotě 0,2 mg/l volného chlóru (dle vyhlášky č.252/2004 Sb. je mezní hodnota volného chlóru 0,3 mg/l).

Od 27.9.2016 byla dávka snížena na 0,1 mg/l volného chlóru. K dalšímu snížení dávky došlo dne 8.11. 2016, kdy byla dávka snížena na 0,07 mg/l volného chlóru. Jedná se o minimální možnou dávku dezinfekčního činidla na odtoku z vodojemu Čebín.

Jakost vody			
Brno, Bohunice Kamenice 3			
Ukazatel	Hodnota	Limit	Jednotka
Barva	5	20	mg Pt/l
Zákal	0	5	NTU
Železo	0,06	0,2	mg/l
pH	7,42	6,5-9,5	
Celková tvrdost	2,70	2-3,5	mmol/l
Amonné ionty	< 0,01	0,5	mg/l
Dusičnany	34,13	50	mg/l
Dusitany	< 0,00	0,5	mg/l
Chloridy	18,53	100	mg/l
TOC	3,06	5	mg/l
Volný chlor	0,04	0,3	mg/l
Koliformní bakterie	0	0	KTJ/100ml
Escherichia coli	0	0	KTJ/100ml

Kontaminace ovzduší a půdy genotoxickými látkami

Ovzduší:

- **oxid siřičitý** (HSO_3 a SO_3 – vysoce mutagenní – deaminace C na U, párování s A)
- **oxidy dusíku, CO** - automobily
- **výskyt PAU, PCB, DDT, toxafen, těžké kovy (Be, Cr, Cd, Ni, As), formaldehyd**

Průmyslové oblasti: emise benzenu, formaldehydu, vinylchloridu, trichloretylenu, tetrachloretylenu, benzínu

- **přízemní ozon, polétavý prach**

Důsledky: respirační onemocnění - bronchitidy, bronchiální astma, alergická onemocnění, **nádory plic**

Půda:

- víceuhlíkaté uhlovodíky, PAU, rezidua **pesticidů, herbicidů, insekticidů, fungicidů**, růstových regulátorů, deriváty organických nitrosloučenin
- **DDT (dichlordifenyiltrichlorethan, lindan, aldrin, dieldrin, heptachlor)**
- **těžké kovy**



Příčiny znečištění ovzduší

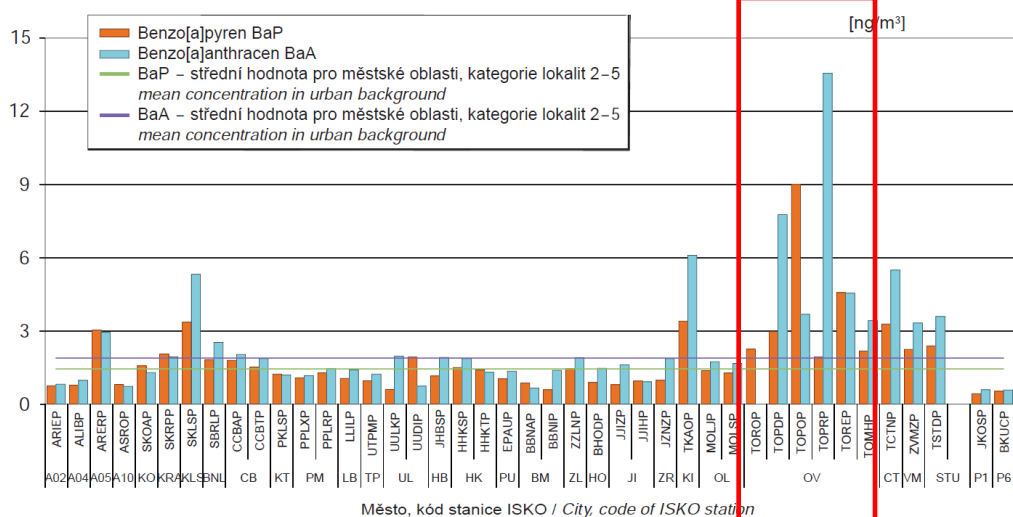
Index kvality ovzduší zastupuje komplexní hodnocení stavu ovzduší, vychází z imisních limitů (IL) a cílových imisních limitů (CIL) stanovených přílohou č. 1 Nařízení vlády č. 597/2006 Sb. Do výpočtu byly zahrnuty roční aritmetické průměry oxidu dusičitého, arzenu, kadmia, niklu, olova, benzenu a benzo[a]pyrenu.

- **narůstá negativní vliv spalování tuhých paliv v domácích topeništích v okrajových městských lokalitách.** Úroveň znečištění ovzduší se zde pohybuje již na hranici druhé a třetí třídy kvality ovzduší
- **města – doprava !!! narůstá vliv postupné intenzifikace městské dopravy na kvalitu ovzduší v sídlech.** Hodnoty úrovně znečištění spočtené pro jednotlivé městské lokality plynule rostou v závislosti na intenzitě dopravy. Do druhé třídy kvality ovzduší patří městské lokality s nízkou až střední zátěží z dopravy (2 až 10 tis. vozidel/24 hodin). Ve třetí třídě kvality ovzduší jsou místa s **dopravní zátěží nad 10 tis. vozidel za 24 hodin** a s omezenou výměnou vzduchu (**uliční kaňony**)
- **významný podíl na znečištění ovzduší mají velké průmyslové zdroje v kombinaci s vlivy dopravy a emisemi z malých zdrojů** – příkladem je ostravsko-karvinská oblast, kde vypočtená střední hodnota IKOR již spadá do klasifikace čtvrté třídy tj. do znečištěného ovzduší.

Přítomnost PAU v ovzduší – nejvíce města průmysl + doprava

Obr. 2.7 Průměrné roční koncentrace polycyklických aromatických uhlovodíků, 2016
porovnání s odhadem střední hodnoty pro městské pozadí

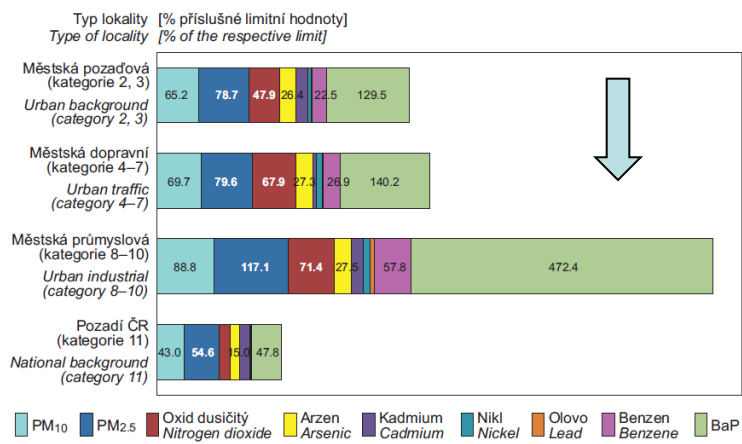
Fig. 2.7 Annual mean concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons, 2016
comparison with the mean value for the urban background



A0X – Praha, KO – Kolín, KRA – Kralupy, KLS – Kladno Švermov, BNL – Brandýs N/L, CB – České Budějovice, KT – Klatovy, PM – Plzeň, LB – Liberec, TP – Teplice, UL – Ústí n/L, HB – Havlíčkův Brod, HK – Hradec Králové, PU – Pardubice, BM – Brno, ZL – Zlín, HO – Hodonín, JI – Jihlava, ZR – Žďár n/S, KI – Karviná, OL – Olomouc, OV – Ostrava, CT – Český Těšín, VM – Valašské Meziříčí, STU – Studénka, republikové pozadí/national background – P1 – Košice, P6 – Kuchařovice)

Obr. 2.8 Podíl průměrných ročních koncentrací a příslušných limitních hodnot monitorovaných škodlivin, v procentech limitní hodnoty, 2014

Fig. 2.8 The quotient of average annual concentrations and respective limits of the pollutants monitored, 2014



Znečištění ovzduší – karcinogenní riziko

Tab. 2.2.3.2 Odhad individuálního rizika expozice karcinogenním látkám ve venkovním ovzduší, v počtech případů onemocnění rakovinou na 1 milion obyvatel, 2016

Tab. 2.2.3.2 Estimate of the individual risk from exposure to airborne carcinogens, in number of cancer cases per 1 mil. population, 2016

Škodlivina <i>Pollutant</i>	Republikové pozadí <i>Rural background</i>	Městské prostředí / <i>Urban environment</i>		
		Minimální hodnota <i>Minimum value</i>	Průměrná hodnota <i>Mean value</i>	Maximální hodnota <i>Maximum value</i>
Arsen / <i>Arsenic</i>	0.86	0.74	1.95	7.61
Nikl / <i>Nickel</i>	0.09	0.12	0.27	1.30
Kadmium / <i>Cadmium</i>	0.02	0.02	0.06	0.66
Benzen / <i>Benzene</i>	3.60	4.20	7.80	19.80
Benzo[a]pyren / <i>Benzo[a]pyrene</i>	41.76	51.33	155.73	783.00

- Podle vyhodnocení zdravotních rizik pro látky s potenciálním karcinogenním účinkem byly zjištěny nejvyšší hodnoty individuálního rizika zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění v důsledku expozice **polyaromatickým uhlovodíkům, a to průměrně zhruba o 2 případy na 10 tisíc obyvatel.**

Smog



Smog (kombinace anglických slov "**smoke**" a "**fog**", tedy **kouř a mlha**) je obecně vžitě označení pro silné znečištění vzduchu **chemickými látkami**, které se v ní přirozeně nevyskytují.

- **Jejich zdrojem je automobilová doprava a různé průmyslové činnosti, zejména v oblasti hutnictví a energetiky**

Mlha potom obsahuje, mimo jiné, **různé sloučeniny síry a další látky**, jako například **aromatické uhlovodíky** (mezi které patří třeba rakovinotvorný **benzpyren**). Jejich pronikání do těla je usnadněno přítomností **popílku a velkých prachových částic ve vzduchu**.

Dlouhodobé působení této směsi může být důvodem vzniku a rozvoje rakovin

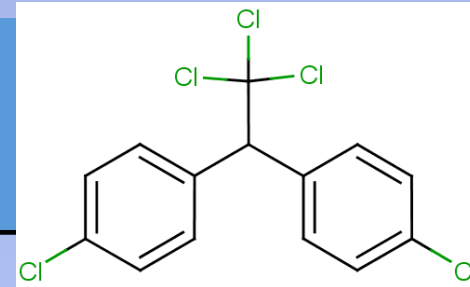


Pesticidy a jejich riziko

Název **pesticidy** se používá jako souhrnné označení pro látky používané **k ničení, zabíjení organismů**, které člověk z určitého důvodu chce zničit nebo potlačit. Liší se jak svým chemickým složením, tak cílovými skupinami organismů, proti kterým jsou určeny.

