

Večne hemikalije: koliko su opasne i kako ih bolje upoznati?



Predavači: Ivana Ivelja i Marija Opačić



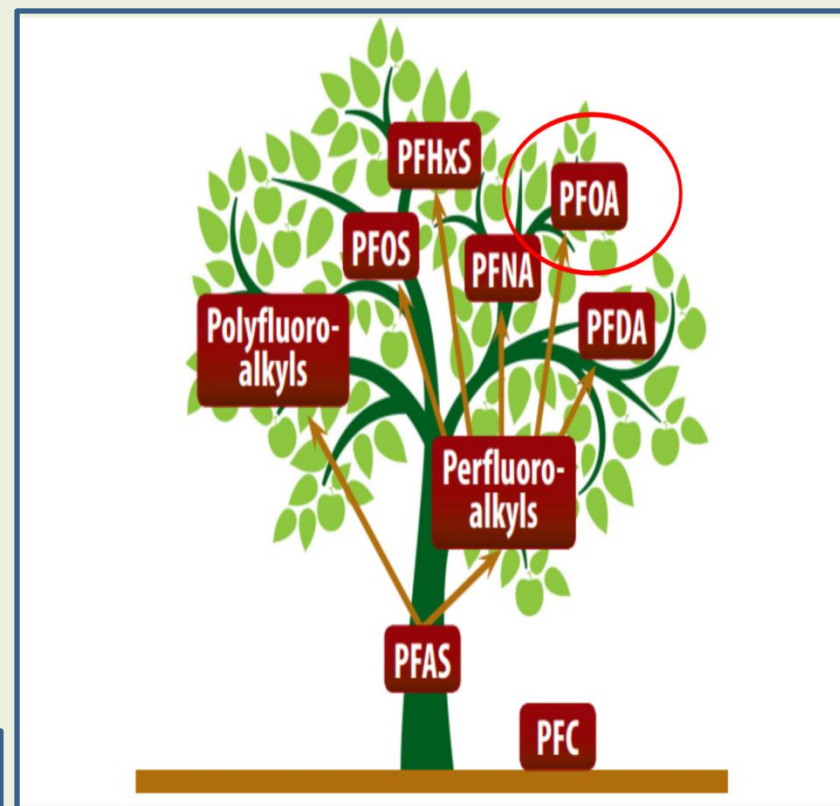
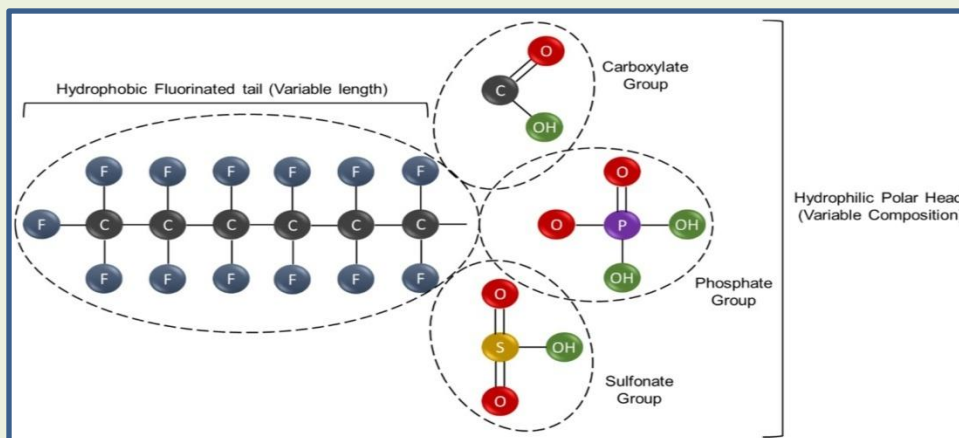
Per- i polifluoralkilovane supstance (PFAS)

- “Forever chemicals”; 1940. godina
- Održavaju termičku i hemijsku stabilnost, otporne su na biološku i hemijsku degradaciju.
- Uglavnom se koriste kao **surfaktanti**
 - dodaju se raznim proizvodima kako bi ih učinili voodotpornim i otpornim na fleke.
- Pronađene su u površinskim i otpadnim vodama, zemljištu i ljudskoj krvi.
- Metabolizam kod ljudi: oko **3 – 27 godina**.



