

LÉKAŘSKÁ TOXIKOLOGIE



PRO BC. – VÝŽIVA



Z PREHISTORIE

- TOXIKÓN (řec.) = TOXÓN (luk) + FARMAKÓN (jed)
....ŠÍPOVÝ JED
- EGYPT (Eberské papýry – 1550 př.n.l.) soupis jedů a léčivých přípravků
- KNIHA JOBOVA (1400 př.n.l.) zmiňuje jedovaté šípy
- ŘECKO: poprava Sokrata jedem koniinem z plodů bolehlavu (399 př.n.l.)
- NIKANDROS Z KOLOFÓNU (185-135 př.n.l.)-
didaktická pojednání o jedech a protijedech (*thériak* = *dryják*)



Pokračování

- Král Pontu (Turecko) MITHRIADAT VI (132-63 př.n.l.) – chr. užívání malých dávek známých jedů + univerzální protijed *mithridatium*
- Použil med z nektaru rododendronů k otravě římských vojsk Pompeia



ANTICKÝ ŘÍM

- Agripina otráвила Claudia
- Locusta (za císaře Nera) založila školu travičství
- Profesionální otravy rtutí při těžbě rumělky v Hispanii
- Lex Cornelia (82 př.n.l.) = zákon proti travičství
- Spisy Aurelia Cornelia Celsa, Plinia st., Galena



STŘEDOVĚK

- BENEDIKTINI – pěstování léčivek – extrakty a tinktury
- BENÁTKY (16.stol.) – Rada deseti – travičství na státní zakázku (chlorid rtuťnatý, soli arsenu aj.)
- Rody BORGIA a MEDICI



PARACELSUS (1492-1541)

- Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim
- K léčbě užíval soli kovů (rtuť k léčbě syfilis – až do 19.stol.)
- Laudanum = roztok opia v alkoholu (analgetikum)
- VŠECHNY LÁTKY MOHOU BÝT JEDY – V ZÁVISLOSTI NA DÁVCE



PROFESIONÁLNÍ NEMOCI

- Paracelsus, Agricola, Ellenborg: nemoci horníků z vdechovaného prachu
- BERNARDINO RAMAZZINI (1633-1714): *De morbis artificum diatriba (O nemocech dělníků)* – základ pracovního lékařství
- Také vysoká incidence Ca prsu u řádových sester (celibát)
- Sir PERCIVALS POTT (1741-1788) – profes. Ca šourku u kominíčků (saze)



OSVÍCENSTVÍ

- MATHIEU JOSEPH BONAVENTURE ORFIL (1787-1853) – základ forensní toxikologie (průkaz reziduí jedů v organismu – strychnin); přispěl k poznání toxikokinetiky a toxikodynamiky
- JAMES MARSH – metoda průkazu otravy arsenem (1836, proti madame Lafarge)
- Životní pojištění – větší obavy z travičství
- Zákaz prodeje některých jedů, povinné hlášení otrav
- Arsenitany v barvách – ve vlhku plyn arsenovodík



POČÁTKY MODERNÍ TOXIKOLOGIE

- FRANCOIS MAGENDIE (1783-1855) –
základy experimentální farmakologie a
toxikologie
- CLAUDE BERNARD (1813-1878) –
reprodukovatelnost experimentu; jedy
jako nástroje zkoumání funkcí organismů



Pokračování

- PAUL EHRLICH (1854-1915) – koncept biologických receptorů – lék jako magický projektil – Salvarsan (arsfenamid) – Nobelova cena 1908
- BOJOVÉ CHEMICKÉ LÁTKY: 1915 chlor, pak asi 200 dalších útoků (fosgen, difosgen, chlorpikrin, HCN, chlorkyan, Yperit – 12.7.1917)
- POZDĚJI: deriváty fosforových kyselin (sarin, soman, tabun)
- NOVĚ V POTRAVINÁCH, V KOSMETICE



DIVNÝ SVĚT

- *1899 – Haagská úmluva: zákaz „plynů“ v projektilích*
- 1915 – Ypra (Němci – 6000 mrtvých)
- 1915-1918 – používání bojových látek oběma válčícími stranami 90.000 mrtvých
- *1925 – Ženevský protokol: potvrzení zákazu*



ŠÍLENSTVÍ POKRAČUJE

- 1935 – yperit v Etiopii (Itálie, 15.000 mrtvých)
- 1937-1945 – Japonci v Číně (2000 útoků)
- Hitler odmítal, Churchil chtěl (nesměl)
- 1962-1967 – pesticid Agent Orange ve Vietnamu (USA)



HRŮZY NEKONČÍ

- 1980-1988 – různé plyny proti Íránu a Kurdům (Irák, Saddám, 50.000 mrtvých)
- 1992 – *Úmluva o zákazu chemických zbraní v OSN (CWC); 1997 – vstupuje v platnost*
- 1995 – sarin v tokijském metru (sekta Óm šinrikjó – 13 mrtvých)
- 2013 – Syrie (1000 mrtvých)



2. POLOVINA 20. STOLETÍ

- RISK ASSESSMENT
- ACCEPTABLE DAILY INTAKE
- R.T. WILLIAMS (1909-1979) – studium metabolismu xenobiotik (2 fáze: oxidace, redukce, hydrolýzy; konjugace)
- T. OMURA, R. SATO (1964) – cytochrom P450



CHEMIE V KARCINOGENEZI

- Manželé J.A. a E.C. MILLEROVI – kovalenzní vazby na DNA (1970)
- B. AMES: mutagenní test na mutovaném kmenu *S. typhi murium*
- Dosud je testování karcinogenních účinků problematické



TOXIKOLOGIE:

- **POPISNÁ:** otravy a jejich průběh, vlastnosti jedovatých látek,...
- **EXPERIMENTÁLNÍ:** zkoumání účinků za definovaných podmínek
- **PREDIKTIVNÍ:** předpověď účinků na základě struktury chemických látek



„PREVENTIVNÍ“ TOXIKOLOGIE

- NAUKA O POVAZE A MECHANISMU TOXICKÝCH ÚČINKŮ LÁTEK NA ŽIVÉ ORGANISMY
- KVANTITATIVNÍ HODNOCENÍ TĚCHTO ÚČINKŮ
- VÝVOJ BEZPEČNÝCH CHEMICKÝCH LÁTEK – OCHRANA ZDRAVÍ



OBLASTI TOXIKOLOGIE

- MEDICÍNA: diagnostika, léčba, prevence
- POTRAVINÁŘSTVÍ, KOSMETIKA
- ZEMĚDĚLSTVÍ: přípravky ochrany rostlin, léčiva, aditiva
- CHEMICKÝ A OSTATNÍ PRŮMYSL



OBSAH PŘEDMĚTU

- OBECNÁ TOXIKOLOGIE
- PRAKTICKÁ TOXIKOLOGIE
- LITERATURA:
 - skripta Preventivní lékařství
 - vybrané kapitoly Manuál prevence
 - semináře, praktika



GLOBÁLNÍ OCHROŽENÍ ZEMĚ

- VELKÉ NEHODY JADERNÉ A CHEMICKÉ
- DESTRUKCE OZONOVÉ VRSTVY
- SKLENÍKOVÝ EFEKT
- EROZE PŮDY
- ROZŠÍŘOVÁNÍ POUŠTÍ
- POPULAČNÍ EXPLOZE



GLOBÁLNÍ OHROŽENÍ-pokr.

- DEVASTACE ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ
- VYČERPÁNÍ SUROVIN
- ODPADY
- MENTÁLNÍ INSTABILITA, ZÁVISLOST NA TECHNICE, GENETICKÉ MANIP.
- SRÁŽKA S VESMÍRNÝM TĚLESEM



RIZIKOVÉ FAKTORY ÚMRTÍ

- KVN:
- VÝŽIVA: 30-35%
obezita, cholesterol, TK
- KOUŘENÍ: 25-30%
- HYPOKINÉZA
- STRES
- DIABETES

- RAKOVINA:
- VÝŽIVA: 35%
- KOUŘENÍ: 30%
- INFEKCE, SEX: 17%
- ALKOHOL: 4%
- PROFESE: 4%
- ŽP: 5%



CHEMIZACE ŽIVOTA

- 10 MILIONŮ CHEMICKÝCH LÁTEK
(Chemical Abstract, 1990)
- + 700-3000 NOVÝCH/ROK
- Cca 500.000 V PROSTŘEDÍ
- CCA 70-80 TISÍC BĚŽNĚ POUŽÍVÁNO
- 73 CHEMICKÝCH LÁTEK / SMĚSÍ
JSOU HUMÁNNÍ KARCINOGENY