- **herbicidy** - proti plevelům
 - **insekticidy** - proti hmyzu
 - **fungicidy** - proti houbám
 - **akaracidy** - proti roztočům
 - **neumaticidy** - proti červům
 - **moluskocidy** - proti hlemýždům a měkkýšům
 - **rodenticidy** - proti hlodavcům
-

Kontaminace DDT



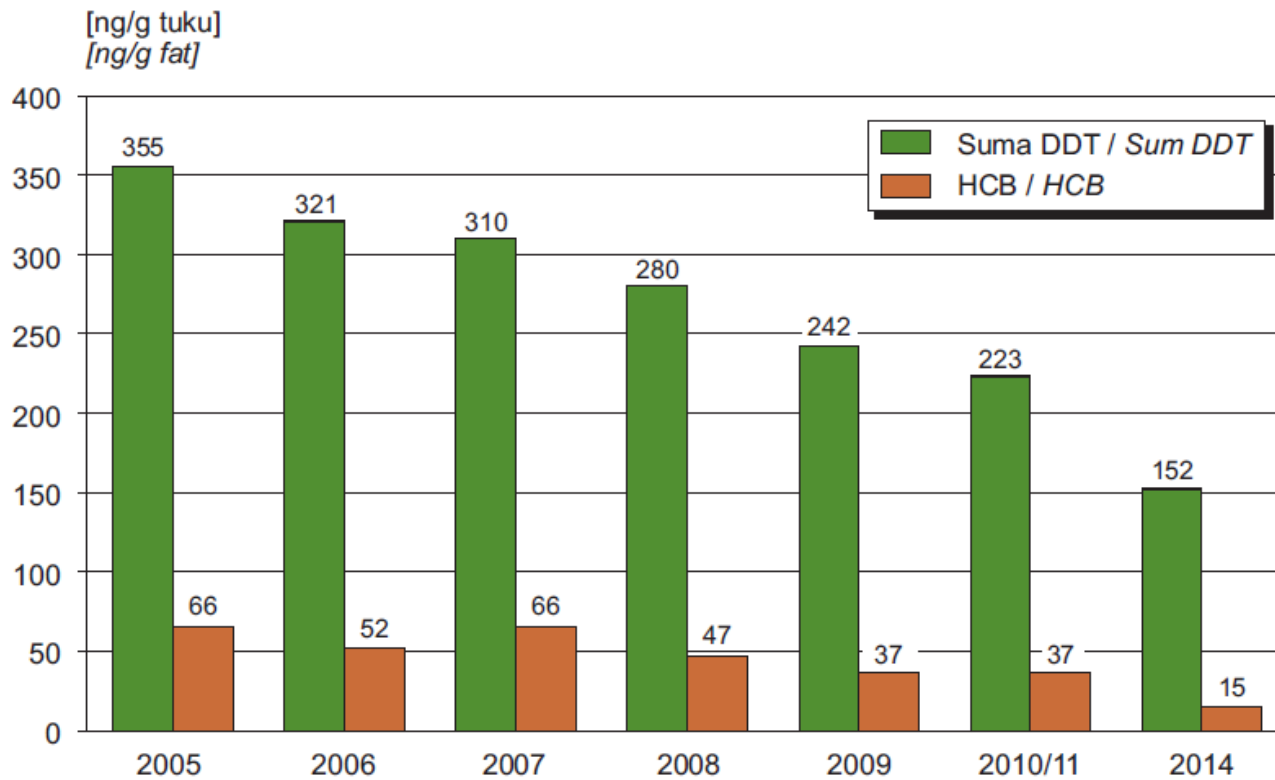
- **DDT** je zkratkou méně přesné formulace **dichlordifenyltrichloretan** (přesnější chemický název je: 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorfenyl) ethan).
- DDT se i v České republice používalo **jako insekticid**. Na hmyz působí jako **kontaktní a požerový nervový jed**. Většina organických **pesticidů jako DDT, dieldrin a dalších byla již v Evropě a USA zakázána**, ovšem v řadě rozvojových zemí se DDT stále používá. Je jednou z historicky neúčinnějších zbraní proti malárii, která účinně hubí přenašeče nemoci - komára *Anopheles funestus*.
- **DDT se do těla české populace dostává převážně potravou**. Vystavení DDT můžeme být při jídle dovážených jídel ze surovin z oblastí, kde bylo DDT aplikováno jako pesticid, či konzumací kontaminovaných živočichů, při jedení plodin rostoucích v kontaminované půdě. **Kojenci mohou DDT do svého těla dostávat prostřednictvím mateřského mléka.**

DDT je pravděpodobný lidský karcinogen. Poškozuje játra a může zapříčinit jejich rakovinu. Způsobuje dočasné poškození nervového systému. Poškozuje **reprodukční systém (vazba na hormonální receptor)**, čímž omezuje schopnost jedinců mít děti – **snížená pobyblivost spermíí.**

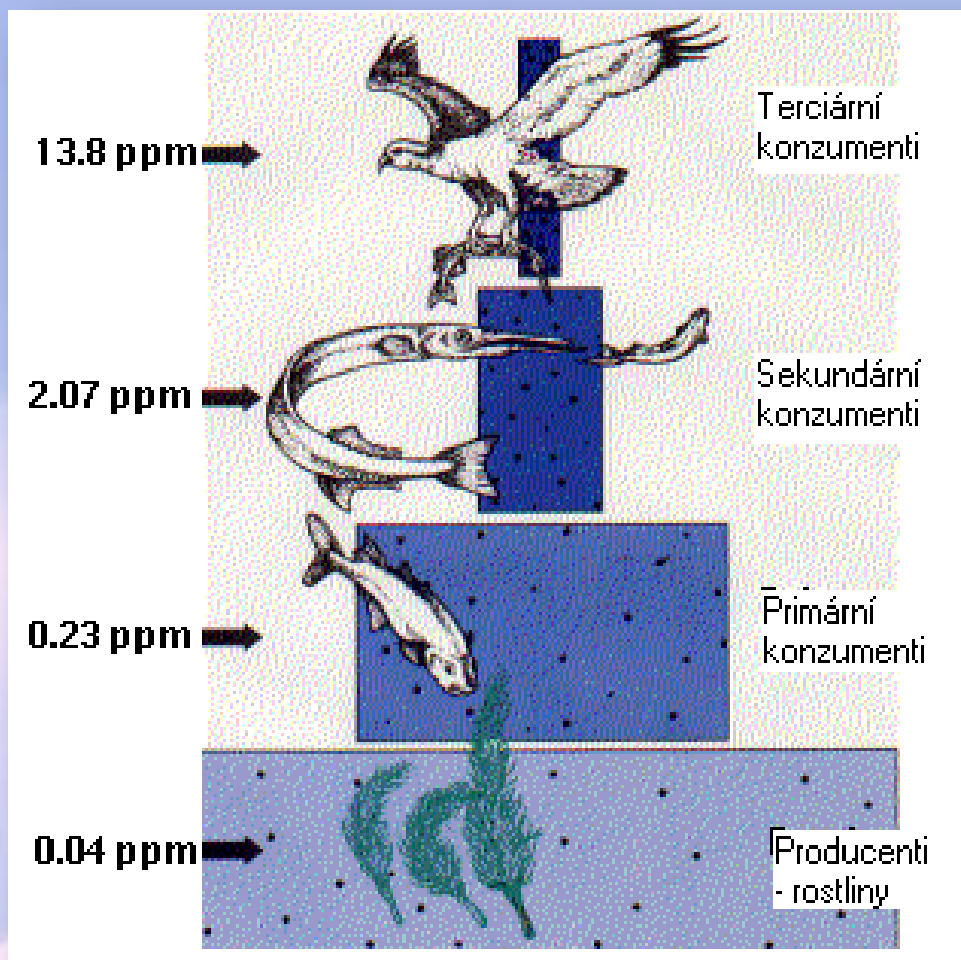
DDT v mateřském mléce

Obr. 6.2 Chlorované organické látky v mateřském mléce, medián koncentrace sumy DDT a hexachlorbenzenu, 2005–2014

Fig. 6.2 Chlorinated organic compounds in human milk, median value of the sum DDT and hexachlorobenzene, 2005–2014

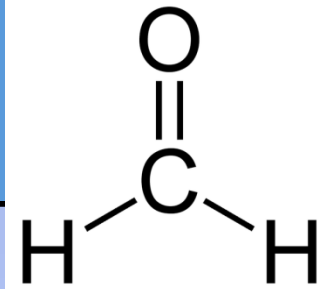


Kumulace DDT v rámci potravního řetězce



**Ptáci -
zeslabení
skořápky,
vymírání
druhů**

Formaldehyd



Formaldehyd je **aldehydem kyseliny mravenčí**. Je nejhojněji zastoupenou karbonylovou sloučeninou v atmosféře.

- **Je obsažen v syntetických pryskyřicích, lepidlech a v některých mořidlech na dřevo, ale i v oblečení, čisticích prostředcích, kosmetice, dokonce i v některých nekvalitních plyšových hračkách. Dezinfekční prostředek - formalín je 40% roztok formaldehydu.**
- Největšími antropogenními zdroji znečištění ovzduší formaldehydem jsou **exhaláty dopravních prostředků** (automobilová, lodní a letecká doprava) a **průmyslové spalovací procesy** (zpracování ropy, chemický a hutní průmysl).
- **Dalšími zdroji znečištění ovzduší formaldehydem jsou spalovací procesy při vytápění budov, spalování odpadů a různé biochemické procesy využívané v zemědělství.**

Formaldehyd - riziko

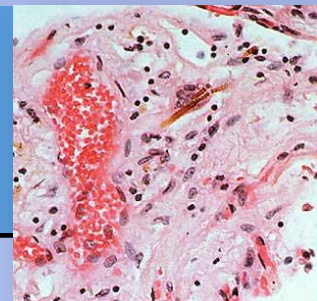
- **Formaldehyd je typický zástupce tzv. problematiky uzavřených prostor.**
- Ve venkovním prostředí se formaldehyd vyskytuje v koncentracích v rozmezí **10 - 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** (znečištěný městský vzduch). Ve vnitřním prostředí bývají koncentrace formaldehydu zpravidla vyšší a mohou přesáhnout hodnoty až **370 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** , **například v domech s novým nábytkem.**
- Vzniká také při nedokonalém spalování fosilních paliv či odpadů a je obsažen v **cigaretovém kouři. Vykouření šesti cigaret v nevětraném prostoru ne větším než 50 metrů krychlových již vede k měřitelným hladinám ve vzduchu.** Doporučení Světové zdravotnická organizace je, že by dlouhodobé koncentrace formaldehydu neměla dlouhodobě překračovat **60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** .
- **Je karcinogenní při inhalaci !**



Formaldehyd – genetické účinky

Formaldehyd je přímo genotoxicky účinkující sloučenina, která zasahuje mnoho cest genové exprese, včetně těch, které se účastní syntézy a opravy DNA a regulace buněčného dělení. ... studie *in vitro* se savčími a lidskými buňkami demonstrovaly **vazby s DNA, křížové vazby** mezi DNA a bílkovinami či DNA-DNA, neočekávanou syntézu DNA, **zlomy vláken DNA, mutace a cytogenetické změny** (aberrace chromozomů, výměnu sesterských chromatid a indukci mikrojader.

