

Chemické látky - analýza rizik pro člověka (zdravotní rizika)

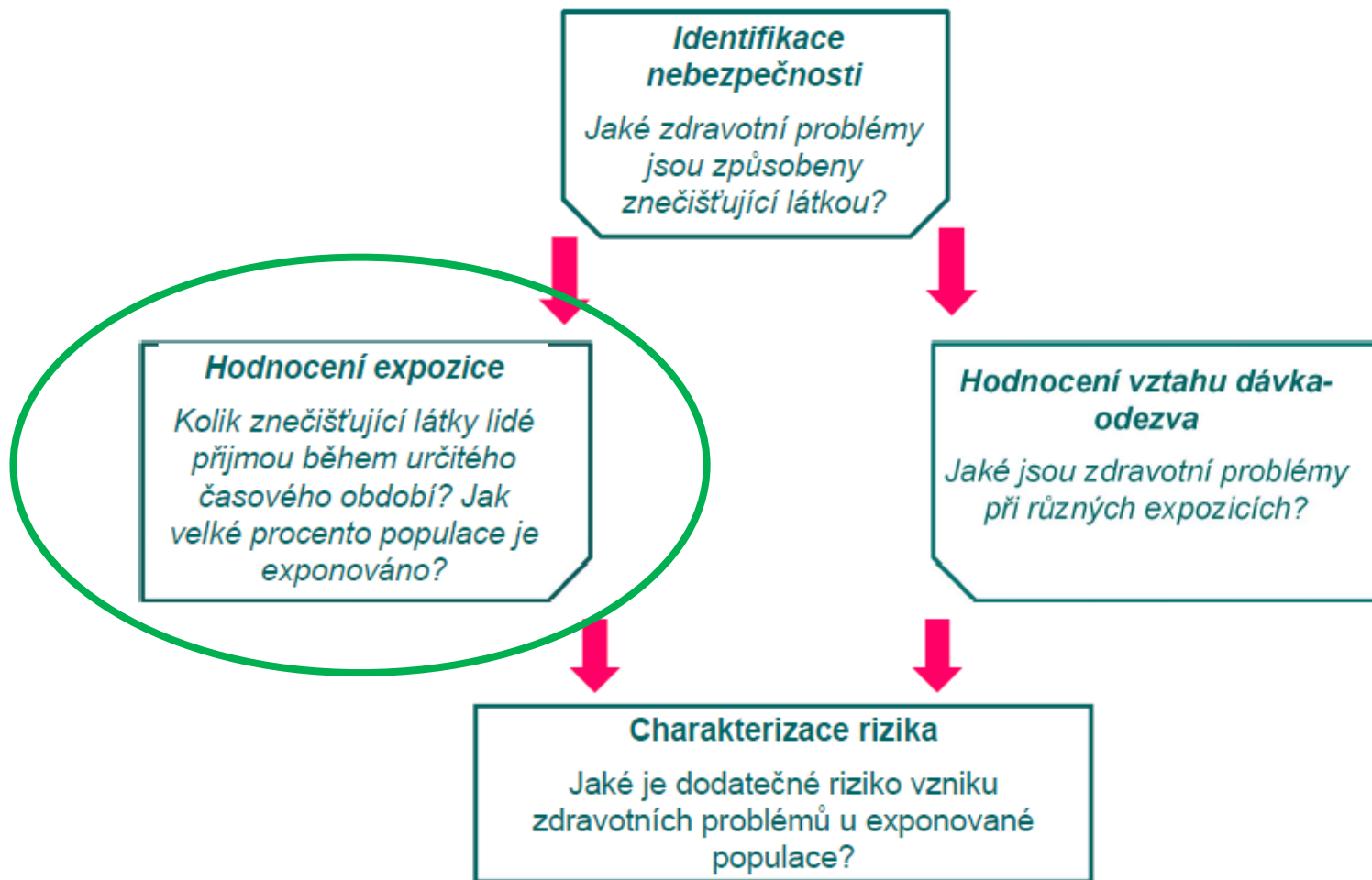
Hodnocení expozice

Luděk Bláha a Pavel Čupr

PřF MU, RECETOX
blaha@recetox.muni.cz

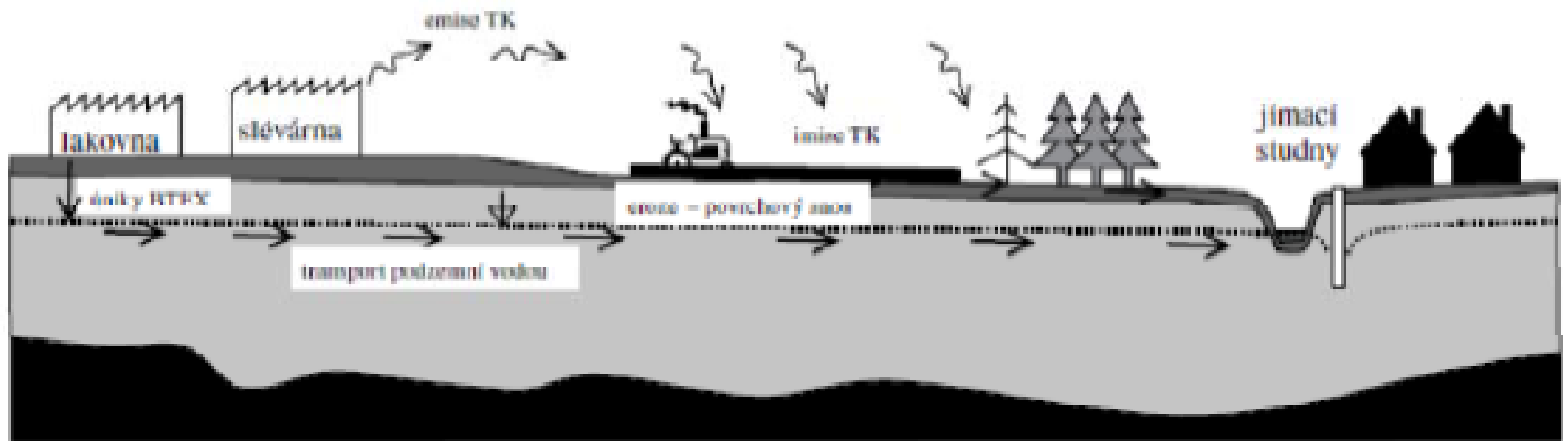
Hodnocení rizik

Hodnocení rizik



Co už máme → výstupy HI

1. Přehled **prioritních škodlivin** a zdůvodnění
2. Charakteristika **příjemců rizik** a zdůvodnění
3. Aktualizovaný model **reálných scénářů expozice**

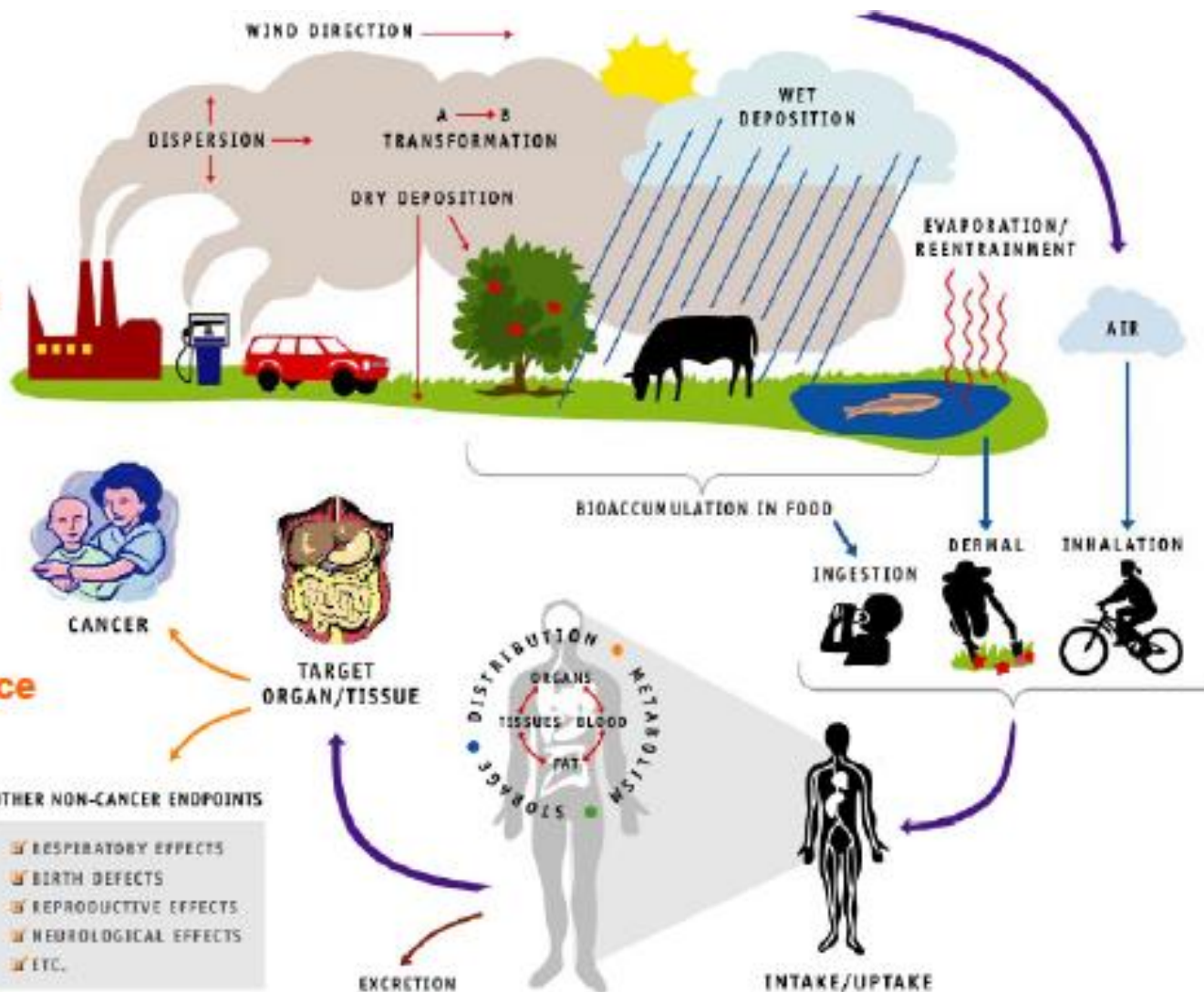


Hodnocení expozice

- **Očekávaný výstup – míra expozice**
 - Expozice: proces, při kterém organismus přichází do styku s látkou a při kterém lze předpokládat přestoupení hranice organismu
 - **Pro účely RA se odvozuje maximální expozice:** nejvyšší expozice, kterou lze v dané oblasti (pro danou situaci) pravděpodobně očekávat v současnosti nebo budoucnosti
 - Cílem: odvodit **expoziční dávku pro jednotlivce** (z exponované populace)
- Je třeba dále znát a popsat
 - **Exponované populace** a jejich charakteristiky: venkov vs město / dělník vs dítě atd
 - **Expoziční podmínky** – jsou odlišné a charakteristické pro cílové **exponované populace** (objekty)

Hodnocení expozice

- Charakteristika exponované populace
- Charakteristika podmínek expozice



- Výstup = odhad dávky pro jednotlivce

Charakterizace exponované populace

- Základní cíl → popis parametrů, které ovlivní finální celkovou dávku
- Charakterizujeme dotčené (exponované) lidské populace
 - Je třeba určit populace, které mají nějaký vztah ke zkoumané oblasti.
 - Vyhledat ty populace (počet, věkové kategorie,..), které **žijí přímo v dané oblasti** nebo jejím nejbližším okolí (nejvíce exponované)
 - Měly by se zahrnout i vzdálenější **populace s možností expozice** (např. turisté), příp. populace s potenciální budoucí expozicí – např. migrujícím látkám

Charakterizace exponované populace

- Dílčí specifikace vychází z koncepčního modelu a expozičních scénářů
 - Konkrétní podmínky expozice
 - Typické chování
 - Brány vstupu do organismu, atd.
- **Zohlednění populací v riziku vyšší expozice**
 - Výrobci/dělníci
 - Specifičtí spotřebitelé (např. rekreační rybáři, lokální zahrádkáři)
 - Vyšší vnímavost – novorozenci, kojenci, děti, těhotné ženy, staří a nemocní lidé
- Výstup „**Referenční osoba**“ (Referenční člověk)
 - Typická, průměrná NEBO naopak nejcitlivější v rámci sledované populace

