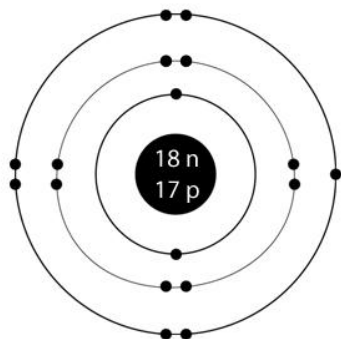
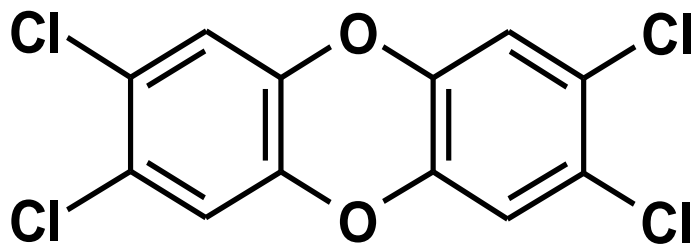


# Polycyklické halogenované uhlovodíky

Dioxiny, Furany, Bifenyly

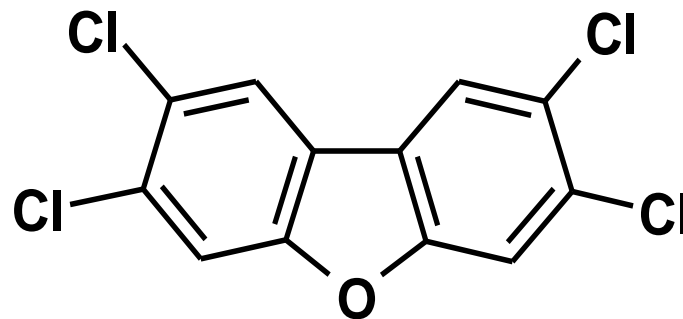
**Bůh vytvořil 91 prvků, člověk z nich vyrobil tisíce látek a  
d'ábel - ten vymyslel chlór.**





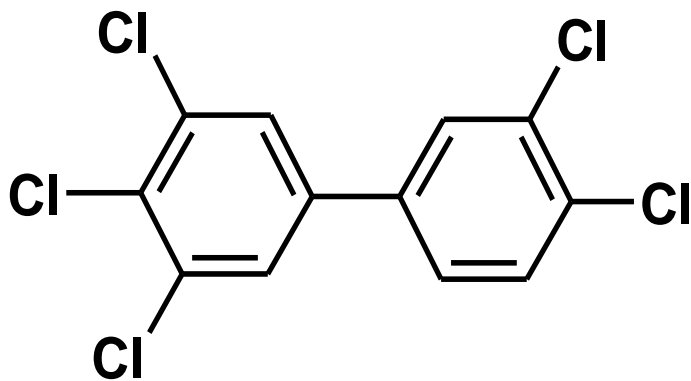
PCDD

(Polychlorované dibenzodioxiny)



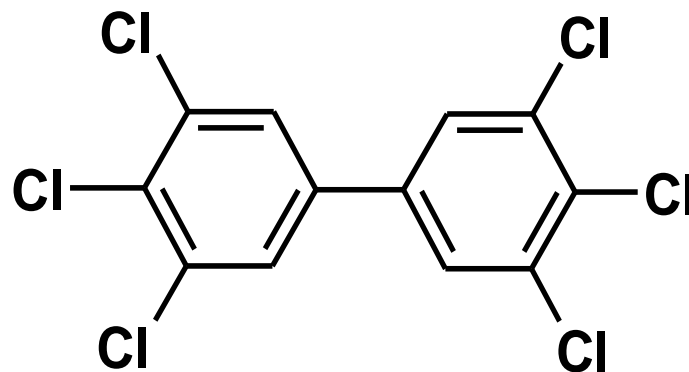
PCDD

(Polychlorované dibenzofurany)



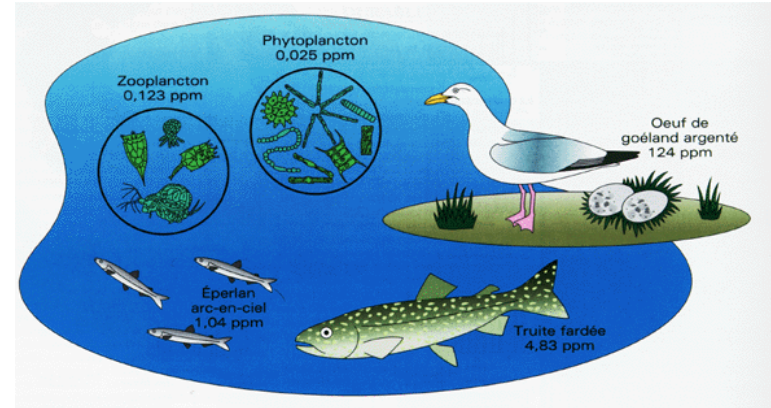
PCB

(Polychlorované bifenily)



