

Inovace studia molekulární a buněčné biologie reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



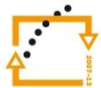
Investice do rozvoje vzdělávání

ZTOX / Základy Toxikologie

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání

Mutagenese, Kancerogenese, Teratogenese

Radim Vrzal

ce do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání

Seznámení s genotoxickými poškozeními

Mutagen, kancerogen, teratogen

ce do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Genotoxicita

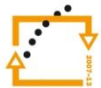
- hodnocení účinků na dědičný materiál – DNA
- **změny NEJSOU přenositelné** – výměna sesterských chromatid, zlomy DNA řetězců, neplánovaná syntéza DNA



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

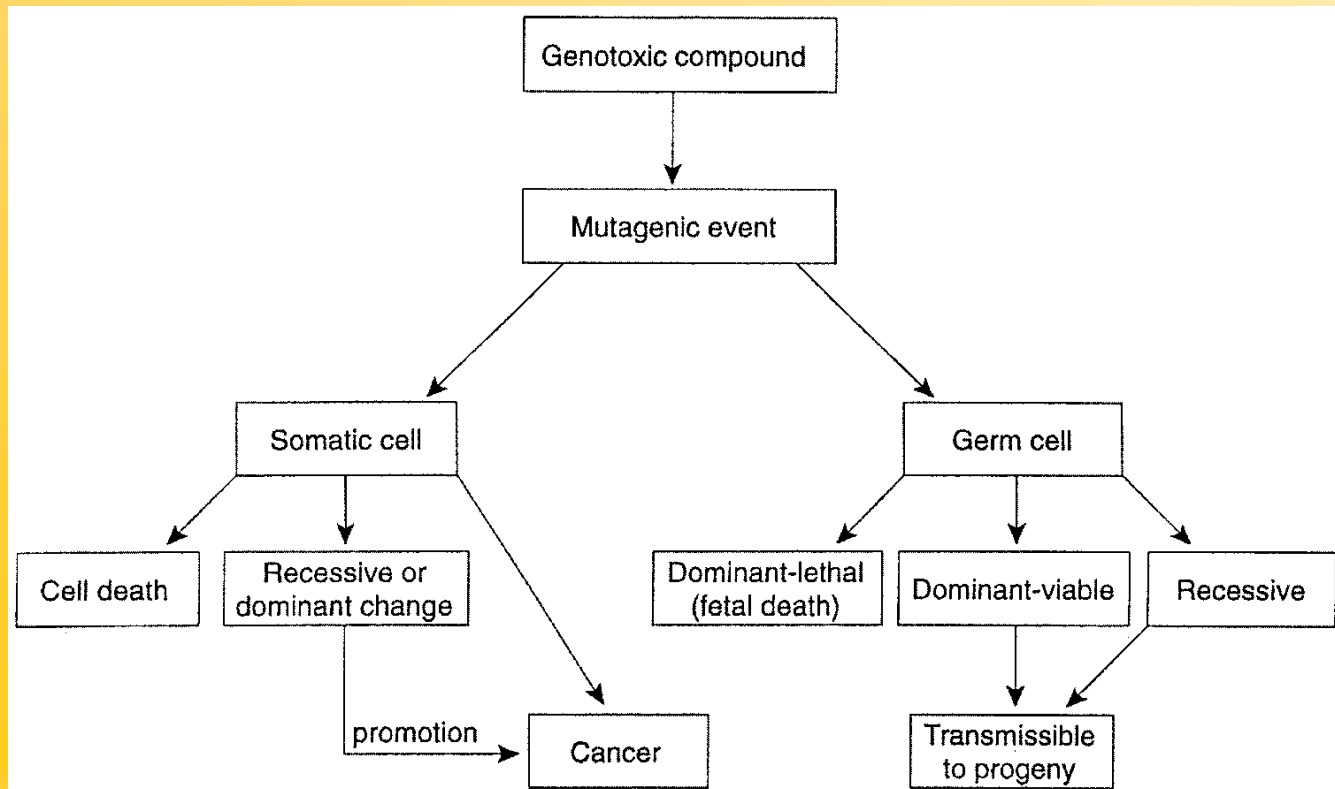
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Mutagenese

Mutace – **přenositelná** změna v genetickém materiálu organismu

Mutageny

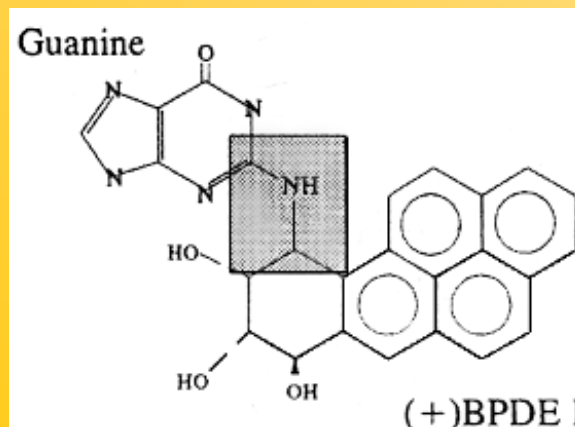
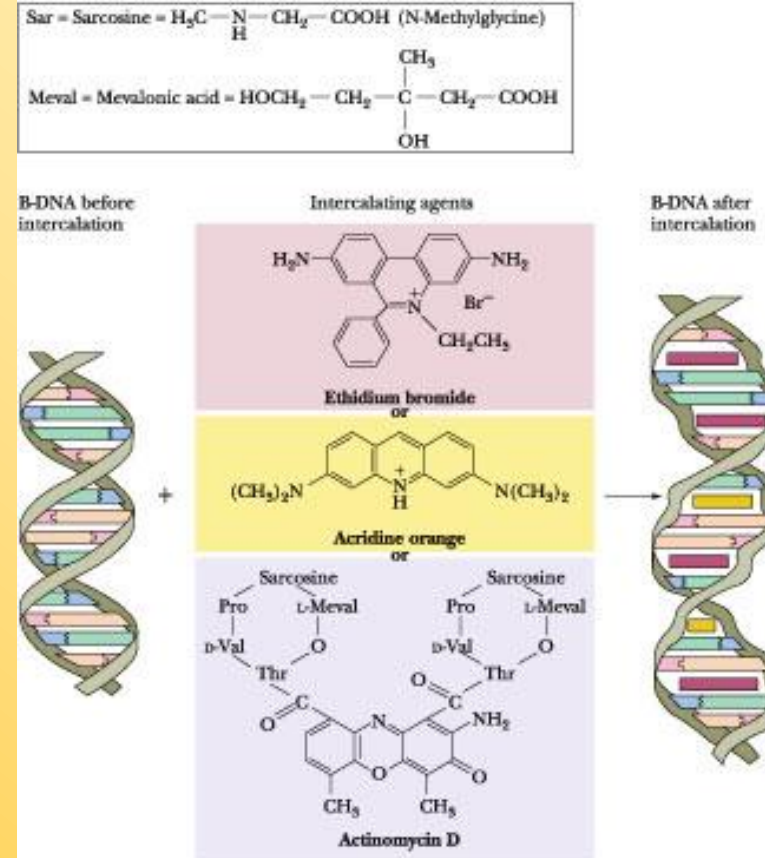
- chemické, fyzikální, biologické
- chemické – nitrosaminy, některé pesticidy, PAHs
- fyzikální – ionizující záření



Mutagenese II.