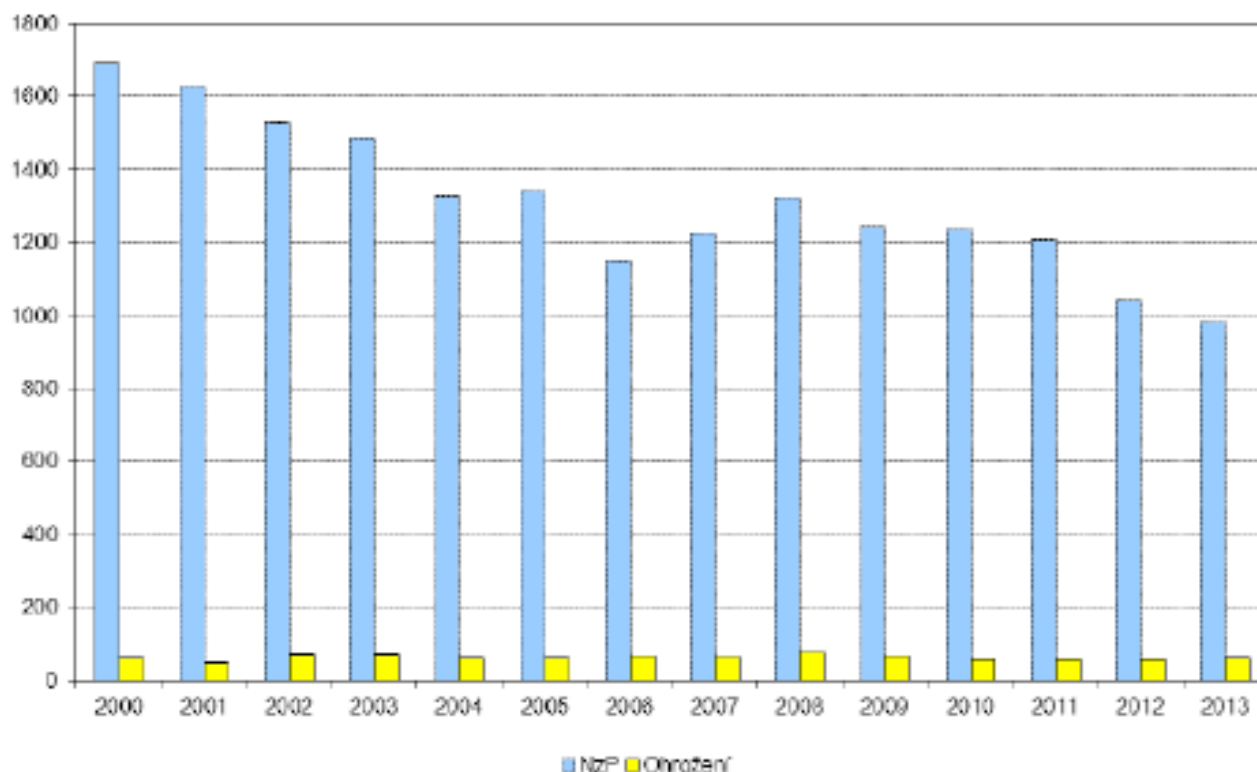
Příklad – vývoj nemocí z povolání v ČR

Populace ve vyšším riziku – PROFESIONÁLNÍ expozice

Výrazný tlak ze strany zaměstnavatelů na snižování rizik

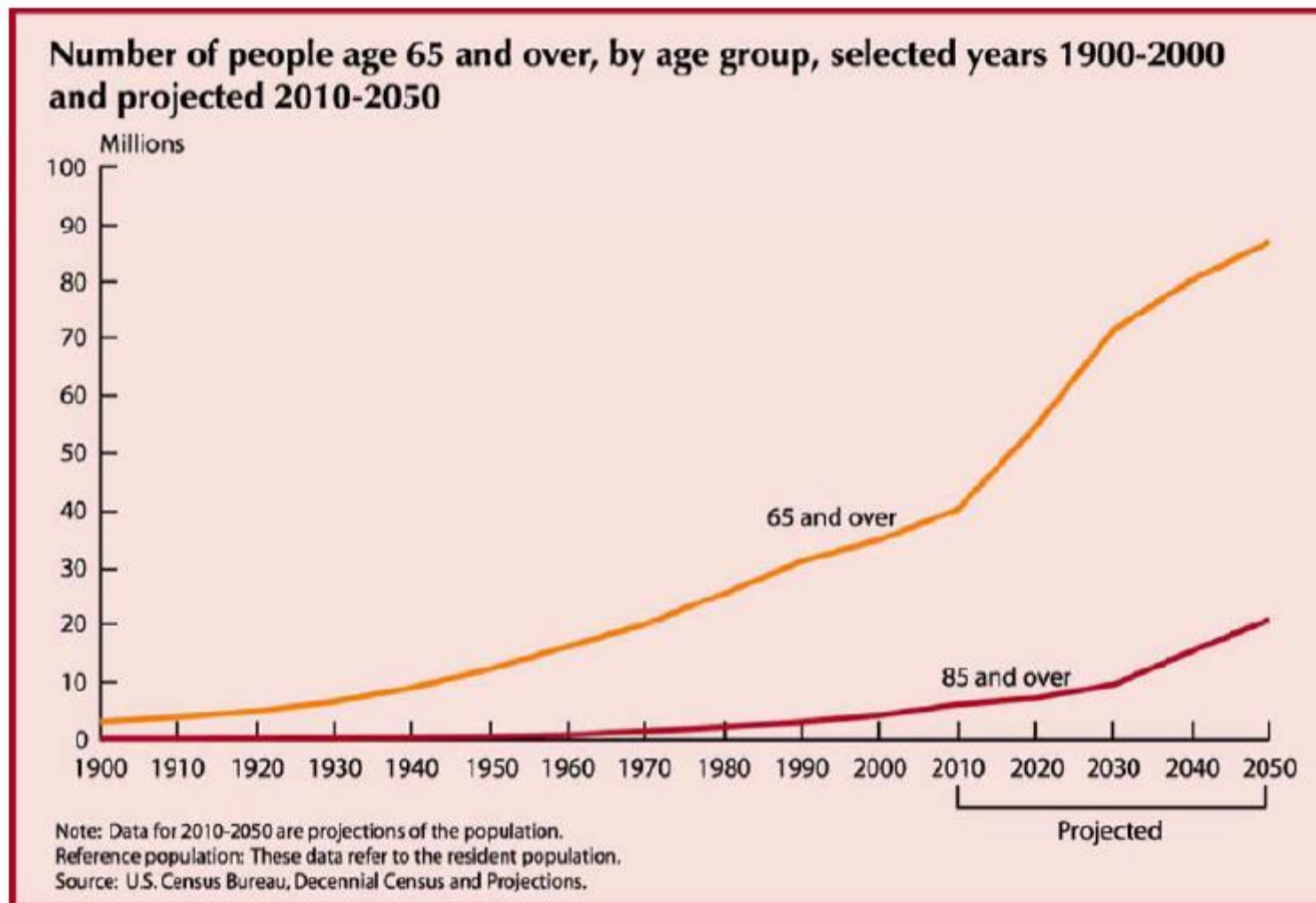


3.1.1 Vývoj počtu hlášených případů nemocí z povolání a ohrožení nemocí z povolání v letech 2000–2013



Zdroj: SZÚ 2013

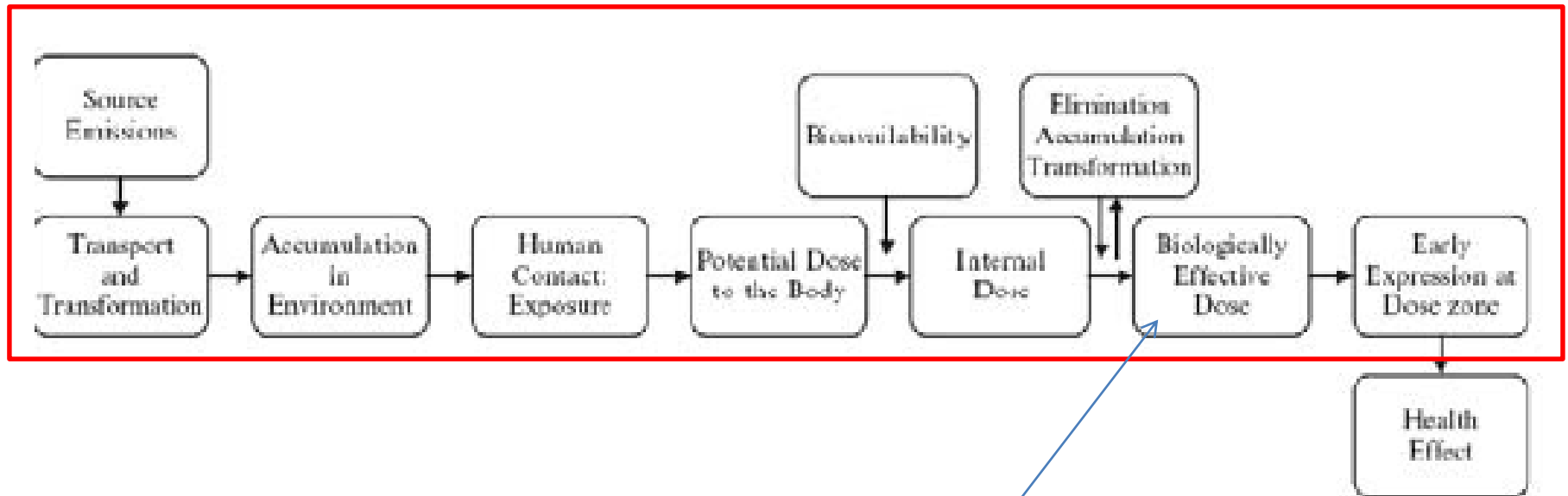
Charakterizace exponované populace predikční RA → projekce



Kvantifikace expozice

Zoom: kroky na „cestě“ EMISE → zdravotní účinky (a RIZIKA)

>> Dílčí příklad - zoom na část **EXPOZICE**



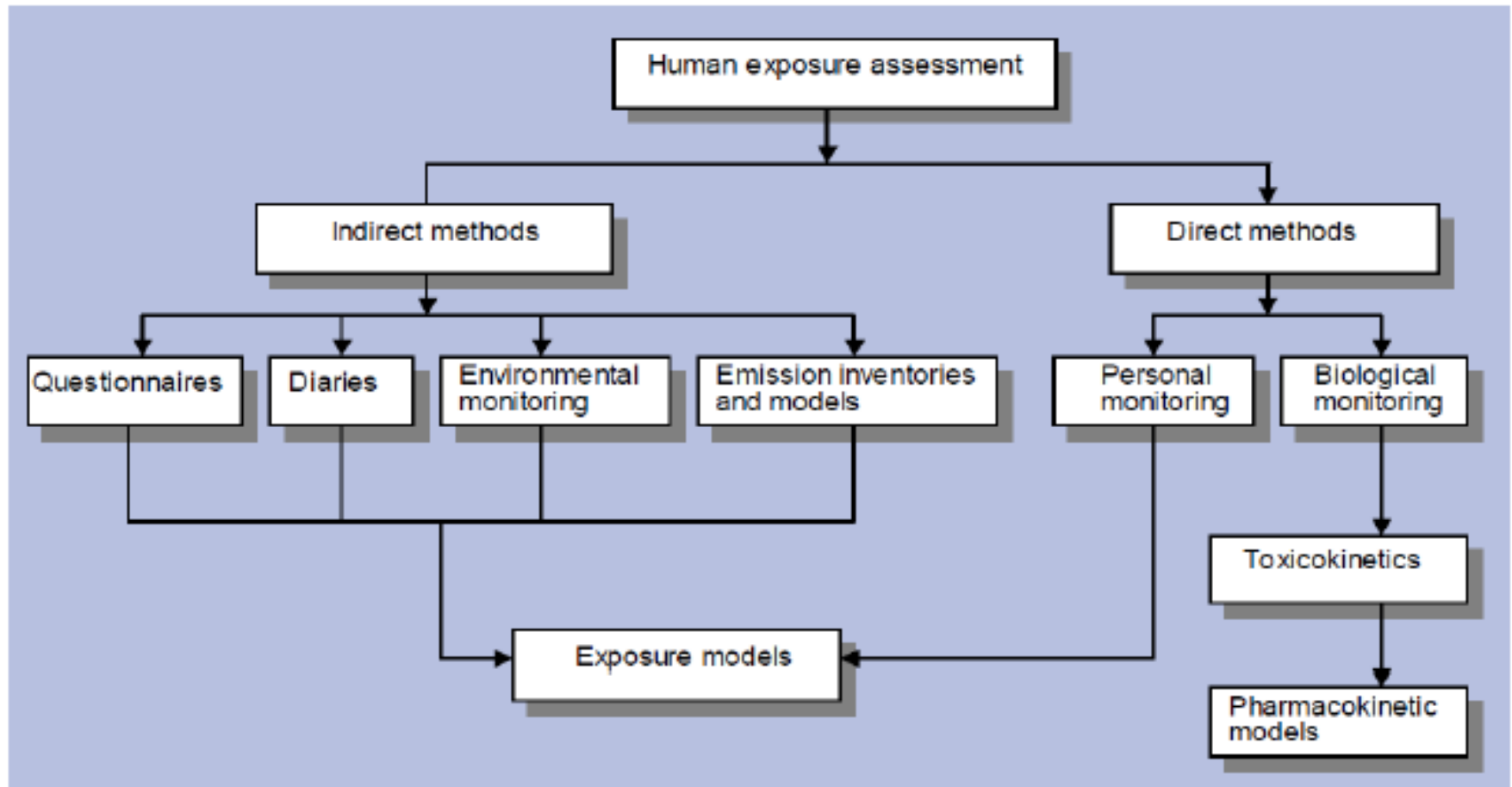
Cíl hodnocení expozice:
Biologicky účinná interní dávka