# Základní vlastnosti

- **Vysoce lipofilní**
  - bio-akumulace
  - bio-koncentrace
- **Persistentní organické polutanty**
  - dlouhá doba setrvání v přírodním prostředí
  - nízká míra biologické, fyzikální i chemické degradace
- **Strukturní podoba vede k podobným účinkům intoxikace**
  - **TEQ** (*toxic equivalent*) =  $\sum C_i * TEF_i$  (*toxicity equivalency factor*) [ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ]
  - **TEF = 1** pro 2,3,7,8 TCDD (indukce CYP 1A1)
  - člověk je vždy vystaven účinku směsi – možné aditivní, synergické ale i antagonistické interakce
  - o celé řadě látek z této skupiny nemáme žádné relevantní toxikologické informace



## TEF pro vybrané chlorované dibenzodioxiny (CDD) a dibenzofurany (DF)

Compound	WHO 1998 TEF	WHO 2005 TEF*
chlorinated dibenzo-p-dioxins		
2,3,7,8-TCDD	1	1
1,2,3,7,8-PeCDD	1	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	0.01
OCDD	0.0001	<b>0.0003</b>

chlorinated dibenzofurans		
2,3,7,8-TCDF	0.1	0.1
1,2,3,7,8-PeCDF	0.05	<b>0.03</b>
2,3,4,7,8-PeCDF	0.5	<b>0.3</b>
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1	0.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01	0.01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01	0.01
OCDF	0.0001	<b>0.0003</b>

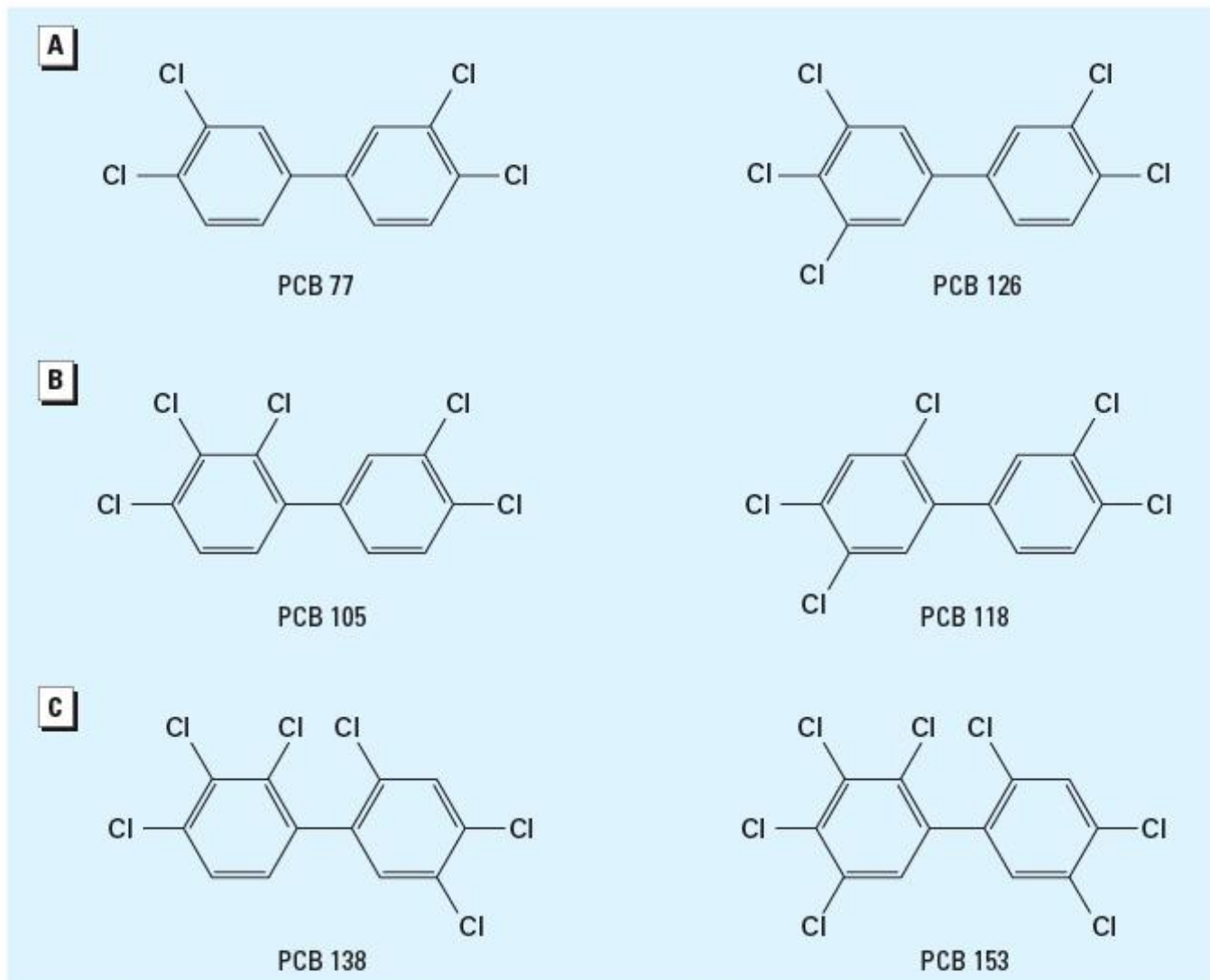
[http://www.who.int/ipcs/assessment/tef\\_update/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/assessment/tef_update/en/index.html)