Přenositelná změna v lineární sekvenci DNA může být v důsledku:

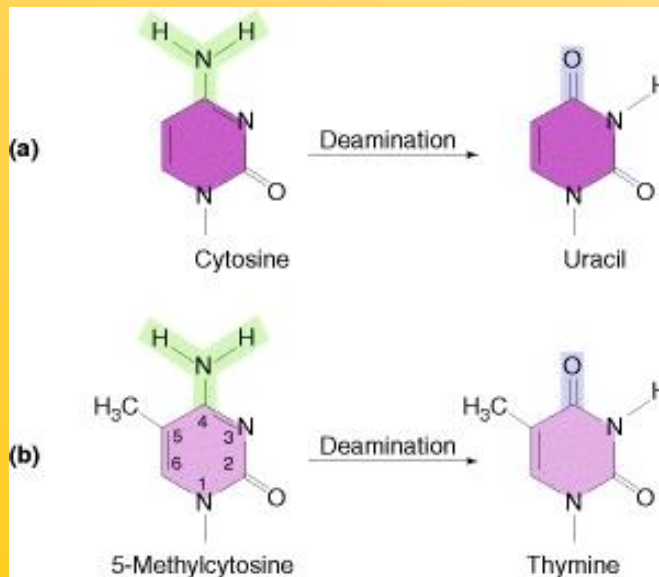
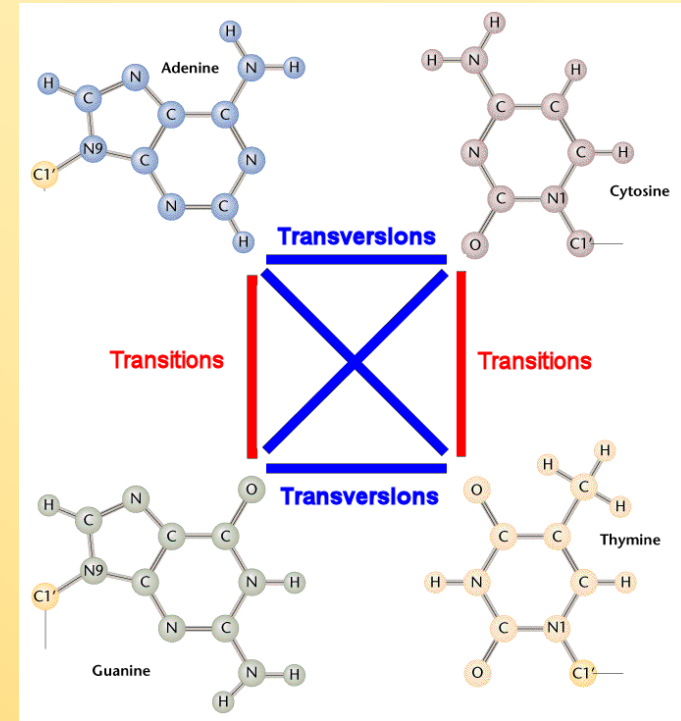
- nepřesnosti v DNA replikaci (interkalační činidla)
- bodové mutace (záměna báze, posun čtecího rámce)
- chromozomální aberace



Mutagenese III.

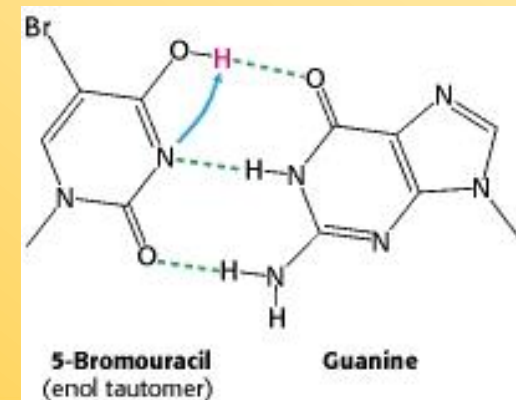
Bodové mutace – transverse vs tranzice

- **kyselina dusitá** – z nitrosaminů, dusitanů, dusičnanů – reaguje s aminoskupinami nukleotidů



-**Tautomerie** – přeuspořádání amino na imino a keto na enol formy

-**Analoga bazí** -

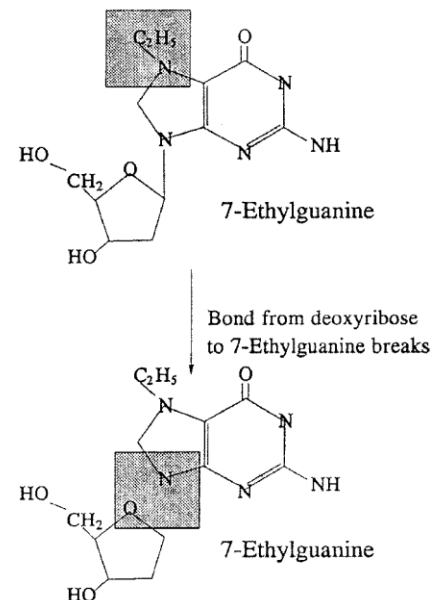
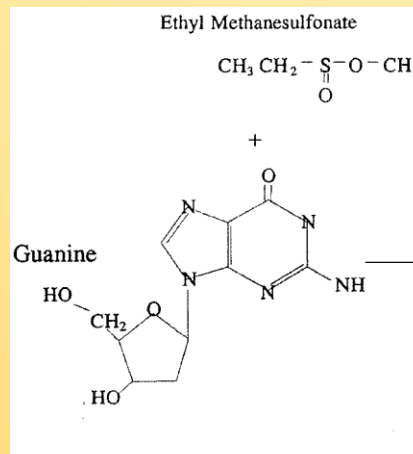
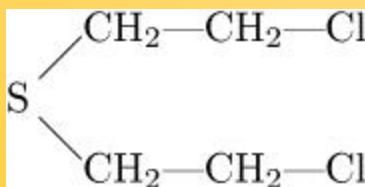


Investice do rozvoje vzdělávání

Alkylace

– přídavek krátkého uhlovodíkového zbytku na určité místo v bázi (EMS)

– yperit (hořčičný plyn)



Investice do rozvoje vzdělávání



INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Mutagenese V.

Mutate DNA → změna RNA → změna proteinu = měřitelná buněčná funkce (auxotrofní změny)

!!! Obtížná detekce změn v DNA savců !!!

Nesavčí testy mutagenicity – předběžný screening

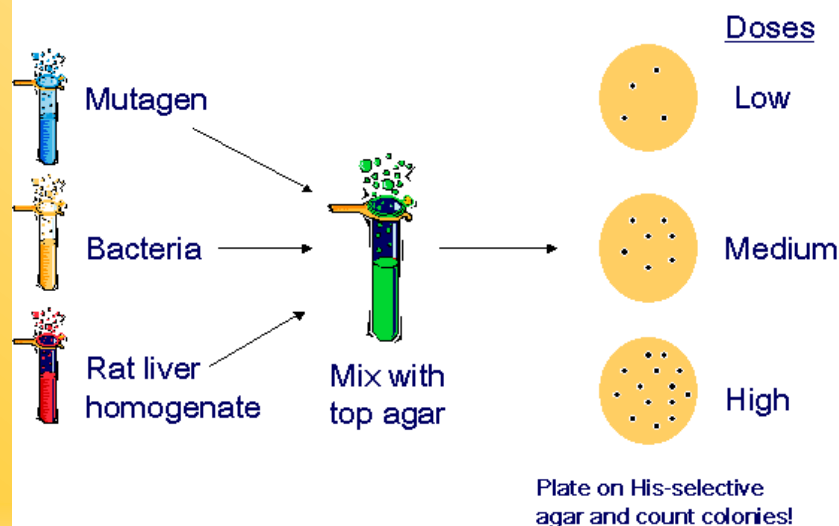
- bakteriální systémy
- rychlé, levné
- nemají jádro, enzymy zodpovědné za bioaktivaci

Ames assay – kmen *Salmonella*

-testovací kmen má mutaci způsobující neschopnost syntetizovat **His** (esenciální pro dělení)

- zvýšená tvorba kolonií v důsledku mutace operonu pro syntézu **His**

The Standard Ames Assay



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Mutagenese VI.