STUPNĚ TOXICITY

- NELZE STRIKTNĚ ODLIŠIT LÁTKY PROSPĚŠNÉ A TOXICKÉ –
- EXTRÉMNĚ TOXICKÉ (LD 50 =5-50 mg/kg =7kapek-čajová lžička): fenol, chlorid rtuťnatý, KCN
- SUPERTOXICKÉ: nikotin, strychnin, sarin, TCDD, botulotoxin



VÝZNAM ZNALOSTÍ

- ANTROPOCENTRICKÝ = ZÁJEM O PŘÍMÉ ÚČINKY NA ČLOVĚKA
- ENVIRONMENTÁLNÍ = ZÁJEM O ÚČINKY NA ŽIVÉ ORGANISMY = NEPŘÍMÉ DŮSLEDKY PRO ČLOVĚKA



GLOBÁLNÍ KONTAMINACE

- POLYCYKlickÉ AROMATICKÉ U.
- TĚŽKÉ KOVY (Pb, Cd, Hg, As)
- FREONY
- CHLOROVANÉ AROMATICKÉ U. (DDT, PCB, PCDD, PCDF)
- **!!! TOXINY JSOU JEN PRODUKTY ŽIVÝCH ORGANISMŮ !!!**



LOKÁLNÍ CHEMICKÉ KATASTROFY

- VÝBUCH VESUVU (Dopisy Plinia ml., 1.stol.n.l.); SO_2 ,pyroplastický efekt
- SMOG REDUKČNÍ + TOXICKÝ: ÚDOLÍ MAASY, 1930; DONORA, 1948; LONDÝN, 1952;
- SMOG FOTOCHEMICKÝ: LOS ANGELES



METYLRTUŤ

- MINAMATA 1950-70: otravy koček, pak i lidí (zúžení zorného pole, poruchy sluchu, koordinace, bolesti hlavy, psychické příznaky): 70 mrtvých, 3000 trvalé následky; NIIGATA 1970.
- IRÁK 1971-1972: záměna osiva ošetřeného metylrtutí (moření obilí) za potravinářské: 400 mrtvých, 6000 trvalé následky
- V OBOU PŘÍPADECH PRŮKAZ TERATOGENNÍCH ÚČINKŮ METYLRTUTI
- V EU ZÁKAZ OD R. 2010



KADMIUM

- 1970 ITAI-ITAI
- Kontaminovaná voda zavlažovala rýžová pole – patologické zlomeniny
- Kontaminace přírodních zdrojů fosfátových hnojiv – prostup do rostlin
- V ČR hlavně kouření a rýže
- Vegetariáni



DDT

- „NETOXICKÝ“ INSEKTICID
- Antimalarikum (přenašeč komár Anopheles) – snížení až eradikace malárie – prodloužení stř.délky života až o 15 let
- Rozšíření použití v zemědělství, medicíně
- Perzistence, kumulace – ubikvitární
- Závažné následky v životním prostředí
- Endokrinní dysruptor? – zákaz v 70.letech



POLYCHLOROVANÉ BIFENYLY - PCB

- RETARDANTY HOŘENÍ
- YUSHO 1968, YUCHENG 1978/9 – nemoc z rýžového oleje
- Chlorakné, pigmentace, neurologické potíže, poruchy imunity
- Perzistenstní, kumulace v tuku – mateřské mléko
- PBB – Michiganská nemoc (1973/4) – kontaminace krmiv



POLYCHLOROVANÉ DI-BENZO DIOXINY

- NEŽÁDOUCÍ KONTAMINANTY, ubikvitární výskyt
- VIETNAMŠTÍ VETERÁNI – Agent Orange: přímý vliv na zdravotní potíže neprokázán
- SPOLANA NERATOVICE (výroba chlorovaných pesticidů 1965-1968) – 80 nemocných, 4 zemřeli – TCDD
- SEVESO 1976 – výbuch chem. reaktoru – emise cca 1,4 kg TCDD do prostoru 20km² – úhyn ovcí – obyvatelé sledování



POLITICKÉ VRAŽDY

- GEORGIJ MARKOV (Londýn, 1978) – vstřelení injekce ricinu (deštník)
- ALEXANDR LITVINĚNKO (Londýn 2006) – radioaktivní polonium
- JUŠČENKO (Kyjev, 2008?) - TCDD



ÚMYSLNÉ KONTAMINACE POTRAVIN

- ŠPANĚLSKO 1981: denaturovaný řepkový olej „ošetřen“ anilinem
- ČÍNA 2008: vodou ředěné mléko „obohaceno“ melaminem – 50.000 dětí poruchy ledvin
- ČR 2013: „pančování“ metylalkoholem – 50 mrtvých, x s trvalými následky



EXPOZICE

- ZEVNÍ: obsah chemických látek ve vzduchu, vodě, půdě, potravinách
- VNITŘNÍ – INTAKE = CESTY VSTUPU
- VNITŘNÍ – UPTAKE = VSTŘEBÁNÍ DO KREVNÍHO OBĚHU, PŘESTUP DO TKÁNÍ



VSTUPNÍ CESTY=INTAKE

- RESPIRAČNÍ
- ALIMENTÁRNÍ
- TRANSDERMÁLNÍ
- SLIZNIČNÍ
- PLACENTOU
- PARENTERÁLNÍ



RESPIRAČNÍ ÚSTROJÍ

- HYDROFILNÍ => V HCD
- ČÁSTICE => MUKOCILIÁLNÍ ESKALÁTOR
(hlen, řasinky)
- RESPIRABILNÍ PRACH 1 – 5 μm
- VELKÁ PLOCHA ALVEOLŮ, PROKRVENÍ
=> RYCHLÉ VSTŘEBÁVÁNÍ
- **RESPIRAČNÍ EXPOZICE JE VELMI NEBEZPEČNÁ**



INHALAČNÍ EXPOZICE

- Co musíme znát:
 - koncentraci látky ve vzduchu,
 - objem vdechnutého vzduchu (tělesná námaha),
 - dobu inhalace,
 - retenci v plicích (koncentrace ve vydechovaném : vdechovaném vzduchu)



INDIVIDUÁLNÍ EXPOZICE

- Pomocí osobního DOSIMETRU (pasivní – vzduch proudí, aktivní – vzduch nasává)
- Tabulky přibližných hodnot plicní ventilace (muži, ženy, děti; odpočinek, lehká, mírná silná zátěž):

M: 0,7 - 4,8 m³ /hod

Ž: 0,3 - 2,9 m³ /hod

D: 0,4 - 4,2 m³ /hod



ALIMENTÁRNÍ EXPOZICE

- VODA, POTRAVINY
- KONCENTRACE (kontaminantu),
- MNOŽSTVÍ (konzumované)
- Národní, regionální, sociální TRADICE
- U dětí PRACH, PŮDA, OMÍTKA aj.



ODHAD PŘÍJMU / DEN

POTRAVA	PRŮMĚR	MAXIMUM
VODA (litrů)	1 – 1,4	2
MASO	45g	75g
MLÉKO + MV	160 g	300 g
OVOCE+ZEL.	340 g	
PŮDA (g)	100 (200 děti)	800 (děti)



ALIMENTÁRNÍ EXPOZICE

- ABSORPCE V ÚSTECH, ŽALUDKU, TENKÉM a TLUSTÉM STĚVĚ
- VÝZNAM pH: 2 x 6:
- kyseliny v žaludku, zásady ve střevě
- Silné K a Z leptají
- ZÁVĚR: ABSORPCE V GIT JE POMALÁ, NEÚPLNÁ – ZVRACENÍ VĚTŠINOU ODVRÁTÍ OTRAVU



KŮŽE

- Kůže je největší orgán:
- pokožka (epidermis): *stratum corneum, s. granulosum, s. spinosum, s. germinativum*
- škára (dermis): *fibroblasty, žlázy mazové, potní, lymf. cévy, vlasové cibulky, imunitní systém*
- podkoží (hypodermis): *cévní a nervové pleteně, tuk, vazivo*



TRANSDERMÁLNÍ:

- HLAVNĚ LIPOFILNÍ LÁTKY
- HYDROFILNÍ PODÉL KANÁLKŮ POTNÍCH A VLASOVÝCH
- KOŽNÍ FILM
- ÚČINKY MÍSTNÍ I CELKOVÉ (metanol v holínkách, Pb z kontam. rukou)



KONCENTRAČNÍ GRADIENT

- = ROZDÍL KONCENTRACÍ LÁTKY MEZI VNĚJŠÍ A VNITŘNÍ STRANOU ZROHOVATĚLÉ VRSTVY (stratum corneum)
- PERMEABILITU KŮŽE OVLIVŇUJE:
teplota, stav a tloušťka povrchové vrstvy aj. faktory
OTRAVY : metanolem (v holínkách), pesticidy (při potřísnění oděvu), nikotinem (při plnění e-cigaret), organickými rozpouštědly (v lakovnách) aj.