## TEF pro vybrané polychlorované bifenyly

Compound	WHO 1998 TEF	WHO 2005 TEF*
non-ortho substituted PCBs		
PCB 77	0.0001	0.0001
PCB 81	0.0001	<b>0.0003</b>
PCB 126	0.1	0.1
PCB 169	0.01	<b>0.03</b>

mono-ortho substituted PCBs		
105	0.0001	<b>0.00003</b>
114	0.0005	<b>0.00003</b>
118	0.0001	<b>0.00003</b>
123	0.0001	<b>0.00003</b>
156	0.0005	<b>0.00003</b>
157	0.0005	<b>0.00003</b>
167	0.00001	<b>0.00003</b>
189	0.0001	<b>0.00003</b>

*[http://www.who.int/ipcs/assessment/tef\\_update/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/assessment/tef_update/en/index.html)*



**Figure 1.** Chemical structures of PCB congeners that constitute the mixture used in the animal studies as described in the text. (A) Non-*ortho* PCB congeners: 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl, PCB 77, and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl, PCB 126. (B) Mono-*ortho* PCB congeners: 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl, PCB 105, and 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl, PCB 118. (C) Di-*ortho* PCB congeners: 2,2',3,4,4',5'-hexachlorobiphenyl, PCB 138, and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl, PCB 153.

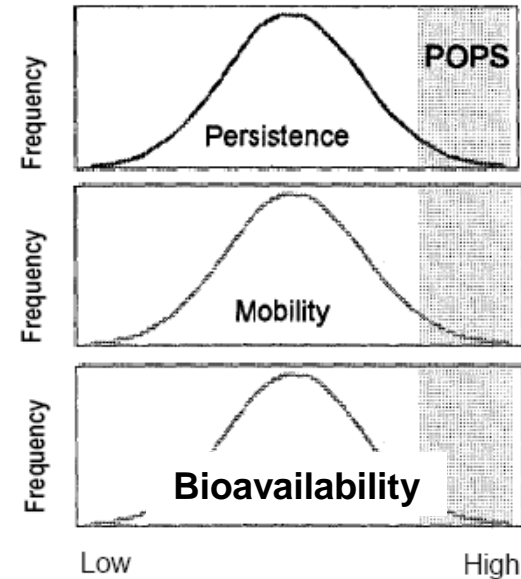
# Dioxiny and Furany

- **Porovnání toxicity - dioxiny > furany**
- **Přírodní zdroje**
  - požáry, sopečná činnost
- **Vznik v důsledku lidské činnosti**
  - nežádoucí meziproduct chemických výrob (halogenované pesticidy)
  - zpracování kovů, metalurgie
  - bělení papíru chlórem
  - průmyslové spalování odpadů (PVC, medicínské odpady)
  - domácí topeniště - dřevo



# Osud (fate) v přírodním prostředí

- **POPs - persistentní organické polutanty**
  - **dálkový transport v atmosféře**
  - **v půdě pod povrchem může být  $t_{1/2}$  až 10 let**
  - **špatně rozpustné ve vodě – adsorpce na sedimentech**
  - **pomalá fotolýza za nižších teplot**
  - **na slunci může fotolýza zkrátit  $t_{1/2}$  až na hodiny**