***In vivo* savčí systémy** – nejdůležitější pro odhad mutagenicity u člověka – lze zvolit cestu expozice (- **dlouho trvají, drahé**)

Epidemiologické studie – nelze kontrolovat všechny proměnné

Mutagenní potenciál má velkou variabilitu skrz třídu analytů (např. kovy)



Erin Brockovich



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Savčí testy mutagenicity

Germ cell assays

- **mouse-specific locus assay** - inkubace wt-myší před pářením s kmenem homozygotním pro určitý počet recesivních genů fenotypicky snadno pozorovatelných – není-li mutace → všichni potomci budou wt

Dominant lethal assay – samci vystaveni mutagenu, každý týden nové samice, samice utraceny před porodem a počítá se smrt plodu

Heritable translocation assay – samci po expozici mutagenu pářeny se samicemi a březí samice mohou donosit, samčí potomci dále pářeny se samicemi, jde-li o translokaci pak první generace samců bude částečně či úplně sterilní

Test na primární poškození DNA – barvení s bromodeoxyuridinem, monitorování výměny sesterských chromatid

In vitro testování – monitoring mutací v určitém genu, např. HPRT, TK



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

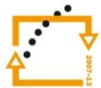
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Chemická karcinogenese

- Studium mechanismů, kterými chemické karcinogeny indukují rakovinu
- Karcinogenese = proces vývoje rakoviny
- Rakovina = skupina nemocí charakterizovaná nekontrolovaným růstem abnormálních buněk, které získaly schopnost se dělit a napadat okolní tkáně
- Epidemiologické studie – prudký nárůst s věkem
- **3-7 kritických zásahů** – akumulace mutací kritických genů – výsledky nedokonalé replikace/opravy DNA, oxidační poškození DNA
- Většina rakovin je monoklonálních
- V normálních buňkách – **proto-onkogeny** – mutační změna vede k „**získání funkce**“ → onkogeny
- Tumor supresorové geny – negativní regulátory buněčného růstu - mutační inaktivace vede ke „**ztrátě funkce**“



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Chemická karcinogenese II.

Neoplasmus/tumor – abnormální tkáňová hmota s nekontrolovaným růstem

- benigní a maligní

Rakovina je obecný pojem pro maligní neoplasmus.

Benign	Malignant
Generally slow growing	May be slow to rapid growing
Few mitotic figures	Numerous mitotic figures
Well-differentiated architecture, resembles that of parent tissue	Some lack differentiation, disorganized; loss of parent tissue architecture
Sharply demarcated mass that does not invade surrounding tissue	Locally invasive, infiltrating into surrounding normal tissue
No metastases	Metastases

Většina rakovin dospělých jsou karcinomy (střevo, prsa, plíce)

- sarkomy
- leukemie a lymfomy
- melanomy
- retinoblastomy, glioblastomy
- neuroblastomy

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Rakovina člověka

Hlavní pohled – epidemiologové – spojení genetiky, vlivu prostředí, vlivu kultury

- 30-80% rakovin je asociováno s **prostředím**, ve kterém žijeme
- Prostředí = všechny aspekty životního stylu (kouření, strava, práce, atd.)

Major Factors	Best Estimate (%)	Range of Acceptable Estimates (%)
Diet	35	10–70
Tobacco	30	25–40
Infection	10	1–?
Reproductive and sexual behavior	7	1–13
Occupation	4	2–8
Geophysical factors	3	2–4
Alcohol	3	2–4
Pollution	2	<1–5
Food additives	1	–5–2
Medicines	1	0.5–3
Industrial products	1	<1–2
Unknown	?	?

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



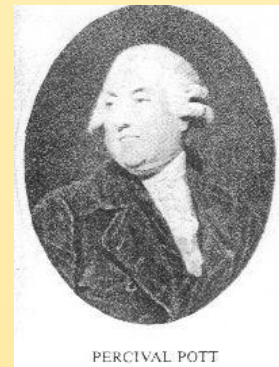
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Historie

1771 – J.Hill a 1776 – P.Pott – vystavení chemikáliím zvyšuje riziko vzniku rakoviny (rakovina nosu u šňupajících tabák, rakovina šourku u kominíků)



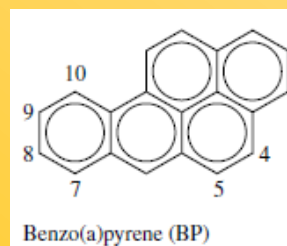
- 1915 – K.Yamagiwa a K.J.Ichikawa – zdůvodnění Pottova pozorování – aplikace dehtu na králíčí kůži (2-3 dny po celý rok) produkovala karcinomy



→ 1) chemikálie produkuje rakovinu u zvířat

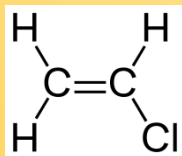
→ 2) vztah mezi lidskými epidemiologickými studiemi a zvířecí karcinogenitou

- 1930 – izolace benzo[a]pyrenu

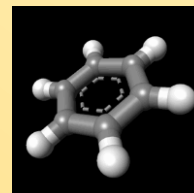
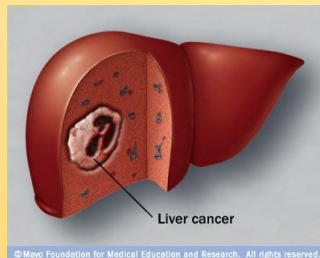


Klasifikace lidských karcinogenů

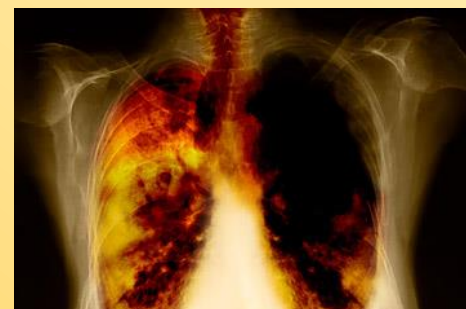
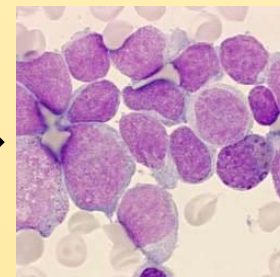
Epidemiologická data



Vinyl chlorid



Benzen



Dlouhá doba – 20-30 let → těžké určit karcinogen

- Two-year rodent carcinogenesis bioassay

- ~100 % Lidské karcinogeny → hlodavčí karcinogeny



?

Klasifikace lidských karcinogenů

Studie na hlodavcích – **obtížné určit lidský karcinogen !!!**

Příčina? – jiný druh, použití vysokých dávek, doba života hlodavců, nutnost extrapolace z vysokých na nízké dávky pro lidi, atd.

Karcinogeny – klasifikace dle váhy důkazů – **dostačující, omezené, nedostatečné**

Kritéria pro klasifikaci karcinogenů

(Národní toxikologický program, 12th Report on carcinogens (ROC), 2011 - <http://ntp.niehs.nih.gov/>)

Známé lidské karcinogeny – dostatek důkazů pro karcinogenitu ze studií na lidech (aflatoxin, konzumace alkoholických nápojů,..)

Předpokládané lidské karcinogeny – omezený počet důkazů o karcinogenitě ze studií na lidech (**akrylamid, chloroform, naftalen,..**)

- dostačující důkaz o karcinogenitě ze studií na zvířatech

- menší než dostačující počet důkazů o karcinogenitě u lidí

či zvířat, ale látka patří ke strukturně dobře definované třídě látek jejíž členové jsou uvedeny v předchozím ROC

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

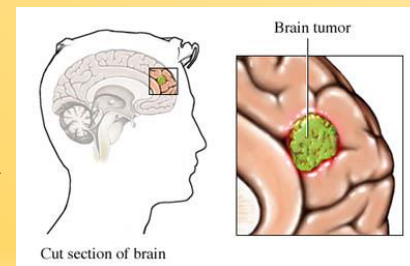
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Klasifikace lidských karcinogenů II.