Kvantifikace expozice

- **Kvantifikace expozice je**
 - určení velikosti, četnosti a doby trvání expozice pro populace a expoziční cesty vybrané pro kvantitativní hodnocení
- Tento krok je NEJČASTĚJI (v praxi) realizován **nepřímým přístupem**
 - nejprve odhadneme **expoziční externí koncentrace**
 - pak určíme **příjem látek jednotlivými cestami**
 - Přístupy pro nepřímý odhad expoziční dávky
 - Analýza (monitoring), dotazníky, deníky, modelování emisí
- Náročnější, méně častý ale relevantnější (často ve výzkumné fázi) – **přímé hodnocení**
 - Přímé analýzy **vnitřních koncentrací (biomonitoring)**
 - Analýzy přímo **na povrchu těla (osobní monitoring)**
 - Zapojení **PBPK modelování**
- Nejlepší KOMPLEXNÍ informace → kombinace obou přístupů: nepřímé (externí expozice) a přímé (biomonitoring)

Hodnocení expozice – odhad dávky

Different approaches to human exposure assessment



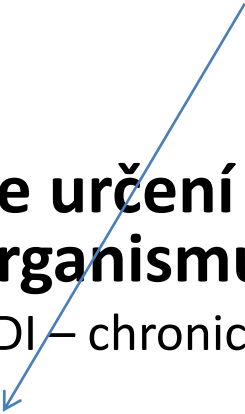
Kvantifikace expozice

nepřímé odhady

Kvantifikace expozice

$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

Externí koncentrace



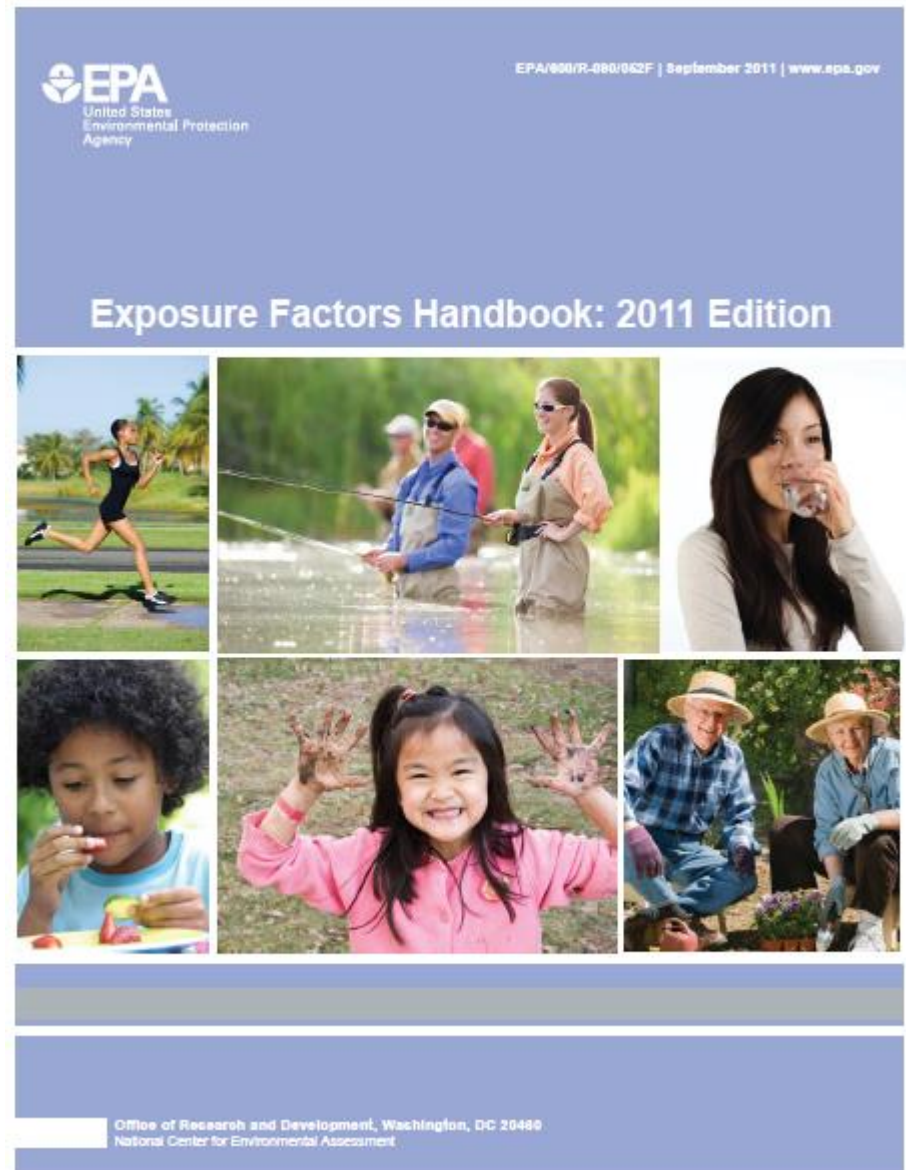
- **Kvantifikace expozice (příjem) představuje určení množství látky, které skutečně překračuje hranici organismu**
 - E (I) = přijatá dávka (příjem) [mg.kg⁻¹.den⁻¹] (nebo CDI – chronický denní příjem)
 - C = **průměrná koncentrace [mg.litr⁻¹] v dané složce prostředí** nebo [mg.kg] (Získaná např. odhadem z transportního modelu, nebo z měření imisních koncentrací)
 - CR = rychlost kontaktu s kontaminovaným médiem [kg.den; litr.den]
 - EF = frekvence expozice [den.rok⁻¹]
 - ED = doba trvání expozice [roky]
 - BW = průměrná tělesná hmotnost po dobu expozice [kg]
 - AT = přepočet na časovou jednotku - doba, po kterou je průměrná koncentrace považována za konstantní [den]

Kvantifikace expozice

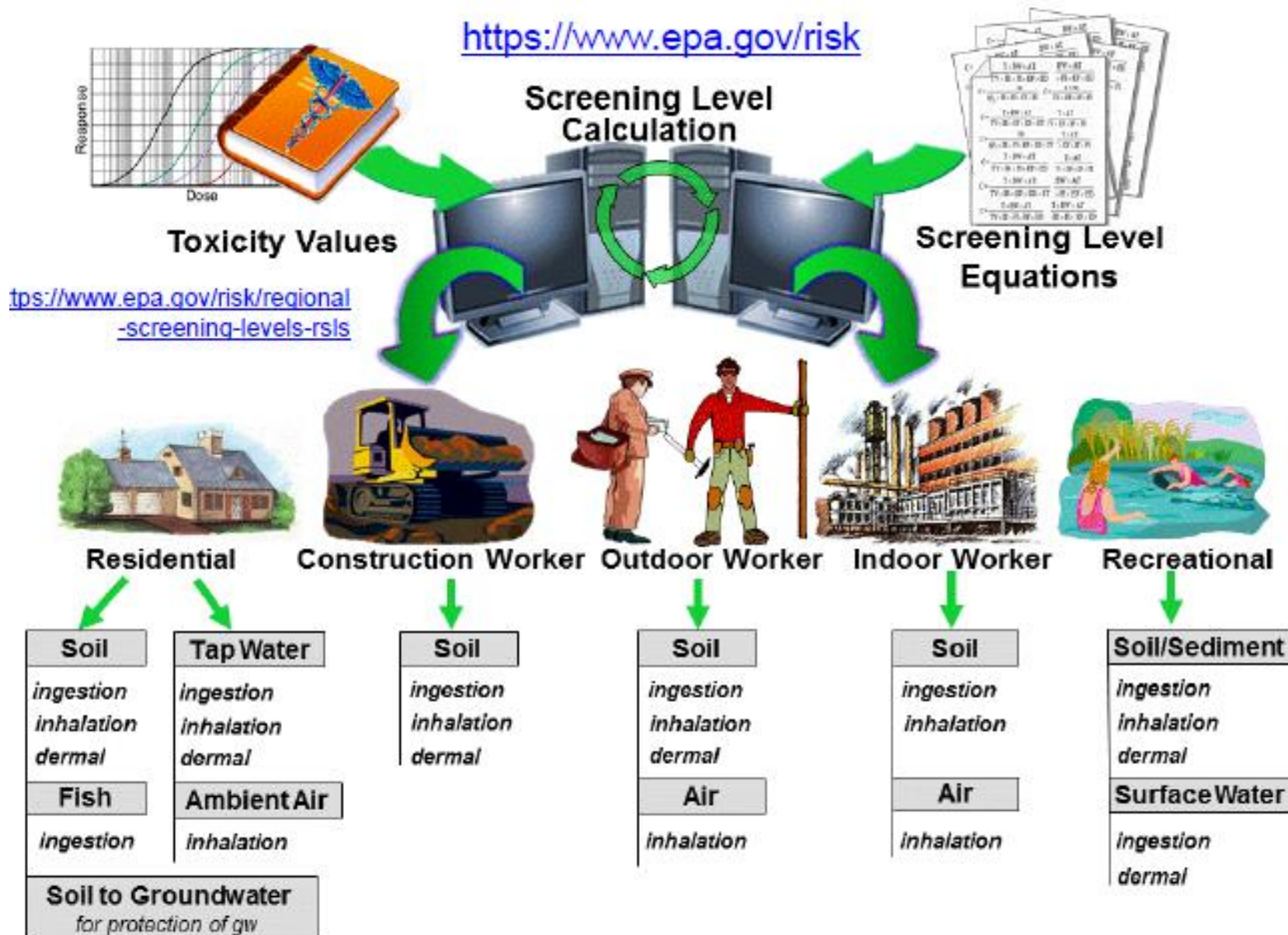
$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

- **V rovnici se vyskytují dva základní typy proměnných**
 - Chemická koncentrace C a rychlost kontaktu CR jsou získány odhadem z transportního modelu, nebo z měření imisních koncentrací
 - Ostatní parametry – tzv. **expoziční faktory**
 - Konvenční tabelované hodnoty
 - např. [US EPA - Handbook of Exposure Factors](#)
 - nebo z místního šetření (dotazníky, deníky)

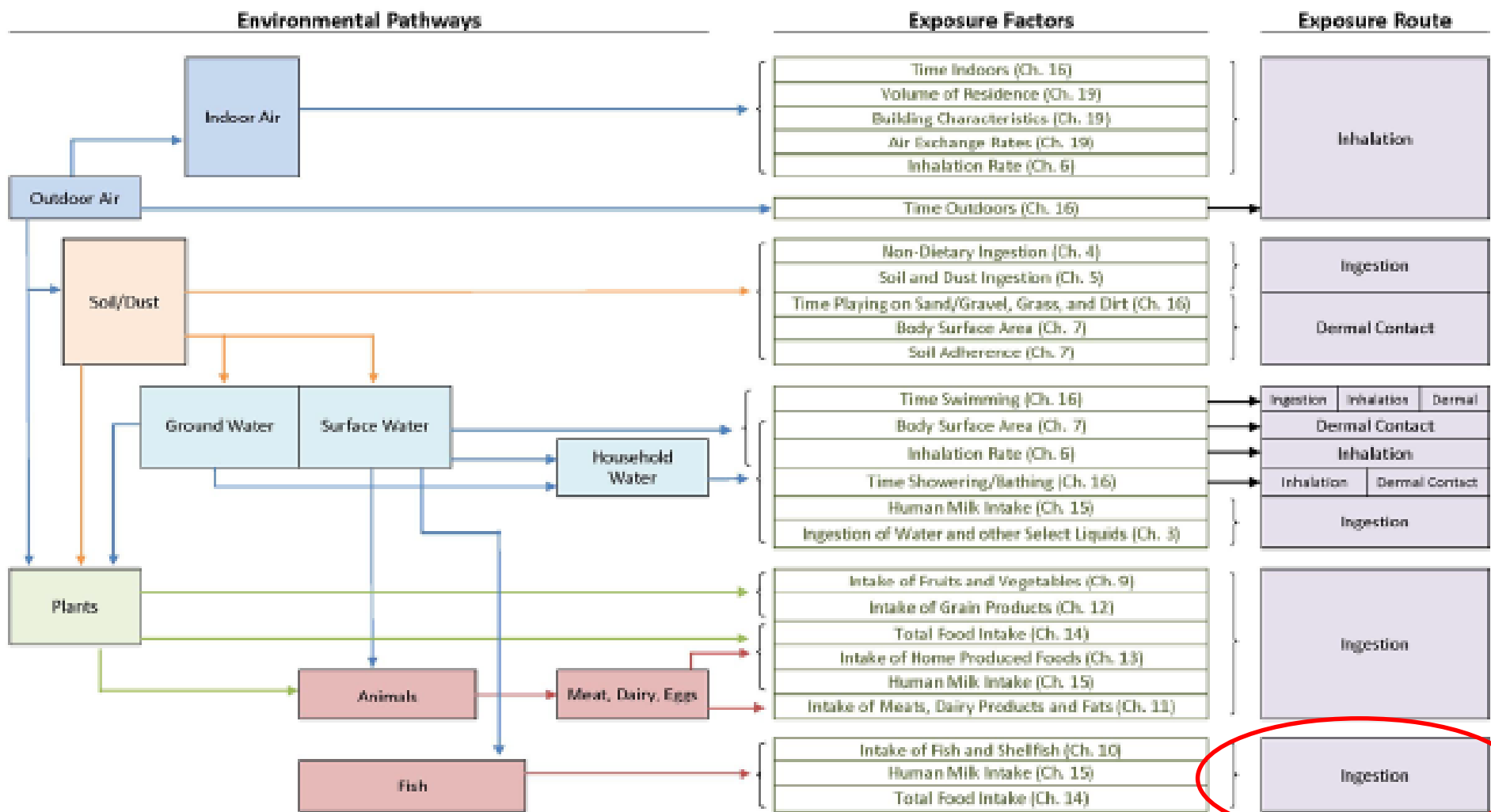
Tabelované expoziční faktory



Typy a kategorie expozičních cest podle US EPA



Expoziční cesty – faktory – vstupy (US EPA)