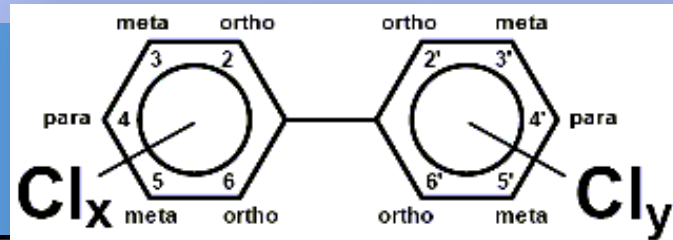
Azbest



Azbest je název pro skupinu šesti různých **fibrózních materiálů** (amosit, chryzotil, krokydolit, a fibrózní druhy tremolitu, actinolitu a antofylitu), které se přirozeně vyskytují v životním prostředí – **nehořlavý !**

- **Minerál ze skupiny silikátů (křemičitanů) – eternit**
 - Lidé jsou působení azbestu vystaveni nejpravděpodobněji **vdechováním azbestových vláken** rozptýlených ve vzduchu. Tato vlákna mohou pocházet z přírodních odkryvů azbestu anebo z umělých produktů jako je izolace budov, stropy či podlahy, střešní tašky, cement a brzdy.
 - Mezi zdravotní následky polykání azbestu patří **zvýšená úmrtnost na rakovinu plic, jícnu, žaludku a střev u lidí, kteří pili vodu obsahující azbestová vlákna.**
-

PCB



- **Polychlorované bifenyly** (PCB) byly vyráběny od roku 1929 jako chemické látky pro průmyslové využití. Jsou to velice stabilní **chlororganické látky**. Téměř se nerozpouštějí ve vodě, zato se **vážou na tuky**. Používaly se do transformátorových a kondenzátorových olejů, do barev, plastifikátorů, ale třeba také na propisovací papíry a do inkoustů. Dokonce i do rtěnek. Poté, co byl zjištěn jejich negativní vliv na lidské zdraví, byla v **roce 1984 zakázána** jejich výroba i v tehdejší Československu. Dodnes jsou přítomny především **v transformátorech a kondenzátorech** a jsou nejspíše nejproblematictější látkou v odpadech.
- **Zdroj - 90 % potrava ...mateřské mléko....**
- **podle prof. Ivana Holoubka mají české ženy nejvíce polychlorovaných bifenyly v mateřském mléku stále z celé Evropy**
- Je známa a potvrzena souvislost například **s rakovinou tlustého střeva, jater a slivky břišní**. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny již v roce 1978 doporučila, aby se s PCB zacházelo, jako by byly karcinogenní a teratogenní. **Varovným signálem jsou i mutagenní účinky PCB na bakterie.**

PCB

- Z vody a říčních sedimentů jsou PCB akumulovány řasami a planktonem a dostávají se tak do potravních řetězců. **Ryby žijící po delší dobu ve vodě kontaminované stopovými koncentracemi PCB v sobě tyto látky zakonzentrovaly až tisíckrát**
- Distribuce PCB v tělech ryb přitom není rovnoměrná. U kaprů se např. hromadí hlavně v **tukových tkáních**, hlavě, centrální nervové soustavě, žlučníku a dalších vnitřních orgánech, přičemž koncentrace v krvi a hladkém svalstvu jsou významně nižší



Zemplínská šírava

Kouření a zhoubné bujení

Kouření – 33 % všech nádorů

Tabák - 5000 chem. látek - kumulativní účinky !

Hlavní proud tabákového kouře (vdechovaný):

4-aminobifenyly, arzen, benzen, benzidin, **benzpyren**, **benzantracen**, beryllium, kadmium, chrom, 2-naftylamin, **nitrosaminy**, polonium, PAU, vinylchlorid ...

Vedlejší proud tabákového kouře (vydechovaný): koncentrace karcinogenů mnohonásobně vyšší !

Metabolickou aktivaci karcinogenů přítomných v tabákovém kouři může ovlivňovat **genetický polymorfismus** genů pro enzymy **cytochromů P450 (CYP1A1, CYP2D6)** a genů pro enzym **glutathion-S-transferázu** →

- **pomalí metabolizátoři (PM)**
- **extenzivní metabolizátoři (EM)**



NK=nekuřáci, EXK=bývalí kuřáci, K=kuřáci

NÁDOR	NK	EXK	K(cig/DEK)				DÝMKA DOUŇNÍK
			1-9	10-19	20-39	>40	
Plíce	1,0	5,0	4,6	11,5	22,4	30,0	7,0
Hltan	1,0	2,5	2,5	5,4	9,9	13,0	3,5
Jícen	1,0	2,0	1,8	3,4	5,9	7,7	3,0
Hrtan	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Ústa a jazyk	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Slinivka břišní	1,0	1,0	1,2	1,6	2,1	2,5	1,0
Močový měchýř	1,0	1,5	1,5	2,5	4,0	5,0	1,5
Ledviny	1,0	1,0	1,2	1,5	1,9	2,2	1,0

Tab. 1: Relativní riziko nádorů, které mají kauzální vztah ke kouření

Mutagenní látky v bytovém interiéru

- **bytový interiér – mikroklima**

Možné kontaminace:

- a) radioaktivita (radon)
- b) formaldehyd (dřevotříska)
- c) azbestová vlákna
- d) pevné i plynné produkty vznikající při vaření
- e) biologické znečištění (bakterie, plísně, viry)
- f) aktivní či pasivní kouření
- g) zpomalovače hoření, ftaláty



Mutagenní látky v potravě

- rostliny produkují **toxiny** – ochrana před cizopasnými houbami, hmyzem a animálními predátory
 - odhaduje se, že v normální stravě je asi **5–10 000 různých přírodních chemických látek (pesticidů)**
 - chemické látky vykazující karcinogenní účinky byl nalezeny např. v **kořeni** (anýz, kmín, bazalka) ovoci, zelenině, kávě, čaji, medu či v houbách
 - průměrně se živící obyvatel přijme denně asi **1500 mg** biologicky aktivních přírodních látek (hlodavčích karcinogenů) a asi **2000 mg** látek vzniklých při nevhodné kulinářské úpravě
-

Genotoxické látky přítomné v potravě

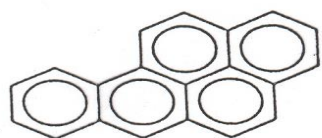
- **benzpyren a jiné PAU**
(opékání masa nad otevřeným ohněm)
- **mutagenní sloučeniny vznikající při pyrolýze proteinů a aminokyselin (heterocyklické aminy)**
vznikající při pečení a grilování masa – **vysoké teploty !!!**)
- **nitrosloučeniny**
(tepelná úprava masa obsahujícího dusitany)
- **aflatoxiny** (plesnivění potravin)



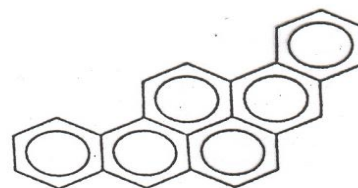
PAU vznikající při tepelném zpracování potravin

Toxic Compounds Produced During Cooking and Meat Processing

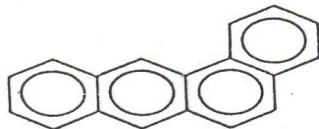
107



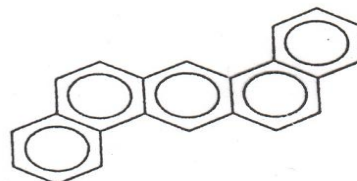
BENZO (A) PYRENE
(3,4-BENZOPYRENE)



DIBENZO (A, I) PYRENE



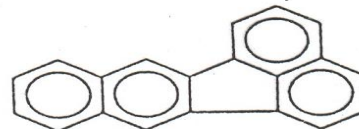
BENZO (A) ANTHRACENE



DIBENZO (A, H) ANTHRACENE



DIBENZO (A, H) PYRENE



BENZO (K) FLUORANTHENE

FIG. 5-1. Structures of some polynuclear aromatic hydrocarbons which can be found in foods.

Příklady mutagenních heterocyklických aminů vznikajících působením tepla na proteiny a AMK

120

Joseph H. Hoitchkiss and Robert S. Parker

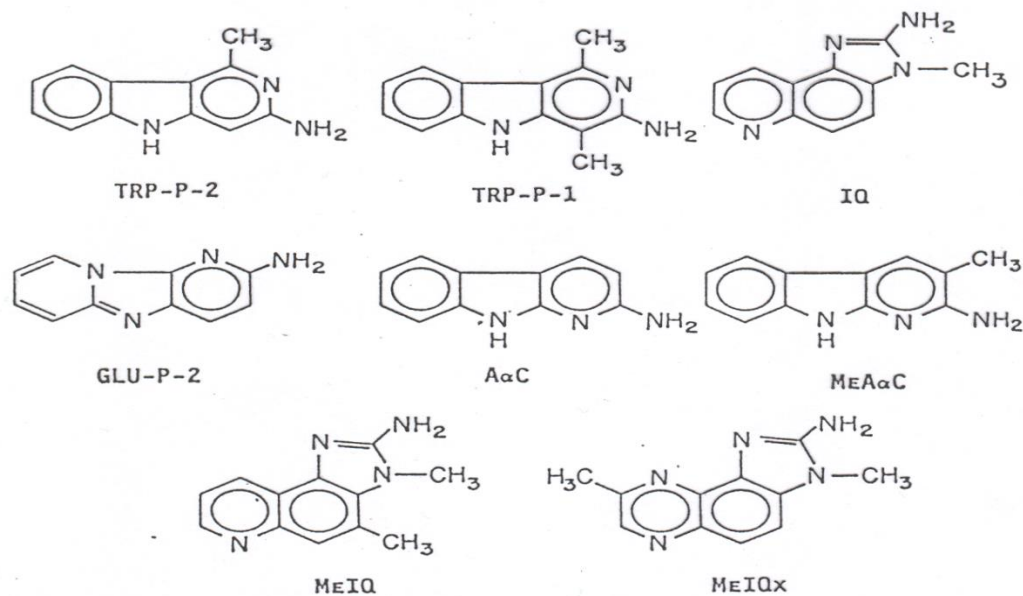


FIG. 5-5. Structures of some heterocyclic amines which are formed by heating proteins and amino acids.

Trp-P-2 = 3-Amino-1-methyl-5H-pyrido(4,3-b)indole.

Trp-P-1 = 3-Amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido(4,3-b)indole.

IQ = 2-Amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline.

Glu-P-2 = 2-Aminodipyrido(1,2-a:3',2'-d)imidazole.

AαC = 2-Amino-9H-pyrido(2,3-b)indole.

MeAαC = 2-Amino-3-methyl-9H-pyrido(2,3-b)indole.

MeIQ = 2-Amino-3,4-dimethylimidazo(4,5-f)quinoline.

MeIQx = 2-Amino-3,8-dimethylimidazo(4,5-f)quinoxaline.

PAU vznikající při tepelném zpracování masa – závislost na množství tuku a teplotě

TABLE 5-1
PAH CONCENTRATION IN LABORATORY COOKED MEATS
(Adapted from Lijinsky and Ross, 1967)

Food	Parts per billion			
	BaA	BaP	F	BaF
<i>Charcoal broiled</i>				
Hamburger, fat, ^a hot ^b	2.7	2.6	13.3	—
Hamburger, fat, ^a cool ^b	—	—	6.4	—
Hamburger, lean, ^a hot ^b	—	—	0.3	—
Hamburger, lean, ^a cool ^b	—	—	1.3	—
Hamburger, no-drip pan	—	—	0.2	—
Hamburger (frozen), hot ^b	4.5	11.2	4.9	—
Pork chop, hot ^b	8.2	7.9	22.5	—
Chicken, hot ^b	3.2	3.7	1.1	—
Sirloin steak, hot ^b	10.3	11.1	12.6	4.3
T-bone steak, hot ^b	31.0	50.4	19.8	5.7
<i>Flame broiled</i>				
T-bone steak, hot ^b	3.9	4.4	19.0	—

^a Fat = 21% fat, lean = 7% fat.