Kriteria dle EPA a dle IARC (International Agency for Research on Cancer - součást WHO - <http://www.iarc.fr/>)

IARC	EPA	
1	Group A	Human carcinogens Sufficient evidence from epidemiological studies to support a causal association between exposure to the agents and cancer
2A	Group B	Probable human carcinogens
	Group B1	Limited epidemiological evidence that the agent causes cancer regardless of animal data
	Group B2	Inadequate epidemiological evidence or no human data on the carcinogenicity of the agent and sufficient evidence in animal studies that the agent is carcinogenic
2B	Group C	Possible human carcinogens Absence of human data with limited evidence of carcinogenicity in animals
3	Group D	Not classifiable as to human carcinogenicity Agents with inadequate human and animal evidence of carcinogenicity or for which no data are available
4	Group E	Evidence of noncarcinogenicity for humans Agents that show no evidence for carcinogenicity in at least two adequate animal tests in different species or in both adequate epidemiologic and animal studies

Květen 2011 – Radiofrekvenční elektromagnetické pole (Skupina 2B) – nárůst gliomů o 40% (30min denně po dobu 10 let)



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Skupiny látek spojených s karcinogenesí

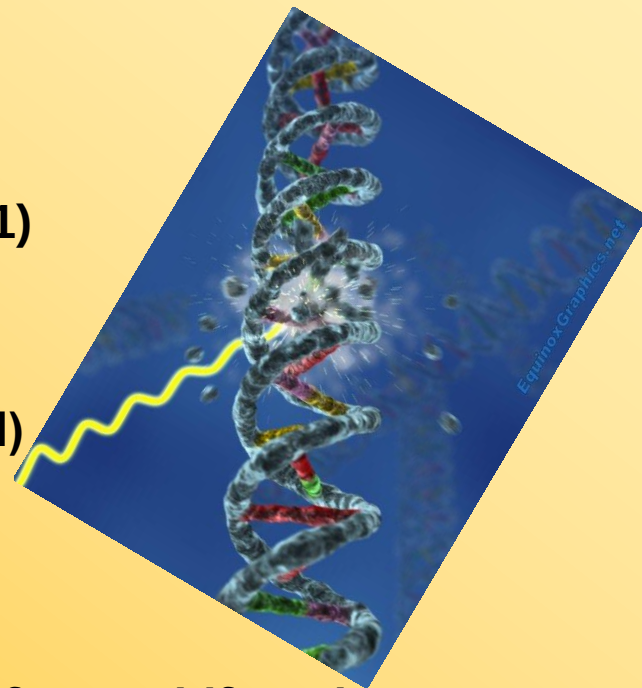
Genotoxické – mutagenní v *in vitro* testech a způsobují permanentní změnu na DNA *in vivo*

I. – přímá vazba na DNA bez nutnosti buněčné aktivace (N-methyl-N-nitrosourea, EMS)

II. – nutná aktivace enzymy na ultimální karcinogeny (benzo[a]pyren, aflatoxin B1)

III. – radiační a oxidační poškození DNA

IV. – anorganické soli (arsen, chrom, nikl)



Tři typy poškození DNA:

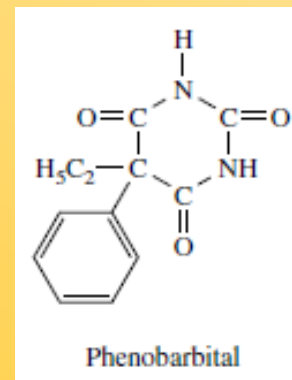
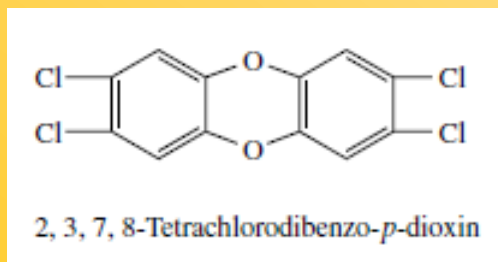
- genové mutace – substituce bazí, frame shift, atd.
- chromosomové aberace – delece, duplikace, atd.
- změna v ploiditě – zisk či ztráta jednoho či více chromosomů

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Skupiny látek spojených s karcinogenesí II.

Ne-genotoxické (epigenetická činidla)– nezpůsobují primárně změnu DNA, ale mění expresi určitých genů

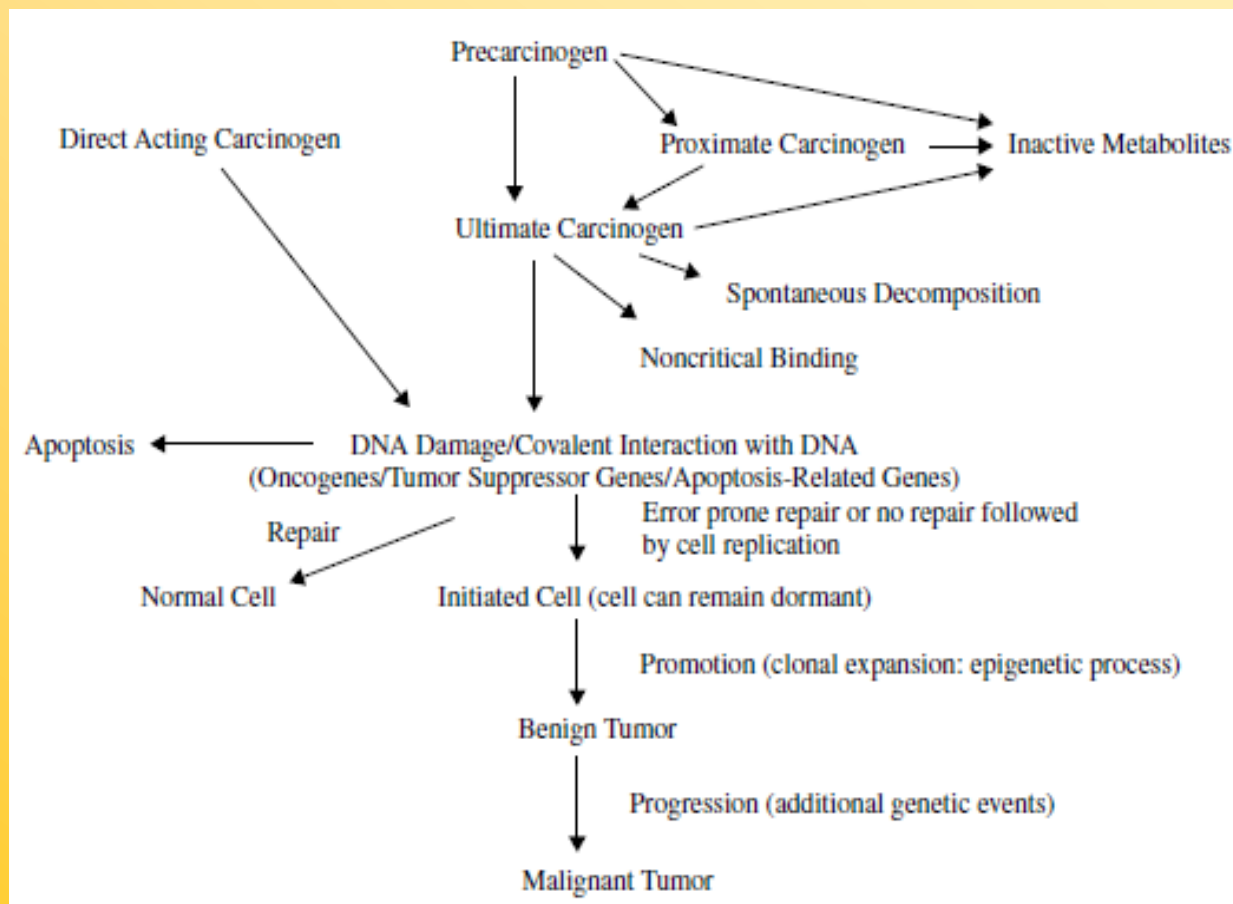
- I. – hormony (konjugované estrogeny)
- II. – imunosupresiva (cyclosporin A)
- III. – pevné látky (azbest)
- IV. – propagátory nádorů (TCDD, fenobarbital)



Obečné aspekty chemické karcinogenese

3 stádia:

- Iniciace
- Propagace
- Progrese



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

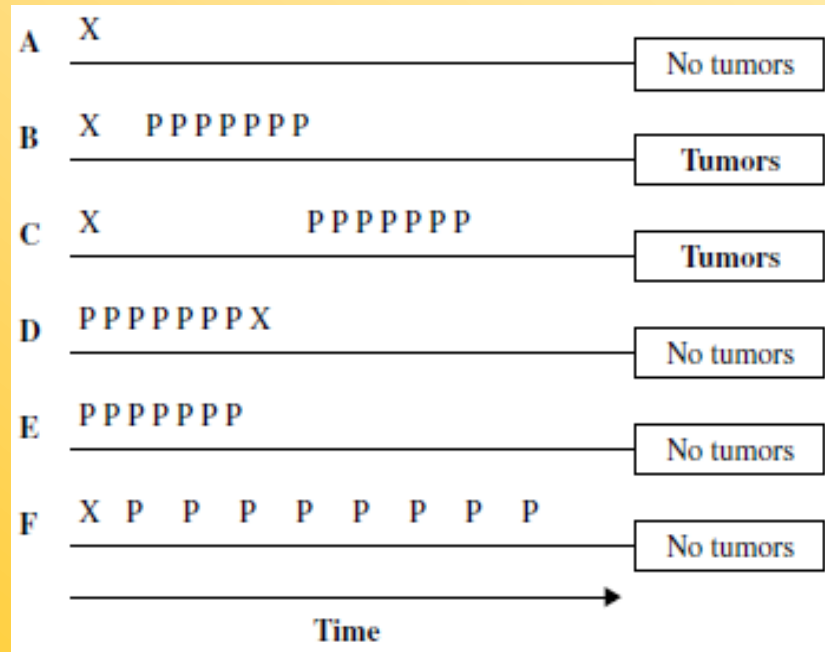


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Iniciačně-propagační model



A. Použití samotného iniciátoru neprodukuje skoro žádné nádory

B. + C. Po aplikaci dávky iniciátoru, chronické vystavení propagátoru vede ke vzniku mnoha tumorů.

D. Obrácené pořadí propagátoru a iniciátoru nevede k tvorbě skoro žádných nádorů.

E. Samotný propagátor nepodporuje vznik nádorů.

F. Propagace je reversibilní, pokud dávky propagátoru jsou časově vzdáleny

X – aplikace iniciátoru (PAH)

P – aplikace propagátoru (TPA – 12-O-tetradekanoylphorbol-13-acetát)

Mnoho propagátorů je tkáňově specifických.

(TCDD, DDT, chlordane – propagace v játrech; estrogeny – propagátory v prsní žláze; některé žlučové kyseliny – propagace v tlustém střevě)

Investice do rozvoje vzdělávání



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

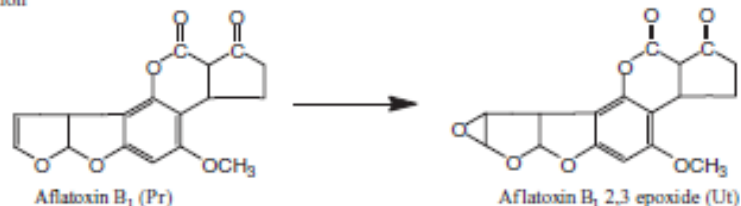
Metabolická aktivace

Procarcinogen

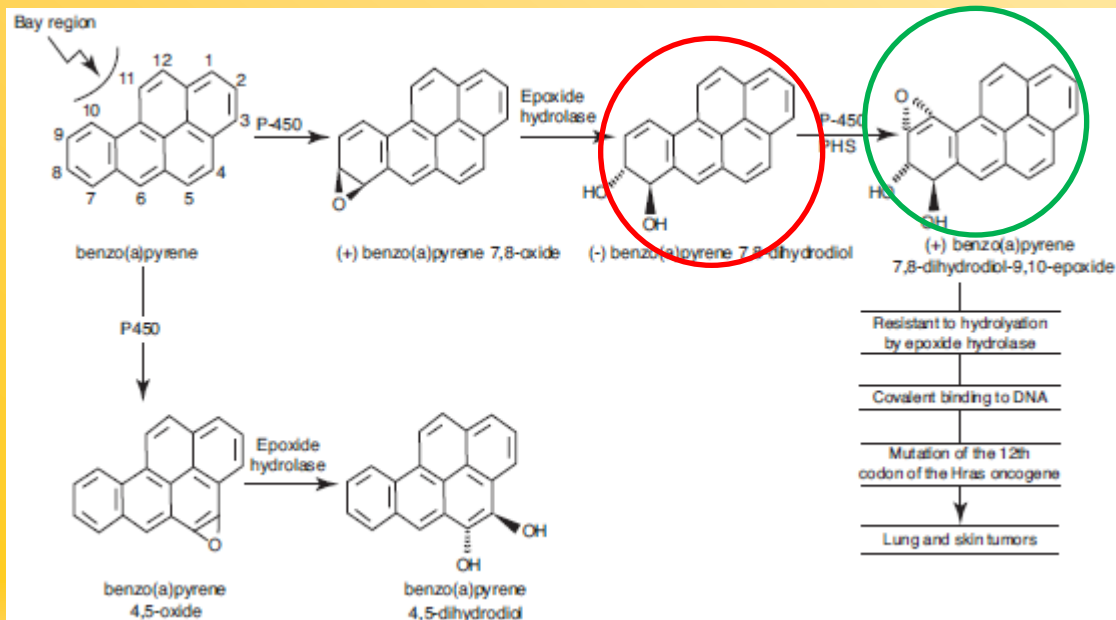
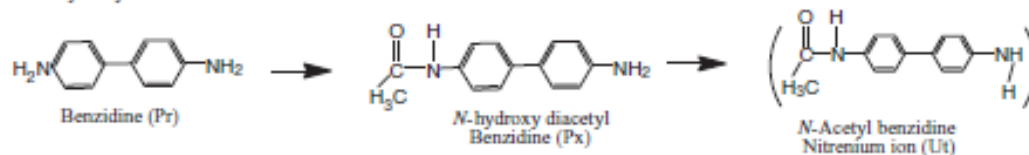
Proximate (Px) Carcinogen

Ultimate (Ut) Carcinogen

Direct epoxidation



N-Hydroxylation



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

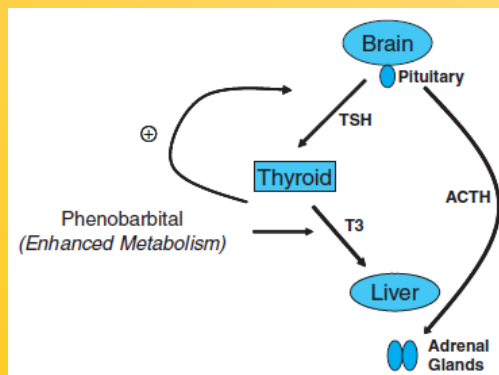
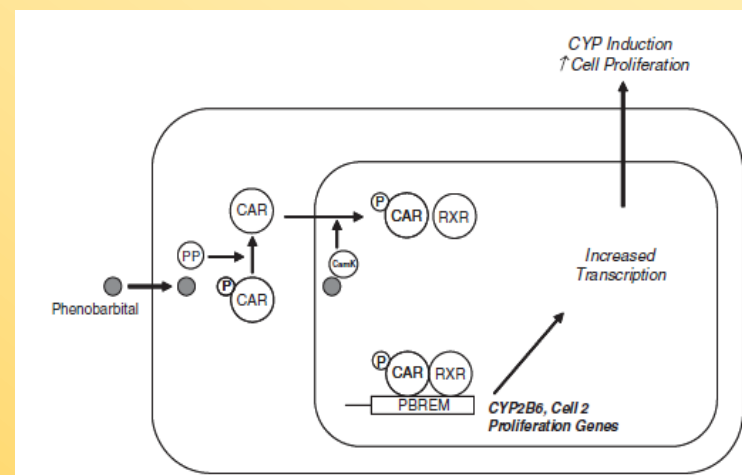
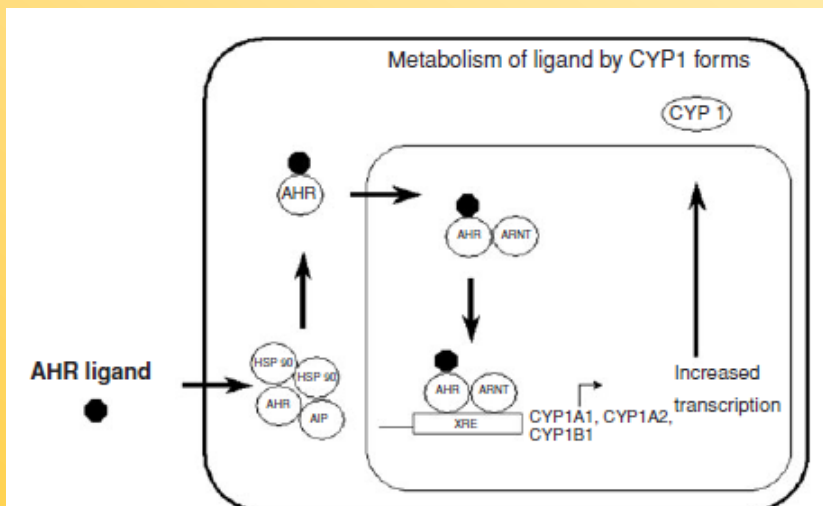