Příklad →

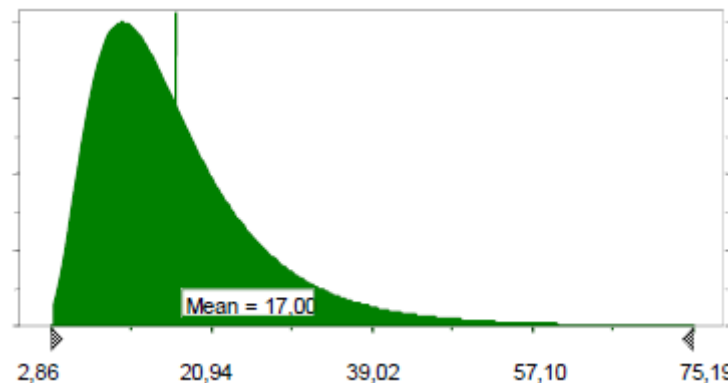
EXPOSURE ROUTE		EXPOSURE FACTOR		POPULATION	CHAPTER	RECOMMENDATIONS TABLE/RATINGS TABLE
Ingestion	Drinking Water Intake		Adults	3	3-1 / 3-2	
	Mouthing		Children			3-3 / 3-4
	Soil/Dust Intake		Pregnant Women			
	Fruit and Vegetable Intake					
	Fish and Shellfish Intake					
	Meat and Dairy Intake					
	Grain Intake					
	Home Produced Food Intake					
	Total Food Intake					
	Human Milk Intake					
	Time Swimming					
	Inhalation					
	Dermal					
(All Routes)	Human Characteristics					
(All Routes)	Activity Factors					
(All Routes)	Consumer Product Use					
(All Routes)	Building Characteristics					

Odhad příjmu (expozice)

- **Expoziční koncentrace (C)**

- Pro **dlouhodobé expozice** se používá obvykle horní hranice 95% konfidenčního intervalu pro průměrnou koncentraci za expoziční období.
 - Průměr neodráží maximální koncentraci, která může nastat, ale doporučuje se jako pravděpodobná koncentrace při kontaktu.
 - Uvažovat dlouhodobé působení maximálních koncentrací většinou není vhodné.
- Jestliže je variabilita měřených nebo modelovaných dat velká, může být horní hranice konfidenčního intervalu vysoká
- **Pro hodnocení krátkodobých expozic** se většinou používají maximální hodnoty.

$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$



Odhad příjmu (expozice)

- **Rozsah kontaktu (CR, contact rate)**

- určuje množství média, které se dostane do kontaktu s exponovaným jedincem za jednotku času nebo během jednorázové události.
- Pokud jsou k dispozici statistická data, použijeme 95tý percentil (příp. 90tý). Jinak by měl být vypracován profesionální odhad této hodnoty.
- *Někdy je třeba pro určení rozsahu kontaktu znát několik dalších ukazatelů a zvolit jejich vhodnou kombinaci. Např. pro dermální kontakt s látkou ve vodě potřebujeme znát zasaženou plochu kůže, propustnost kůže pro látku a dobu trvání expozice*

$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

Odhad příjmu (expozice)

- **Četnost expozice (EF) udává jak často dochází k expozici během roku.**
 - Bude záviset na tom, zda jde o jedince, kteří v oblasti bydlí (obvykle $EF=365 \text{ dní.rok}^{-1}$) nebo dojíždějí za prací, příp. na rekreaci (zde volíme četnost expozice podle charakteristik dané expoziční cesty)
 - Zohlednit případně
 - počty dní dovolené (v daném podniku specifické hodnoty...)
 - počty víkendů a svátků
 - dotazníková šetření..

$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

Odhad příjmu (expozice)

- **Trvání expozice (ED) je odhadem celkové doby expozice.**
 - Často se používá celoživotní expozice, jejíž délka je stanovena konvencí na 70 let
 - Někdy se používá maximální doba strávená v jednom bydlišti.
 - Podle US EPA je to 30 let (90tý percentil), příp. 9 let (medián).
 - Četnost a trvání expozice musí být vyjádřené v jednotkách, které odpovídají jednotkám rozsahu kontaktu.
- Velmi cenná detailní databáze ČSÚ – pro podmínky v ČR.
 - <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/>

$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

Zdroj informací

Český statistický úřad

<https://www.czso.cz/>



[Kontakty](#)

[Odkazy](#)

[Časté dotazy](#)

[Nápověda](#)



[Statistiky](#)

[Vydáváme](#)

[Databáze, registry](#)

[Klasifikace, číselníky](#)

[Výkazy, sběr dat](#)

[O ČSÚ](#)



Aktuality



03.03. [Zemědělství má dobré ekonomické výsledky](#)

03.03. [Newsletter - 09/2017](#)

03.03. [Tvorba a užití HDP - 4. čtvrtletí 2016](#)

03.03. [Aktualizace metodiky pro zachycení zahraničního obchodu se ...](#)

02.03. [Míry zaměstnanosti, nezaměstnanosti a ekonomické aktivity -...](#)

Nejnovější údaje

[Obyvatelstvo](#)

10 572 427 ↑

Vyberte si kraj



Odhad příjmu (expozice)

- **Tělesná hmotnost (BW)**

- Jde o **průměrnou tělesnou hmotnost během expozičního období**.
- Pokud k expozici dochází pouze v dětství, používá se průměrná hmotnost dítěte během období expozice.
- U některých cest (např. požití půdy) probíhá expozice celý život, ale většina se uskuteční v dětství.
- Expozice by se měla počítat odděleně pro jednotlivé věkové skupiny **se stejným poměrem velikosti kontaktu k tělesné hmotnosti**, tělesná hmotnost při tomto výpočtu je průměrná hmotnost dané věkové skupiny.
- Celoživotní expozice je vážený průměr odhadů expozic pro všechny věkové skupiny.
- Pro cesty, kde je poměr velikosti kontaktu k tělesné hmotnosti přibližně stejný po celý následující život (např. příjem pitné vody), se používá hmotnost 70 kg (průměr pro dospělého člověka).

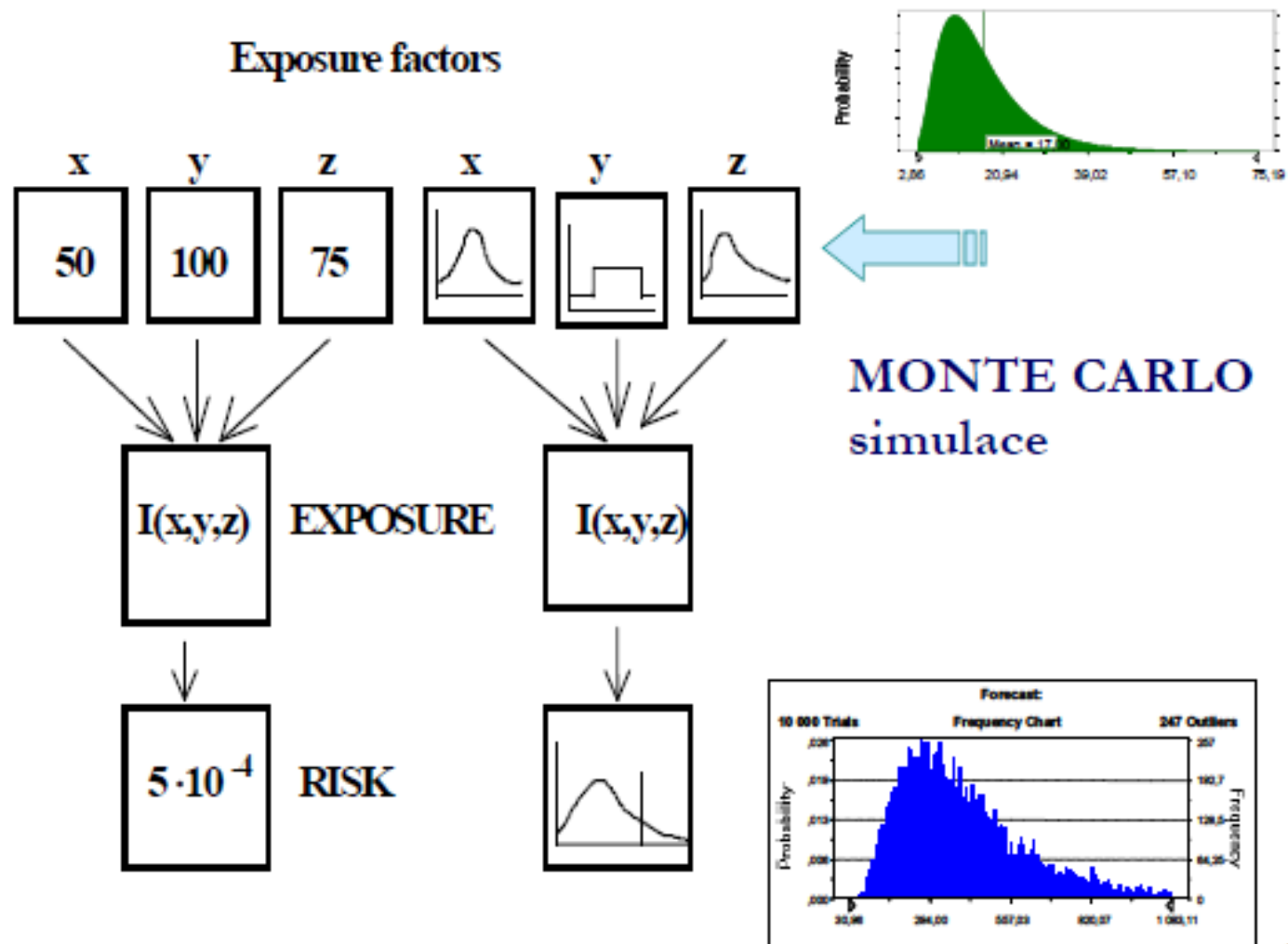
$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

Odhad příjmu (expozice)

- **Přepočet na časovou jednotku (AT)**
 - Volba této hodnoty závisí na typu toxického efektu.
 - Pro **akutní toxikanty** počítáme průměr přes nejkratší expoziční období, které by mohlo vyvolat efekt, obvykle expoziční událost nebo den (či adekvátní retrospektivnímu odhadu).
 - Při hodnocení **dlouhodobé expozice nekarcinogenním toxikantům** se používá průměr přes dobu expozice (tj. subchronickou nebo chronickou), tj. $ED \times 365$ dní/rok.
 - **Pro karcinogeny** se příjem počítá tak, že se dá do poměru celková kumulativní dávka k době života (chronický denní příjem zvaný také celoživotní průměrný denní příjem) tj. AT je 70 let $\times 365$ dní/rok.
 - Přístup pro karcinogeny je založen na předpokladu, že vysoká dávka přijatá během krátkého období je ekvivalentní nízké dávce dodávané během celého života

$$E = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

Zohlednění nejistot a přirozené variability → využití statistických simulací



Příjem z jednotlivých expozičních cest

Viz také:

<https://is.muni.cz/auth/el/1431/jaro2016/C8580/um/47421140/39500577/v4/hodnoceni.html>