CELKOVÁ EXPOZICE

- ZE VŠECH MOŽNÝCH ZDROJŮ JE ZÁSADNÍ PRO KONEČNÉ PORUCHY ZDRAVÍ
- Např. chloroform (konečný produkt chlorování vody) – příjem alimentární (pití), transdermální a inhalační (při sprchování) (*expozice je však nízká*)



VSTŘEBÁVÁNÍ = UPTAKE

- PASIVNÍ DIFUSÍ
- FILTRACÍ
- TRANSPORTNÍM NOSIČEM
- PINOCYTÓZOU



OBRANNÉ MECHANISMY

- ROZDÍLNÝ KOEFICIENT
VSTŘEBÁVÁNÍ
- ROZPOZNÁVACÍ SCHOPNOST
BUNĚČNÝCH MEMBRÁN
- BARIÉRY



BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST

- DÁVKA PŘIJATÁ
- DÁVKA ABSORBOVANÁ



DISTRIBUCE

- KRVÍ A LYMFOU KE TKÁNÍM
- BUNĚČNÉ MEMBRÁNY (dvojvrstevné):
 - el.nabité částice => lipofilní uhlovodíkové řetězce
 - Fosfolipidy a proteiny => transport iontů + biokatalýza
- * Sacharidy – pro imunitní rozpoznání



B. MEMBRÁNA

- JE „FLUIDNÍ“ : buňku chrání, také zabezpečuje výměnu látek s okolím
- Omega-3-nenasycené mast.kys. fluiditu zlepšují
- Cholesterol ji zhoršuje, činí membránu rigidnější



CHOLESTEROL

- Přítomný ve VŠECH MEMBRÁNÁCH ŽIVOČIŠNÝCH BUNĚK
- TRANSPORT cholesterolu, triacylglycerolů, fosfolipidů zajišťují LIPOPROTEINY
- LDL do celého těla, HDL do jater



TVORBA DEPOT

- DISTRIBUCE NEPROBÍHÁ ROVNOMĚRNĚ (radioizotopy) – CÍLOVÝ ORGÁN
- JÁTRA, LEDVINY – VAZBA NA PROTEINY (metallothionein, ligandin)
- TUK – KUMULACE
- KOSTI – VÝMĚNA IONTŮ (Pb, Sr, F)



BARIÉRY:

- HEMATOENCEFALICKÁ
- PLACENTÁLNÍ
- ÚZKÝ PROFIL,
- TRANSPORTNÍ PROTEINY – vrací některé látky zpět do krve



PŮSOBENÍ:

- 1) NA ÚROVNI MOLEKUL
- 2) NA ÚROVNI SUBCELULÁRNÍ
- 3) NA ÚROVNI BUNĚK



1)INTERAKCE

- S CÍLOVOU STRUKTUROU:
- A)SPECIFICKÉ (vazba na molekulové receptory) – kompetitivní a nekompetitivní
- B)NESPECIFICKÉ (poškození biomolekul reaktivními částicemi – kovalentní vazby): elektrofilý, nukleofilý, volné radikály



A) RECEPTORY

- ZÁMEK A KLÍČ? => RIGIDNÍ
- RUKA A KLIKA = LEPŠÍ METAFORA;
„RUKA“ JE RECEPTOR RŮZNÉ
TVARY KLIK
- STRUKTURY jsou součástí proteinů,
lipoproteinů, glykolipidů, nukleových
kyselin



RECEPTORY

- LIGANDY (látky vázající se na receptor)
- Na enzymový receptor se váží
- XENOBIOTIKA: AGONISTÉ (jako endogenní látka); ANTAGONISTÉ (brání endogenní látce vázat se)



ACETALCHOLINOVÉ R. (AChR)

- JSOU AKTIVOVÁNY ACETYLCHOLINEM, ubikvitární životní chemickou látkou,
- ALE I JINÝMI LÁTKAMI (drogami)
- NA NERVOVÝCH B. – neurotransmitéry
- NA TKÁŇOVÝCH B. – cytotransmitéry
- MNOHO DRUHŮ – nikotinové (nAChR)
- TKÁŇOVĚ SPECIFICKÉ, GENETICKÝ POLYMORFISMUS V EXPRESI



KOMPETITIVNÍ INHIBICE

- XENOBIOTIKUM SOUPEŘÍ SE SUBSTRÁTEM (např. CO $\rightarrow$ COHb; CN' $\rightarrow$ blok enzymu cytochrom C oxidázy)



NEKOMPETITIVNÍ INHIBICE

- TVORBA STABILNÍCH METALO-SULFIDICKÝCH MŮSTKŮ (= vazba kationtů kovů na sulfanylové skupiny v proteinech) => TVORBA TERCIÁLNÍCH BUNĚČNÝCH STRUKTUR
- METALOENZYMY : záměna s biogenními kovy (Zn x Cd => potlačení hydrolytické aktivity karboxyl peptidáz)



B) NESPECIFICKÉ- ELEKTROFILY

- Vazba na proteiny
- CENTRA SIRNÁ (S-) a
- CENTRA NUKLEOFILNÍ (N-) =>
- ZMĚNY STRUKTURY A FUNKCÍ
- Vazba na nukleové kyseliny =>
MUTAGENNÍ ZMĚNY



NESPECIFICKÉ - NUKLEOFILY

- METALOENZYMY – obsahují kladně nabité KOVOVÉ IONTY
- NUKLEOFILY SE NAVÁŽÍ JAKO „FALEŠNÉ“ LIGANDY =>
- VYTLAČÍ PŘIROZENÉ LIGANDY
- např. CO na Fe v Hb, nebo CN' na cytochrom C oxidazu



NESPEC. – VOLNÉ RADIKÁLY

- MAJÍ NEPÁROVÝ ELEKTRON => ODTRŽENÍ VODÍKU Z UHLOVODÍKOVÉHO ŘETĚZCE
- AEROBNÍ ORGANISMY MAJÍ OBRANNÉ MECHANISMY
- NARUŠENÍ/VYČERPÁNÍ => ŘETĚZ. REAKCE S POŠKOZENÍM STRUKTURY



VOLNÉ RADIKÁLY

- VZNIKAJÍ:
- PŘI METABOLISMU (lipidů),
- XENOBIOTIK
- Z ČINNOSTI MAKROFÁGŮ (zánět)
- PŮSOBÍ NA MEMBRÁNOVÉ LIPIDY A NUKLEOVÉ KYSELINY
- OXIDATIVNÍ STRES

VOLNÉ RADIKÁLY

Radikál HO*, HOO* R (alkyl) NO, NO ₂	Prekurzor Kyslík Halogenalkyly Oxidy dusíku	Zdroj Dýchání Rozpouštědla Výfuk. plyny
NH* Semichinony RO*, ROO*	Arom. Aminy Benzen, areny Oxidace lipidů	Kouření Doprava, kouř. Proces lipo- peroxidace



2) BUNĚČNÉ MEMBRÁNY

- NARUŠENÍ/DEGRADACE MEMBR.
(peroxidace lipidů) => SMRT BUŇKY s
OKOLNÍM ZÁNĚTEM => ZESÍLENÍ
TVORBY KYSLIKOVÝCH VOLNÝCH
RADIKÁLŮ
- (Organická rozpouštědla, těžké kovy,
žlučové kyseliny)



MITOCHONDRIE

- Buněčné organely – syntéza ATP (adenosintrifosfát) – zdroj energie
- Relativně odolné
- Při poruše klesá ATP => smrt buňky
- (fenoly: nitro-, chlor-)



LYSOSOMY

- „SEBEVRAŽEDNÉ BALÍČKY“
- VYCHYTÁVAJÍ A SKLADUJÍ ENZYMY:
nukleasy, fosfatasy, peptidasy
- NARUŠENÍ JEJICH MEMBRÁNY =>
ROZKLAD BUŇKY
- Steroidy, některá antibiotika



BUNĚČNÁ JÁDRA

- DNA + PROTEINY (pro dělení, replikaci, transkripci genů do RNA)
- SYNTÉZA DNA a RNA – inhibice: amanitin, lasiokarpin



ENDOPLASMATICKÉ RETIKULUM

- Sít' váčků a membrán připojená k jádru
- SYNTÉZA BÍLKOVIN, MASTNÝCH KYSELIN, LIPIDŮ, STEROIDNÍCH HORMONŮ
- TRANSPORT ŽIVIN V BUŇCE
- SÍDLO MIKROSOMÁLNÍCH ENZYMŮ (vč. P450) – indukce/inhibice má význam v metabolismu



