

Biomarkery efektu: O czym należy wiedzieć?

JAKIE SĄ ZNANE RODZAJE BIOMARKERÓW?

Biomarkery zwykle dzieli się na trzy grupy:

1. Biomarkery narażenia, które określają występowanie w próbkach biologicznych pobranych z organizmu egzogennej substancji chemicznej, jej metabolitu lub produktu oddziaływania między ksenobiotykiem a docelową cząsteczką bądź komórką (np. stężenie bisfenolu A i metabolitów ftalanów w moczu lub addukty DNA).

2. Biomarkery wrażliwości, które są wskaźnikami szczególnej podatności danego organizmu na narażenie na ksenobiotyk (np. polimorfizm konkretnych genów).

3. Biomarkery efektu, które wskazują na wystąpienie zmian biochemicznych, fizjologicznych lub behawioralnych w organizmie na skutek narażenia na egzogenną substancję chemiczną — mogą być one związane z negatywnymi skutkami zdrowotnymi lub chorobą (np. stężenie krążących hormonów).

CZYM SĄ BIOMARKERY EFEKTU?

Biomarkery efektu, nazywane też **biomarkerami odpowiedzi biologicznej**, to obserwowane i możliwe do oznaczenia ilościowego zmiany biologiczne w organizmie, pojawiające się na skutek narażenia na zanieczyszczenia chemiczne. Takie zmiany mogą następować na poziomie składników biochemicznych, cząsteczkowych lub komórkowych bądź na poziomie procesów, struktur lub funkcji i mogą być związane z powstawaniem chorób. Dostarczają też w badaniach **monitoringu człowieka (ang. human biomonitoring, HBM)** informacji o wielkości odpowiedzi organizmu na związki chemiczne w danym momencie trwania procesu wiążącego narażenie i wystąpienie choroby. Dlatego te zmiany mogą być również analizowane jako wskaźniki fizjologicznych lub patologicznych procesów biologicznych.

Biomarkery efektu można obiektywnie oznaczać w różnych próbkach biologicznych od człowieka — przede wszystkim w krwi (surowicy) i moczu.

DO CZEGO WYKORZYSTUJE SIĘ BIOMARKERY EFEKTU?

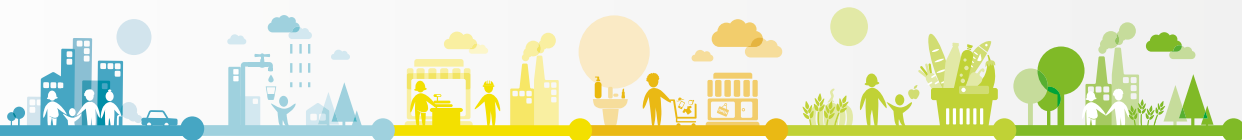
W ciągu ostatnich dziesięcioleci zastosowanie biomarkerów efektu znacznie wzrosło.

Są one wykorzystywane do określania oddziaływań między żywym organizmem a ksenobiotykiem (czynnikiem chemicznym, fizycznym lub biologicznym) i są szczególnie przydatne w ocenie ryzyka wystąpienia danej choroby.

Biomarkery efektu odgrywają istotną rolę w ustalaniu zależności między narażeniem na zanieczyszczenia a negatywnymi skutkami zdrowotnymi. Dostarczają informacji, które pozwalają **ograniczyć działania niepożądane, wdrożyć skuteczne działania zapobiegawcze** oraz **zidentyfikować osoby bardziej podatne na określone związki chemiczne**.

Ryc. 1: Oś czasu biomarkerów efektu: od narażenia do skutku populacyjnego.





ZROZUMIENIE BIOMARKERÓW EFEKTU

Wszyscy mimowolnie znamy biomarkery efektu.

Biomarkery efektu wykorzystuje się w podstawowej opiece medycznej. Pozwalają one stawiać diagnozy oraz oceniać programy interwencyjne, terapie i postęp choroby, a także odpowiedź na różne sposoby leczenia. Są one też niezwykle ważne w ocenie ryzyka i opracowywaniu nowych związków chemicznych.

W wielu rutynowych badaniach krwi analizuje się różne biomarkery efektu — oznacza się m.in. kreatyninę, pozwalającą określić pracę nerek, bilirubinę oraz aminotransferazy, pozwalające określić pracę wątroby, a także hormony tarczycy, które pozwalają określić pracę tego narządu.