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Metabolická aktivace II.



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Onkogeny

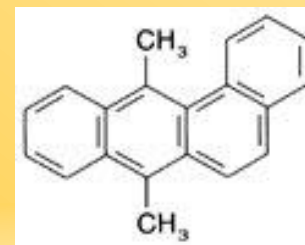
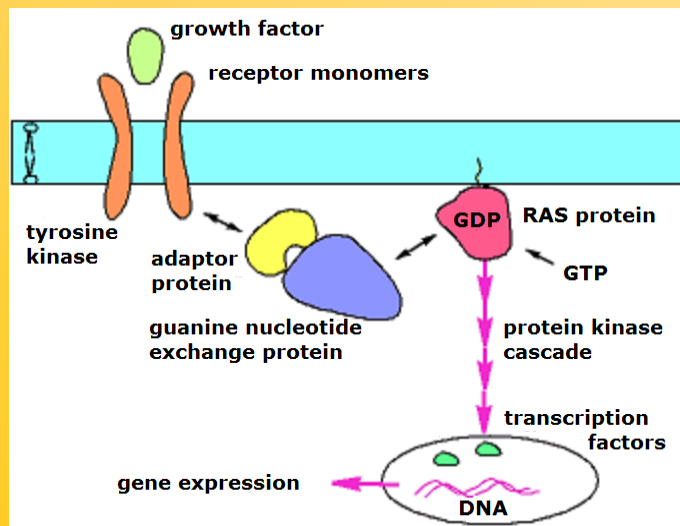
Families	Genes
Growth factors	<i>sis, hst-1, int-2, wnt-1</i>
Growth factor receptor tyrosine kinases	<i>EGFR, fms, met/HGFR, ErbB2/new/HER2, trk/NGFR</i>
Nonreceptor tyrosine kinases	<i>abl, src, fgr, fes, yes, lck</i>
Guanine nucleotide binding proteins	<i>H-ras, K-ras, N-ras, TC21, G_{A12}</i>
Serine/threonine kinases	<i>mos, raf, bcr, pim-1</i>
DNA-binding proteins	<i>myc, fos, myb, jun, E2F1, ets, rel</i>

Ras – membránově vázaný přepínač
– inaktivní s GDP

-aktivace vede k zvýšené transkripci
➔ proliferace

- aktivovaný detekován v množství
tumorů u testovaných zvířat

- kožní nádory myší vystavených 7,12-
dimethyl benz[a]anthracenu obsahují
aktivovaný H-ras s transversí A/T v 61
kodonu



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Tumorsupresory

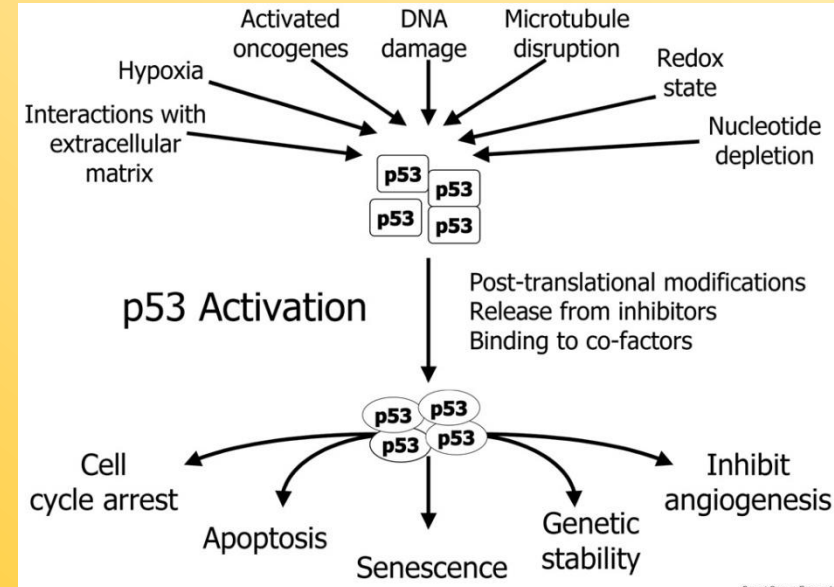
- Negativní regulace buněčného růstu

p53

- mutován v cca 50% rakovin
- většinou (80%) missense mutace (změna kodonu pro AK)
- transkripční faktor – regulace buněčného cyklu, apoptosa, oprava DNA
- může být inaktivován stovkou rozdílných mutací
- „mutační spektrum“ může pomoci identifikovat karcinogen → různé karcinogeny způsobují různé mutace

-v místech vývinu kožních nádorů – nalezené mutace jsou charakteristické pro tvorbu pyrimidinových dimerů po expozici UV

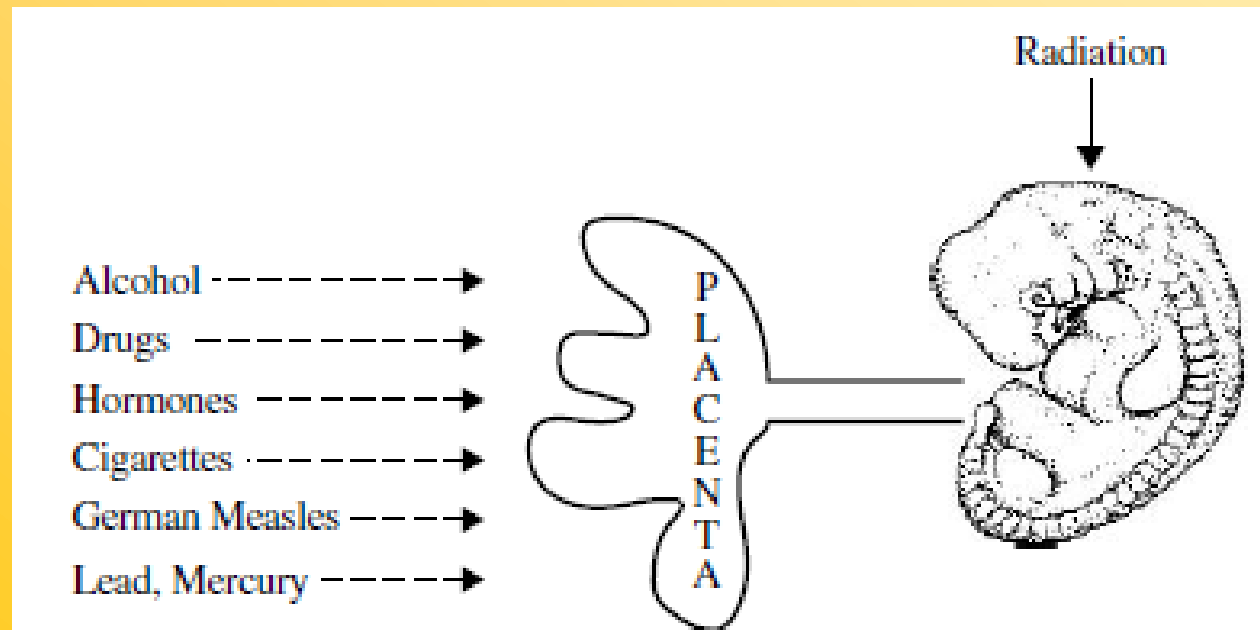
- tumory plic u kuřáků – podobné spektrum jako u buněk vystavených (+)-benzo[a]pyrenu-7,8-diol-9,10-epoxidu-2