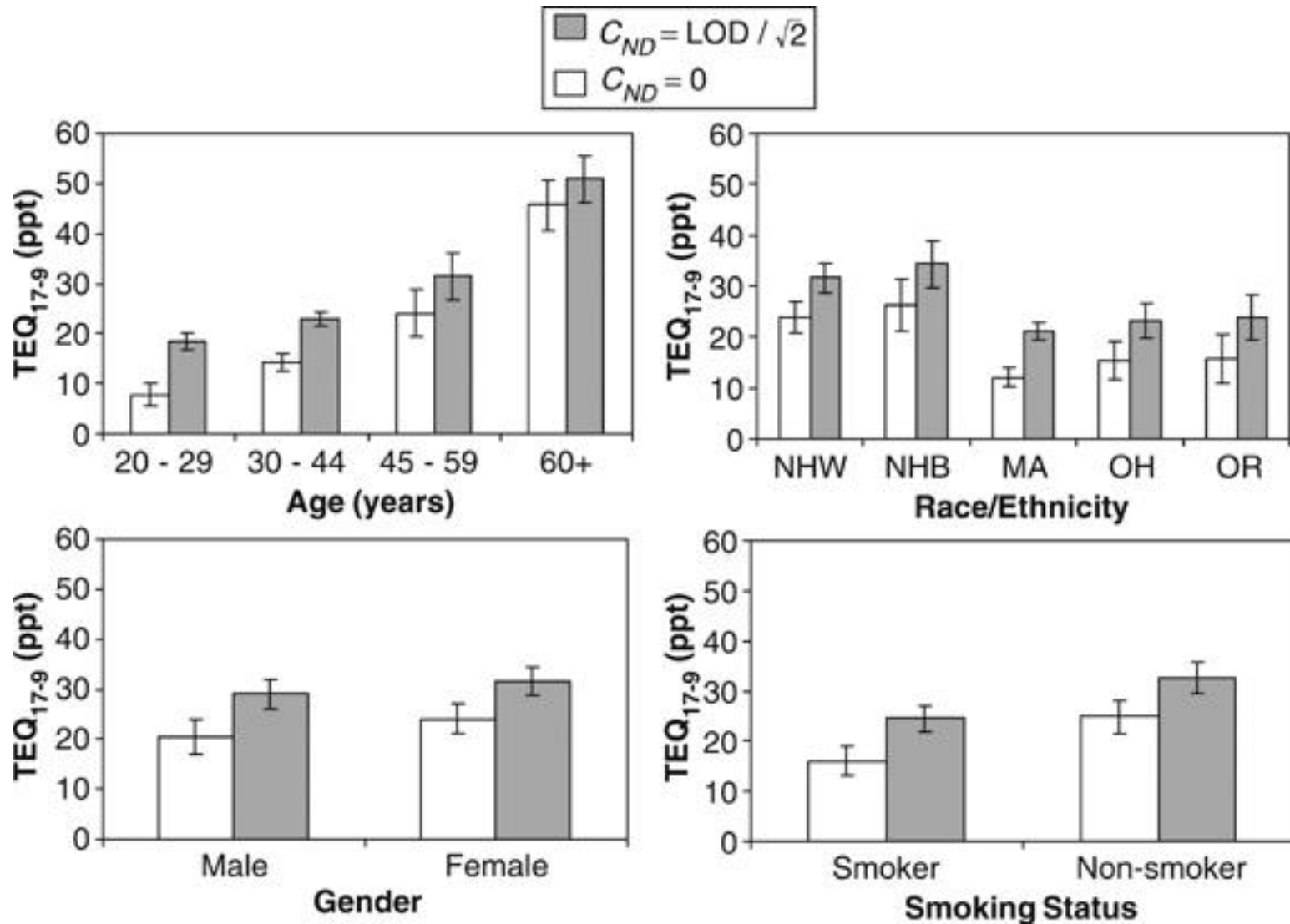


**Figure 1** Illustration showing the combination of properties needed for a substance to be a persistent organic pollutant.