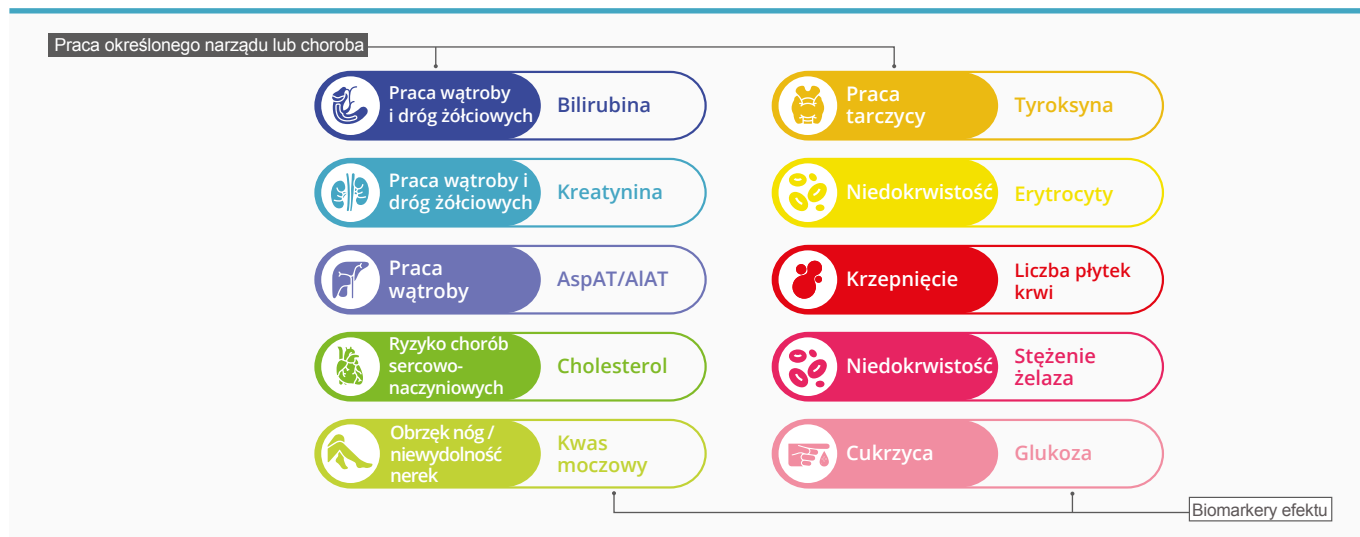
CO BIOMARKERY EFEKTU MÓWIĄ O ZDROWIU CZŁOWIEKA?

Istotną zaletą biomarkerów efektu jest to, że mogą posłużyć do oceny indywidualnej odpowiedzi na narażenie na związek chemiczny. Pozwalają więc zidentyfikować zmienność międzypersonalną, a także wewnątrzpersonalną, pojawiającą się z czasem lub będącą funkcją określonych warunków fizjologicznych.

Kolejną ważną cechą biomarkerów efektu jest możliwość wykrycia dzięki nim zmian w organizmie przed pojawieniem się określonych działań niepożądanych lub przed wystąpieniem choroby. Takie wczesne wykrycie zmian może pomóc wdrożyć skuteczniejsze działania zapobiegawcze.

BIOMARKERY EFEKTU DOSTARCZAJĄ WIĘC CENNYCH INFORMACJI O STANIE ZDROWIA DANEJ OSOBY

Ryc. 2: Każdy z biomarkerów efektu (np. stężenia żelaza, tyroksyny, glukozy lub enzymów, a także miana komórek), łatwy do oznaczenia z próbki krwi, pozwala określić pracę konkretnej komórki bądź narządu.



BIOMARKERY EFEKTU W PROGRAMACH MONITORINGU BIOLOGICZNEGO

Monitoring biologiczny wykorzystuje oznaczenie stężenia chemikaliów w niewielkich próbkach krwi, moczu albo włosów w celu określenia całkowitej ilości substancji chemicznej w organizmie (**dawka wewnętrzna**), odzwierciedlającej pobranie ze wszystkich możliwych źródeł. Próbkę najlepiej pobrać od dużej liczby osób, aby uzyskać obraz narażenia w populacji.

Zidentyfikowanie zanieczyszczenia chemicznego w próbce od człowieka oznacza występowanie ryzyka, ale samo z siebie nie stanowi działania niepożądanego. Jeśli jednak takie narażenie łączy się ze zmianą biologiczną, ocenianą na podstawie biomarkerów efektu, to możliwe jest określenie związku między narażeniem a zmianą biologiczną oraz między dawką a obserwowaną odpowiedzią.