3) ŽIVOTNOST BUNĚK

- ODUMÍRÁNÍ / REGENERACE
- KŮŽE, SLIZNICE, JÁTRA vs.
- NERVOVÁ TKÁŇ
- PŘI PŘEVAZE ODUMÍRÁNÍ =>
NEFUNKČNÍ FIBROTICKÁ TKÁŇ



NEKROZA

- Poškozená buňka nabobtná, membrána praskne, obsah b. se vylije
- Imunitní odpověď – >zánět v okolí -> tvorba volných radikálů -> šíření zánětu



APOPTOSA

- Programově řízení smrt buňky
- Přirozený proces regulace růstu orgánů a odstranění poškozených buněk
- Obsah b. se stráví, objem b. se zmenší
- Není imunitní /zánětlivá reakce
- Fagocytoza leukocyty
- NEBEZPEČÍ PROLIFERACE



HOMEOSTATICKÁ REGULACE

- HOMEOSTÁZA V B. PŘI ZMĚNĚNÝCH VNĚJŠÍCH PODMÍNKÁCH:
 - snížení propustnosti membrány
 - aktivní transport škodliviny ven
 - transport po chemické přeměně



METABOLISMUS

- HYDROFILNÍ: EXKRECE
- POLÁRNÍ: KONJUGACE (2. fáze) -> EXKRECE
- LIPOFILNÍ: BIOTRANSFORMACE (1. fáze) -> KONJUGACE (2. fáze) - > EXKRECE
- VYSOCE PERZISTENTNÍ: AKUMULACE



1. FÁZE METABOLISMU

- REDUKCE, HYDROLÝZA -> BIOINAKTIVACE (DETOXIKACE)
- OXIDACE -> BIOINAKTIVACE nebo BIOAKTIVACE (VOLNÉ RADIKÁLY)!!!
- NUTNÁ PŘÍTOMNOST KATALYZAČNÍCH ENZYMŮ



CYTOCHROM P 450

- HEMOVÝ ENZYM (účast Fe) – TVOŘÍ KOMPLEXY
- ABSORPČNÍ MAXIMUM PŘI 450 nm
- KATALYZUJE ZEJMÉNA OXIDAČNÍ PŘEMĚNU XENOBIOTIK



CYTOCHROM P450

- **CYP1A1:** PAU (Ca plic, prsu, dělohy)
- **CYP1A2:** AFLATOXINY, AROM. AMINY, NITROSAMINY (Ca plic, jater)
- **CYP2A6:** NIKOTIN, AFLATOXINY, NITROSAMINY (Ca plic, jater, závislost)
- **CYP1B1:** aktivace prokarcinogenů
- *a mnohé jiné*



PHS = COX

- Prostaglandin H-synthasa = cyklooxygenasa
- Syntéza prostaglandinů (regulátory tělesných funkcí)
- Biotransformace léčiv (paracetamol, aminopyrin, prokainamid aj.), nebo
- Karcinogenů (benzidin, 2-naftylamin, benzo/a/pyren, aj.)



VÝSKYT

- V ORGÁNECH, KDE JE MÁLO P450
- V RANNÝCH STÁDIÍCH VÝVOJE PLODU
- NUTNÁ DOSTUPNOST KYS. ARACHIDONOVÉ



OXIDASY

- MAO (monoaminoxidáza) – tvorba peroxidu vodíku (H_2O_2)
- XOR (xantioxidasa) – tvorba kyseliny močové
- ALO (aldehydoxidas) – podobně jako XOR metabolizuje puriny



ALKOHOL DEHYDROGENASA

■ V AKTIVNÍM MÍSTĚ OBSAHUJE
ZINEK – METAB. AKTIVACE:

- etanol => acetaldehyd
- metanol => formaldehyd
- etylenglykol => glyoxal

Inhibítorem enzymu je 4-metylpyrazol
(antidotum při otravách)



PEROXIDACE LIPIDŮ

- = ŠTĚPENÍ MEMBRÁNOVÝCH LIPIDŮ VOLNÝMI RADIKÁLY (např. t metabolismu tetrachlormetanu, halotanu)
- TYPICKÝMI PRODUKTY JSOU ETAN, PENTAN, MALONDIALDEHYD,
- ETENO ADDUKTY DNA



PARALEN

- Při biotransformaci tvoří toxické metabolity (semichinon, iminochinon)
=> oxidativní stres
- Při překročení dávky, užívání antirevmatik, alkoholu
- Může vést k těžké otravě, selhání jater a ledvin



2. FÁZE METABOLISMU

- GLUKURONIDACE,
- ACETYLACE, METYLACE
- KONJUGACE SE SÍRANY,
GLUKURONIDY, GLYCINEM
- NUTNÁ PŘÍTOMNOST
KATALYZAČNÍCH ENZYMŮ



TRANSFERÁZY

- **GLUTATHION-S-TRANSFERÁZY**
(GSTM1,2, 3 GSTP1, GSTT1 a další) ->
ELEKTROFILY, DIOL-EPOXIDY
- **N-ACETYLTRANSFERÁZY** (NAT1,
NAT2) -> AROMATICKÉ AMINY



JINÉ ENZYMY 2. FÁZE

- DI-HYDRO-PYRIMIDIN-DEHYDROGENÁZA
- THIOPURIN-S-METYLTRANSFERÁZA
- UDP-GLYKOSYL TRANSFERÁZA
- MONOOXYGENÁZY
- QUINON OXIDOREDUKTÁZA



VÝJIMKA POTVRZUJE PRAVIDLO

METABOLICKÁ AKTIVACE VE 2. FÁZI
PŘI KONJUGACI S GLUTATHIONEM
(1,2-dibrometan, trichloreten,
tetrachloreten, hexachlorbutadien)

=>ELEKTROFILNÍ THIOKETONOVÝ
DERIVÁT (kovalentní vazba na proteiny
v ledvinových tubulech)



CHURCHILŮV GEN?

- SCHOPNOST PRODUKCE ENZYMŮ KATALYZUJÍCÍCH 1. A 2. FÁZI METABOLISMU JE GENETICKY PODMÍNĚNA =
- GENETICKÝ POLYMORFISMUS



KOMBINACE

■ **P450 - TRANSF. +**

= ŠŤASTNÁ KOMBINACE

(málo aktivních metabolitů z 1.fáze se rychle konjuguje a vyloučí)

■ **P450 + TRANSF. –**

= NEŠŤASTNÁ KOMBINACE

(mnoho aktivních metabolitů se pomalu konjuguje a dlouho setrvává v těle)



EXTRÉMNÍ FORMY KOMBINACE

- JSOU VZÁCNÉ,
- ČASTĚJŠÍ JSOU FORMY, KDY JEDINEC JE VNÍMAVÝ K JEDNÉ LÁTCE,
- A NAOPAK ODOLNÝ K JINÝM
- PODLE SCHOPNOSTI INDUKCE JEDNOTLIVÝCH ENZYMŮ



PRAKTICKÝ VÝZNAM?

- GENETICKÝ POLYMORFISMUS
VÝZNAMNĚ OVLIVŇUJE
INDIVIDUÁLNÍ VNÍMAVOST K
ÚČINKŮM CHEMICKÝCH LÁTEK,
ZEJMÉNA KARCINOGENŮ
- SLEDOVÁNÍ G.POLYMORFISMU JE
SOUČÁSTÍ MODERNÍCH
TOXIKOLOGICKÝCH STUDIÍ



PRAKTICKÉ VYUŽITÍ

- VÝZKUM – POCHOPENÍ SOUVISLOSTÍ
- PREVENCE OHROŽENÍ VNÍMAVÝCH OSOB (riziková pracoviště)
- ETICKÉ A SOCIÁLNÍ ZÁBRANY (stigmatizace, diskriminace)



JINÉ FAKTORY

- PRODUKCE CYTOCHROMU P450
MŮŽE BÝT PODPOŘENA I
NĚKTERÝMI CHEMICKÝMI LÁTKAMI
(DDT, PCB, PCDD, košťálovou
zeleninou)



ABY TO BYLO SLOŽITĚJŠÍ...

- V RŮZNÝCH ORGÁNECH JE RŮZNÝ VÝSKYT ENZYMŮ
- METABOLISMUS MŮŽE PROBÍHAT VE VÍCE ETAPÁCH a V RŮZNÝCH ORGÁNECH



VYLUČOVÁNÍ

- VYDECHOVANÝM VZDUCHEM
- MOČÍ, STOLICÍ
- SLINAMI, POTEM, SLZAMI
- VLASY, NEHTY, ZVRATKY, HLENY
- EJAKULÁTEM
- MATEŘSKÝM MLÉKEM!!!