Teratogenese

**Teratologie – studium původu abnormálního vývoje
/ studium vrozených defektů**

**Teratogen – xenobiotikum či jiné faktory způsobující
malforace ve vyvíjejícím zárodku**



Principy teratologie

James G. Wilson (1959) – 6 principů teratologie (spoluzakladatel The Teratology Society, <http://www.teratology.org>)

1. citlivost k teratogenezi závisí na interakci genotypu embrya s nepříznivými vlivy prostředí
2. výsledek expozice je závislý na vývojovém stádiu zárodku
3. teratogeny mají specifický mechanismus účinku, skrz který se jejich účinek projevuje
4. podstata teratogenu určuje jeho přístup k vyvíjejícímu se plodu/tkáni
5. 4 hlavní kategorie manifestace jsou – **smrt, malforace, opožděný růst, funkční deficit**
6. manifestace změněného vývoje se zvyšuje s rostoucí dávkou (tzn. od nulového efektu až po smrt)



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



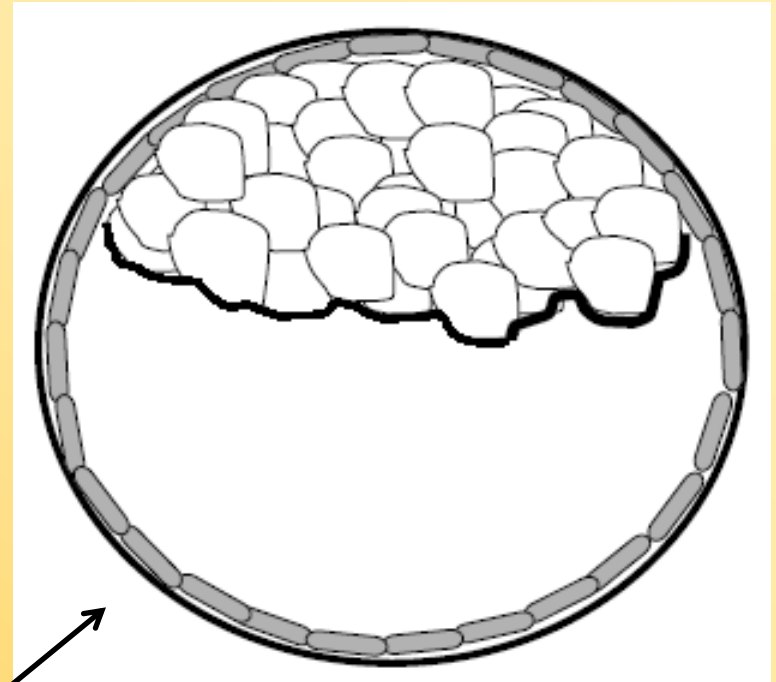
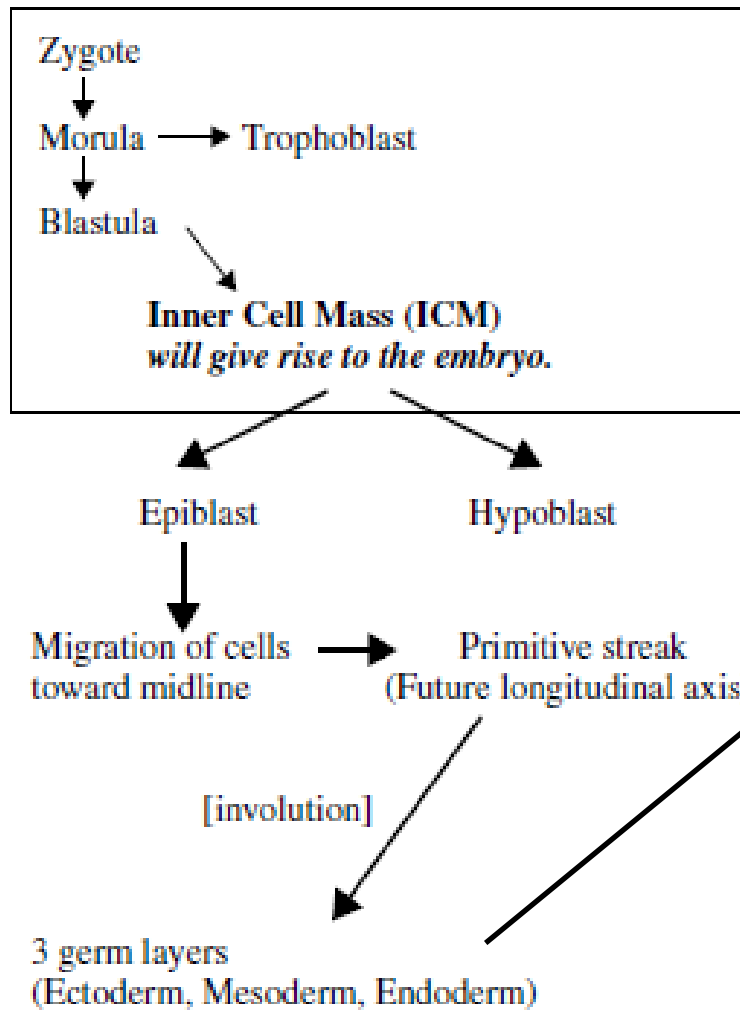
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