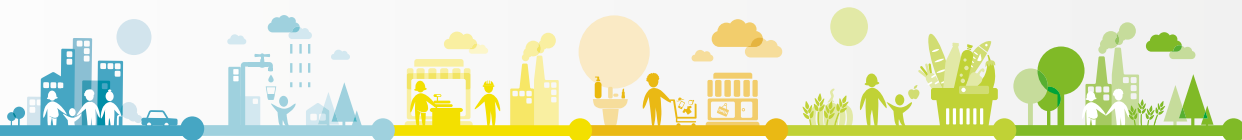
Biomarkery efektu pozwalają więc ulepszyć informacje uzyskiwane w programach monitoringu biologicznego, a także wspomagają ocenę ryzyka wynikającego z tych związków chemicznych, występujących samodzielnie lub w połączeniu z innymi substancjami.

CZY W HBM4EU UWZGLĘDNIONO BIOMARKERY EFEKTU?

Inicjatywa europejskiego monitoringu biologicznego (HBM4EU) weryfikuje skutki zdrowotne narażenia na chemikalia. Będzie także wykorzystywała i łączyła dane dotyczące biomarkerów narażenia na zanieczyszczenia chemiczne szczególnego znaczenia (np. ftalany, bisfenole, metale ciężkie) oraz biomarkerów efektu wraz z informacjami o mechanizmach działania, uzyskanymi w badaniach doświadczalnych.

Przed włączeniem biomarkerów efektu do programów monitoringu biologicznego konieczne jest przeprowadzenie dokładnej selekcji i walidacji procesów. Biomarkery powinny umożliwiać niezawodną i prostą identyfikację oraz oznaczenie konkretnych zmian biologicznych wywołanych przez związek chemiczny szczególnego znaczenia, a oznaczenia muszą być dokładne, precyzyjne, odtwarzalne i łatwe w interpretacji.

Biomarkery efektu będą oznaczane w badaniach obserwacyjnych z udziałem ludzi. HBM4EU skupi się przede wszystkim na konkretnych problemach zdrowotnych związanych z rozmnażaniem, rozwojem układu nerwowego oraz zachowaniem.



JAK MOŻNA WYKORZYSTAĆ INFORMACJE UZYSKANE W RAMACH INICJATYWY HBM4EU?

Badane w ramach HBM4EU biomarkery efektu mogą pomóc zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw wpływu zanieczyszczeń środowiskowych na zdrowie człowieka. Niedawne badania zdają się wskazywać, że właściwe określenie narażenia, jak i jego skutków klinicznych jest niezwykle istotne do określenia związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem a wystąpieniem choroby.

Informacje o biomarkerach efektu z badań populacyjnych będą łączone z informacjami o mechanizmach działań toksycznych, opisywanych dla badań doświadczalnych, a także z informacjami z opublikowanych mechanizmów wywołania skutków szkodliwych (AOP) z zaawansowanego programu wspieranego przez Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD), Komisję Europejską (KE) i amerykańską agencję ochrony środowiska (US EPA), łączącego biomarkery efektu ze skutkami zdrowotnymi.

Ponadto dzięki informacjom genomycznym, epigenomicznym, transkryptomycznym, lipidomicznym, proteomicznym i metabolomicznym (biomarkery „-omiczne”), stosowanym w pracach rozwojowych nad nowymi biomarkerami efektu, pojawiły się nowe możliwości badawcze.

JAK UNIA EUROPEJSKA CHRONI SWOICH OBYWATELI?

W inicjatywie HBM4EU ocenia się stężenia występujących w środowisku związków chemicznych i ich metabolitów (**biomarkerów narażenia**) w próbkach biologicznych z różnych europejskich populacji. Informacje o tych biomarkerach zostaną uzupełnione o dane na temat **biomarkerów efektu**, co pozwoli lepiej zrozumieć związki między narażeniem na zanieczyszczenia chemiczne a ich niepożądanymi działaniami na zdrowie człowieka.

Poszerzenie wiedzy na temat możliwych zagrożeń dla zdrowia człowieka pozwoli opracować **skuteczniejsze działania zapobiegawcze, zmniejszające narażenie** na zanieczyszczenia o największym znaczeniu.

Dawka wewnętrzna: Ilość substancji chemicznej wchłanianej przez organizm (oznaczana w próbce biologicznej).

Dawka biologicznie skuteczna: Ilość substancji chemicznej wywołująca zmianę biologiczną w organizmie.

Wczesny efekt biologiczny: Pierwsza zmiana biologiczna, pojawiająca się po narażeniu na substancję chemiczną.

Późny efekt biologiczny: Zmiana budowy lub funkcji organizmu, która wreszcie powoduje wywołanie niepożądanych skutków zdrowotnych lub powstanie choroby klinicznej.

Ryc. 3: Związek między narażeniem chemicznym, dawką wewnętrzną, biomarkerami (narażenia i efektu) oraz efektem, prowadzący do powstania choroby klinicznej.