# Toxikokinetika

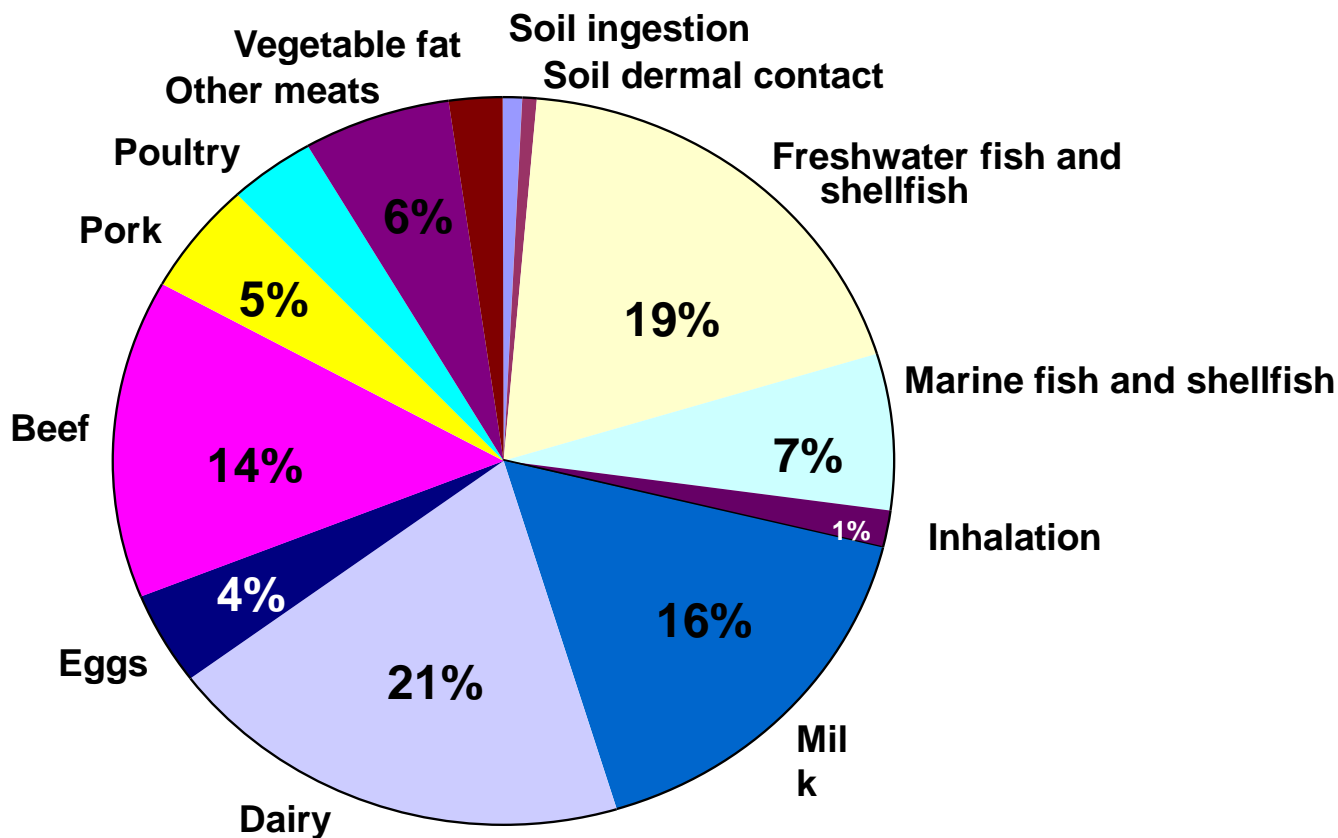
- **Místa absorpce**
  - inhalace, požití, transdermálně, mateřským mlékem, transplacentárně
- **Distribuce**
  - depozice v tukových tkáních
  - možná mobilizace při náhlé redukci hmotnosti
  - pomalý transport přes hematoencefalickou bariérou – nízká míra distribuce do CNS
- **Metabolizmus**
  - velmi pomalý –  $t_{1/2}$  až 7 let
  - v játrech – 1 fáze hydroxylace nebo methylace, 2 fáze glukuronová nebo sulfátová konjugace
  - velmi silné induktory jaterních enzymů

NHW, non-Hispanic White; NHB, non-Hispanic Black; MA, Mexican Americans; OH, other Hispanics; OR, other race.



# U.S. Adult Average Daily Intake of CDDs/CDFs/ Dioxin - Like PCBs

65 pg TEQ<sub>DFP-WHO<sub>98</sub></sub>/day



# Toxikokinetika

- **Exkrece**
  - žlučí – hepatoenterální cirkulace
  - metabolity močí a stolicí
  - velké koncentrace v mateřském mléce



# Toxické účinky TCDD

- **vysoká akutní toxicita**
  - silná druhová závislost - LD<sub>50</sub> (morče) = 500 ng/kg; LD<sub>50</sub> (křeček) = 5 mg/kg
  - u hlodavců vznik tzv. „wasting syndrome“ – onemocnění neznámé etiologie (ztráta váhy, celková sešlost, smrt během 2- 4 týdnů po jednorázové akutní expozici)
  - u lidí „chlorakné“ – přetrvávající porucha diferenciacce buněk kožního epitelu
  - expozice během těhotenství – změna poměru pohlaví M/F = 0,38 (Seveso)
- **chronická toxicita**
  - většina chronických účinků patrně souvisí s aktivací Ah receptoru
  - negativní ovlivnění hormonální a enzymatické činnosti
  - reprodukční a vývojová toxicita
  - imunotoxicita
  - IARC - v roce 1997 přeřazen z třídy 2B do třídy 1 (epigenetický účinek)