^b Cool = 25 cm from heat source, hot = 7 cm from heat source.

PAH = polycyclic aromatic hydrocarbons.

BaA = benzo(a)anthracene.

BaP = benzo(a)pyrene.

F = fluorene.

BaF = benzo(a)fluorene.

Genotoxické látky přítomné v potravě

- **kofein ?**
 - umělá sladidla (cyklamáty, sacharin)
 - konzervační látky (nitrofurany)
 - rezidua herbicidů, pesticidů, těžkých kovů
 - mykotoxiny (aflatoxin B1, aflatoxin M1-
aflatoxiny v mléku)
 - **aditiva do potravin?**
-

Aditiva v potravinách – stanovení ADI (přijatelný denní příjem)

- **antioxidanty** - prodlužují životnost potravin tím, že brání jejich oxidaci a oddalují tak např. žluknutí tuků, barevné změny potravin apod. (např. E321....butylhydroxytoluen)
 - **aromatizující přísady** - mění nebo zvýrazňují existující chuť nebo vůni potravin
 - **balicí plyny** - se zavádějí do obalu potravin s cílem prodloužit jejich životnost
 - **barviva** - vylepšují barvu potravin
 - **emulgátory** - vytvářejí či udržují stejnorodou směs nemísitelných kapalin v potravine (např. voda a tuk)
 - **konzervanty** - prodlužují životnost ochranou proti působení mikroorganismů
 - **kypřicí látky** - vytvářejí plyny, a tím zvyšují objem těsta
 - **kyseliny** - zvyšují kyselost potravin
 - **lešticí látky** - zajišťují lesklý vzhled nebo vytvářejí ochranný povlak potravin
 - **nosiče a rozpouštědla** - slouží k rozpouštění nebo ředění jiných aditiv (např. barviv, aromatizujících látek, konzervantů), usnadňují jejich použití
-

Aditiva v potravinách a stanovení ADI (přijatelný denní příjem)

- **ADI - množství potravinářského aditiva (v miligramech na kg tělesné hmotnosti), kterému může být člověk každodenně po celý život vystaven, aniž by to pro něj představovalo zdravotní riziko**

- **ADI se stanovuje tak, že při laboratorních experimentech na zvířatech se stanoví nejvyšší dávka chemické látky, při které se ještě neprojeví nežádoucí účinek**

Ta se označuje zkratkou **NOAEL (z anglického termínu - No Observed Adverse Effect Level) a dělí se bezpečnostním faktorem; obvykle se používá právě **faktor sto****

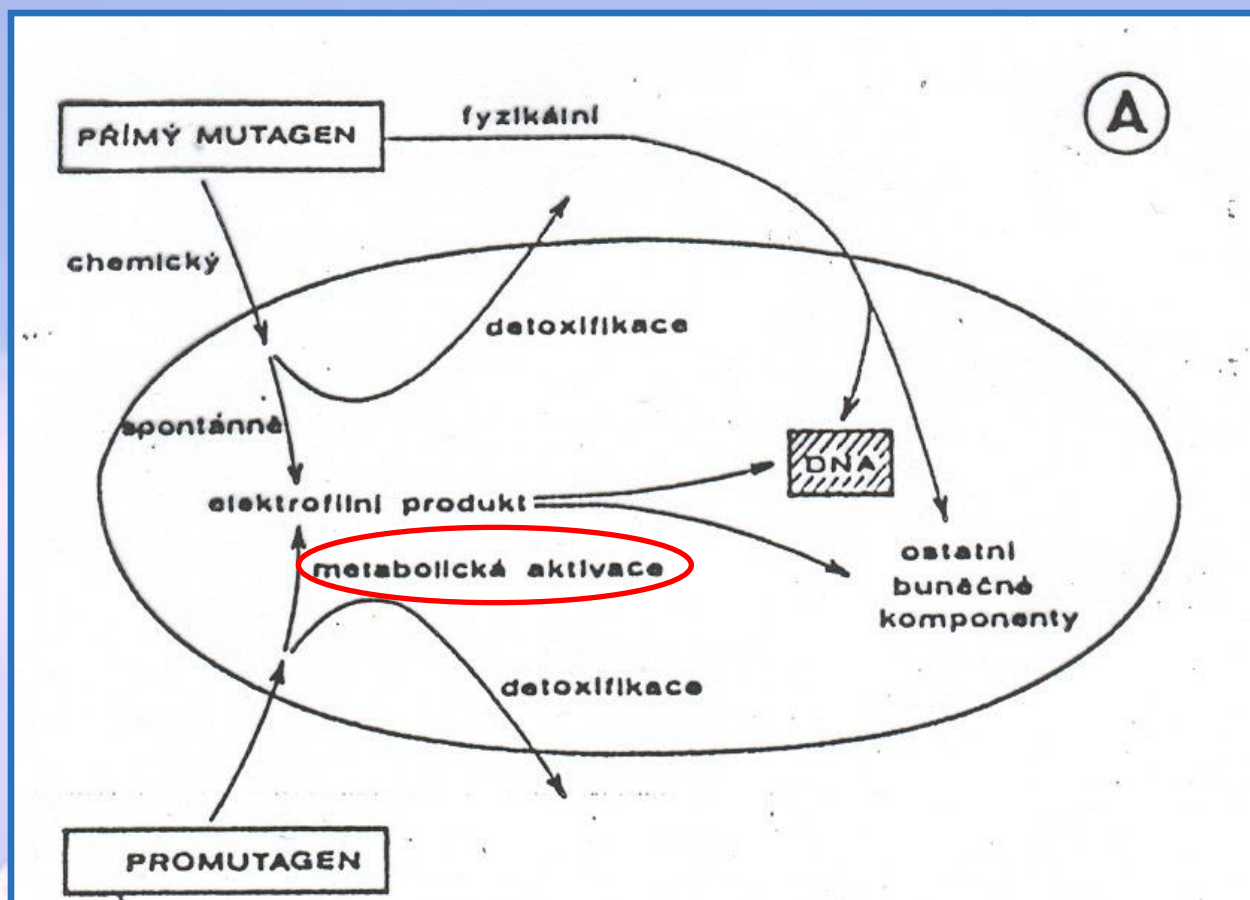
Příklady genotoxických látek ve vztahu k profesní expozici

- A) průmysl: vinylchlorid** – angiosarkom (zhoubný nádor jater)
trichloretylen a perchloretylen – v organismu přeměna na epoxidy
chloropren, epichlorhydrin – poškození jater, rakovina kůže a plic
černouhelný dehet – zdroj PAU, azbest
- B) zemědělství:** pesticidy, organofosfáty, biostimulátory
- C) zdravotnictví:** inhalační anestetika, **cytostatika**,
imunopresiva, **ionizující záření, biologické faktory**
- D) laboratoře ?**
-

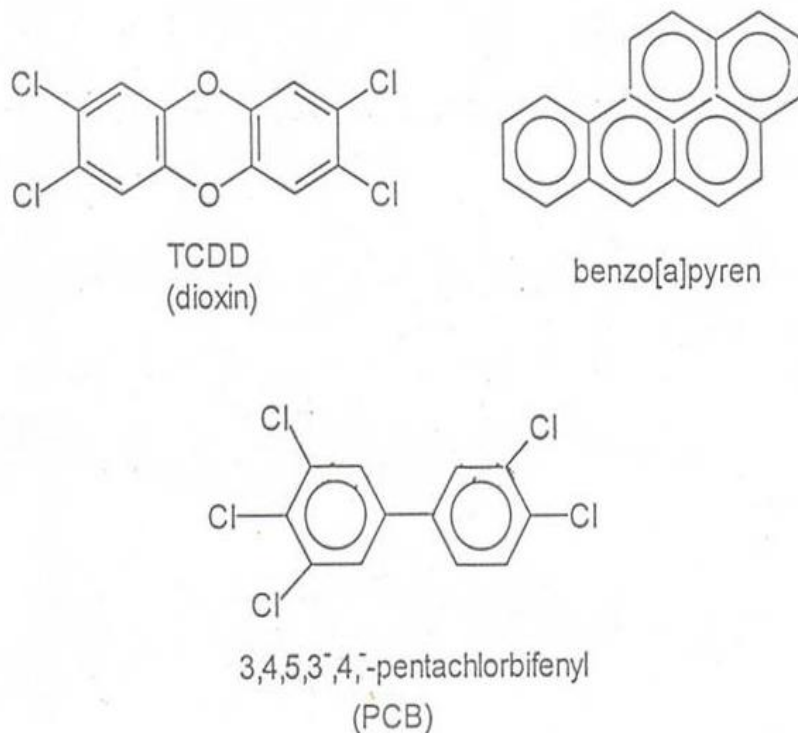


Promutageny

Chemické mutageny a jejich rozdělení



Xenobiotika jsou látky různých chemických struktur, zpravidla lipofilního charakteru, takže snadno pronikají membránami. Jsou to léky, součásti potravin (konservační látky, potravinářská barviva, umělá sladidla, kontaminanty půdy a vody), znečištěniny vzduchu jako výfukové plyny, kouř z cigaret a nej-různější druhy sloučenin z chemického i farmaceutického průmyslu, které vznikají i jako vedlejší produkty a objevují se v zevním prostředí. Organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj eviduje ročně 1.500 nových chemických sloučenin, z nichž mnohé se dostávají do životního prostředí jako znečištěniny. Naštěstí většina z nich je pomocí obranných mechanismů buňky zneškodněna, některé však mohou znamenat nebezpečí pro zdraví lidí i živočichů. K nejznámějším patří polyhalogenované bifenylly (PCB), polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) a dioxiny (obr.1), které jsou v organismu aktivovány na kancerogenní, mutagenní a toxické produkty. Příklady některých:



Obr. 1. Příklady některých xenobiotik z prostředí

„Metabolism usually results in the inactivation of the parent compound, but **some of the metabolites generated are more toxic (genotoxic) than the parent compound“**

Příklady a rozdělení promutagenů

- **polyaromatické a heterocyklické uhlovodíky** (benzpyren, benzantracen, dimethylbenzantracen)
 - **aromatické a heterocyklické primární, sekundární a terciální aminy a azobarviva** (2-acetylaminofluoren, 2-aminofluoren, benzidin)
 - **nitroarylové a nitrofuranové sloučeniny** (furylfuramin, AF-2)
 - **nitrosaminy a nitrokarbamáty** (N-nitrosodomethylamin)
 - **allyltriaziны a dialkylhydraziny**
 - **acetamidy, thioamidy a karbamáty**
 - **některé chlorované uhlovodíky**
 - **přírodní produkty** jako cykasin, safrol, **mykotoxiny**, pyrrolizidinové alkaloidy)
-