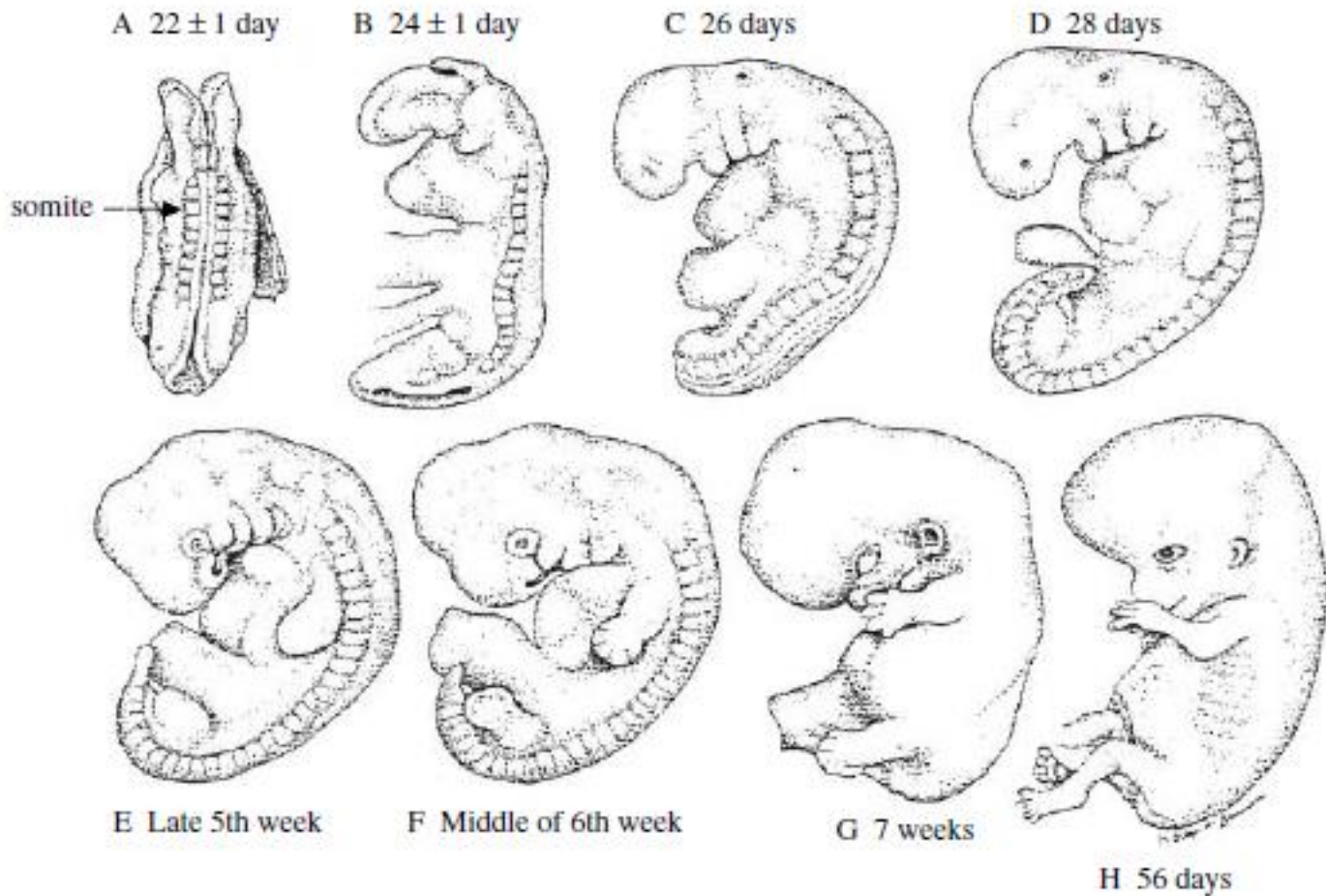
Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

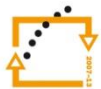
Savčí embryologie



Savčí embryologie II.



Investice do rozvoje vzdělávání



INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Kritické momenty vývoje

Embryogenese zahrnuje – buněčnou migraci, proliferaci, diferenciaci, organogenesi

Vývoj lze rozdělit do 3 stádií :
pre-implantační

Výstupy:
embryonální smrt

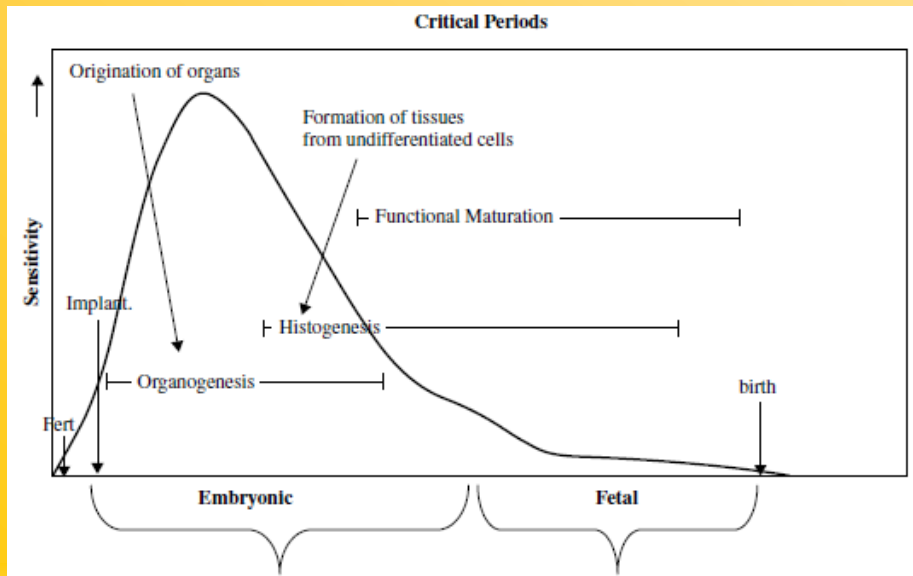
implantační až organogenese

morfologické defekty

fetální až neonatální stadium

funkční poruchy, opožděný
růst, karcinogenese

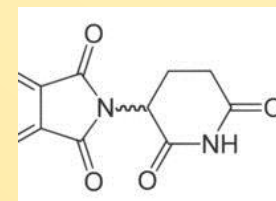
Investice do rozvoje vzdělávání



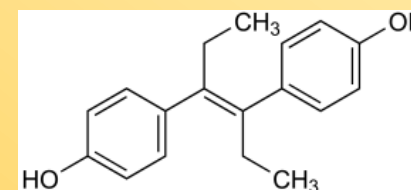
Teratogeny

Thalidomid - hypnotikum, sedativum, Evropa 1957-61

- prodáván na ranní nevolnost, nespavost, nauseu
- ženy pobírající mezi 35 až 50 dnem rodili potomky s širokým spektrem malforací (nepřítomnost končetin či kritické zkrácení končetin), malforace srdce, střev, dělohy
- stažen po výskytu cca 10 000 případů



Diethylstilbestrol (DES) –
syntetický estrogen k inhibici ovulace
-1940-70 – k udržení těhotenství
- vystavené ženy – vaginální neoplasie,
adenosa, cervikální eroze
- účinky nebyly na potomcích patrné až
do puberty



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

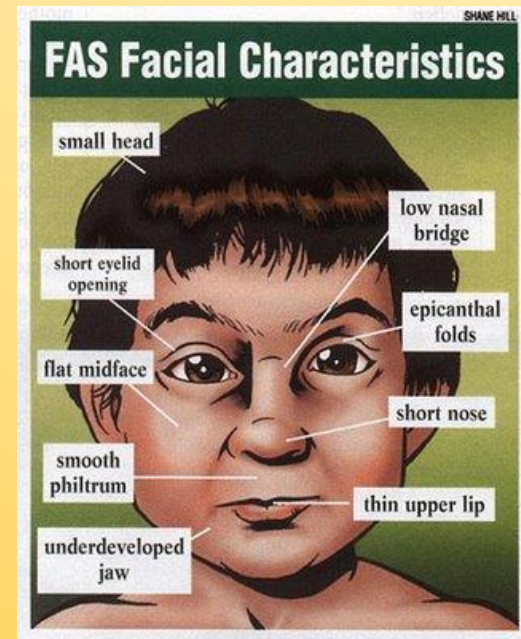
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Teratogeny

Alkohol – „fetální alkoholový syndrom (FAS)“ – typ mentálních a fyzických defektů, které se vyvinou u některých jedinců po expozici alkoholu *in utero*

- nižší porodní váha, velikost těla,
- zhoršení nervových funkcí
- zpomalený vývoj



**Nechemické
teratogeny –
virus zarděnek
(rubella), stress**

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Testovací protokoly

- zavedeny po pohromě s thalidomidem - 1966 – FDA
- **Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use**
 - **Multigenerační studie** – kontinuální expozice hlodavců (myši) – vystavení, spáření, produkce první generace (F1), následně pak F2 a F3 – měřené parametry zahrnují **plodnost, velikost vrhu, neonatální životnost** – zabere cca 2 roky
 - **Jedno-generační studie** – krátkodobé s třemi segmenty
 - *Zhodnocení plodnosti* – samci hlodavců exponováni 70 dní, samice 14 dní (v průběhu páření, březosti, laktace), 50% samic zabito a vyšetřeny i s plody, 50% porodí a mláďata opět vyšetřena
 - *Odhad vývojové toxicity* – březí samice exponovány době od implantace až po organogenesi, den před narození, utracení a vyšetření plodu
 - *Postnatální zhodnocení* – březí samice exponovány od posledního trimestru po odstavení mláďete – zhodnocen je porodní proces, pozdní fetální vývoj, neonatální přežití



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Slovo závěrem...



**Chraňte Ty na
kterých Vám
záleží**

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.