BIOLOGICKÉ EXPOZIČNÍ TESTY

- STANOVENÍ LÁTKY (specifický)
- STANOVENÍ SPECIFICKÉHO METABOLITU (specifický)
- STANOVENÍ KONJUGÁTU (nespecif.)
- STANOVENÍ ČASNÝCH MARKERŮ ÚČINKU (nespecifický)



BIOMARKERY

- DÁVKY (absorbované / efektivní)
- ÚČINKU
- VNÍMAVOSTI



INDIKÁTOR Y EXPOZICE

- Pro praktické účely
- BIOLOGICKÝ EXPOZIČNÍ LIMIT
související s
- PŘÍPUSTNÝM EXPOZIČNÍM LIMITEM



BIOLOGICKÝ MATERIÁL

- MOČ (standardizovat na hustotu – kreatinin),
- KREV, VYDECHOVANÝ VZDUCH
- SLINY, STOLICE, MATEŘSKÉ MLÉKO
- EJAKULÁT, FOLIKULÁRNÍ TEKUTINA
- TKÁNĚ: BIOPSIE (tuk, placenta),
AUTOPSIE (cílové nebo kumulační orgány)



MARKERY EXPOZICE

- ZEVNÍ: koncentrace v médiu + příjem kontaminovaného média (voda, vzduch, potraviny, léky, drogy)
- VNITŘNÍ: koncentrace v kritickém orgánu, vylučované množství



MARKERY ÚČINKU

- ÚBYTEK HMOTNOSTI (experimenty)
- ZMĚNY FYZIOLOG. HODNOT (anemie, enzymy, poškození plic – NO, H₂O₂ ve vydech. vzduchu, testy genotoxicity, některé mikro RNA?)



MARKERY VNÍMAVOSTI

- GENETICKÝ POLYMORFISMUS u MIKROSOMÁLNÍCH ENZYMŮ (CYP 1A1, CYP2D6, N-acetyltransferáza 2) a
- V EXPRESI VYBRANÝCH nAChR (alfa 7, alfa 9) ?



MARKERY EFEKTU

- ATRIBUTIVNÍ PROPORCE =
FREKVENCE NEMOCI V ZÁVISLOSTI
NA HODNOTĚ MARKERU (COHb ->
příznaky otravy)
- PREDIKTIVNÍ HODNOTA =
FREKVENCE NEMOCI V
SOUVISLOSTI S POZITIVNÍM
NÁLEZEM (ChA a rakovina)



VÝVOJOVÉ TRENDY

- ZVÝŠENÍ VALIDITY STÁVAJÍCÍCH MARKERŮ
- HLEDÁNÍ NOVÝCH MARKERŮ
- ZLEPŠENÍ INFORMOVANOSTI O VÝZNAMU SLEDOVÁNÍ A HODNOCENÍ EXPOZICE



ÚČINKY CHEMICKÝCH LÁTEK

- PODLE MANIFESTACE V CÍLOVÉM ORGÁNU
- DRÁŽDIVÉ – CHR. ZÁNĚT V KARCINOGENÉZI
- TOXICKÉ - (hemato,- hepato, - kardio,- nefro,- neuro,- ...)
- TERATOGENNÍ, EMBRYOTOXICKÉ



POZDNÍ ÚČINKY

- ALERGIZUJÍCÍ
- KARCINOGENNÍ:
 - GENOTOXICKÉ (kovalentní vazba na DNK - iniciační)
 - EPIGENETICKÉ (karcinogenní odpověď na nemutageny – po upevnění iniciační mutagenní změny)



KARCINOGENÉZE

- **GENOTOXICKÁ:** INICIACE
MUTAGENNÍ ZMĚNY – ČASNÝ
GENETICKÝ ÚČINEK, (REPARACE
DNK), UPEVNĚNÍ MUTACE
- **EPIGENETICKÁ:** PROMOCE
- POSTIŽENÍ STRUKTURY/FUNKCE
- PROGRESE , METASTÁZY



REPARACE ADDUKTŮ DNA

- DEMETYLACE
- BÁZOVĚ EXCIZNÍ REPARACE
- NUKLEOTIDOVĚ EXCIZNÍ REPARACE
- OPRAVA CHYBNÉHO SPOJENÍ
- OPRAVA DVOUVLÁKNOVÝCH ZLOMŮ (chromosomálních aberací)



MARKERY GENOTOXICKÝCH ÚČINKŮ

- AMESŮV TEST MUTAGENITY
- CHROMOSOMÁLNÍ ABERACE
- VÝMĚNA SESTERSKÝCH
CHROMATIDŮ
- ADDUKTY DNK
- VZTAH MARKERŮ K RAKOVINĚ



EPIGENETICKÉ ÚČINKY

- NEPŘÍMÁ INICIACE (hormonální disruptory, faktory podpory proliferace)
- POTLAČENÍ APOPTOZY, IMUNITY
- PODPORA PRO-RŮSTOVÝCH FAKTORŮ
- REVASKULARIZACE
- SNÍŽENÍ ADHERENCE BUNĚK



PROTICHEM. OBRANA

- KONTINUÁLNÍ OBNOVA POŠKOZENÝCH BUNĚK VSTUPNÍCH CEST,
- ŘASINKOVÝ EPITEL V DÝCH. ÚSTROJÍ
- KOŽNÍ FILM, pH
- DETOXIKAČNÍ METABOLICKÉ PROCESY
- AKTIVNÍ EXKRECE HYDROFILNÍCH LÁTEK
- REPARACE DNK



PROTICHEMICKÁ OBRANA

- JE NESPECIFICKÁ
- VYVÍJELA SE BĚHEM CELÉHO HISTORICKÉHO OBDOBÍ VLIVM EXPOZICE CHEMICKÝM LÁTKÁM



ZKOUMÁNÍ ÚČINKŮ

- MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ
- STUDIE „IN VITRO“
- STUDIE EXPERIMENTÁLNÍ
- STUDIE KLINICKÉ
- STUDIE EPIDEMIOLOGICKÉ

ETICKÁ KRITÉRIA STUDIÍ



AKUTNÍ TOXICITA

- PODÁNÍ 3 HLAVNÍMI CESTAMI EXPOZICE
- PROCENTO TOXICKÝCH ODPOVĚDÍ
- LD_{50} (letální dávka) a LC_{50} (letální koncentrace)
- FIXNÍ DÁVKA (opakované podávání zvyšujících se dávek – šetrnější)



SUBCHRONICKÁ TOXICITA

- Hlavně pro léčiva, pesticidy, potravin. aditiva aj.
- Dávky NOAEL, LOAEL, % poruch
- Odpovědi: snížení hmotnosti, chování exponovaných zvířat, změny funkčních parametrů KO, enzymů, markery genotox. účinku



CHR. TOXICITA/ KARCINOGENITA

- EXPOZICE PO CELOU DOBU ŽIVOTA EXP. ZVÍŘAT
- OPAKOVANÉ DÁVKOVÁNÍ obvykle MTD a jejích zlomků – kumulativní expozice
- TD_{50} (tumorigenic dose) = dávka snižující výskyt nádoru na polovinu



PRAVIDLA EXPERIMENTU

- 2 DRUHY HLODAVCŮ, 50 samic, 50 samců na každou dávku
- event. DALŠÍ DRUHY
- ZJIŠTĚNÍ MTD
- 3 DÁVKY: MTD, $\frac{1}{2}$ MTD, $\frac{1}{4}$ MTD
- EXPOZICE 6 – 24 měs.(hlodavci)
- EXTRAPOLACE PRO EXPOZICI ČLOVĚKA



DŮVODY ROZDÍLŮ V EXPOZICI

- PŘIJATELNÉ RIZIKO U LIDÍ =
asi 10 „PŘIDANÝCH“ ÚMRTÍ VLIVEM
CELOŽIVOTNÍ EXPOZICE 1 MILIONU
OBYVATEL
- V POKUSE OMEZENÝ POČET
ZVÍŘAT,
- NUTNOST POUŽÍT VYŠŠÍ DÁVKU