Příklady promutagenů v životním prostředí

table 11.4

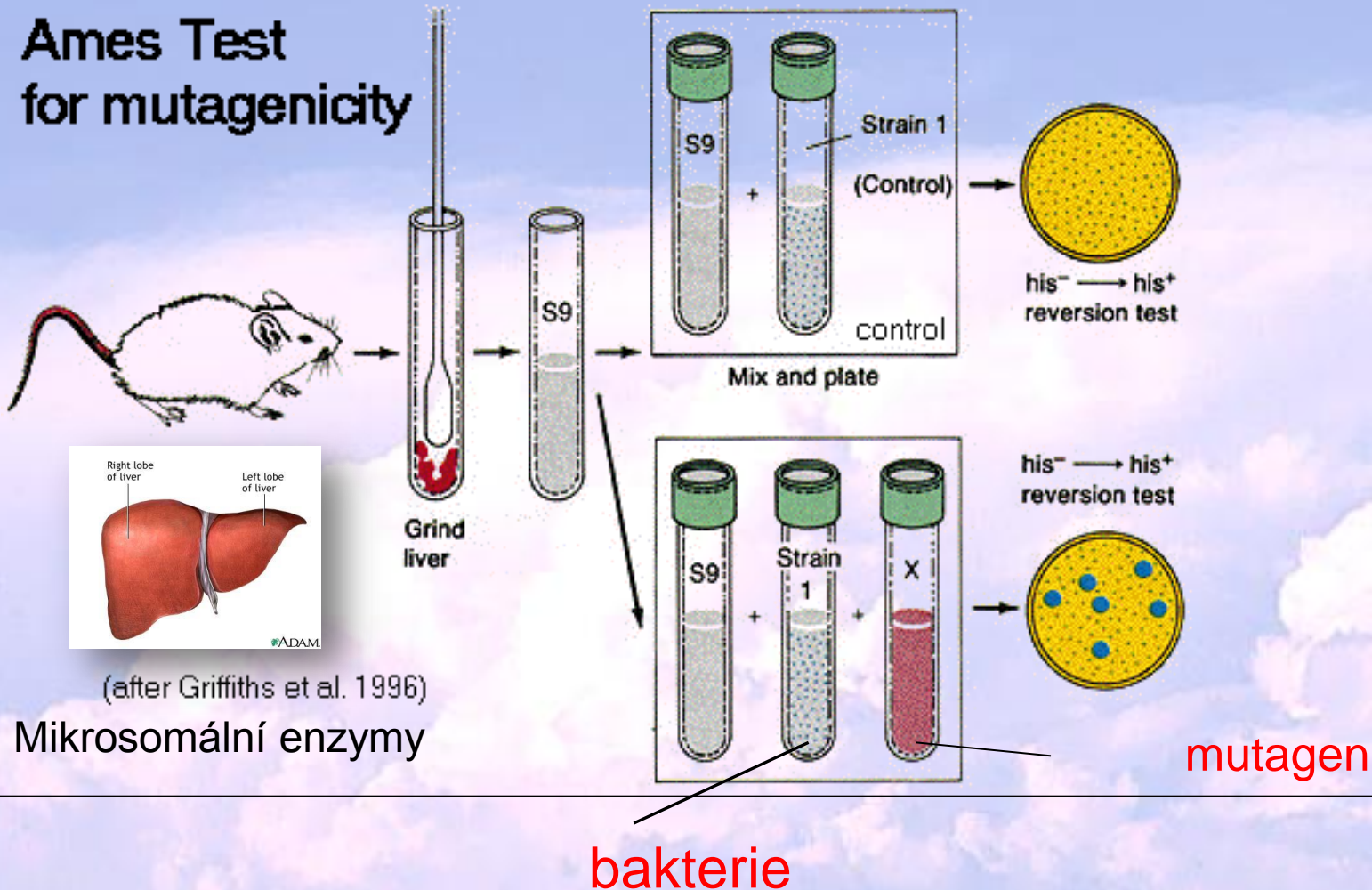
Commonly Encountered Mutagens

Mutagen	Source
Aflatoxin B	Fungi growing on peanuts and other foods
2-amino 5-nitrophenol	Hair dye components
2,4-diaminoanisole	"
2,5-diaminoanisole	"
2,4-diaminotoluene	"
p-phenylenediamine	"
Furylfuramide	Food additive
Nitrosamines	Pesticides, herbicides, cigarette smoke
Proflavine	Antiseptic in veterinary medicine
Sodium nitrite	Smoked meats
Tris (2,3-dibromopropyl phosphate)	Flame retardant in children's sleepwear

Detekce a zjišťování promutagenů

- 1. *In vitro* homogenát z jater + detekční systém** (např. Amesův test + S9 frakce)
 - 2. Hostitelem zprostředkovaná aktivace** (tzv. host mediated assay)
 - 3. Testování mutagenity tělních tekutin** (moč, krev)
 - 4. Transgenní organismy** (např. *Drosophila melanogaster* nesoucí geny pro glutathion-S-transferázu)
-

Detekce promutagenů- Amesův test s metabolickou aktivací – přidává se homogenát z jater (*Salmonella typhimurium*)



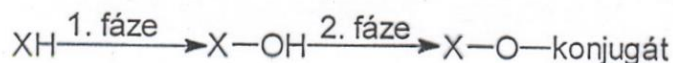
Promutageny – látky vyžadující metabolickou aktivaci

Jednotlivé etapy metabolické aktivace promutagenů

1. Tranformační reakce

2. Konjugační reakce

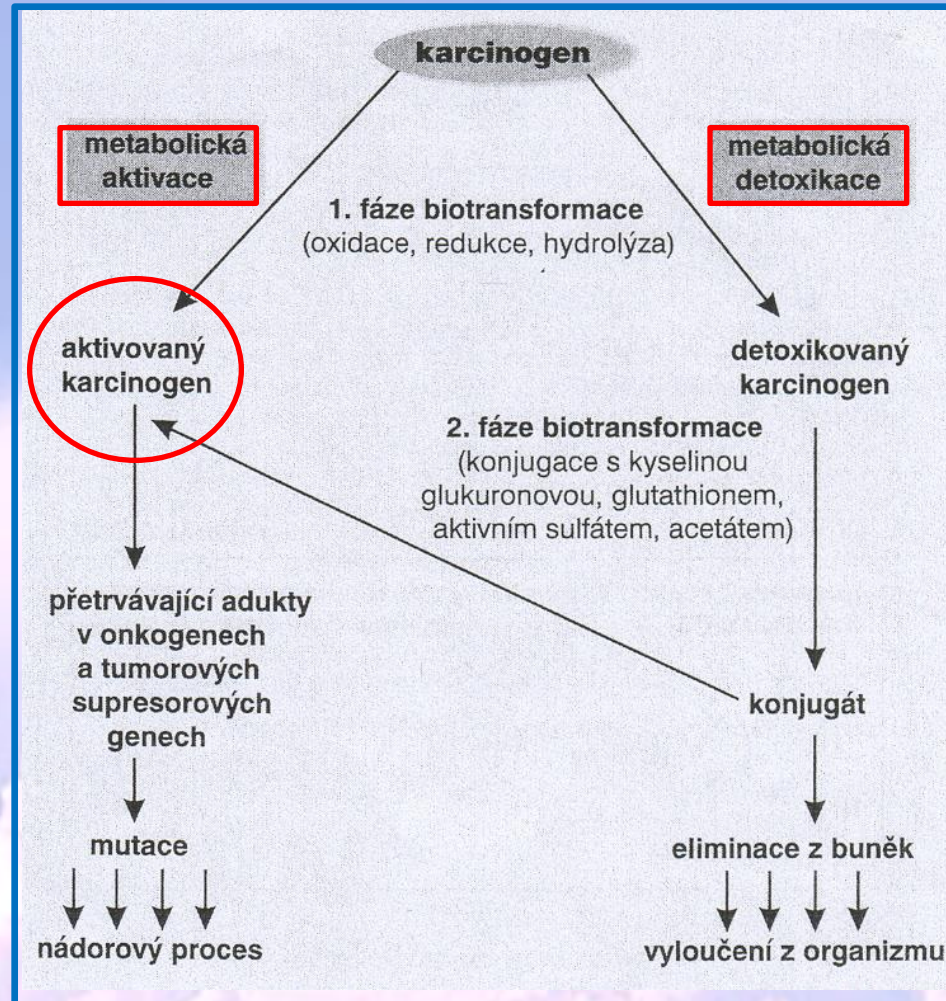
3. Procesy ukládání (jen u rostlin)



Obr. 3. Xenobiotikum X je přeměněno enzymy hydrolytickými, redukčními nebo oxidačními na polárnější metabolit X-OH, který se stává substrátem pro enzymy konjugační.

Je zvykem řadit enzymy hydrolytické, redukční a oxidační do tzv. 1. fáze metabolismu, kde vzniká polárnější produkt zavedením nebo odkrytím substituentů, které jsou schopny reagovat s konjugačními enzymy, které tvoří 2. fázi metabolismu. Vzniklý konjugát je zpravidla látka velmi polární, disociovaná v pH prostředí, není schopna se resorbovat a je proto vylučována z organismu. Je samozřejmé, že každé xenobiotikum nemusí procházet oběma fázemi. Některá mají ve své molekule skupiny schopné konjugace, nepotřebují proto 1. fází enzymových přeměn, nebo produkty 1. fáze jsou natolik polární, že mohou být vylučovány bez konjugace.

Vznik aktivních mutagenů/karcinogenů v průběhu metabolické aktivace



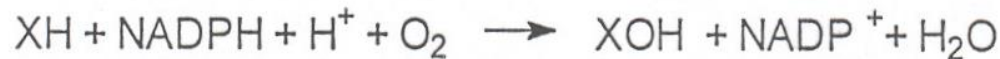
Transformační reakce

- většina enzymů je uložena v **endoplazmatickém retikulu buněk**
 - katalyzují vložení $-OH$, $-O$ skupiny do lipofilní molekuly prostřednictvím **hydrolytické** (arylesterázy, karboxyesterázy, acetylesterázy) **redukční, oxidativní** reakce
 - př. mikrozomální **epoxydhydroláza** katalyzuje přeměnu epoxidů na dihydrodioly !!!
-

Transformační reakce – oxidační enzymy - monooxygenázy

2.1.3. Oxidační enzymy

Enzymy oxidující xenobiotika tvoří početnou skupinu enzymů, z nichž největší roli hrají mikrosomální monooxygenasy a proto je probereme jako první. Jsou to membránové enzymy, které jsou lokalizovány na hladkém endoplasmatickém retikulu buněk různých tkání, zvláště jater, plic, ledvin, kůže, mozku, placenty a j., kde se projevují větší či menší aktivitou. Je možné říci, že většina xenobiotik je mikrosomálními monooxygenasami metabolizována a že produkty biotransformačních změn nejsou vždy látky inaktivní, jak již bylo upozorněno. Dělíme je na monooxygenasy, které jsou závislé na cytochromu P-450 a flavinové monooxygenasy. Pro svoji aktivitu potřebují donor vodíku, kterým je redukovaný nikotinamid adenin dinukleotid fosfát (NADPH) a molekulární kyslík. Jeden atom kyslíku inkorporují do molekuly substrátu (odtud název monooxygenasy) a druhý redukují na vodu, jak je znázorněno na následujícím schématu.