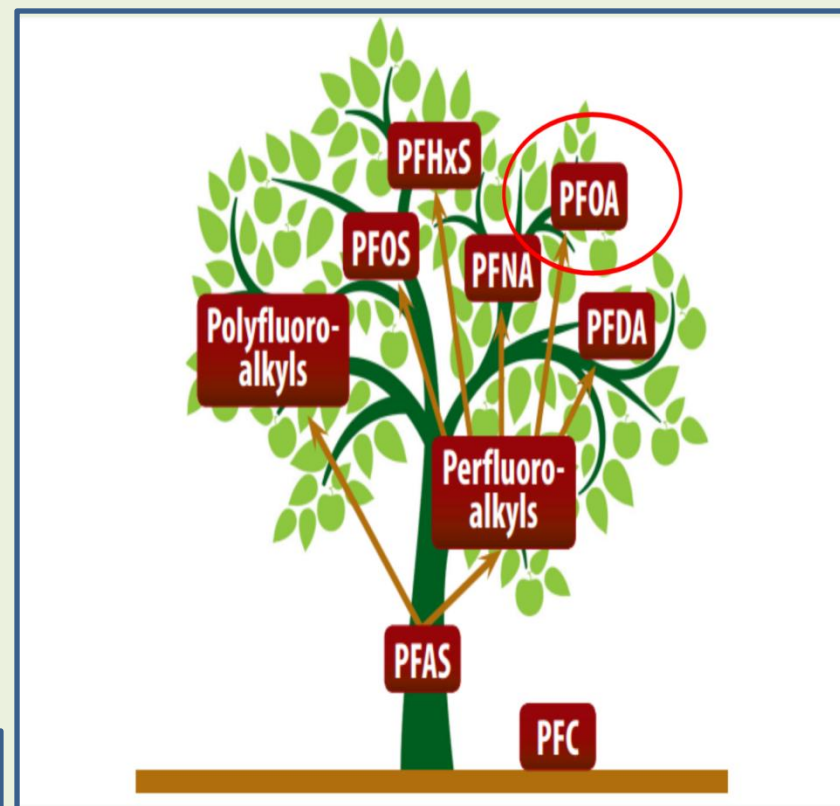
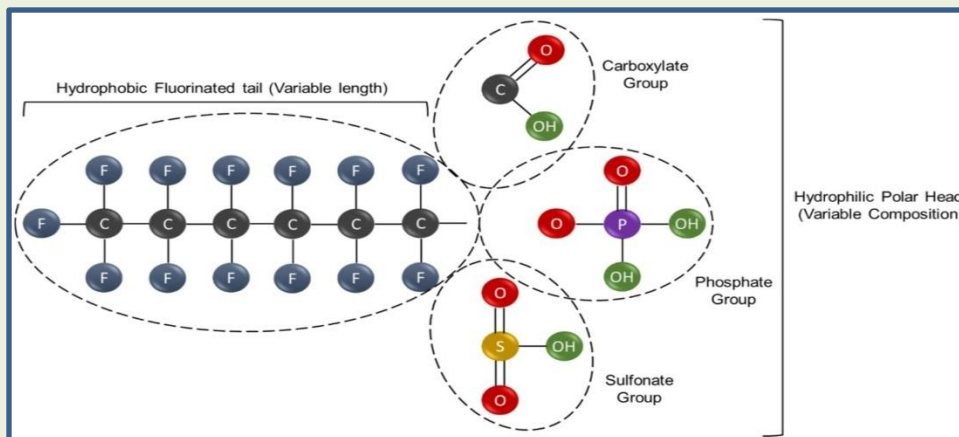
Struktura večnih hemikalija

- Struktura odvoja PFAS od drugih supstanci
- Lanac se sastoji od ugljenikovih atoma, pri čemu su atomi vodonika zamenjeni sa atomima fluora
- Potrebne su velike količine energije da bi se F-C veze raskinule
- Najzastupljeniji predstavnici PFAS su perfluorooktanska kiselina (PFOA) i perfluorooktansulfonska kiselina (PFOS).