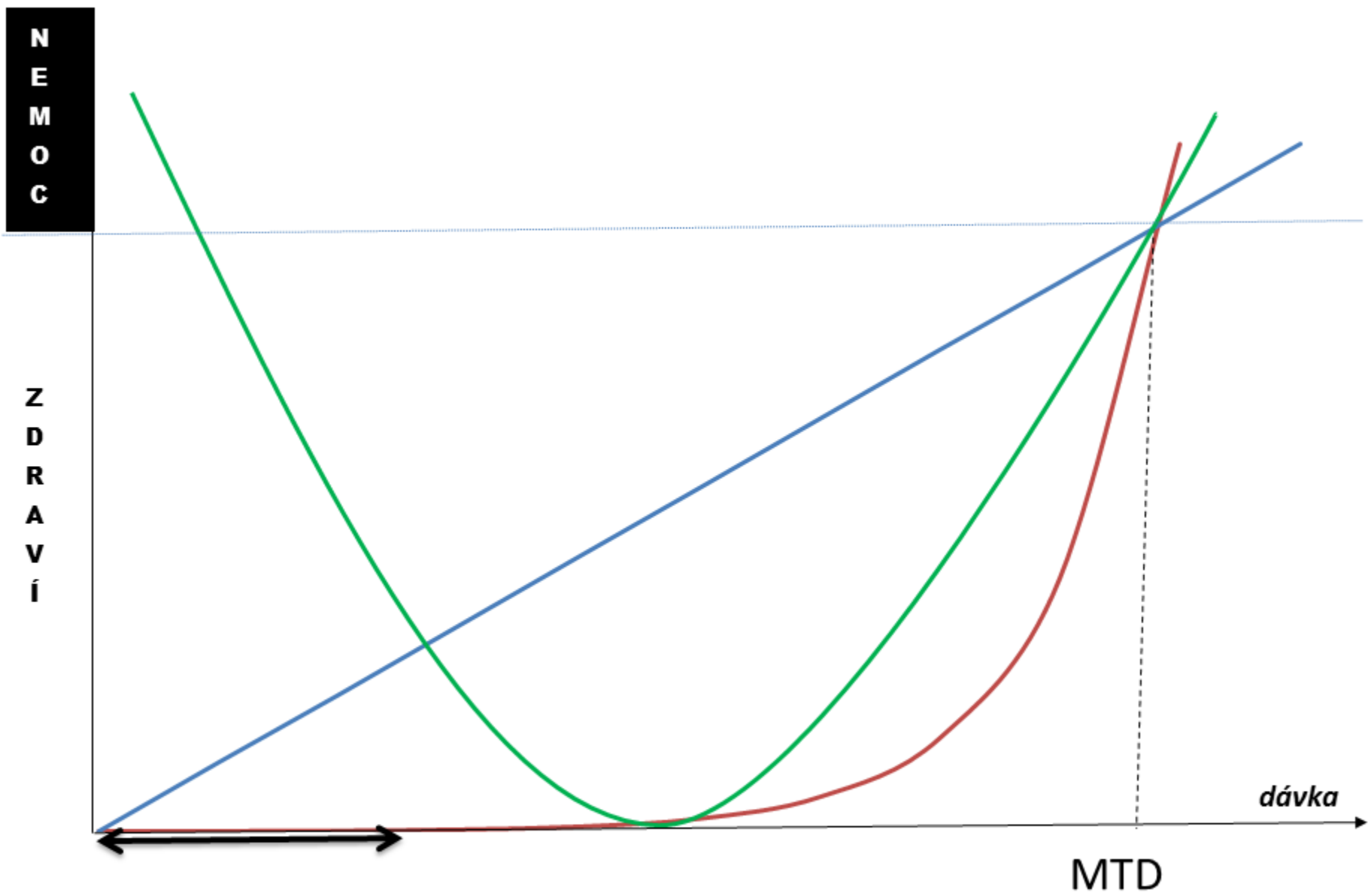
AŽ 50 % ZKOUUMANÝCH LÁTEK

- (přírodních i průmyslových)
- JE V EXPERIMENTECH
KARCINOGENNÍ
- Asi kvůli toxicitě => ch. POŠKOZENÍ
TKÁNĚ => PROLIFERACE b. =>
VYŠŠÍ VNÍMAVOST K MUTACÍM



EXTRAPOLACE JE ZÁSADNÍ PROBLÉM

- TEORIE: VZTAH „DÁVKA – ÚČINEK“ JE NEJLÉPE REPREZENTOVÁN PŘÍMKOU VYCHÁZEJÍCÍ Z NULY
- CO SE DĚJE V ORGANISMU PŘI NÍZKÝCH DÁVKÁCH?
- EXISTUJE „BEZPEČNÝ PRÁH“?
- TO (dosud) NIKDO (přesně) NEVÍ





HOMEOPATIE?

- H. Schulz, R. Arndt, 1888
- NÁMITKY: HOMEOPATIKA
NEPŮSOBILA POŠKOZENÍ JAKO
NĚKTERÉ POUŽÍVANÉ LÉKY, ale
NEMAJÍ LÉČEBNÝ ÚČINEK



HORMESE

- PŘÍZNIVÉ PŮSOBENÍ VELMI NÍZKÝCH DÁVEK CHEMICKÝCH LÁTEK (min. však 10.000 x vyšších než u homeopatie); příklady:
- VITAMINY, STOPOVÉ PRVKY
- HERBICIDY => RŮST MÁTY PEPRNÉ
- RADIOAKTIVITA => NIŽŠÍ VÝSKYT RAKOVINY (Japonsko, Colorado, Čína, britští lékaři, experimentální myši)
- DIOXINY => MÉNĚ CA V EXPERIMENTU



TEORII HORMESE

- PODPORUJE B. AMES, CALABRESE
- ZAMÍTÁ EPA:
 - obavy ze zneužití chem. průmyslem
 - pozitivní účinky jen u některých druhů
 - u jiných druhů účinky stejných dávek jsou negativní



STUDIE *IN VITRO*

- BIOMOLEKULY,
- SUBCELULÁRNÍ PREPARÁTY
- BUNĚČNÉ PREPARÁTY
- TKÁNĚ/ ORGÁNY ZVÍŘECÍ I LIDSKÉ

- AMESŮV TEST



PREDIKČNÍ METODY

- PŘEDVÍDÁNÍ VLASTNOSTÍ LÁTKY NA ZÁKLADĚ CHEMICKÉ STRUKTURY
- TOXIKOFOR = STRUKTURNÍ PRVEK ODPOVĚDNÝ ZA TOXICKÉ ÚČINKY
- QSAR = quantitative structure-activity relationship – (význam má lipofilita)
- Nově interakce s receptory



EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE

- NEZAJISTÍ PŘESNOU DÁVKU EPOZICE
- NEJSOU ZATÍŽENY NEJISTOTOU
APLIKACE VÝSLEDKŮ EXPERIMENTŮ
- NEPOSKYTNOU JASNOU SOUVISLOST
MEZI EXPOZICÍ A ÚČINKEM
- JSOU JEDINÝM DŮKAZEM
PROKÁZANÝCH HUMÁNNÍCH
KARCINOGENŮ



TYPY STUDIÍ:

- **DESKRIPTIVNÍ** (zdrav.statistika – trendy, mezinárodní/regionální srovnání)
- **ANALYTICKÉ:** průřezové, longitudinální (retrospektivní, prospektivní)
- **KOHORTOVÉ** (expon. /kontrolní skupiny, např. kuřáci/nekuřáci)
- **PŘÍPADOVÉ** (nemocní / zdraví, např. VVV)



EIA / SEA

- ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT
- STRATEGIC ENVIRONMENTAL ASSESSMENT
- POSUZOVÁNÍ VLIVŮ NA ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ A VEŘEJNÉ ZDRAVÍ
- ZÁK.100/2001 Sb.



PROCES HODNOCENÍ ZDRAVOT.RIZIKA -HRA

- IDENTIFIKACE NEBEZPEČNOSTI
- CHARAKTER NEBEZPEČNOSTI (dávka-
účinek) U rakoviny Unit Cancer Risk / Slope Factor –
pravděpodobnost vzniku nádoru při průměrné denní dávce
- HODNOCENÍ EXPOZICE
- CHARAKTERISTIKA RIZIKA
- ŘÍZENÍ RIZIKA



EXPOZICE

- CDI – chronic daily intake
- ADD – average daily dose
- LADD – lifetime average daily dose



CHARAKTER. RIZIKA

- HQ – hazard quotient
- HI – hazard index (sumární index pro expozici směsím chemických látek) => suma jednotlivých HQ by měla být menší než 1
- INTERAKČNÍ DATABÁZE miXie – odhad aditivity (pro cca 650 látek)



U RIZIKA RAKOVINY

- ILCR – individual lifetime cancer risk
- ELCR – exces lifetime cancer risk
- APCR – annual population cancer risk
- PŘIJATELNÁ MÍRA RIZIKA:

$1 \cdot 10^{-4}$ až $1 \cdot 10^{-6}$



ŘÍZENÍ RIZIKA

- NEJVYŠŠÍ PŘÍPUSTNÉ KONCENTRACE NPK
- V PRACOVNÍM /ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ
- PRŮMĚRNÉ / NÁRAZOVÉ
- HYGIENICKÉ PŘEDPISY - HLAVNÍ HYGIENIK



CHEMOFOBIE

- DDT
- SACHARIN
- ALAR
- D-LIMONEN
- TRIS
- DIOXINY
- NEMOC ŠÍLENÝCH KRAV, TERORISMUS



SENZACECTIVÍ NOVINÁŘI

- VYVOLÁVAJÍ ENVIRONMENTÁLNÍ HYSTERII
- POTLAČUJÍ SKUTEČNÉ RIZIKO Z AUTOAGRESIVNÍCH CHOVÁNÍ, Z NEZDRAVÉHO ŽIVOTNÍHO STYLU



A CO PŘÍRODNÍ CHEMICKÉ LÁTKY?