- Ingesce vody při pití
- Ingesce vody při plavání či sprchování/koupání
- Dermální kontakt s vodou
- Náhodná ingesce zemin nebo prachu
- Dermální kontakt se zemínou
- Inhalace kontaminovaného vzduchu
- Inhalace par při kontaktu s kontaminovanou vodou
- Ingesce kontaminovaných potravin

Ingesce vody při pití

$$CDI = CW \times IR \times EF \times ED / (BW \times AT)$$

CDI – chronický denní příjem (mg.kg⁻¹.den⁻¹)

CW – koncentrace kontaminantu ve vodě (mg.l⁻¹)

IR – množství požití vody (l.den⁻¹)

EF – frekvence expozice (den.rok⁻¹)

ED – trvání expozice (rok)

BW – váha těla (kg)

AT – doba průměrování (den)

pro nekarcinogenní: ED (rok) x 365 dní.rok⁻¹

pro karcinogenní: 70 let x 365 dní.rok⁻¹

Dermální kontakt s vodou

$$\text{ADD} / \text{LADD} = \text{CW} \times \text{SA} \times \text{Kp} \times \text{ET} \times \text{EF} \times \text{ED} \times \text{CF} / (\text{BW} \times \text{AT})$$

ADD/LADD – průměrná denní / celoživotní denní absorbovaná dávka (mg.kg⁻¹.den⁻¹)

CW – koncentrace kontaminantu ve vodě (mg.l⁻¹)

SA – povrch kůže (cm²)

Kp – koeficient permeability průniku kůží (cm.hod⁻¹)

ET – doba expozice (hod.den⁻¹)

EF – frekvence expozice (den.rok⁻¹)

ED – trvání expozice (rok)

CF – konverzní faktor (0,001 l.cm⁻³)

BW – váha těla (kg)

AT – doba průměrování (den):

pro nekarcinogenní: ED (rok) x 365 dní.rok⁻¹

pro karcinogenní: 70 let x 365 dní.rok⁻¹

Výše uvedená zjednodušená rovnice je platná pro většinu anorganických látek a vysoce ionizované látky organické. Pro zbývající kontaminanty se doporučuje uvažovat při výpočtech mj. i zpoždění průniku kontaminantu dané různou prostupností zrohovatělé části a živých buněk pokožky, molekulovou váhou i dobou působení kontaminantu. Při výpočtech jsou pak používány další rovnice

Dermální kontakt s vodou → variabilita

Tabulka: Celkový povrch těla, 50tý percentil [cm²]

Dospělí	Muži	Ženy	Průměr
Celkem	19 400	16 900	18 150
Obličej	433	370	402
Předloktí	1 310	1 035	1 173
Ruce	990	817	904
Nohy (od kolen)	2 560	2 180	2 370
Chodidla	1 310	1 140	1 225
Děti	do 6 let	6 - 18 let	Průměr
Celkem	6 560	13 120	9 840
Obličej	326	425	376
Předloktí	393	787	590
Ruce	358	700	529
Nohy (od kolen)	650	1 610	1 130
Chodidla	451	949	700

Ingesce kontaminovaných potravin

$$CDI = C \times IR \times FI \times EF \times ED / (BW \times AT)$$

CDI – chronický denní příjem (mg.kg⁻¹.den⁻¹)

C – koncentrace kontaminantu v potravinách (mg.kg⁻¹)

IR – množství požitých potravin (kg.jídlo⁻¹)

FI – množství konzumovaných potravin z kontaminovaných zdrojů
(0 – 1, bezrozměrný)

EF – frekvence expozice (jídlo.rok⁻¹)

ED – trvání expozice (rok)

BW – váha těla (kg)

AT – doba průměrování (den)

pro nekarcinogenní: ED (rok) x 365 dní.rok⁻¹

pro karcinogenní: 70 let x 365 dní.rok⁻¹

Ingesce kontaminovaných potravin

Monitoring dietární expozice člověka v ČR

<http://czvp.szu.cz/monitor/tds13c/tds13c.htm>

Aktuální data z 2013

**Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva
ve vztahu k životnímu prostředí**



Subsystém 4

Zdravotní důsledky zátěže lidského organismu cizorodými látkami z potravinových řetězců v roce 2013:

dietární expozice chemickým látkám z potravin ("Total Diet Study" - 2012/2013)

a

výskyt GMO na trhu potravin v ČR

Odborná zpráva za rok 2013



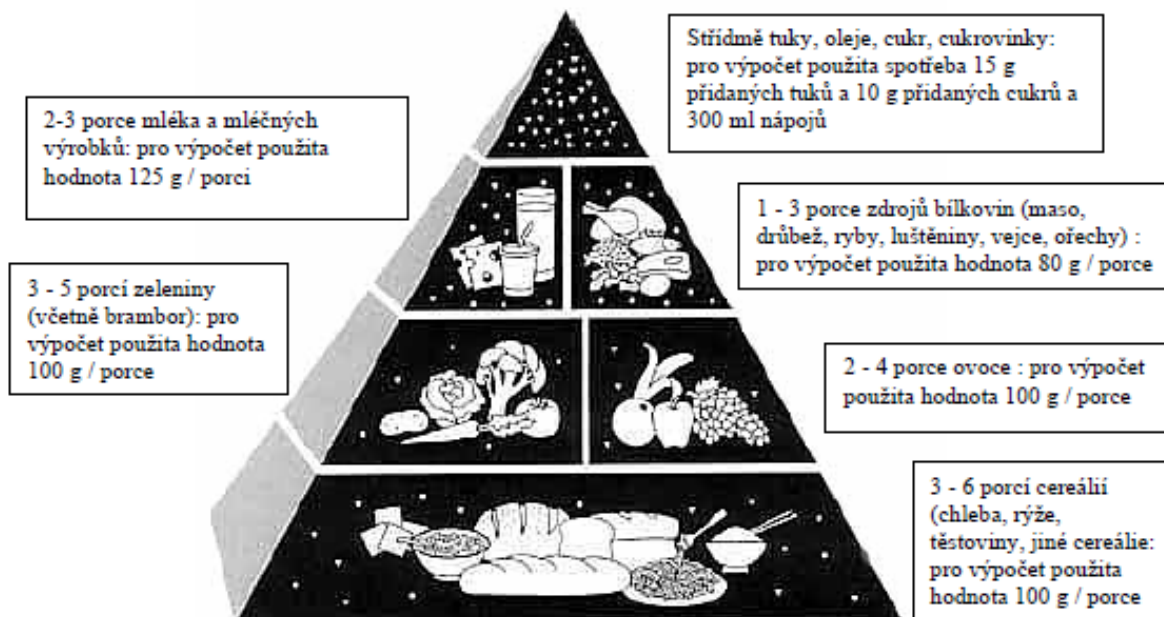
© **Státní zdravotní ústav Praha, 2014**

Materiál je zpracován na základě usnesení vlády ČR č. 369/1991, 408/1992, 810/1998, 1046/2002, 61/2010 a [25/2014](#).

Monitoring dietární expozice člověka

<http://czvp.szu.cz/monitor/tds13c/tds13c.htm>

Příloha č. 2 : Model doporučených dávek potravin pro ČR použitý k porovnání odhadů expozičních dávek chemickým látkám pro vybrané skupiny populace (model standardizované spotřeby potravin).



Doporučené dávky potravin (počet porcí / osobu / den) pro vybrané skupiny populace : ^a

Skupina	věk	hmotnost kg	obiloviny	zelenina	ovoce	mléko	zdroje bílkovin	energie kJ ^b
Děti	4-6 roků	15	3	3	2	3	2	7047
Dospělí muži	18+ roků	70	6	5	4	3	3	11996
Dospělé ženy	18+ roků	58	4	4	3	3	1	7988
Těhotné/kojící	18+ roků	58	5	4	3	3	2	9787
Starší osoby	60+ roků	64	3	3	2	2	1	5987

Monitoring dietární expozice člověka

<http://czvp.szu.cz/monitor/tds13c/tds13c.htm>

Hodnocení expozičních dávek a charakterizace zdravotního rizika:

SAFEMON 1

h.1 Látky organické povahy

Aldrin
DDT, DDE, DDD
Dieldrin
Endosulfan
Endrin
HCB
Heptachlor epoxid
HCH
Chlordan
Lindan
Methoxychlor
Mirex
Polychlorované bifenyly (NDL-PCB)

SAFEMON 2

h.2 Látky anorganické povahy

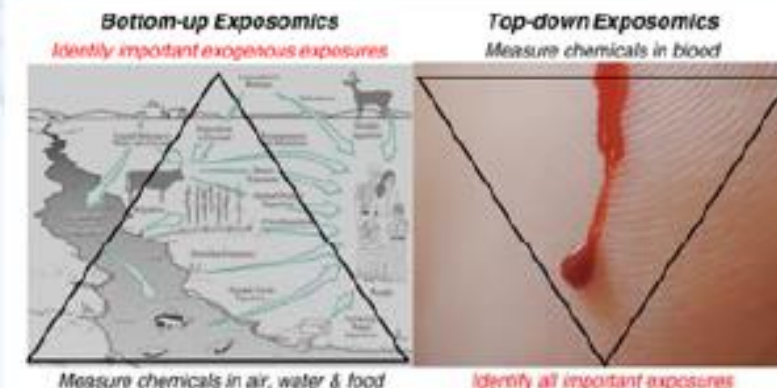
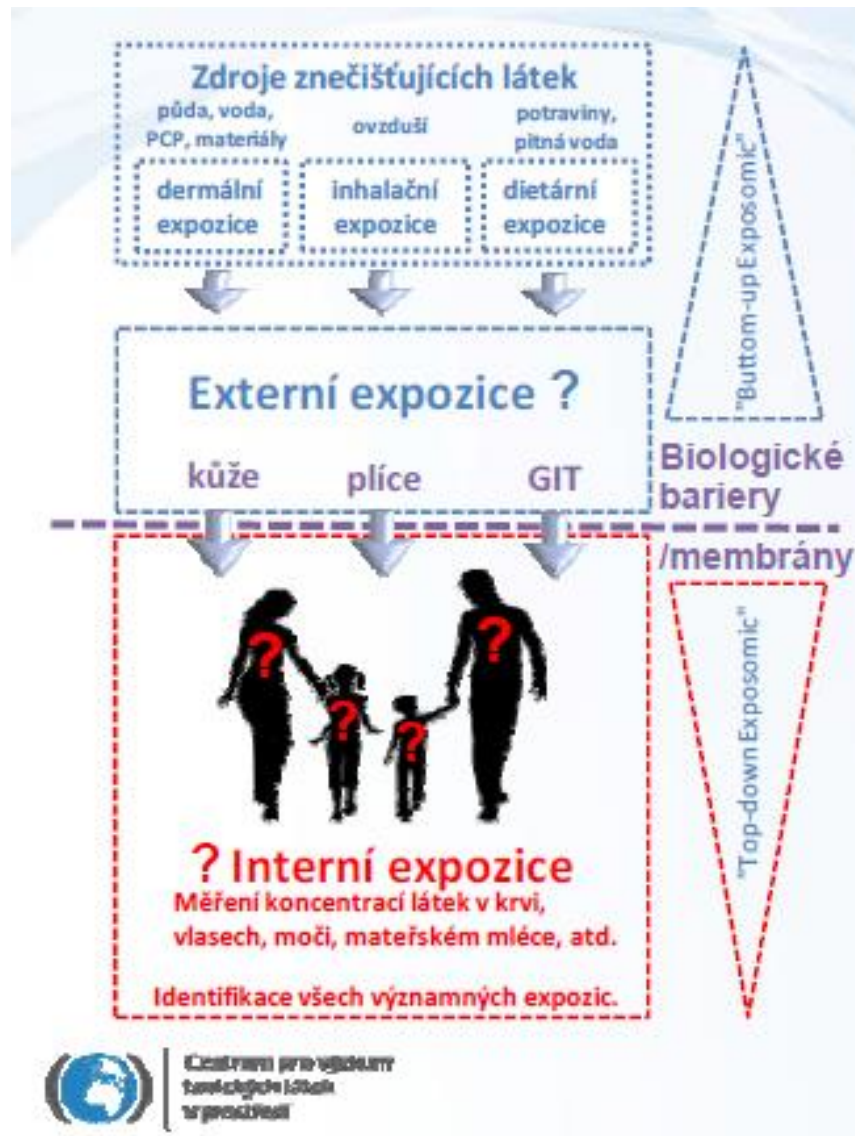
Hliník
Arsen
Kadmium
Chróm
Měď
Železo
Rtuť
Jód
Mangan
Molybden
Nikl
Dusitany
Dusičnany
Olovo
Selen
Cín
Zinek

Kvantifikace expozice

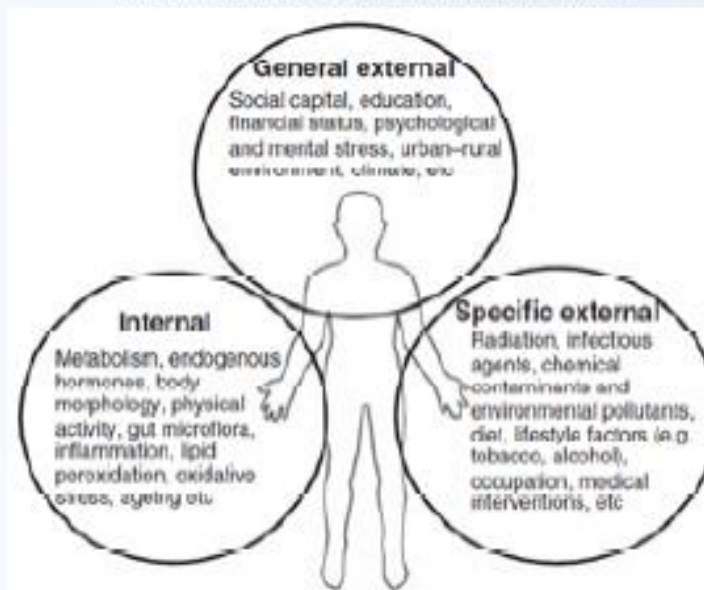
přímé a zpřesňující odhady

- biomonitoring

Význam a propojení „externí“ a „interní expozice“



Rappaport SM. / Expo Sci Environ Epidemiol 21:5-9 (2011).