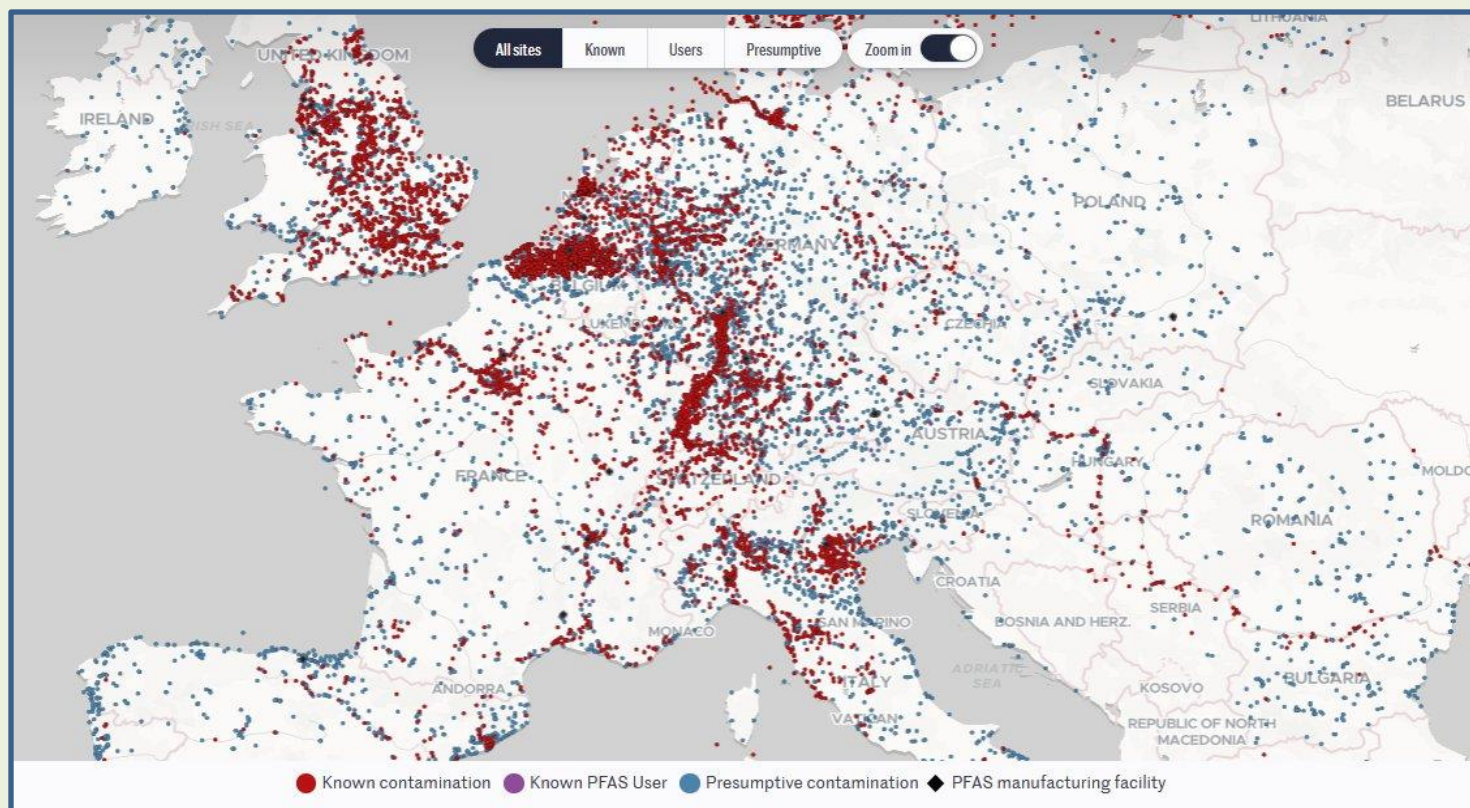


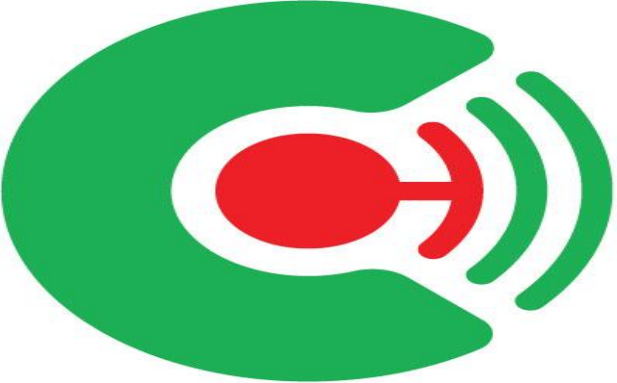
Struktura večnih hemikalija

- Struktura odvoja PFAS od drugih supstanci
- Lanac se sastoji od ugljenikovih atoma, pri čemu su atomi vodonika zamenjeni sa atomima fluora
- Potrebne su velike količine energije da bi se F-C veze raskinule
- Najzastupljeniji predstavnici PFAS su perfluorooktanska kiselina (PFOA) i perfluorooktansulfonska kiselina (PFOS).



- **Endokrini ometači** - egzogeni agenski koji utiču na metabolizam, sintezu, sekreciju, transport, vezivanje i eliminaciju hormona koju su prirodno prisutni u organizmu.
- Poznati su negativni efekti PFAS na reproduktivni, nervni, imunološki, endokrini i kardiovaskularni sistem.
- Najveća zastupljenost PFAS – **jetra**, delimično izlučivanje putem urina.



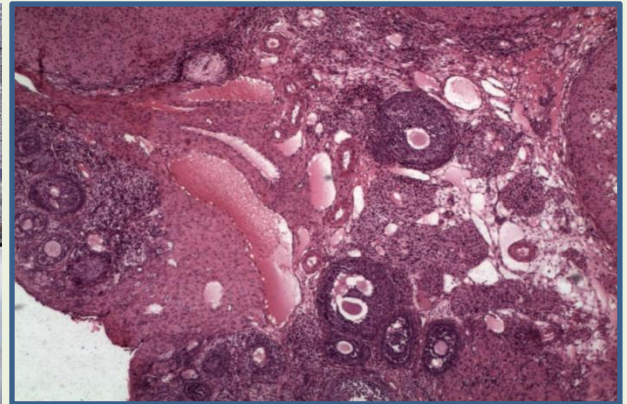
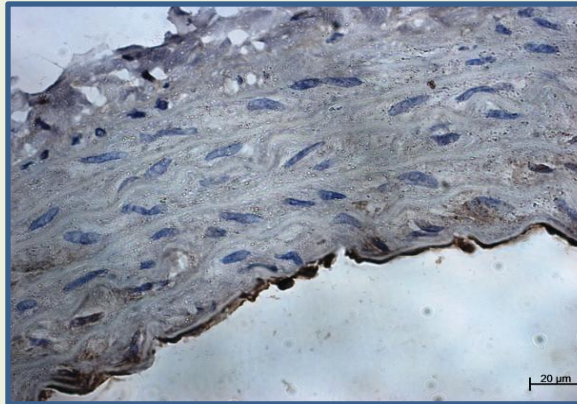
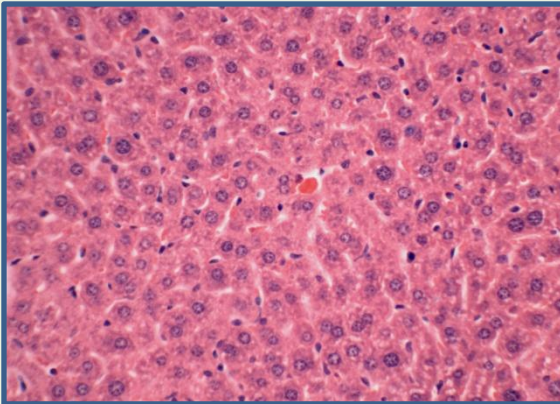