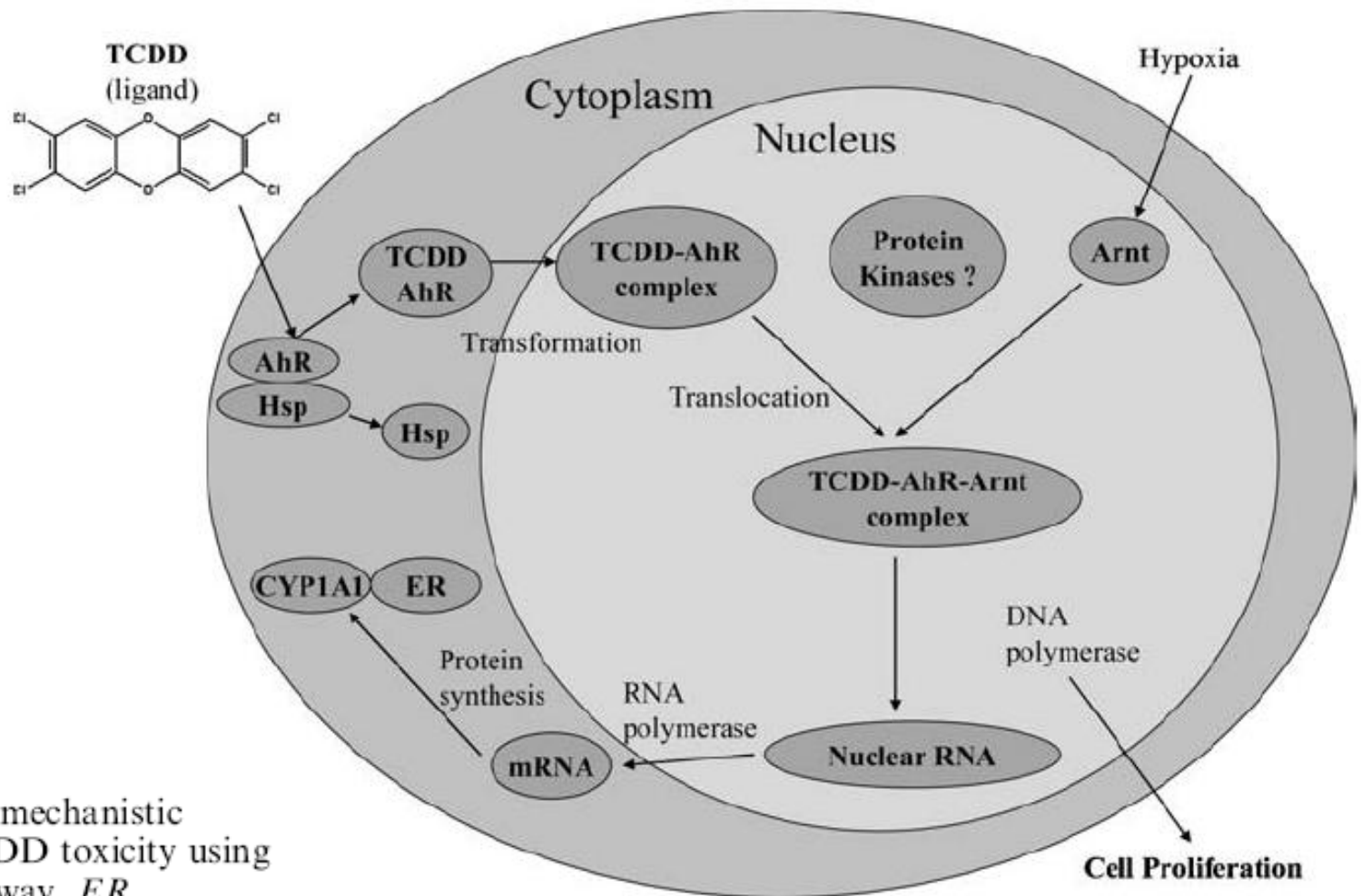
# Chlorakné – Viktor Juščenko



# Aryl hydrocarbon receptor (AhR)

- **přesná biologická funkce receptoru není známa – vztah k hormonální a enzymatické regulaci biologických funkcí**
- **vliv na ontogenezi – AhR deficitní myši vykazují abnormální vývoj cév, zmenšená játra**
- **cytoplazmatický protein v buňkách epitelu plic, placenty, jater, ledvin, srdce a sleziny – vývojově velmi starý (prakticky u všech obratlovců)**
- **objeven roku 1976 v myších játrech (Poland et al.)**
- **různé typy Ah receptorů u různých živočišných druhů**
- **kromě PCDD, PCDF a PCB je tento receptor aktivován i prostřednictvím celé řady PAU a látek rostlinného původu (flavonoidy)**
- **funguje jako ligandově aktivovatelný jaderný transkripční faktor**
- **aktivace Ah receptoru vede k indukci tvorby CYP 1A1 - enzym zodpovědný za biotransformaci xenobiotik (např. některých karcinogenů)**
- **s aktivací AhR spojena celá řada biologicky a toxikologicky významných účinků**

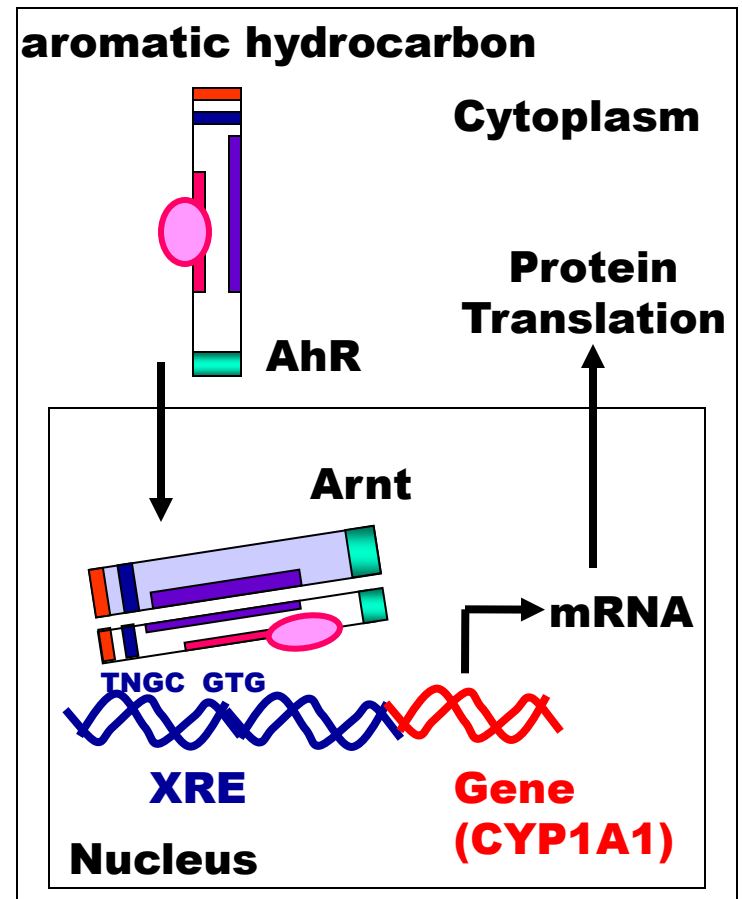