- IDENTIFIKOVÁNO cca 10 TISÍC
- TESTOVÁNO cca 60
- V EXPERIMENTU NA HLODAVCÍCH MÁ 50% KARCINOGENNÍ ÚČINKY
- STEJNÝ PODÍL JAKO U PRŮMYSLOVÝCH CHEMICKÝCH L.



PŘÍRODNÍ PESTICIDY

- HALOGENOVANÉ AROMATICKÉ A ALIFATICKÉ UHLOVODÍKY
- PODOBNÉ ÚČINKY JAKO SYNTETICKÉ LÁTKY
- MAJÍ SCHOPNOST KUMULACE (solanin, solanidin, chaconin)



PŘÍRODNÍ PESTICIDY

- ROSTLINY MOHOU MĚNIT JEJICH PRODUKCI (podle nebezpečí)
- ROSTLINY MOHOU MĚNIT JEJICH SLOŽENÍ (při vzniku rezistentních predátorů)



VÍCE NEŽ 10 ppm KARCINOGENŮ:

- Brambory, celer, čaj, grapefruit, hořčice, hlávkový salát, houby, hrozny, hrušky, jablka, káva, kmín, kopr, křen, květák, mango, med, mrkev, petržel, pastinak, pomeranč, sezam, švestky, tymián, zelí
- V KÁVĚ: furfuraly, hydroquinon, katecholy, kyselina kofeinová, peroxid vodíku



DENNÍ PŘÍJEM PRŮMĚRNĚ:

- 1.500 mg „PŘÍRODNÍCH PESTICIDŮ“
- 2.000 mg BIOLOG. AKTIVNÍCH LÁTEK
Z KULINÁŘSKÉ ÚPRAVY
- 0,09 mg REZIDUÍ UMĚLÝCH
PESTICIDŮ
-



NÁMITKY:

- NA „PŘÍRODNÍ PESTICIDY“ SI ČLOVĚK VYTVOŘIL OBRANU



SKUTEČNOST:

- KONZUMACE MNOHA POTRAVIN AŽ PO GEOGRAFICKÝCH OBJEVECH A ROZVOJI CESTOVÁNÍ, V NEDÁVNÉ DOBĚ HISTORIE
- V PŘÍRODĚ JE MNOHO ÚČINNÝCH JEDŮ
- NENÍ SPECIFICKÁ PROTICHEMICKÁ OCHRANA



OBÁVAT SE OVOCE A ZELENNINY?

- **V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ !!!**
- KARCINOGENNÍ ÚČINKY ZJIŠTĚNY U HLODAVCŮ PO VYSOKÝCH DÁVKÁCH
- EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE POTVRZUJÍ PROTEKTIVNÍ ÚČINKY PROTI RAKOVINĚ



A CO BYLINKY?

- TADY JE OBEZŘETNOST NA MÍSTĚ
- NEJSOU ZNÁMÉ KONCENTRACE ÚČINNÝCH LÁTEK



A BIOPOTRAVINY?

- OZNAČENÍ „ZDRAVÉ“ POTRAVINY JE ZAVÁDĚJÍCÍ
- NIŽŠÍ VÝNOSY => VYŠŠÍ CENY
- NIŽŠÍ DOSTUPNOST
- PARADOXNĚ MOŽNOST VYŠŠÍHO VÝSKYTU RAKOVINY



ENVIRONMENTÁLNÍ HYSTERIE

- JE VYVOLÁVÁNA PROPAGANDOU, KTERÁ IGNORUJE OBJEKTIVNÍ SKUTEČNOST
- VĚDCI BY MĚLI PŘESNĚ A PRAVDIVĚ PREZENTOVAT JEJICH VÝSLEDKY ŠPATNĚ INFORMOVANÉ A ZMATENÉ VEŘEJNOSTI



JAKÁ JE SKUTEČNOST?

■ PODÍL NA ÚMRTÍ:

■ STRAVA 35%

■ TABÁK 30%

■ INFEKCE 10%

■ SEX 7%

■ ALKOHOL 3%

■ PODÍL NA ÚMRTÍ:

■ PROFESE 4%

■ ŽIVOT.PROSTŘ. 5%

■ LÉKY 1%

■ KONTAMINACE

POTRAVIN < 1%

■ JINÉ



ROZDÍLY MEZI DĚTMI A DOSPĚLÝMI

- JSOU DĚTI JINAK EXPONOVÁNY?
- MOHOU DOSTAT JINOU AKUTNÍ DÁVKU?
- MOHOU DOSTAT JINOU KUMULATIVNÍ DÁVKU?
- MOHOU JINAK REAGOVAT?



EXPOZICE ZEVNÍ (INTAKE):

- DĚTI MAJÍ DÝCHACÍ ZÓNU NA JINÉ ÚROVNI NEŽ DOSPĚLÍ : U LÁTEK TĚŽŠÍCH NEŽ VZDUCH -> VÝZNAMNÉ ZVÝŠENÍ **RESPIRAČNÍ** EXPOZICE
- DĚTI OLIZUJÍ PŘEDMĚTY / RUCE -> VÝZNAMNÉ ZVÝŠENÍ **ALIMENTÁRNÍ** EXPOZICE



EXPOZICE RESPIRAČNÍ:

	■ DÍTĚ	DOSPĚLÝ
OBJEM VDECHU ml/kg	■ 10	10
POVRCH ALVEOLŮ m ²	■ 3	75
FREKVENCE dechů/min	■ 40	15
MINUTOVÝ OBJEM ml/kg/m ²	■ 133	2



PŘÍJEM VZDUCHU :l/kg/den

■ NOVOROZENEK	250
■ KOJENEC	400
■ DÍTĚ DO 10 LET	450
■ DOSPĚLÁ ŽENA	350
■ DOSPĚLÝ MUŽ	310



PŘÍJEM POTRAVY : g/kg/den

■ KOJENEC	45
■ DÍTĚ-PŘEDŠKOLNÍ	35
■ DÍTĚ ŠKOLNÍ	25
■ ADOLESCENT – MUŽ.....	15
■ ADOLESCENT – ŽENA	12
■ DOSPĚLÝ MUŽ	13
■ DOSPĚLÁ ŽENA	10



PŘÍJEM VODY: g/kg/den

■ KOJENEC	27
■ DÍTĚ PŘEDŠKOLNÍ	28
■ DÍTĚ ŠKOLNÍ	17
■ ADOLESCENT – MUŽ	12
■ ADOLESCEN – ŽENA	11
■ DOSPĚLÝ MUŽ	10
■ DOSPĚLÝ ŽENA	11



VSTUP KŮŽÍ - POVRCH:

m^2/kg

■ NOVOROZENEK	0,067
■ DÍTĚ-PŘEDŠKOLNÍ	0,047
■ DÍTĚ ŠKOLNÍ	0,033
■ DOSPĚLÝ	0,025



PRAKTICKÉ DŮSLEDKY PRO EXPOZICI

■ POVRCH TĚLA cm ²	■ DOSPĚLÝ	DÍTĚ
	17.000	2.200
■ DÁVKA mg		
	100	13
■ HMOTNOST kg		
	70	3,4
■ ABSORBOVANÁ DÁVKA %		
	20	20
■ PŘIJATÁ DÁVKA mg/kg		
	0,28	0,76



ZÁVĚR 1: ROZDÍLY V ZEVNÍ EXPOZICI JSOU:

- V PŘÍJMU VZDUCHU
- V PŘÍJMU POTRAVY
- VE SLOŽENÍ VÝŽIVY (MATEŘSKÉ MLÉKO)
- V PŘÍJMU VODY
- V ABSORPČNÍ PLOŠE POVRCHU TĚLA



EXPOZICE VNITŘNÍ (UPTAKE)

- KOŽNÍ – STEJNÁ
- PLICNÍ – VÍCE LIPOFILNÍCH LÁTEK
- GASTROINTESTINÁLNÍ – VELKÉ ROZDÍLY U HLODAVCŮ (10x až 100x vyšší absorpce u mláďat)
- U ČLOVĚKA MÁLO POZNATKŮ



UPTAKE OLOVA (příklad)