ENDDOS

LABORATORIJA ZA ISPITIVANJE ENDOKRINIH
OMETAČA I ĆELIJSKU SIGNALIZACIJU



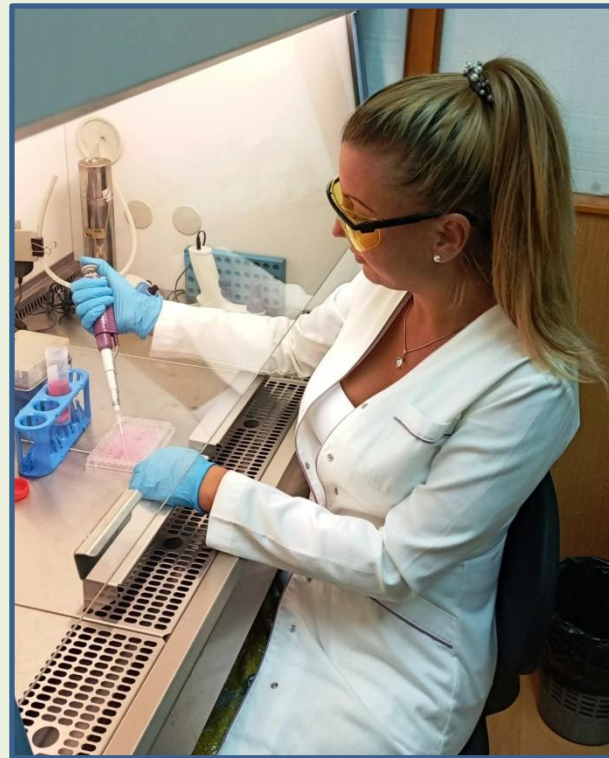
In vivo - Histologija



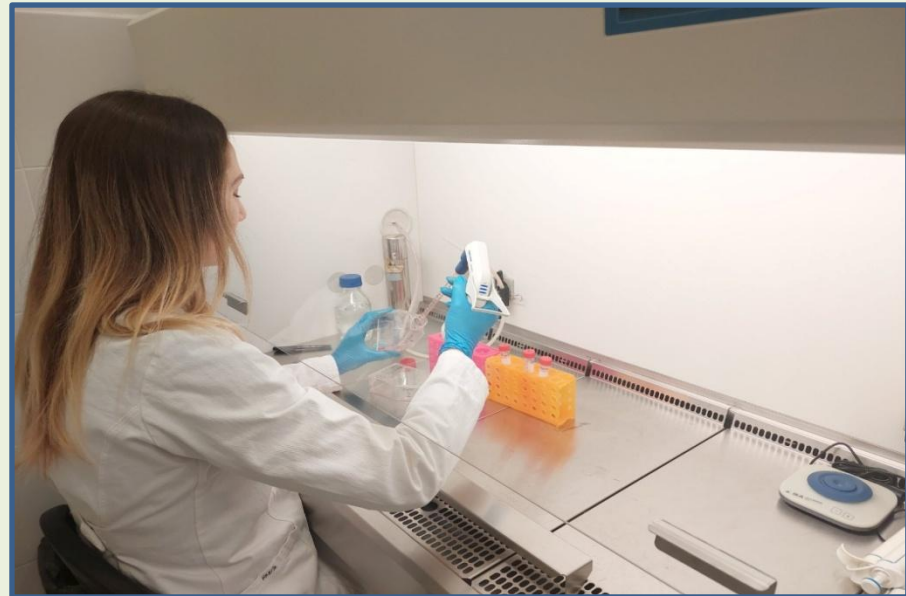
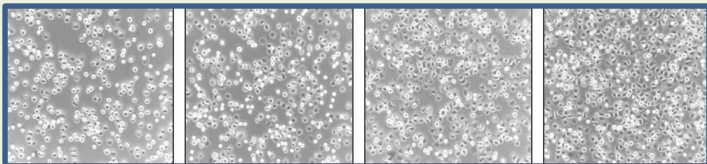
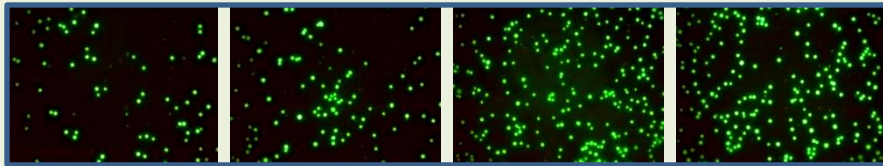
In vivo - Razviće