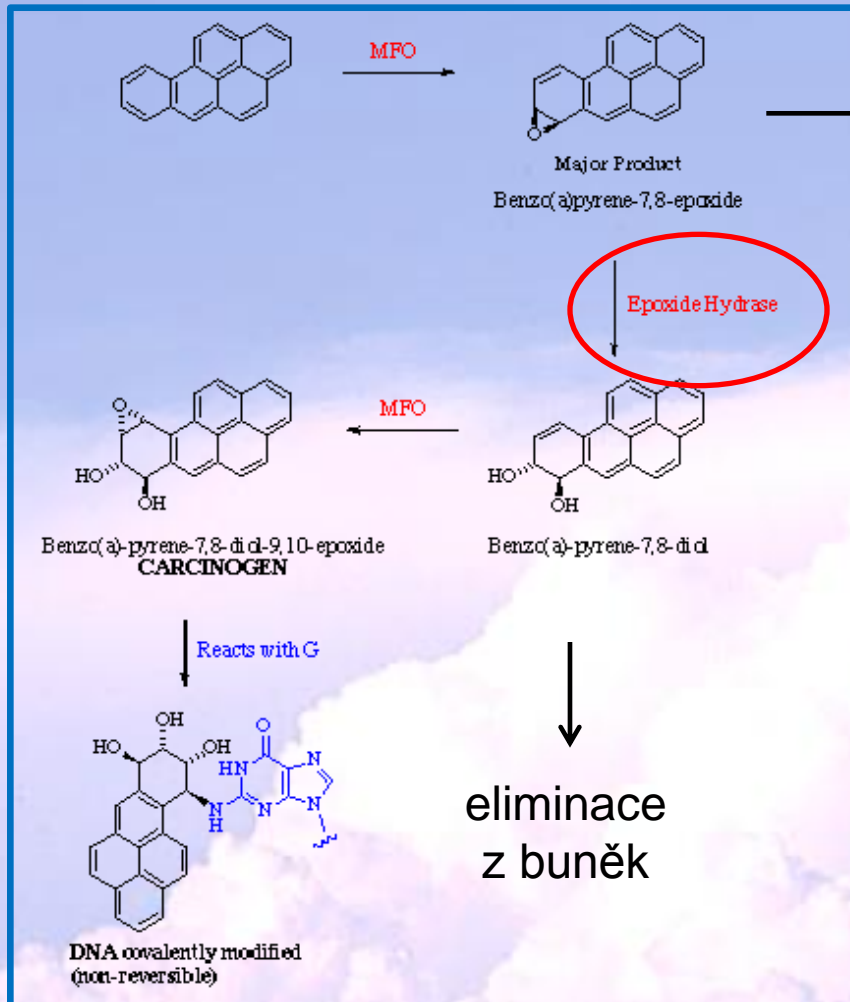


Obr 7. Schema aktivity monooxygenas

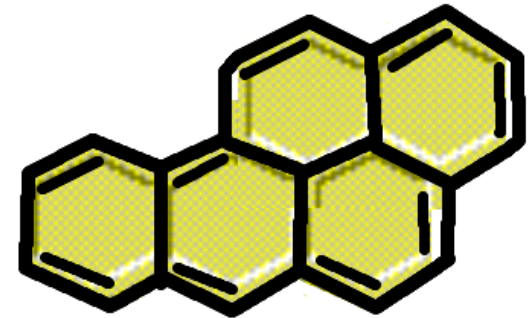
Table 5.3. Nomenclature and chromosomal localization of human P450 genes involved in xenobiotic metabolism

Gene family	No. of genes	Chromosomal location	Regulated by
CYP1A	2	15q22-qter	Polycyclic aromatic hydrocarbons, dioxins
CYP1B	>1	–	Steroid hormones (?)
CYP2A	2 or 3	19q13.1–13.3	Pyrazole, ethanol, hormones
CYP2B	2 or 3	19q13.1–13.3	Phenobarbital, PCBs, dexamethasone
CYP2C	5–10	10q24.1–24.3	Hormones, phenobarbital
CYP2D	3 or 4	22q11.2-qter	Unknown
CYP2E	1	10	Ethanol, diabetes, starvation, solvents
CYP2F	1 or 2	19	Unknown
CYP3A	3–5	7q21.3–q22	Hormones
CYP4A	2–4	1	Phenobarbital, clofibrate, fatty acids
CYP4B	1	1p12–q34	Phenobarbital

Metabolická aktivace benzpyrenu

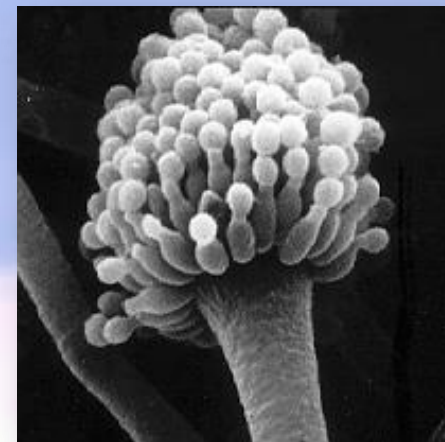
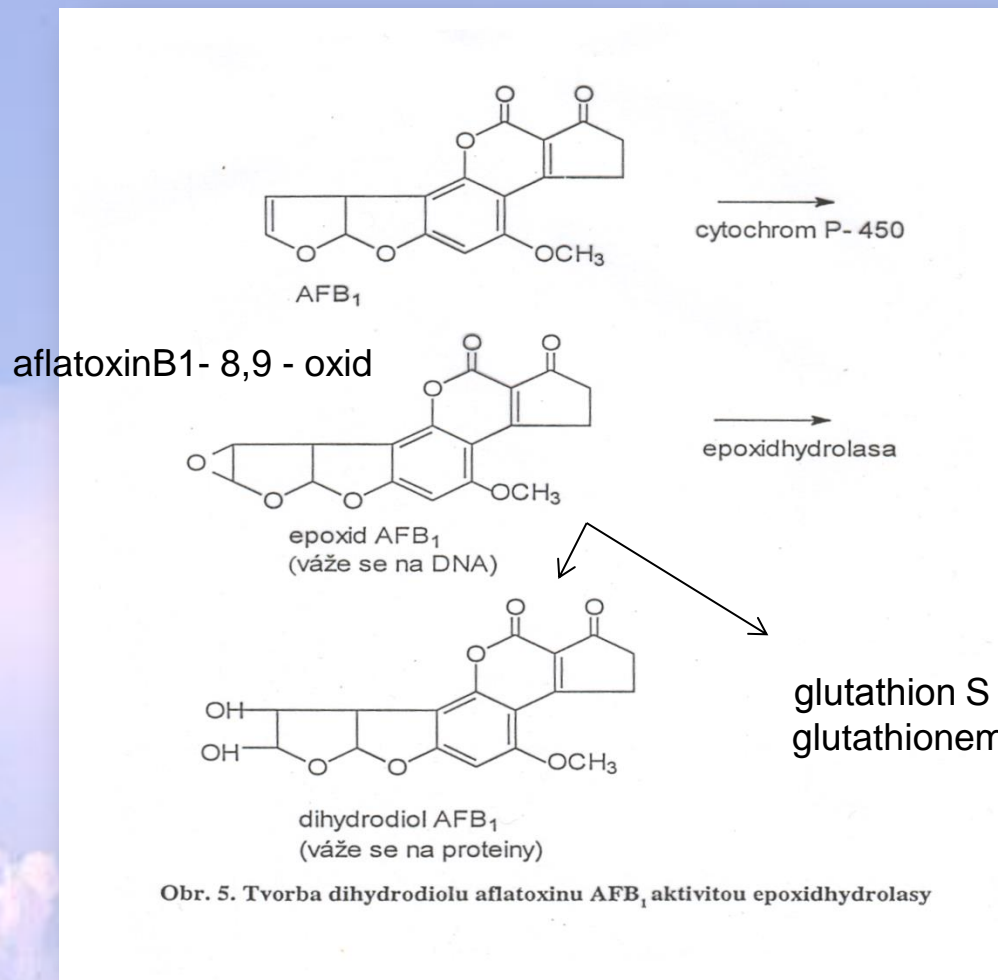


3,4 Benzpyren



**DETOXIKAČNÍ ENZYMY V
DOSTATEČNÉM MNOŽSTVÍ ?**

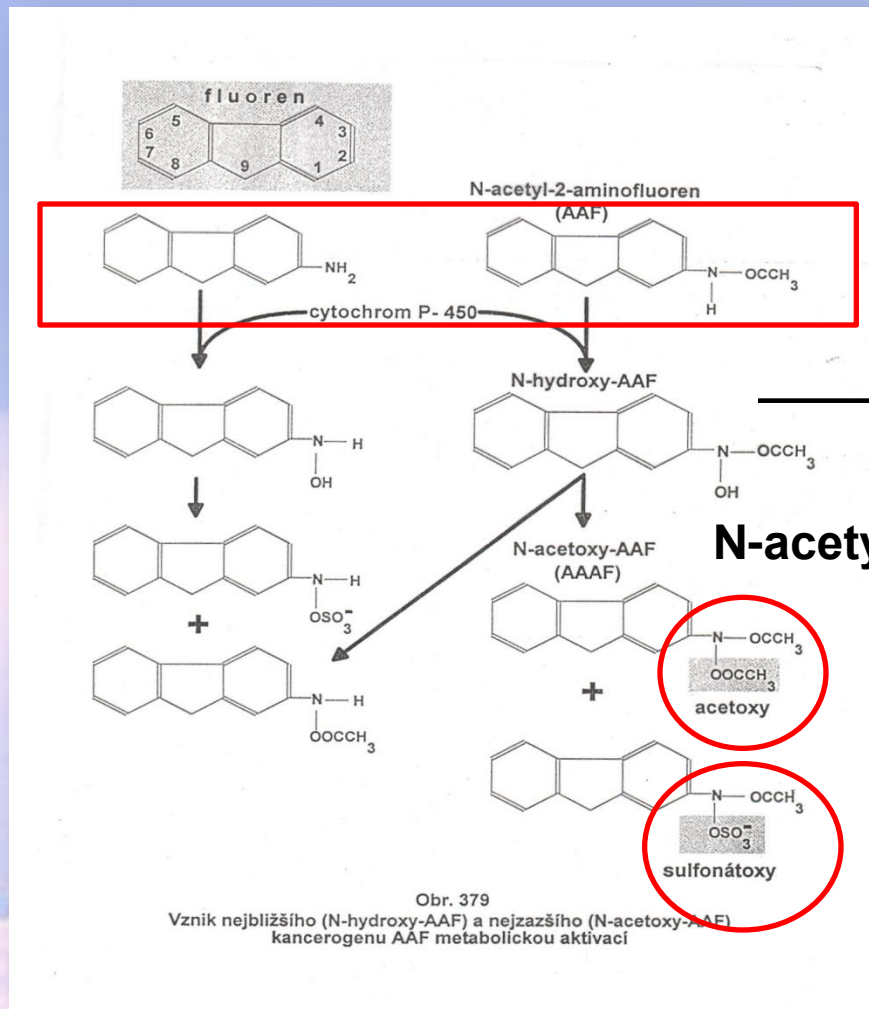
Příklady metabolické aktivace promutagenů - aflatoxiny



*Aspergillus
flavus*

glutathion S transferáza – konjugát s glutathionem – odstranění z BUNĚK

Příklady metabolické aktivace promutagenů – aromatické aminy



inertní k DNA

SULFÁTOVÉ NEBO
ACETÁTOVÉ ESTERY
působí na DNA jako
silná alkylační látka

Příklady dalších oxidoredukčních enzymů

- **Alkoholy** – alkoholdehydrogenázy (játra, ledviny, střevo, plíce)
 - **Aldehydy**- aldehyddehydrogenázy
 - **Biogenní aminy** – monoaminoxigenázy
 - **Rostliny** – peroxydázy a peroxygenázy
-

37 Etanol

Etanol, etylalkohol, C_2H_5OH , je bezbarvá kapalina s charakteristickou vůní. Při požití ve vyšší koncentraci způsobuje pálení v ústech a jícnu. Obsah etanolu v alkoholických nápojích²⁸ je v různé výši, u 12% piva²⁹ činí nejméně 15,4 g absolutního etanolu na 1/2 litru, u vína 15,8 g/200 ml, u koncentrátů o obsahu etanolu 40 % je 15,8 g/50 ml (jde o objemová procenta, proto při přepočtu je nutno vycházet z hustoty etanolu) a výjimečně i více (např. 80% rum).