■ VĚK 0-2 roky	42-53%
■ 2-6 roků	30-40%
■ 6-7 roků	18-24%
■ DOSPĚLÝ	7-15%



METABOLISMUS

- NOVOROZENCI A BATOLATA MAJÍ NIŽŠÍ AKTIVITU MIKROSOMÁLNÍCH KATALYZAČNÍCH ENZYMŮ
- V I. i II. FÁZI METABOLISMU
- => VYŠŠÍ VNÍMAVOST PRO VOLNÉ RADIKÁLY



VYLUČOVÁNÍ

- STOLICÍ I MOČÍ JE VÝRAZNĚ PRODLOUŽENÉ U NOVOROZENCŮ A KOJENCŮ
- U DĚTÍ OD 1 ROKU UŽ PODOBNÉ JAKO U DOSPĚLÝCH



ZÁVĚR 2. ROZDÍLY V EXPOZICI VNITŘNÍ JSOU

- DÍTĚ MÁ (asi) VĚTŠÍ KOEFICIENT VSTŘEBÁVÁNÍ V PLICÍCH a GIT
- DÍTĚ MÁ MENŠÍ RYCHLOST METABOLICKÝCH PŘEMĚN
- DÍTĚ MÁ SNÍŽENOU RYCHLOST VYLUČOVÁNÍ



BIOKINETIKA OLOVA příklad

■ Poměr DÍTĚ : DOSPĚLÝ	
■ PŘÍJEM INHALACÍ	5x více
■ POTRAVOU	4x více
■ PRACHEM	35x více
■ ABSORPCE V PLICÍCH	3x více
■ V GIT	8x více
■ EXKRECE	3x méně
■ RETENCE	30x více



ÚČINKY (LOEL pro OLOVO)

	■ DÍTĚ	DOSPĚLÝ
■ ENCEFALOPATIE	■ 80-100	100-120
■ ANEMIE	■ 70	80
■ REDUKCE Hb	■ 40	50
■ ZPOMALENÍ VEDENÍ VZRUCHU	■ 20	30
■ POSTIŽENÍ FUNKCÍ CNS	■ 10	40
■ ZVÝŠENÍ Tk	■ 7	10



KLINICKÉ MARKERY

- PRENATÁLNÍ EXP.
- PORUCHA MENZES
- POTRAT
- VROZENÁ VADA
- RETARDACE TĚLESNÁ / PSYCHICKÁ
- POSTNATÁLNÍ EXP
- RETARDACE VÝVOJE
- NEMOCNOST
- ÚMRTNOST



ZÁVĚR 3: ROZDÍLY V ÚČINCÍCH JSOU

- ZNÁMKY FUNKČNÍCH PORUCH SE U
DĚTÍ PROJEVUJÍ PŘI NIŽŠÍCH
EXPOZICÍCH NEŽ U DOSPĚLÝCH



KUMULATIVNÍ DÁVKA

- DĚTI A DOSPĚLÍ MAJÍ PŘI NOVÉ EXPOZICI ROZDÍLNOU OČEKÁVANOU DÉLKU ŽIVOTA
- POŠKOZENÍ ORGÁNŮ VE STÁDIU VÝVOJE SE PROJEVÍ ODLIŠNĚ NEŽ PŘI POŠKOZENÍ PO DOSAŽENÍ ZRALOSTI



ZÁVĚR 4: ROZDÍLY JSOU

- MEZI DĚTMI A DOSPĚLÝMI:
- V AKUTNÍ EXPOZICI
- V KUMULATIVNÍ EXPOZICI
- VE VNÍMAVOSTI
- V NÁSLEDČÍCH



NORMATIVY - ADI

- OVLIVŇUJÍCÍ FAKTORY PŘI TVORBĚ ADI:
- PODLE JAKÉ ZMĚNY ZDRAVÍ HODNOTIT ÚČINEK
- ROZDÍLY VE VNÍMAVOSTI: INTER- A INTRA-INDIVIDUÁLNÍ
- INTERAKCE SMĚSÍ



NORMATIVY - NPK

- ZDROJE PŘÍJMU
- FREKVENCE PŘÍJMU
- BĚŽNÁ x VYBRANÁ POPULACE
- INDIVIDUÁLNÍ ODCHYLKY



POLITICKÉ A SPOLEČENSKÉ TLAKY

- POLITIK: Co to stojí? Přijme to veřejnost? Budou mne znovu volit?
- VÝROBCE: Co konkurence? Budu mít zisk? Zvýši se image firmy?
- ŽURNALISTA: Zajímá to někoho?
- OBČAN: Co z toho budu mít? Dělán to dobrovolně? Neomezují mou svobodu?



HODNOCENÍ RIZIKA:

- NEBEZPEČNOST (hazard) =
VLASTNOST CHEM. LÁTKY
- RIZIKO (risk) = PRAVDĚPODOBNOST
OHROŽENÍ/ POŠKOZENÍ ZDRAVÍ
PŘI DANÉ MÍŘE EXPOZICE



HODNOCENÍ RIZIKA ZAHRNUJE

VYPRACOVÁNÍ VZTAHU DÁVKA -
ÚČINEK

PROJEKCI KŘIVKY DO
BEZPEČNOSTNÍCH LIMITŮ

ZVÁŽENÍ ROZDÍLŮ VE VNÍMAVOSTI



HLAVNÍ OBŤÍŽE:

- MÁLO ÚDAJŮ O EXPOZICI
- MÁLO ÚDAJŮ O MECHANISMECH ÚČINKŮ
- MÁLO ÚDAJŮ O VZTAZÍCH DÁVKA-ÚČINEK
- INDIVIDUÁLNÍ VARIABILITA (vrozená, získaná)



PRINCIP PŘEDBĚŽNÉ OPATRNOSTI

- PŘI DLOUHODOBÉ/ CELOŽIVOTNÍ EXPOZICI NÍZKÝM DÁVKÁM
- NELZE PŘESNĚ URČIT MÍRU RIZIKA
- => ANALÝZA RIZIKA (Risk Assessment)



1) Stanovení NEBEZPEČNOSTI

- SAR, QSAR, in vivo, in vitro experiment
- Epidemiologické studie
- KLASIFIKACE KARCINOGENŮ a TERATOGENŮ:
- 1A – PROKÁZANÉ HUMÁNNÍ
- 1B – PRAVDĚPODOBNÉ,
- 2 - MOŽNÉ
- 3 – NEJSOU KLASIFIKOVÁNY
- 4 - NEMAJÍ asi TYTO ÚČINKY



2) DÁVKA - ÚČINEK

- PRAHOVÝ
- BEZPRAHOVÝ



3) ANALÝZA EXPOZICE

- INDIVIDUÁLNÍ (jen u malé skupiny populace – např. v pracovním prostředí dosimetry)
- SKUPINOVÁ, POPULAČNÍ – kontaminace životního prostředí + odhad příjmu



4) Stanovení RIZIKA

- URČENÍ POVAHY ŠKODLIVÝCH ÚČINKŮ,
- ODHAD REÁLNÉ EXPOZICE
- PROBLÉM VYHODNOCENÍ SMĚSÍ



ŘÍZENÍ RIZIKA

- ZÁKAZY POUŽÍVÁNÍ (benzen)
- ZÁKON O NAKLÁDÁNÍ S CHEM. LÁTKAMI a PŘÍPRAVKY 350/2011 Sb.
- EVROPSKÁ AGENTURA PRO CHEM. LÁTKY, SMĚRNICE a ZÁKONY EU:
Registration, Evaluation Authorization of Chemicals - REACH



PRIORITY VÝVOJE TOXIKOLOGIE

- FARMAKOKINETIKA (vztah zevní expozice – vnitřní dávka)
- FARMAKODYNAMIKA (vztah dávka – účinek, extrapolace experimentu)
- NOVÉ BIOMARKERY (expozice, účinku, vnímavosti)
- KOMUNIKACE O RIZIKU



VÝVOJ OCHRANY A TVORBY ŽP

- STANOVENÍ ÚNOSNÉHO ZATÍŽENÍ
- PŘESNĚJŠÍ HODNOCENÍ VLIVŮ NA ČLOVĚKA
- MEZINÁRODNÍ ÚMLUVY A DOHODY
- TRVALE UDRŽITELNÝ ROZVOJ
(nízkoenergetická výroba, obnovitelné zdroje, třídění a recyklace)



VÝZNAM PRO PREVENCI

- PESTRÁ STRAVA DLE VÝŽIVOVÝCH DOPORUČENÍ
- PESTRÝ VÝBĚR NÁPOJŮ
- ZABEZPEČENÍ KVALITY POTRAVIN, NÁPOJŮ, PŘEDMĚTŮ UŽÍVÁNÍ
- VYVAROVÁNÍ SE RESPIRAČNÍ EXPOZICE (nekouření, hygiena pracovního prostředí, osobní ochrana při požárech, haváriích)