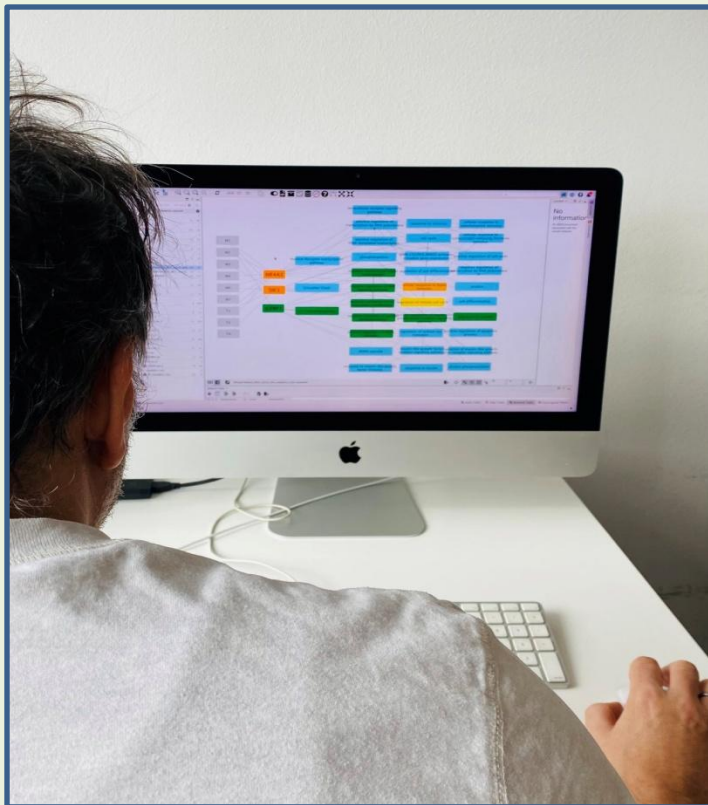


In vitro - Reproductivni sistem



In vitro – Kardiovaskularni sistem





Kontakt

Imejl adresa: nebojsa.andric@be.uns.ac.rs

Novi smer na Prirodno – matematičkom fakultetu: **Diplomirani bioinformatičar**

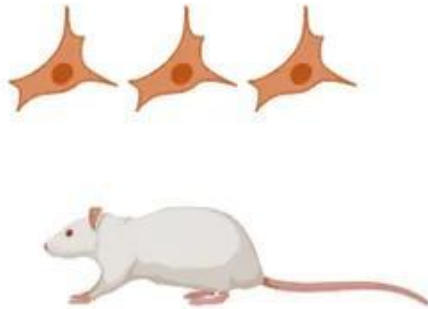


Фонд за науку
Републике Србије

ToxIN projekat

- Novi način testiranja koji kombinuje toksikološku analizu sa toksikokinetikom baziranom na fiziologiji čoveka (PBTK modelovanje)
- Perfluorooktanska kiselina (PFOA) se koristi kao model.
- Fokus ToxIN projekta

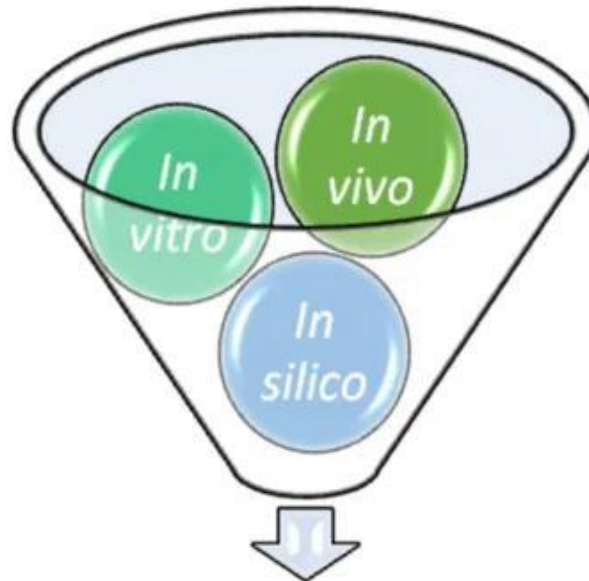
- I. ne metaboliše se u ljudskom telu;
- II. smatra se večnim hemikalijom;
- III. ljudi veoma sporo eliminišu PFOA, sa poluzivotom između 2,3 i 2,8 godina kod žena, odnosno muškaraca,
- IV. postoji obilje toksikoloških podataka o PFOA;
- V. detektuje se u krvi gotovo svakoga u svetu; i
- VI. nije ocenjen za ljudsku toksičnost koristeći ovaj pristup