37.1 Vstřebávání etanolu

Etanol se může do krevního oběhu dostat prakticky všemi cestami, tedy nejenom gastrointestinálním traktem (GIT), ale také inhalací, sliznicí močového měchýře, spojivkou či perkutánně. Cesta **inhalační**, tedy vdechování etanolových par, se dříve používala při alkoholizování experimentálních zvířat. Pro forenzní praxi nemá prakticky žádný význam. Cesta **perkutánní**, tedy neporušenou pokožkou, existuje, ale množství vstřebaného etanolu touto cestou je natolik zanedbatelné, že se v praxi také neuplatňuje.

V důsledku toho, že etylalkohol má malou molekulu a dobře se rozpouští ve vodě, velmi snadno prochází přes biologické membrány. Při pití se etanol začíná vstřebávat již sliznicí dutiny ústní. V žaludku je situace složitější a záleží na tom, zda je žaludek naplněný či prázdný. V prázdném žaludku nedochází k promíslení s potravou a etanol přichází přímo do styku s žaludeční sliznicí. Vzhledem k velké ploše a dobré vstřebávací schopnosti této sliznice prochází etanol celkem rychle cestou gastrických věn a dolní duté žíly do krevního oběhu. Část etanolu, která se vstřebala již v žaludku, se tedy v první fázi vyhne oběhu portálnímu, a tím i průchodu játry. Může tedy velmi rychle ovlivňovat CNS. Při naplněném žaludku se alkoholický nápoj částečně promísí s žaludečním obsahem a část prochází, stejně jako každá jiná tekutina, podél malého zakřivení do střeva. Promíslením s potravou nedochází k okamžitému a bezprostřednímu styku celého množství požitého etanolu s žaludeční sliznicí a jeho vstřebávání je tedy značně zpomaleno. Převážná část požitého etanolu (až 80 %) prochází do střeva, je vstřebána do portálního oběhu a dostává se přímo do jater. Časové rozdíly v rychlosti pronikání etanolu do krevního oběhu z různých druhů alkoholických nápojů při různé náplni žaludku jsou uvedeny

²⁸ § 1 odst. 2 Zákona č. 37/89 Sb., o ochraně před alkoholismem a jinými toxikomaniiemi: Alkoholickými nápoji podle tohoto zákona jsou lihoviny, destiláty, víno, pivo a jiné nápoje, které obsahují více než 0,75 objemového procenta alkoholu.

²⁹ Procentnost piva udává procento pevných látek v mladině, s obsahem etanolu souvisí jen nepřímo.

v tabulce znázorňující časový úsek, za který je skončeno vstřebávání etanolu do krevního oběhu z GIT (tab. 56). Nápoje obsahující CO_2 a teplé alkoholické nápoje se vstřebávají rychleji. Do krevního oběhu se nevstřebává veškerý vypitý etanol. Je tedy nutné vždy rozlišovat mezi množstvím etanolu *požitého* a množstvím etanolu *vstřebaného*. Tento rozdíl se nazývá **vstřebávací deficit etanolu** a činí u koncentrátů a vína průměrně 10 %. U piva do zkonsumovaného množství 5 piv (2,5 l) činí 10 %, při požití 6–10 piv (3–5 l) 20 % a při požití 11 piv a více až 30 %.

Tab. 56. Trvání vstřebávací - resorpční fáze požívání etanolu

Náplň žaludku	Koncentráty a víno	Pivo
na lačno	do 30 minut	do 60 minut
lehká náplň	do 60 minut	do 90 minut
střední náplň	do 90 minut	do 120 minut
nadměrná náplň	do 120 minut	do 150 minut

37.2 Metabolismus etanolu

Znalost metabolismu etanolu je klíčem k porozumění biochemickým, klinickým a forenzně patomorfologickým procesům při alkoholismu. Etanol může být syntetizován endogenně ve stopovém množství bakteriální fermentací ve střevě, ale jde o zcela zanedbatelné množství. Zástupci rodu *Candida* mohou endogenně syntetizovat ve střevě množství etanolu zapříčiňující koncentraci etanolu v krvi většinou nepřesahující řádově tisíce g/kg. Hlavní množství etanolu tedy přichází do gastrointestinálního traktu, ze kterého je absorbováno, exogenně. Ze vstřebaného etanolu se přibližně 2–10 % vyloučí dechem a močí, zbytek se metabolizuje, převážně v játrech. Proto je rychlost poklesu hladiny etanolu v krvi při jejich poškození zpomalena. Predominantní úloha jater při metabolismu etanolu je přímo prokázána i u jedinců s porto-kaválním shuntem. Extrahepatální metabolismus etanolu je zanedbatelný. Hepatocyt obsahuje tři hlavní cesty pro metabolizaci etanolu a každá z nich je vázána na rozdílné subcelulární struktury.

ADH (alkoholdehydrogenáza) oxiduje 2/3–3/4 vstřebaného etanolu, je vázána na cytosol nebo rozpustné frakce v buňce a její aktivita se s chronickou konzumací nezvyšuje.

MEOS (mikrozomální etanol oxidující systém) oxiduje 1/4–1/3 vstřebaného etanolu, je lokalizovaný na endoplazmatickém retikulu a jeho aktivita se s chronickou konzumací zvyšuje 2–3x.

Kataláza oxiduje maximálně 2 % vstřebaného množství etanolu, lokalizovaná je na peroxizomech a její aktivita se s chronickou konzumací nezvyšuje.

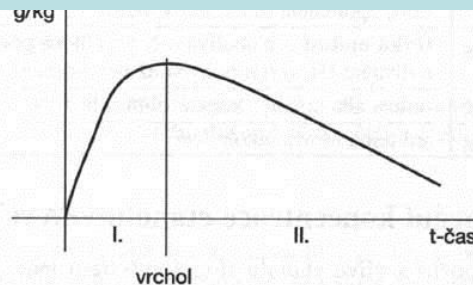
Metabolitem etanolu je acetaldehyd, z něhož za přispění aldehyddehydrogenázy vzniká acetat a dále přes Szentgyorgyiho-Krebsův cyklus trikarboxylových kyselin v konečné fázi H_2O a CO_2 . Oxidace etanolu na acetaldehyd je poměrně rychlý proces. Některá léčiva (např. Disulfiram) mají schopnost inhibovat aktivitu aldehyddehydrogenázy, a tím výrazně zvyšovat obsah acetaldehydu v krvi.

Pravidelní pijáci alkoholických nápojů jsou schopni tolerovat vyšší množství etanolu hlavně z důvodu adaptace jejich CNS. Navíc se u nich v důsledku zvýšené aktivity MEOS zrychluje metabolizace etanolu.

37.3 Odbourávání a vylučování etanolu

Alkoholdehydrogenáza

Alkohol sám o sobě není silným karcinogenem. Rizikový je zejména ve spojení s kuřáctvím, neboť rozpouští lépe než voda některé karcinogeny z kouře a tak usnadňuje jejich pronikání ke kmenovým buňkám sliznic.



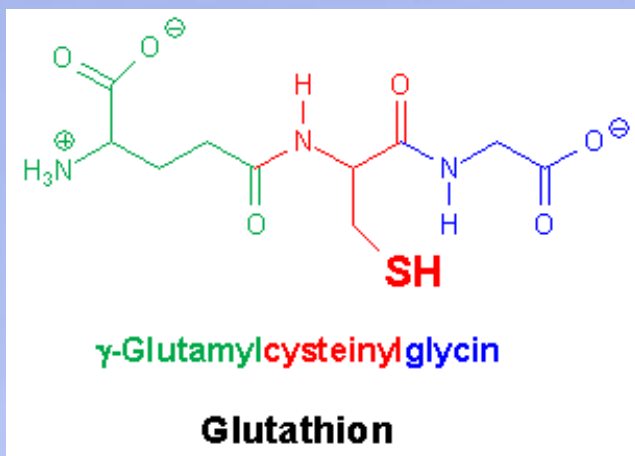
Obr. 107. Křivka vývoje koncentrace etanolu v krvi po jednorázovém napění
I. - fáze vstřebávací (resorpce)
II. - fáze vylučovací (eliminace)

otrava alkoholem

Konjugační reakce

- slouží ke konjugaci s endogenními konjugačními činidly, jimiž jsou **produkty metabolismu buňky** (např. **kyselina glukuronová, aktivní sulfát, aktivní methionin, aminokyseliny** atd.) a následnému **vyloučení** z organismu
 - reakce jsou zprostředkovány řadou enzymů (transferázami např. **glutathion S-transferáza (GSTs), sulfotransferáza, N-acetyltransferáza, UDP-glukuronyl transferázou** aj.)
 - **genetický polymorfismus !!!**
-

Konjugace s glutathionem



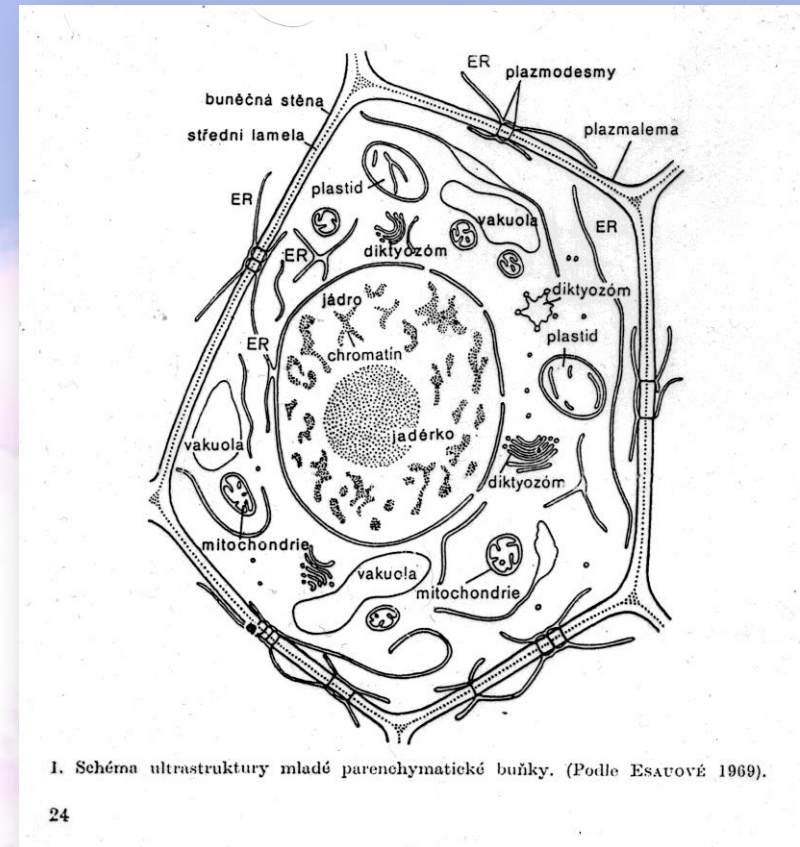
GST (glutathion S transferáza) – katalyzuje reakci glutathionu s celou řadou cizorodých organických sloučenin:

GST - cytosolické, mitochondriální a mikrozomální

- eliminace vysoce reaktivních sloučenin (alkyl sloučeniny, epoxidy...)
 - zvyšuje solubilitu lipofilních sloučenin
 - zvýšená exprese izoenzymů GST v nádorech – rezistence k chemoterapeutikům !!!**
 - polymorfnní výskyt alel** (např. GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4)
-

Procesy ukládání - rostliny

- export chemických látek do vakuol a mezibuněčného prostoru, zabudování do ligninu
- možnost uchovávat zabudovaná xenobiotika v ligninu – **riziko pro živočichy a člověka !!!**



Rostlinné promutageny - příklady

Tyto promutageny nevykazují mutagenní aktivitu při použití Amesova testu s metabolickou aktivací (homogenát z jater), ale jsou aktivovány rostlinným metabolismem !!!