**Fig. 3** Simple mechanistic model for TCDD toxicity using the AhR pathway. *ER* endoplasmic reticulum, *CYP1A1* cytochrome P450 1A1, *AhR* aryl hydrocarbon receptor, *Hsp* heat shock protein, *Arnt* Ah receptor nuclear translocator, *mRNA* messenger ribonucleic acid

# ***AhR (Aryl hydrocarbon receptor)***

- po navázání aromatického uhlovodíku na AhR prostupuje komplex do jádra buňky
- heterodimerizace s Arnt (aryl hydrocarbon nuclear translocator)
- vazba na XRE (Xenobiotic response elements)
- transkripce příslušného genu



**(Gu et al., 2000)**

# Výsledky experimentů na zvířatech

- **TD<sub>50</sub> popisující fetotoxicitu má mnohem menší mezidruhové rozpětí než je rozpětí u LD<sub>50</sub>**
- **široká škála vlivů na hormonální aktivitu**
  - **vliv na metabolismus hormonů štítné žlázy (vývoj mozku plodu)**
  - **v přítomnosti agonistů estrogenního receptoru – antiestrogenní účinek, v jejich nepřítomnosti estrogenní účinek – negativní vliv na samčí i samičí reprodukční systém hlodavců a primátů**
  - **vliv na metabolismus estrogenů a androgenů, vliv na množství ER receptorů**
  - **vliv na transport glukózy v buňkách pankreatu a tukové tkáni**
  - **vliv na metabolismus glukokortikoidů a jejich receptorů**