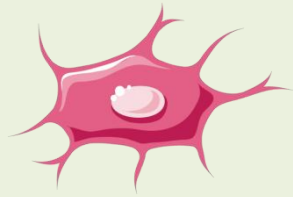
In vitro models
In vivo models



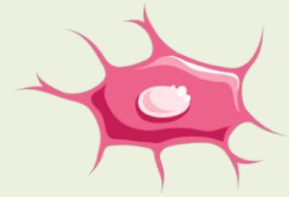
In silico models



**Human tissue- and population-specific
sensitivity to PFA**



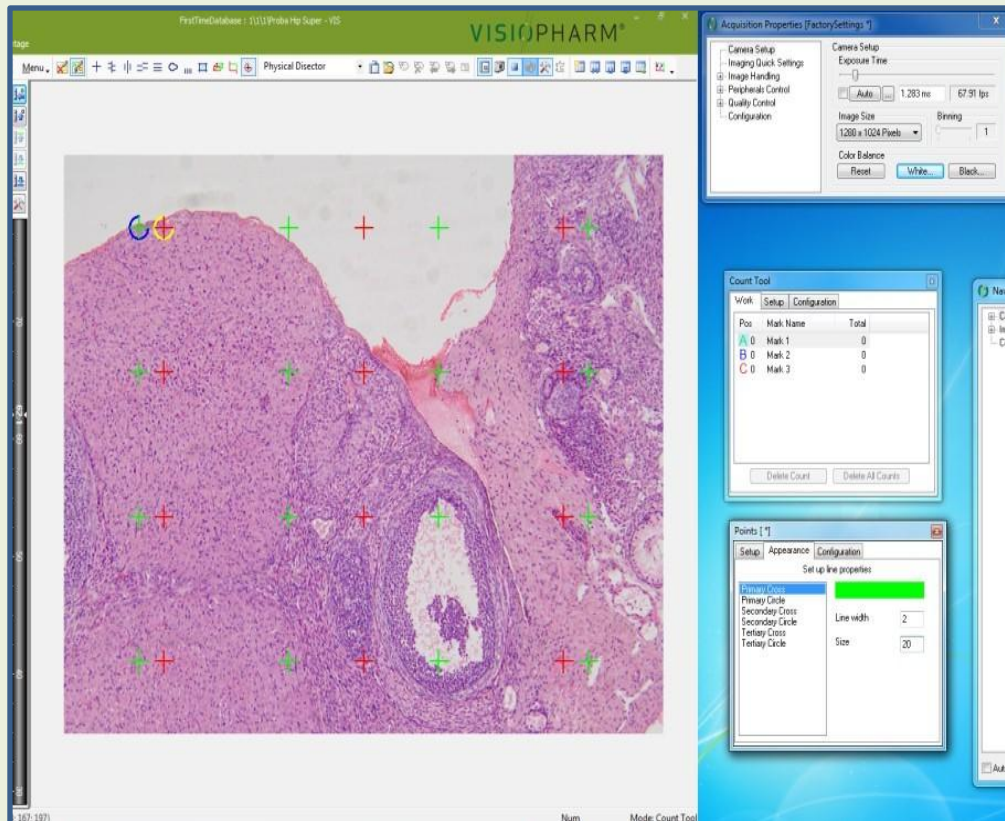
In vitro metode



- Tri humane ćelijske linije
 - I. ćelije vaskularnog endotela (EA.hy926);
 - II. ćelije jetre (HepG2);
 - III. granuloza ćelije (HGrC1);
- Akutni tretman (48 č), hronični tretman (12 nedelja)
- Kontrola i tri doze
- Vijabilnost, ROS, apoptoza, genska ekspresija...

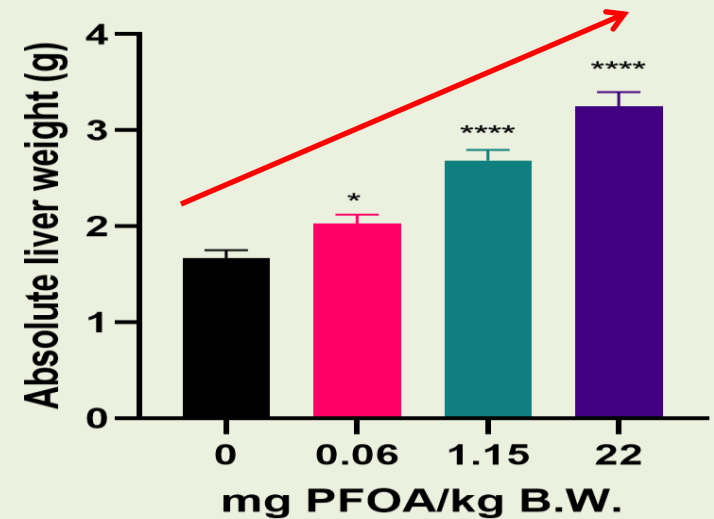
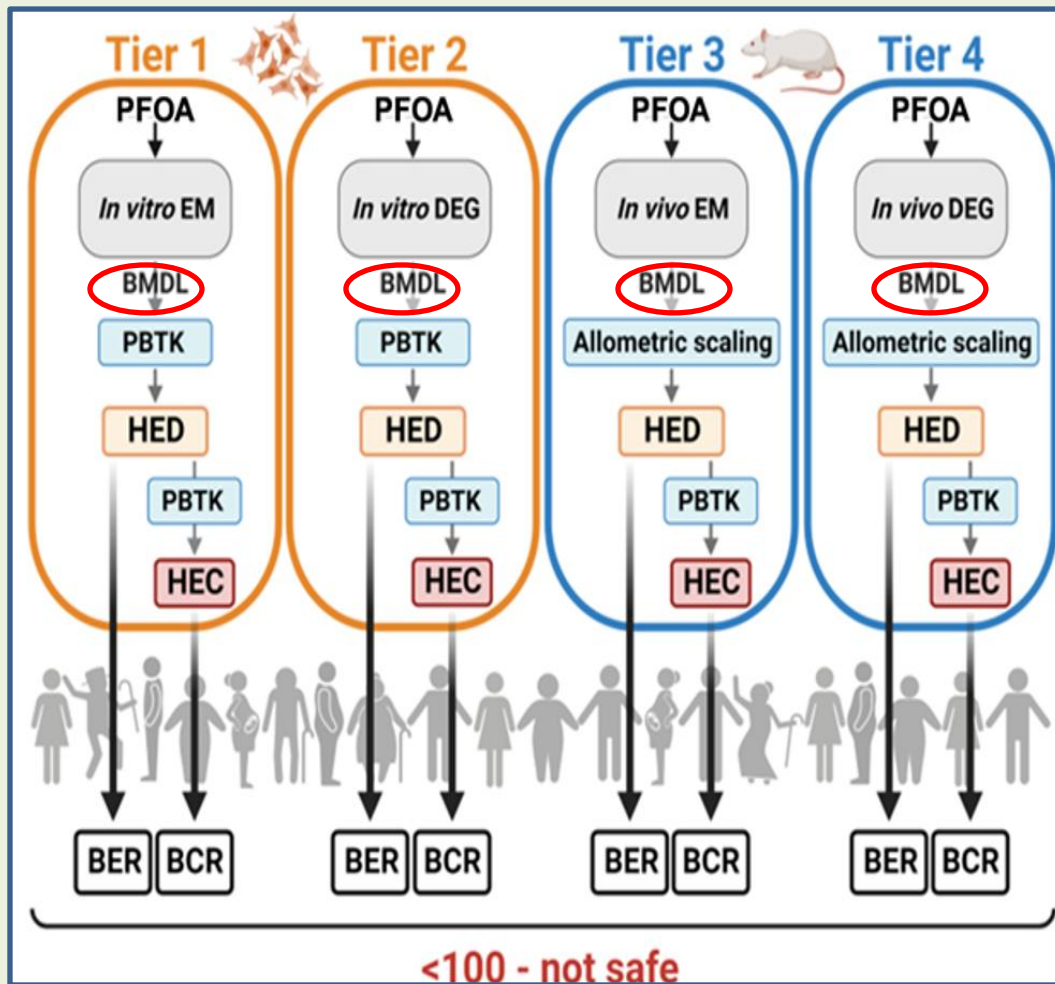