V testech mutagenity musíme použít k aktivaci homogenát z rostlin (mladé listy)

- **maleinhydrazid a jeho soli – herbicid**
(4 metabolity – hydrazin mutagenní)
 - **atrazin a jiné s-triaziny - herbicid**
 - **1,2 – dibromethan – aditivum do benzínu**
(přeměna na alkylační mutagen)
 - **azid sodný – fungicid, herbicid**
-

Různé typy rostlin mohou aktivovat různé promutageny !!!!

TABLE 3
MUTAGENIC ACTIVITY OF PROMUTAGENS IN VARIOUS PLANT IN VIVO ASSAYS

Assay	Endpoint	Mutagenic	Nonmutagenic
Arabidopsis	p.m.	NDMA, NMEA, NMBA, NMBaA, BaP ±, benzidine, aflatoxins	NDEA, NDMA, NMPhA, NP, NM, 2-AAF, EtOH, azide, M1
Tradescantia	p.m.	NDMA, NDEA, FDB, BaP ±, vinylchloride, diallate, MH, DMBA ±, atrazine	Azide, simazine
Barley	mn.	BaP, EDB, azide, MH	Benzidine, atrazine, NDEA
	p.m.	Azide, atrazine ±, simazine ±, EDB, MH	NDMA
	c.a.	NDMA ±, NDEA ±, NDMA ±, atrazine ±, simazine ±, EDB	
Soybean	p.m.	NDMA, AF-2, EDB, azide	BaP
Maize	waxy	Atrazine, simazine, cyanazine	Procyanazine, alochlor, propachlor
<i>N. tabacum</i>	Yg ₂	AF-2	Azide
	p.m.	NDMA, NDEA, MH	
<i>Vicia faba</i>	c.a.	NMPhA, 2-AAF, aflatoxin, EtOH, AF-2, atrazine, simazine, MH, pyrroliz. alkal.	NDMA, NDEA
<i>Allium cepa</i>	c.a.	Benzidine, aflatoxin, pyrroliz. alkal., styrene, EtOH, cycasin	EDB, BaP

Abbreviations: ±, both positive and negative results were published; c.a., chromosomal aberrations; mn., micronuclei in pollen tetrads; p.m., point mutations; pyrroliz. alkal., pyrrolizidine alkaloids.

Faktory ovlivňující biotransformační reakce organismu

- **mezidruhové rozdíly** (nízké aktivity některých enzymů, jiné cesty zpracování substrátu)
 - **vnitrodruhové rozdíly** (endogenní vlivy – polymorfismus, exogenní vlivy – **dieta, hladovění**)
 - **pohlaví** (pohlavně ovlivněné izoformy enzymů)
 - **věk** (ve stáří klesá celkové množství P450 závislých monooxygenáz, postupný úbytek buněk ER)
 - **genetické faktory...geny kódující enzymy ..alelové série....**
-

Fenotypová variabilita v metabolismu mnoha významných chemických látek je důsledkem geneticky determinovaných **rozdílů v aktivitě metabolizačních enzymů.**

Genetickou podstatou této variability je **mnohonásobný alelismus** a **polymorfismus** alel genů podmiňujících zpracování a přeměny chemických látek v lidském organismu

Poymorfismus alel genu *CYP2D6*

Table 5.4. Alleles at the human *CYP2D6* gene locus

Allèle	<i>Xba</i> I RFLP	Mutation	Functional significance
<i>CYP2D6 wt</i>	29 kb	–	Wild-type allele
<i>CYP2D6-A</i>	29 kb	A2637 deletion (exon 5)	Inactive
<i>CYP2D6-B</i>	29, 44, 9 + 16 kb	G→A (intron 3/exon 4)	Inactive
<i>CTP2D6-C</i>	29 kb	Lys 281 deletion	Decreased activity
<i>CYP2D6-Ch1</i>	29, 44 kb	–	Decreased activity
<i>CYP2D6-D</i>	11.5, 13 kb	Gene deletion	Inactive
<i>CYP2D6-E</i>	29 kb	–	Inactive
<i>CYP2D6-F</i>	29 kb	–	Inactive
<i>CYP2D6-G</i>	29 kb	–	Inactive
<i>CYP2D6-J</i>	29, 44 kb	C→T (exon 1) G→C (exon 9)	Decreased activity
<i>CYP2D6-L</i>	29 kb	–	Wild-type activity
<i>CYP2D6-L2</i>	42 kb	Gene amplification	Increased activity
<i>CYP2D6-L12</i>	175 kb	–	Increased activity
<i>CYP2D6-T</i>	–	Base deletion T ¹⁷⁹⁵ , exon 3	Inactive
<i>CYP2D6-W</i>	29, 44 kb	–	Decreased activity

Příklad EM a PM u debrisochinu

Table 5.1. Some enzymes involved in drug metabolism in man

Phase I: functionalization reactions	Phase II: conjugation reactions
<i>P450 monooxygenases</i>	<i>Glutathione S-transferases</i>
<i>Flavoprotein monooxygenases</i>	<i>N-acetyl transferases</i>
Monoamine oxidases	<i>N-acyl transferases</i>
<i>Alcohol dehydrogenases</i>	<i>UDP-glucuronyl transferases</i>
<i>Aldehyde dehydrogenases</i>	<i>Sulphotransferases</i>
<i>Arylesterases</i>	<i>Methyl transferases</i>
<i>Cholinesterases</i>	<i>Epoxide hydrolases</i>
<i>Epoxide hydrolases</i>	
Amidases	
Nitroreductases	

Enzymes in italic have been shown to, or are thought to, exhibit genetic polymorphism in man.

The existence of multiple alleles at loci which encode drug-metabolizing enzymes can result in differential susceptibilities of individuals within a population to the mutagenic or carcinogenic effects of drugs or environmental chemicals. For example, the ability to metabolize the antihypertensive drug debrisoquine to its 4-OH metabolite shows a bimodal distribution within the population (Figure 5.1), which has been shown to result from the polymorphic expression of the cytochrome P450 gene active in its metabolism, CYP2D6 (Mahgoub *et al.*, 1977). The majority of individuals (extensive metabolizers, EM) have at least one intact copy of the CYP2D6 gene and can metabolize debrisoquine efficiently, resulting in most, if not all of the administered drug being converted to its primary (4-OH) metabolite. The metabolic ratio for debrisoquine (i.e. the ratio of the concentration of unchanged drug to the concentration of the 4-OH metabolite) is therefore low. Individuals with a mutated, inactive form of CYP2D6 (poor metabolizers, PM), are unable to metabolize the drug, and have a correspondingly high metabolic ratio.

Bimodální distribuce genu CYP2D6 v populaci a vylučování debrisochinu z těla

alespoň jedna funkční alela genu CYP2D6

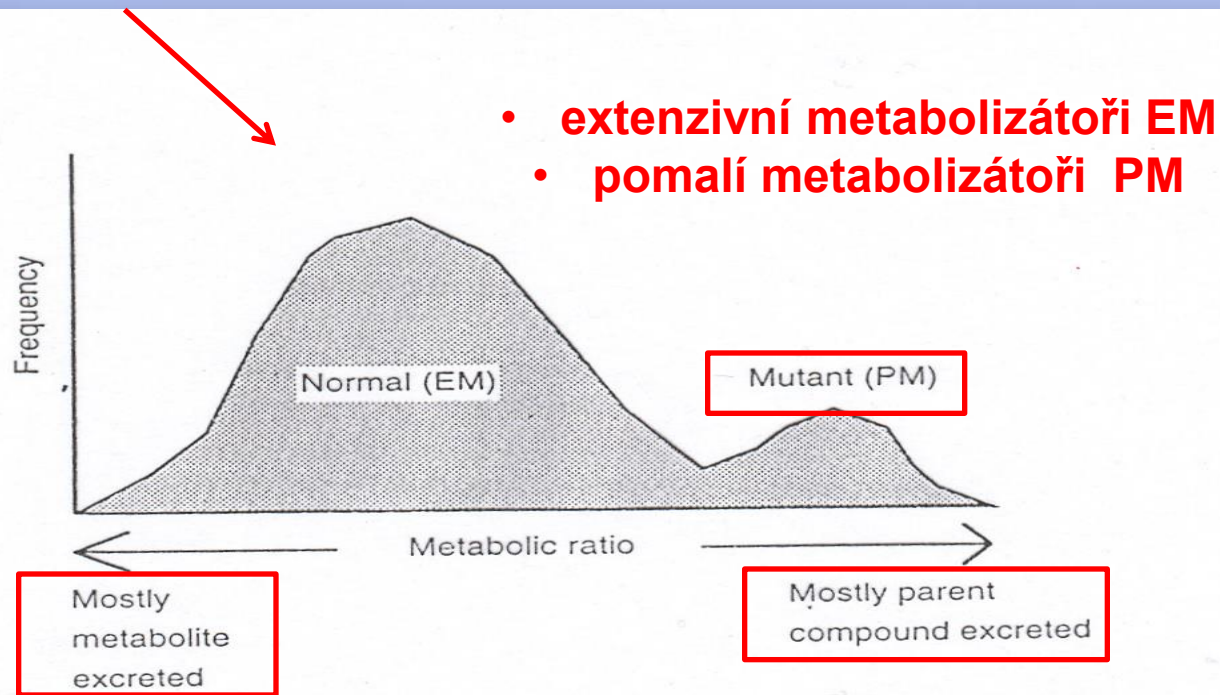


Figure 5.1. Bimodal distribution of drug clearance by CYP2D6 in a population study.

Příklad – polymorfismus enzymů GST a kouření

- **glutathion S-transferázy (GST)** představují rodinu proteinů, které katalyzují **konjugaci redukováného glutathionu** s řadou hydrofobních látek obsahujících elektrofilní centrum- **podílí se na odstraňování mutagenů z buněk**
- GST – podílí se např. na biotransformaci aflatoxinu B1, Polycklických Aromatických Uhlovodíků (PAU)
- **nositelé nulové alely GSTM1** (homozygoti 40-50 % bělošské populace)- vyšší pravděpodobnost **vzniku nádoru plic u kuřáků !!!**