# Výsledky experimentů na zvířatech

- **Reprodukční toxicita**
  - neplodnost a spontánní potraty (velké množství živočišných druhů, vysoké dávky, vyšší citlivost u některých primátů)
  - ovlivnění ovulace (potkan, vysoké dávky)
  - disfunkce a atrofie vaječnicků (mnoho druhů, vysoké dávky)
  - endometrióza - odlučování děložní sliznice (makakové – nízké dávky, chronická expozice; potkani – dávky nezpůsobující atrofii vaječnicků)
  - snížená spermatogeneze (potkan)
  - snížená cirkulace androgenů (pohlavně dospělý potkan)
- **Imunotoxicita**
  - imunosupresivní účinek – potlačení buněčné i humorální odpovědi
  - zesílení zánětlivých reakcí

# Epidemiologický výzkum

- **Nekarcinogenní účinky**
  - většina epidemiologických studií primárně zaměřena na výzkum karcinogenních účinků
  - konzistentní data pouze pro dermatologické účinky (Chlorané) a pro dočasně zvýšenou koncentraci jaterních enzymů po akutní intoxikaci
  - postupně se zvyšuje míra průkaznosti pro některá srdeční onemocnění – vyšší koncentrace
  - změna poměru pohlaví ve prospěch dívek zejména pokud byl otec exponován vysoké koncentraci TCDD (TEQ > 20 ng/kg), fenomén nejsilnější při expozici před 19 rokem věku – sex ratio 0,38 (Seveso – 1977 až 1984)
  - endometrióza – u žen v Sevesu stejná expozice, která vyvolává onemocnění u makaků
  - diabetes – nekonzistentní výsledky (zvýšená mortalita u žen v Sevesu, ne u mužů, NIOSH kohorta – negativní závislost morbidity na koncentraci)
  - nekonzistentní výsledky pro onemocnění štítné žlázy, dýchacího ústrojí, neurotoxicitu, imunotoxicitu a onemocnění močového měchýře

# Epidemiologický výzkum

- **Karcinogenní účinky**
  - **Průmyslové expozice – (Kongevinas 1997 – IARC)**
    - TCDD 3 – 389 pg/g ; 21 864 mužů a žen, 10 kohort ze 7 zemí
    - SMR pro všechny typy nádorů 1,1 (CI = 1 – 1,2)
    - SMR pro nejvíce exponovanou skupinu 0,92 (CI = 0,70 – 1,19)
    - odděleně pro jednotlivé typy nádorů SMR  $\cong$  0
  - **Průmyslové expozice – (Delzel 1994 - NIOSH)**
    - 223 pracovníků z 12 závodů
    - v závodech s nejvyšším nárůstem rakoviny plic není informace o kouření
    - zanedbán vliv ostatních chemikálií (azbest, 4-amino-bifenylyl)

# Epidemiologický výzkum

- **Karcinogenní účinky**
  - **Průmyslové havárie – (Zober 1996 – BASF)**
    - TCDD geometrický průměr 15 ppt ; 243 mužů a 4 ženy
    - statisticky významná závislost mezi celkovou mortalitou a koncentrací TCDD, nikoli však mezi morbiditou a koncentrací TCDD
  - **Průmyslové havárie – (Bertazzi 1997 – Seveso)**
    - zóna A – geometrický průměr 53,2 ppt, 750 osob
    - zóna B – geometrický průměr 11 ppt, 5 000 osob
    - zóna R – geometrický průměr 4,9 ppt, 30 000 osob
    - po 20 letech nebyl pozorován statisticky významný nárůst rizika vzniku rakoviny (po 5 letech ano)
    - statisticky nevýznamné nárůsty v zónách A a B
      - morbidita a mortality rakoviny lymfatického systému a kostní dřeně v– muži i ženy
      - mortalita rakoviny jater – ženy
      - mortalita rakoviny plic a tlustého střeva - muži

# Epidemiologický výzkum

- **Karcinogenní účinky**
  - u armádních studií v USA (Agent Orange) a studie pracovníků v zemědělství (aplikace herbicidů) – velké nejistoty v určení kongenerů a jejich koncentrací
  - pro většinu karcinogenů IARC třídy 1 není obvyklé počítat s nspecifickými typy rakoviny
  - většina studií pracuje s velmi vysokými TEQ (o 2 až 3 řády než je typické pro běžnou populaci)
  - při stanovení limitů se počítá s lineárním modelem křivky dávka-účinek, což je typické pro genotoxické karcinogeny, nikoli však pro epigenetické (AhR receptor)