In vivo metode



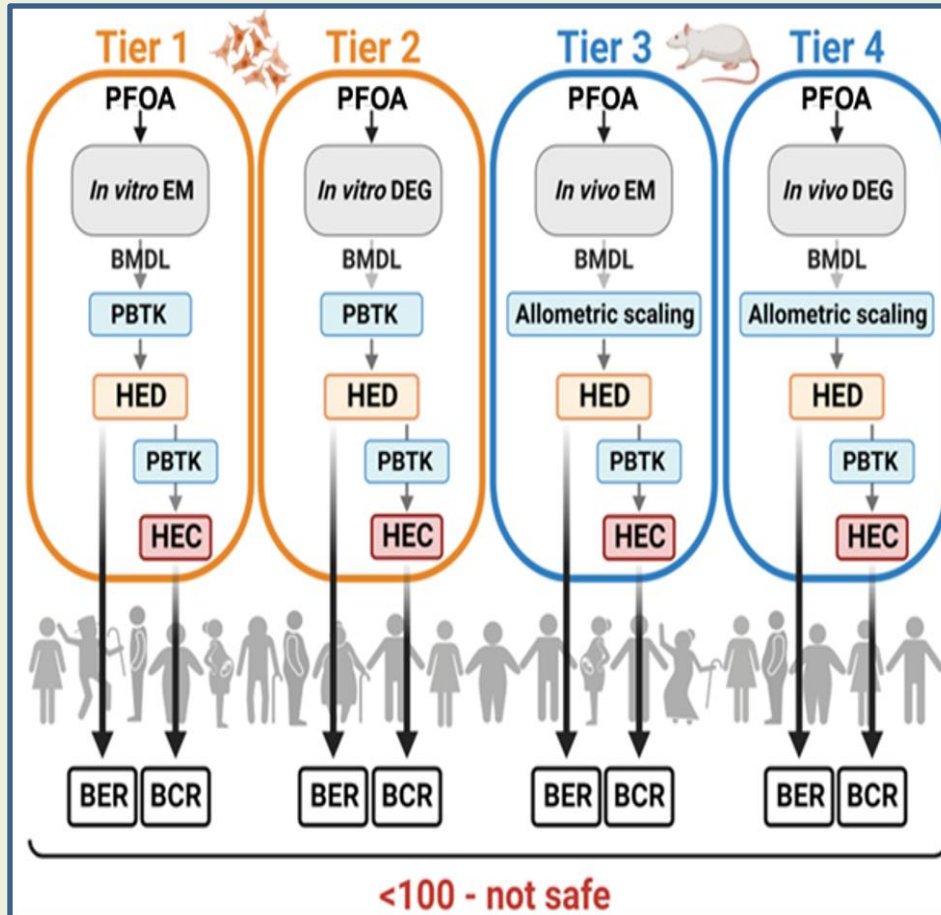
- Ženke miševa podeljene u 4 grupe (kontrola + 3 doze)
- Subakutni (28 dana) i subhronični tretman (3 meseca)
- Uzorkovanje aorte, jetre i jajnika
- Biohemijska i histološka analiza, genska ekspresija
- Dozno zavisni odgovor iz svih analiza biće korišćen za računanje BMDL

Bayesian Benchmark dose-response modeling (BBMD)