BIOMONITORING

- **Komplexní problém** z řady pohledů
- Neexistují jednoznačné a konsenzuální doporučení (ani v rámci ČR, ani v rámci Evropy či světa)
 - Například - od 1.1.2017 startuje 5-letý celoevropský projekt HBM4EU (European Human Biomonitoring Initiative - <http://hbm4eu.eu/>)C
 - Cíle: sjednotit a využít existující (nekompatibilní) data v Evropských státech, vytvořit doporučení pro budoucí harmonizované přístupy
 - 170 (!) partnerů ze (všech) zemí Evropy – složitá vyjednávání (dílní zájmy atd.)



EUROPEAN HUMAN BIOMONITORING INITIATIVE

Coming Soon



BIOMONITORING ... příklady otevřených otázek

- **Typ:** Case (expozice) - Control ... nebo dlouhodobé kohorty ?
- **Priority v populaci:**
 - ... např. birth cohorts vs aging?
 - ... zaměření na vybrané choroby (např. reprodukční?, neuro – ADHD?)
- **Analýzy:**
 - ... „tradiční látky“ (pro které existují informace a můžeme hodnotit rizika) NEBO „nové emergentní“ (identifikace nebezpečnosti)
 - jen analýzy „interní expozice“ (krev, moč..) nebo i „externí“ (prostředí, výrobky ...)
- **Vypovídací hodnota:** ... velikost (N) / statistika?
- **Evropské nebo národní?:** ... regionální rozdíly (středomoří vs skandinávie)
- **Etické otázky a otázky soukromí** ... každý účastník musí dát souhlas ... je možné sdílet vzorky?
- ... příklad → [Biomonitoring v ČR](#)

„Human Biomonitoring in Czech Republic“ 1994- do současnosti



National Institute
of Public Health
in Czech Republic



Research centre
for toxic compounds
in the environment



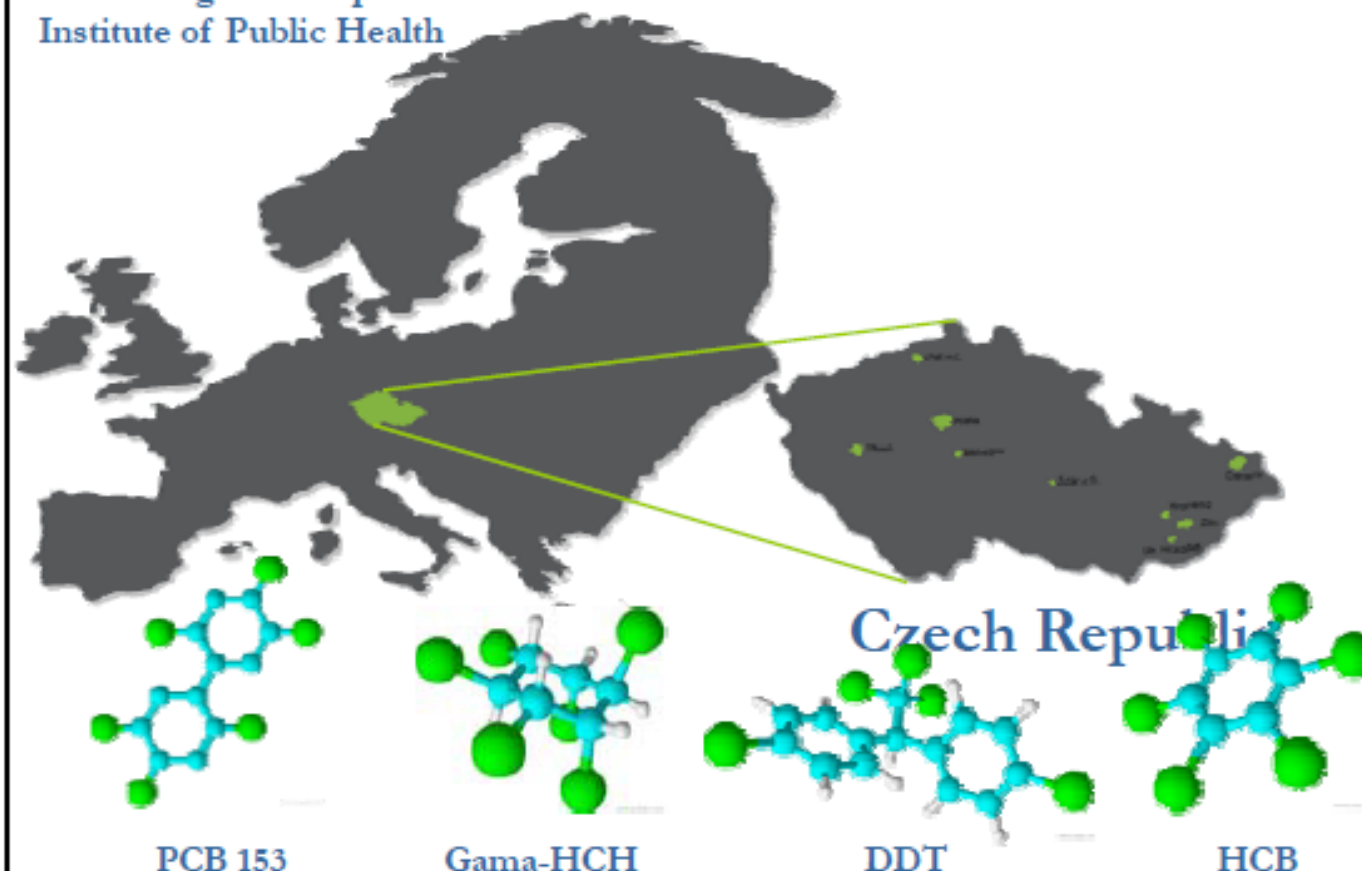
POPs content in breast milk (Czech Republic)

Questionnaire – before sampling

- Age of mothers
- Weight, height (**BMI**)
- Years spent (lived) in the current locality (9 localities = cities)
- Profession (careers)
- Working risk
- Smoking
- Medication
- Fish consumption
- Sampling time (lactation time)

