

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové



Dermální expozice polycyklickým aromatickým uhlovodíkům
(Vybraná rizika Goeckermanovy terapie psoriázy)

Andrea Málková

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Hygiena, preventivní lékařství

Hradec Králové

2019

1 Souhrn

Polycyklické aromatické uhlovodíky představují zdravotně závažnou skupinu látek, které se běžně vyskytují v životním a pracovním prostředí. Dermální forma expozice může představovat velmi významný příspěvek k celkové zátěži organismu a někteří autoři odhadují její podíl u závažných expozic až na téměř polovinu z celkově absorbované dávky PAU. V rozporu s touto skutečností byla dermálním expozicím PAU dosud věnována relativně malá pozornost.

Pro testování dermální penetrace látek *in vitro* doporučuje OECD dva modely, plnou kůži i epidermální membránu. V předkládaném textu prezentují výsledky *in vitro* experimentu trans-epidermální penetrace. Při penetraci vybraných PAU přes epidermální membránu jsme našli, v porovnání s penetrací PAU přes plnou kůži popsanou v předchozí práci, vyšší hodnoty parametru Flux a nižší hodnoty parametru Lag time. Penetrace PAU přes epidermální membránu vykazovala také nižší stupeň variability dat, což snižovalo inter-individuální variabilitu výsledků. Z těchto poznatků vyplývá, že použití epidermální membrány by mohlo zpřesňovat jak odhad vnitřní dávky PAU po dermální expozici, tak i odhad souvisejícího zdravotního rizika v rámci konzervativního expozičního scénáře. Experimenty s epidermální membránou jsou však časově a zejména experimentálně náročné. Dosud nebyly stanoveny hodnoty objektivních parametrů integrity epidermální membrány, analogické k parametrům integrity plné nebo dermatomované kůže (TEWL a TER) a integrita epidermální membrány je posuzována pouze vizuálně. Toto hodnocení není zcela spolehlivé a poškození membrány bývá zjištěno až v průběhu pokusu nebo při analýze receptorové tekutiny.

Výsledky CBMN byly porovnávány s výsledky testu chromozomálních aberací (CAT), který je na ústavu dlouhodobě využíván. Oba testy vykazaly srovnatelné výsledky a citlivost v detekci poškození DNA. Kombinaci těchto dvou testů detekce poškození DNA považujeme za velmi vhodnou pro testování smíšených skupin s různými kuřáckými návyky po environmentální i pracovní expozici PAU. Za vhodné považujeme vyjadřovat výsledky obou testů ve formě počtu buněk se sledovanou změnou na celkový počet skórovaných buněk (počet dvoujaderných buněk s mikrojádrem na 1 000 dvoujaderných buněk, počet aberovaných buněk na 100 metafazických buněk).

Pomocí obou testů (CBMN a CAT), provedených v krvi pacientů s psoriázou léčených GT (klinická dermální aplikace farmaceutického dehtu/PAU a UV záření), jsme zjistili významnou míru genotoxické nebezpečnosti/rizika kombinace 4% farmaceutického dehtu a úzkopásmového UVB 311 nm záření.

Pomocí testu CAT jsme sledovali míru genotoxické nebezpečnosti/rizika několika variant GT (3%, 4% a 5% farmaceutického dehtu v kombinaci se dvěma celotělovými zářiči). Míra genotoxické nebezpečnosti narůstala s rostoucí koncentrací farmaceutického dehtu v masti a při 4% koncentraci pravděpodobně dosáhla svého maxima. Míru genotoxické nebezpečnosti/rizika terapie ovlivňovalo i UV záření, kde jsme prokázali vyšší genotoxickou nebezpečnost/riziko při použití úzkopásmového UVB 311 nm zářiče. Na základě našich výsledků jsme vyslovili domněnku, že PAU mají nejen klastogenní, ale i aneugenní potenciál pro poškozování DNA. U sledované terapie se zřejmě uplatňuje i synergický účinek kombinované expozice PAU a UV záření na poškození DNA. Vzhledem k poměru rizika a benefitu se zdá být nejvhodnější použití 4% či 5% FD a širokopásmového UV zářiče.

2 Summary

Dermal exposure of polycyclic aromatic hydrocarbons (Selected risks of Goeckerman therapy of psoriasis)

Polycyclic aromatic hydrocarbons represent a health-related group of substances commonly found in the living and working environment. Dermal form of exposure can make a very significant contribution to the overall burden on the body, and some authors estimate its proportion in severe exposures to almost half of the total absorbed dose of PAH. Contrary to this, dermal PAH exposure has so far received relatively little attention.

For testing *in vitro* dermal penetration, the OECD recommends two models, full skin and epidermal membrane. In the presented text I present the results of an *in vitro* trans-epidermal penetration experiment. When penetrating selected PAHs through the epidermal membrane, we found higher Flux values and lower Lag time values compared to PAH penetration through the full skin described in the previous work. Penetration of PAHs through the epidermal membrane also showed a lower degree of data variability, which reduced inter-individual variability of results. These findings suggest that the use of the epidermal membrane could refine both the estimate of the internal dose of PAH after dermal exposure and the estimate of the related health risk within a conservative exposure scenario. However, experiments with the epidermal membrane are time-consuming and especially experimentally demanding. So far, the objective integrity parameters of the epidermal membrane, analogous to the integrity parameters of full or dermatomic skin (TEWL and TER), have not been determined and the integrity of the epidermal membrane is only assessed visually. This assessment is not entirely reliable and membrane damage is only detected during the course of the experiment or in the analysis of the receptor fluid.

The CBMN results were compared with the results of the chromosomal aberration test (CAT), which is used at the Institute for a long time. Both tests showed comparable results and sensitivity in DNA damage detection. We consider the combination of these two DNA damage detection tests to be very suitable for testing mixed groups with different smoking habits after environmental and occupational exposure to PAHs. We consider it appropriate to express the results of both tests in the form of cell counts with a change in the total number of scored cells (number of binucleated cells with micronucleus per 1,000 binuclear cells, number of aberrant cells per 100 metaphase cells).

Using both tests (CBMN and CAT) performed in the blood of patients with psoriasis treated with GT (clinical dermal application of pharmaceutical tar/PAH and UV light), we found a significant level of genotoxic hazard/risk combination of 4% pharmaceutical tar and narrowband UVB 311 nm radiation.

Using the CAT test, we monitored the genotoxic hazard/risk levels of several GT variants (3%, 4% and 5% pharmaceutical tar in combination with two whole body emitters). The genotoxic hazard rate increased with increasing concentrations of pharmaceutical tar in ointment and probably reached its peak at 4% concentration. The degree of genotoxic hazard/therapy risk was also affected by UV radiation, where we demonstrated a higher genotoxic hazard/risk when using narrowband UVB 311 nm emitters. Based on our results, we believe that PAHs have not only clastogenic but also aneugenic potential for DNA damage. A synergistic effect of combined exposure of PAHs and UV radiation to DNA damage appears to be observed in the therapy under study. The use of 4% or 5% FD and broadband UV emitter seems best.