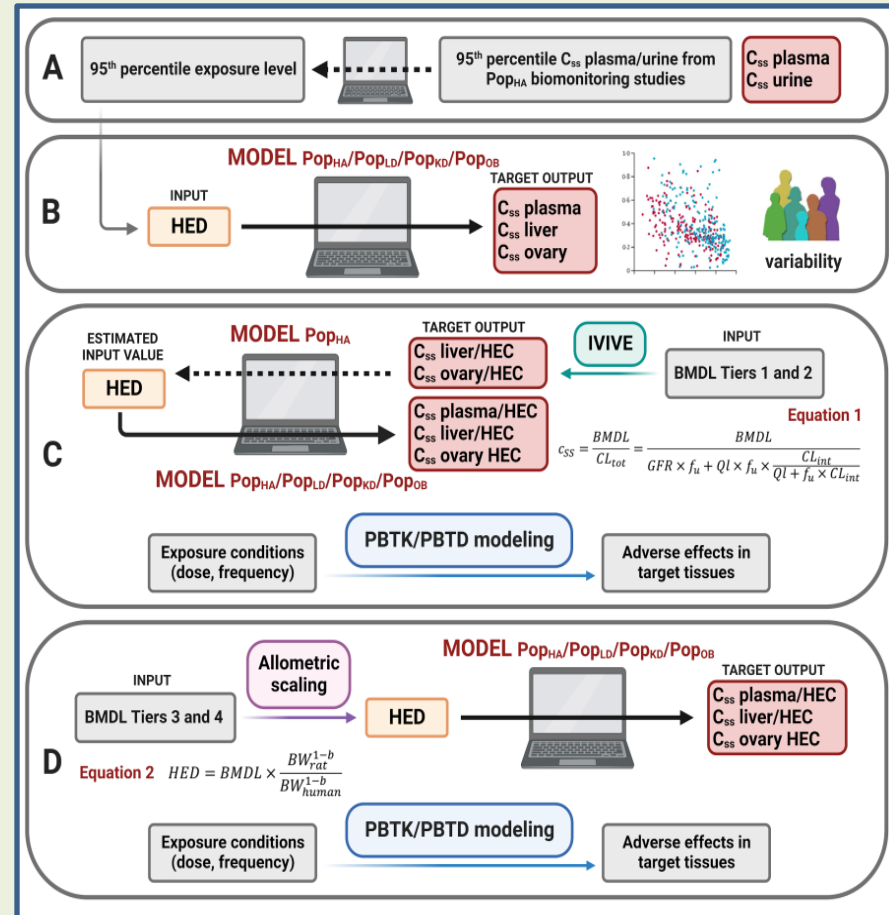


Benchmark dose-lower confidence limit (BMDL)

PBTK modeling



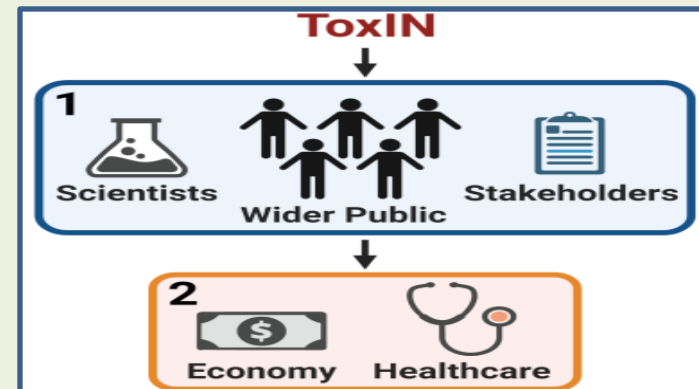
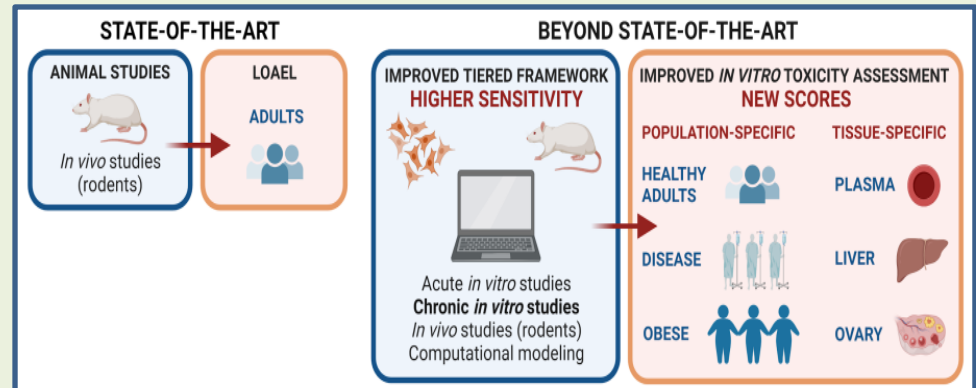
HED = Human equivalent dose
 HEC = Human equivalent concentration



BER = Bioactivity exposure ratio
 BCR = Bioactivity concentration ratio

Zašto je ToxIN projekat važan?

- Zamena tradicionalnog pristupa "one-concentration-limit-fits-all-adult-populations" ka prilagođenijem pristupu
- Ako se dokaže da je efikasan i primenljiv, naučni koncept ToxIN-a mogao bi se koristiti za testiranje velikog broja endokrinih ometača i drugih hemikalija iz životne sredine sa ograničenim toksikološkim informacijama.



Gde nas možete pronaći?

- Sajt: <https://endos.pmf.uns.ac.rs/>
- Instagram stranica: toxin.project
- Facebook stranica: TOXIN Project