„Human Biomonitoring in Czech Republic“ 1994- do současnosti

Monitoring sites map NIPH - National
Institute of Public Health



selected chlorinated pesticides

Breast Milk POPs

PCB28

PCB52

PCB101

PCB118

PCB138

PCB153

PCB180

HCB

alfaHCH

betaHCH

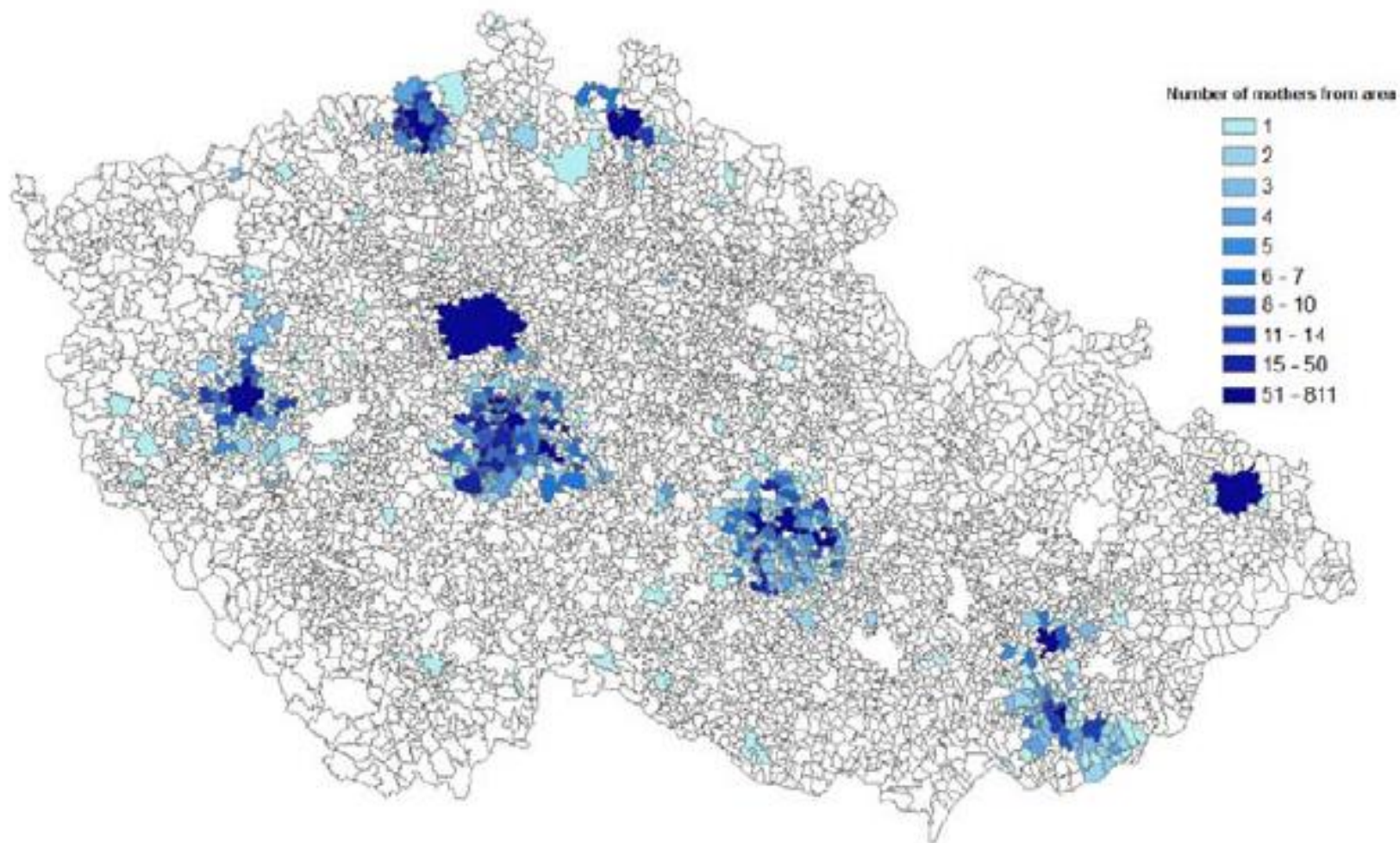
gamaHCH

DDT

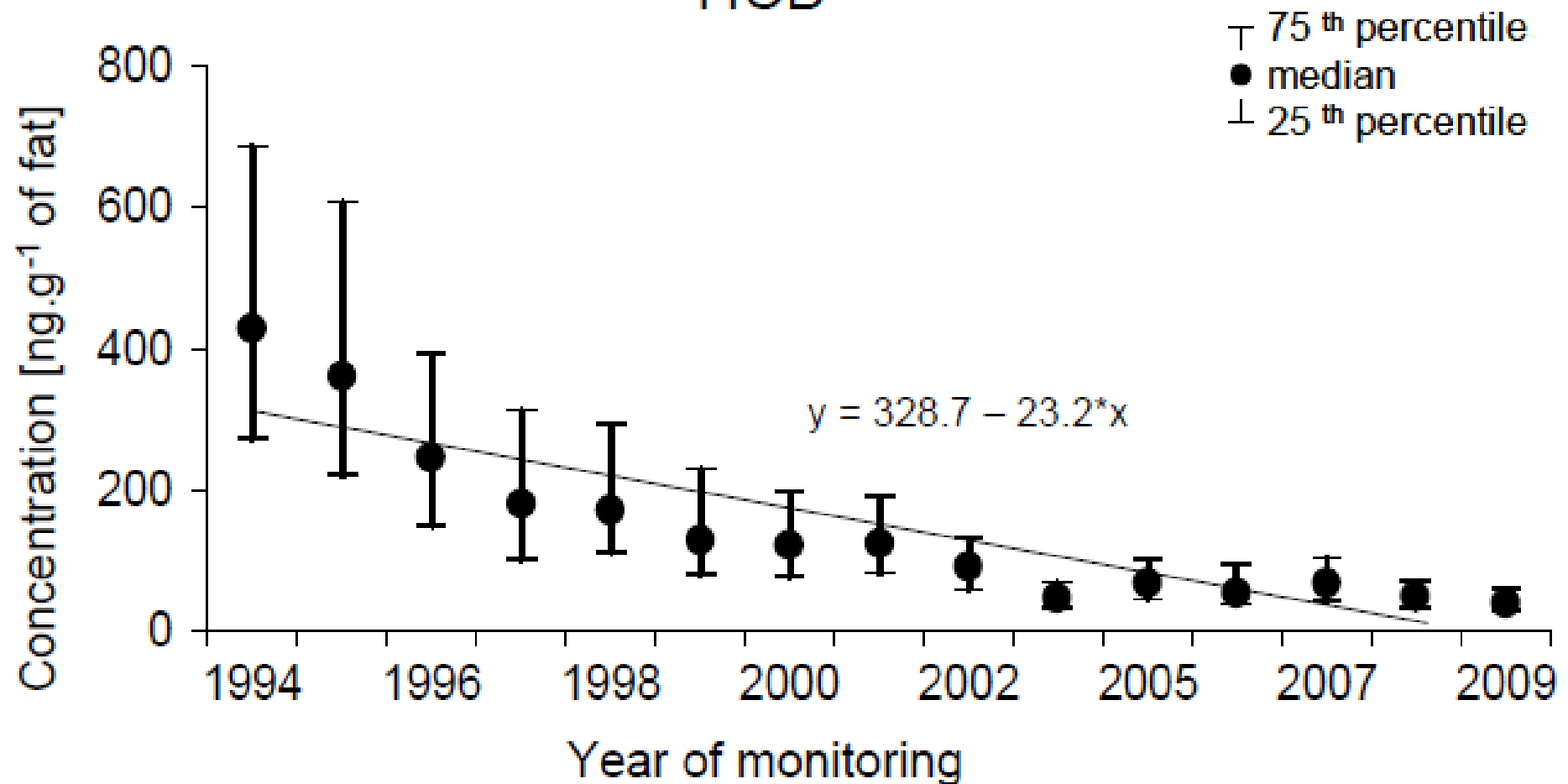
DDE

DDD

16



HCB



publikace
2012

Mikeš, O., Čupr, P., Kohút, L., Krsková, A., Černá, M.
Fifteen years of monitoring of POPs in the breast milk, Czech
Republic, 1994-2009: trends and factors.
Environmental Science and Pollution Research.

Kvantifikace expozice

přímé a zpřesňující odhady

- PBPK

PBPK – Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling

PBPK modely jsou matematické modely vyvinuté na základě experimentálních dat, které kvantitativně popisují osud látek v živém organismu.

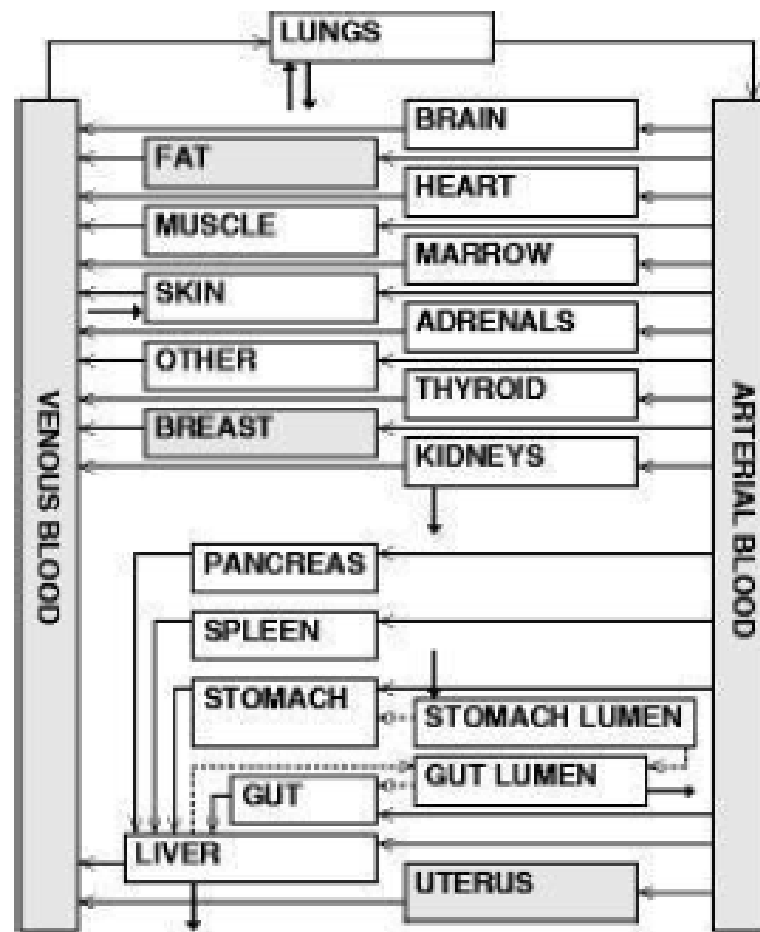
To zahrnuje

- absorpci,
- distribuci (transport přes biol. bariéry.),
- metabolismus a
- exkreci látek.

PBPK modelování se primárně používá ve farmaceutickém výzkumu, v oblasti hodnocení rizik a vývoje léčiv (nečistot)

Jsou to obvykle kompartmentové modely, odpovídající jednotlivým orgánům a tkáním (jejich komunikace, propojení, kinetika – krev, plicní ventilace..).

Popis těla je zjednodušen

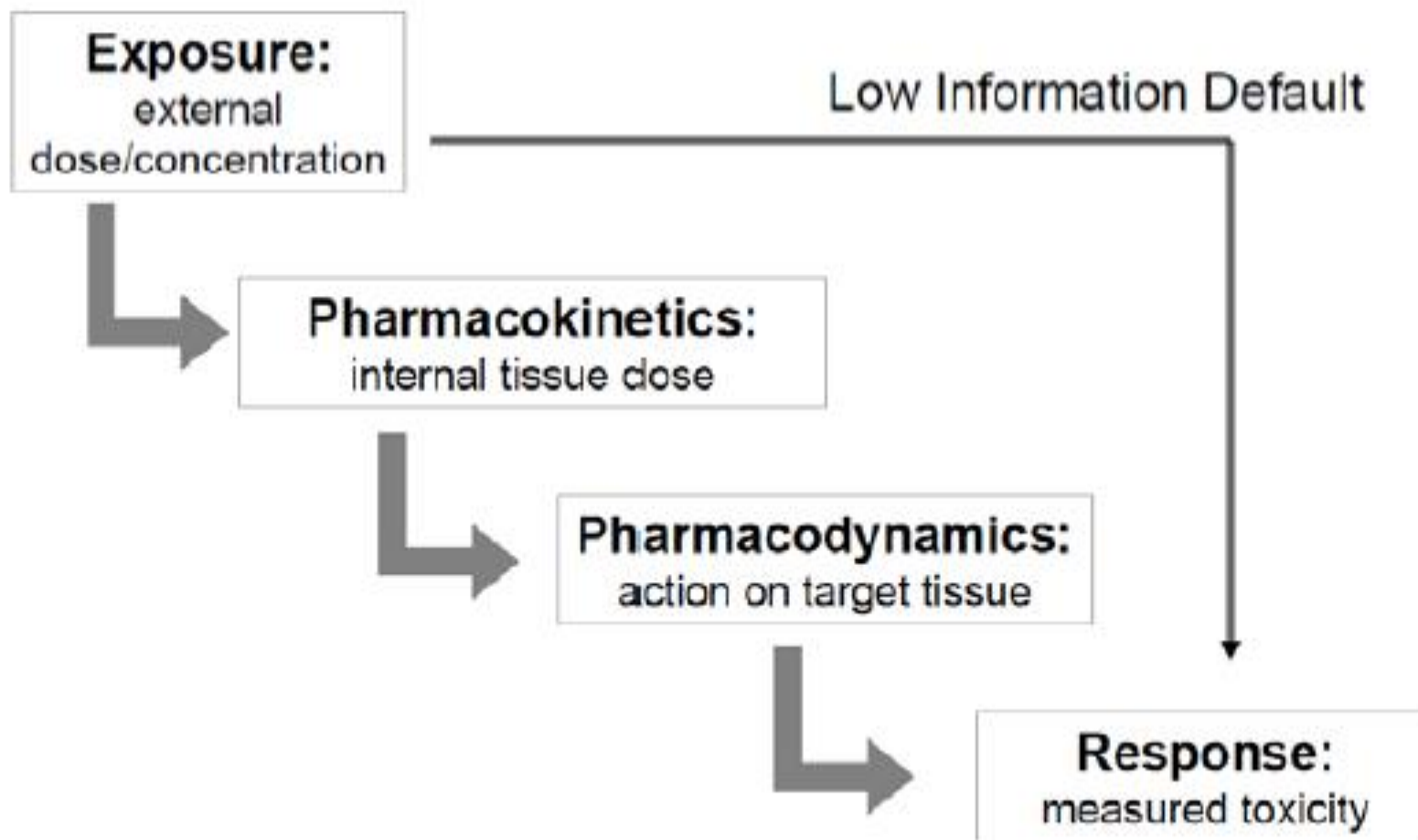


<http://www.2-fun.org/pbpbk.php>

Model for man And Model for woman

PBPK – Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling

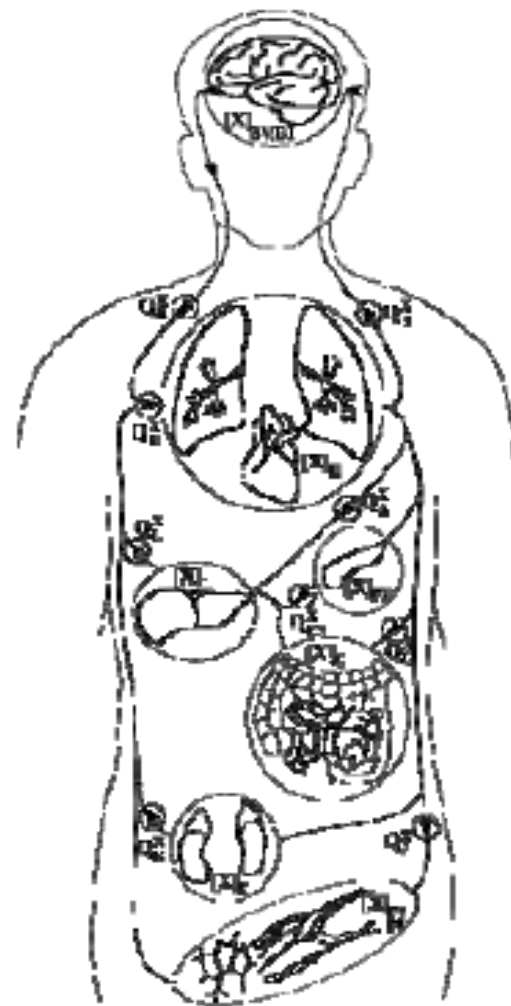
Pochopení a kvantitativní popis EXPOZICE a dále propojení s ÚČINKY



PBPK – Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling

Využití

- Tvorba modelů pro získání biochemických, fyziologických a farmakokinetických informací jak dlouho trvá metabolismus účinné látky (či polutantu)
 - doba účinku, exkrece
 - v jaké formě
 - zpětné zlepšení vlastností přidávanými kofaktory,...
- Využití pro hodnocení rizik!! = výpočet CDI (hodnocení farmaceutických „nečistot“)



PBPK – Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling

Pro vytváření PBPK modelů je důležité kvantitativně popsat ADME, což znamená (QSAR - Quantitative structure–activity relationship):

- | | |
|------------------|----------------------------------|
| -A→ absorpce | (vstup chemické látky do těla) |
| -D→ distribuce | (šíření do ostatních orgánů) |
| -M→ metabolismus | (popisuje biotransformaci látky) |
| -E→ exkrece | (vyloučení z organismu) |

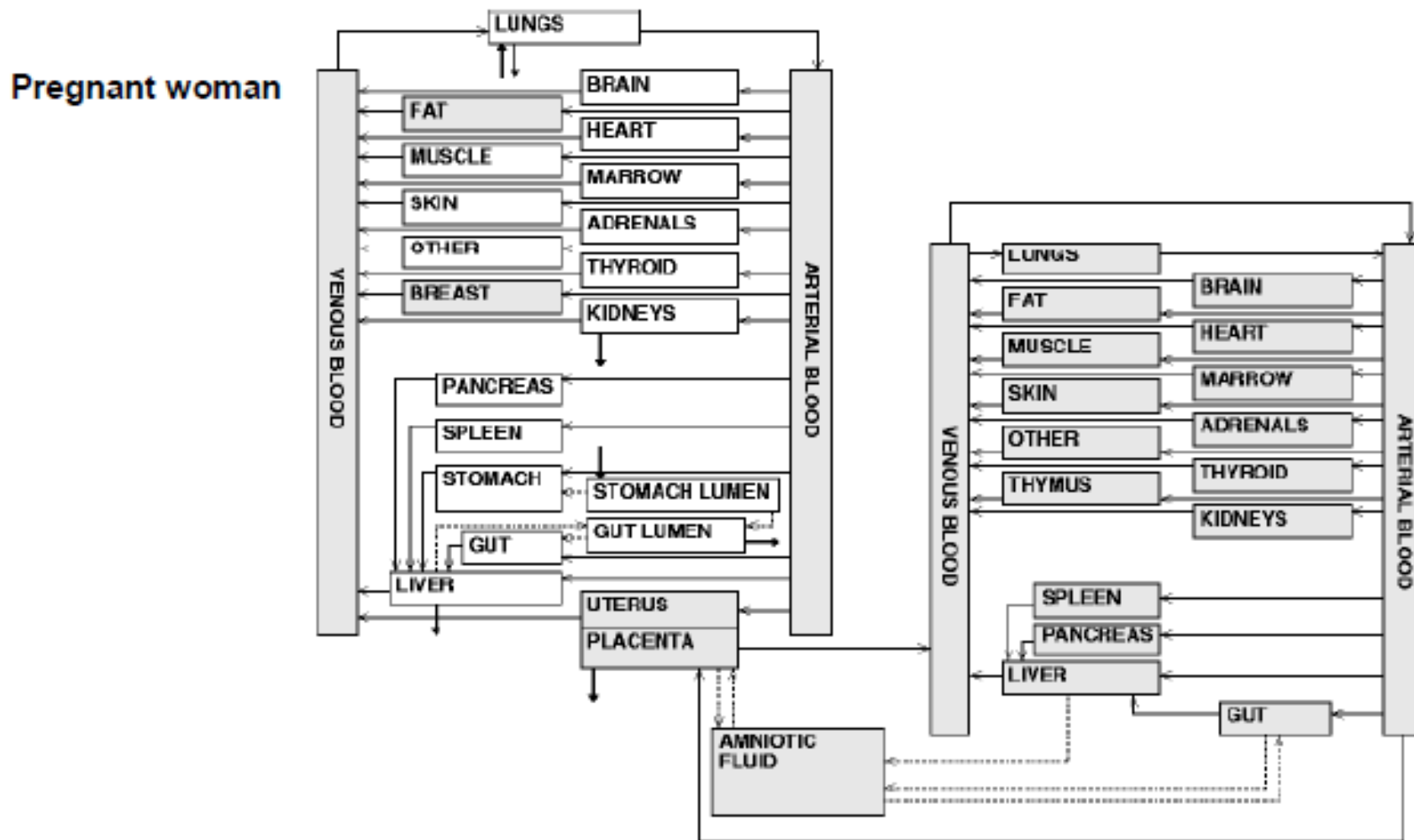
Krishnan et Peyret, 2009

E:

- močí (je modelována jako funkce rychlosti filtrace, reabsorpce a sekrece)
- žlučí a stolicí (závisí na rychlosti průtoku žluči, reabsorpci a mol. hmotnosti látek)
- vydechovaným vzduchem
- potem (kůže)

PBPK modely jsou navrženy k předvídání biologických procesů, které ovlivňuje farmakokinetika chemických látek v *in vivo* nebo *in vitro*

PBPK komplexní model: těhotná žena



Příklad: mechanistické výpočetní modely

Li et al. *BMC Systems Biology* 2011, 5:63
<http://www.biomedcentral.com/1752-0509/5/63>

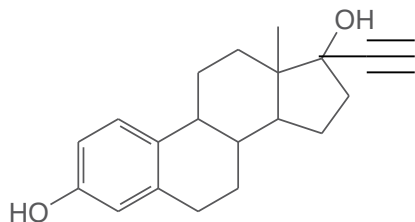


RESEARCH ARTICLE

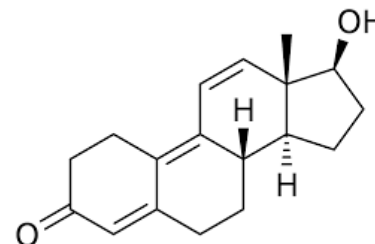
Open Access

A computational model of the hypothalamic - pituitary - gonadal axis in female fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to 17α -ethynylestradiol and 17β -trenbolone

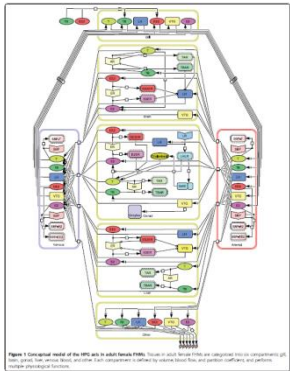
Zhenhong Li¹, Kevin J Kroll², Kathleen M Jensen³, Daniel L Villeneuve³, Gerald T Ankley³, Jayne V Brian⁴, María S Sepúlveda⁵, Edward F Orlando⁶, James M Lazorchak⁷, Mitchell Kostich⁷, Brandon Armstrong⁸, Nancy D Denslow² and Karen H Watanabe^{1*}



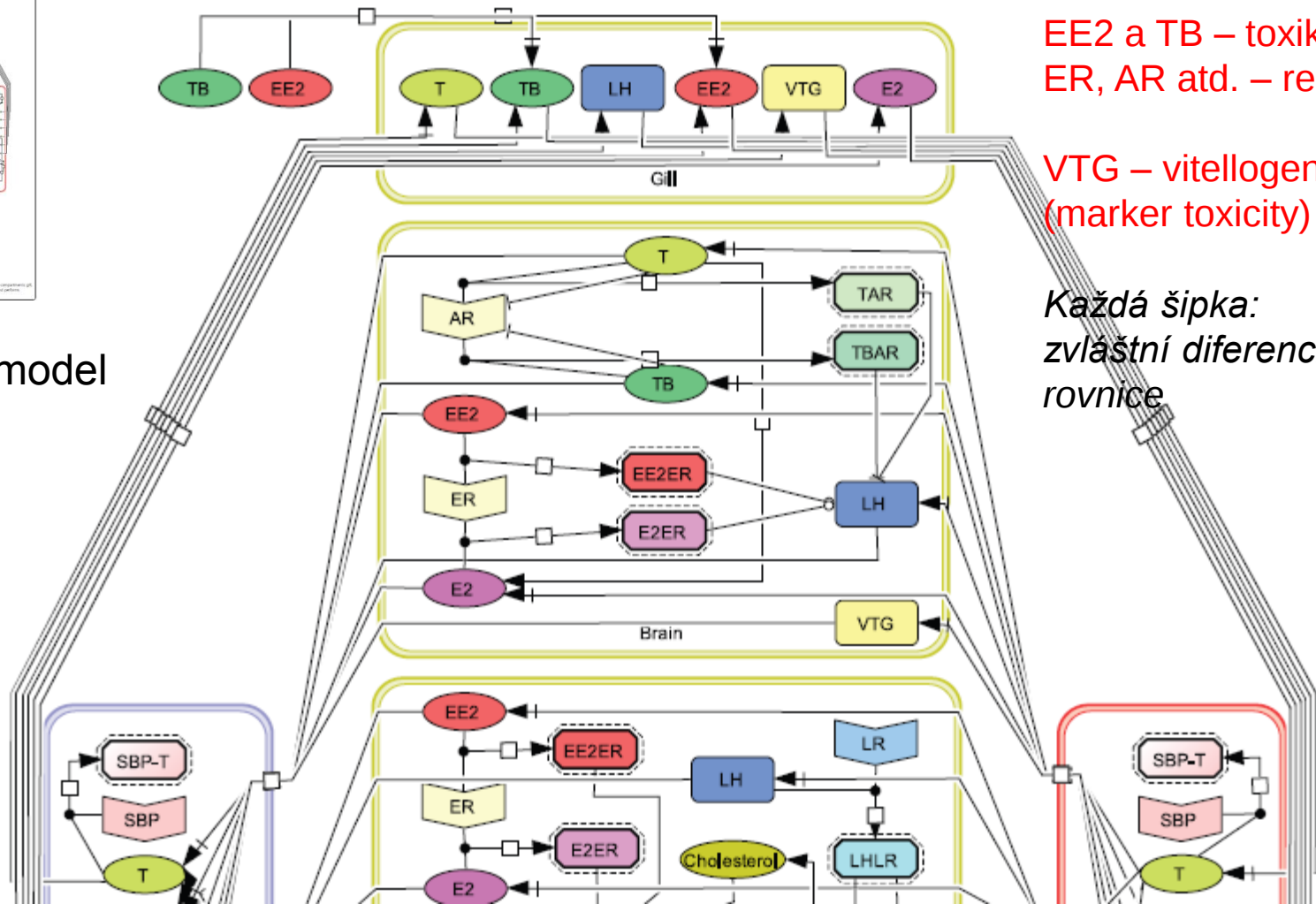
Estrogen
Vs
Androgen



Li (2011) BMC Systems Biology



Konceptní model
→ ZOOM

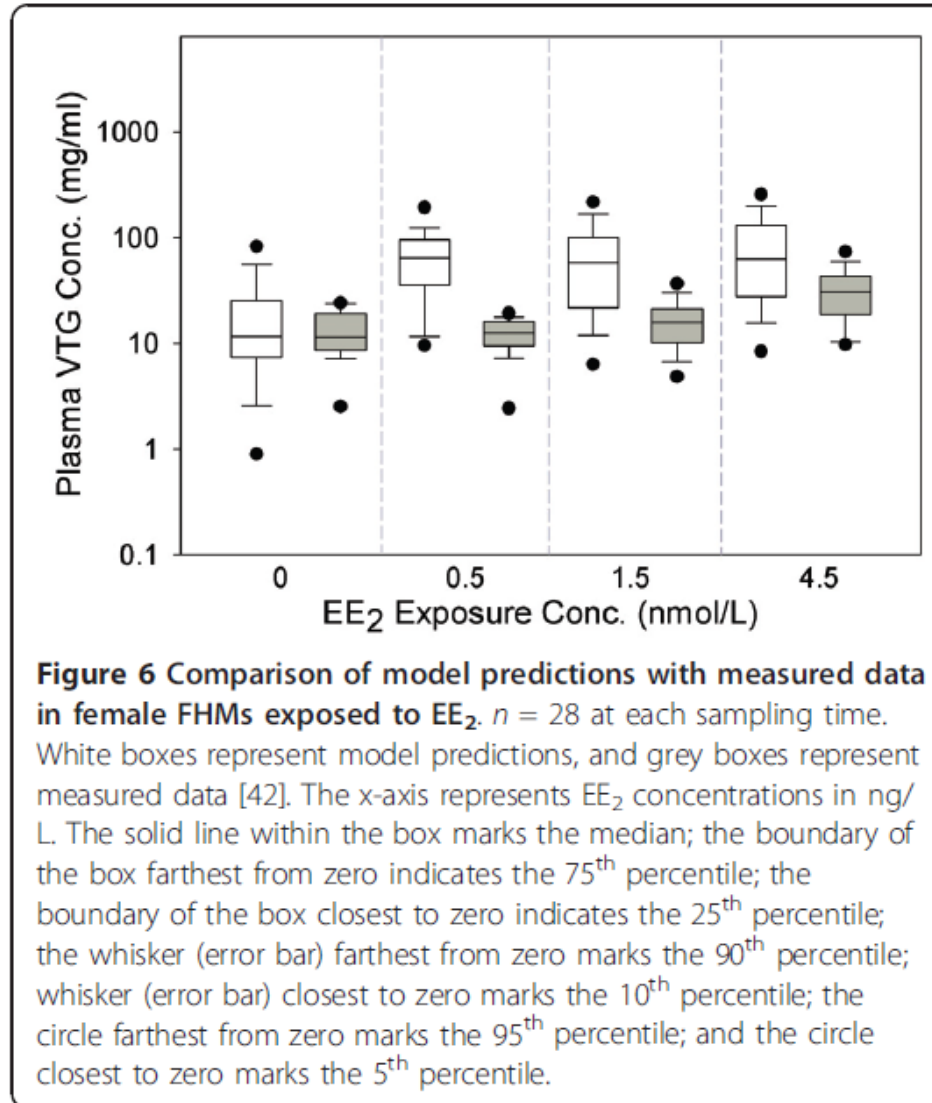


EE2 a TB – toxikanty
ER, AR atd. – receptory

VTG – vitellogenin
(marker toxicity)

*Každá šipka:
zvláštní diferenciální
rovnice*

Li (2011) BMC Systems Biology



Výsledek:

Srovnání
MODEL vs. MĚŘENÍ

Shrnutí RA ... co už máme

