

MAŁGORZATA M. DOBRZYŃSKA

SPRAWOZDANIE ZE SZKOLENIA NAUKOWEGO  
 NATO – ADVANCED STUDY INSTITUTE  
 pt. „HUMAN BIOMONITORING AFTER ENVIRONMENTAL AND  
 OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CHEMICAL AND PHYSICAL AGENTS”  
 (Turcja, 23.09–3.10.1999)

Zakład Ochrony Radiologicznej i Radiobiologii  
 Państwowy Zakład Higieny,  
 00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24,  
 Kierownik: dr *K. A. Pachocki*

W kwietniu 1949 r. w Waszyngtonie został podpisany Pakt Północnoatlantycki. W ciągu 50 lat istnienia, NATO odegrał ważną rolę w utrzymaniu bezpieczeństwa w rejonie Euro-Atlantyckim. Po zakończeniu zimnej wojny Pakt Północnoatlantycki utworzył nową Euro-Atlantycką Radę Wspólnoty (Euro-Atlantic Partnership Council – EAPC) jako forum dla konsultacji i współpracy pomiędzy krajami członkowskimi i partnerskimi. Obecnie działalność naukowa wspierana jest w ramach Programu Naukowego NATO utworzonego w 1958 r. i prowadzona w ramach EAPC. Komitet Naukowy NATO przyłączył się do obchodów 50 lecia Paktu Północnoatlantyckiego organizując NATO-Advanced Study Institute nt. „Human Biomonitoring after Environmental and Occupational Exposure to Chemical and Physical Agents”, który odbył się w dn. 23.09. – 3.10.1999 r. w miejscowości Tekirova-Antalya w Turcji. Jego dyrektorem była dr *Diana Anderson* z TNO-BIBRA (Wielka Brytania). W skład Komitetu Organizacyjnego wchodził także dr *Radim Sram* (Czechy), dr *Ali Karakaya* (Turcja), dr *Patrick O'Neill* (USA), Dr *Robert Bos* (Holandia), dr *Marcello Lotti* (Włochy).

Dziesięciodniowy kurs przeznaczony był głównie dla naukowców ze stopniem doktora. Komitet Organizacyjny na podstawie dorobku naukowego wybrał około 70 słuchaczy z krajów członkowskich oraz partnerskich NATO. Autorka sprawozdania znalazła się w ich gronie. Osobom tym sfinansowano pobyt ze środków NATO Scientific and Environmental Affairs Division. W NATO-Advanced Study Institute uczestniczyło około 100 osób z około 30 krajów. Wygłoszono 40 wykładów (40–60 minutowych), słuchacze kursu przedstawili 20 komunikatów ustnych (15 minutowych) oraz 43 plakaty, ponadto 19 autorów plakatów zostało wybranych do dodatkowej ustnej prezentacji wyników. Na zakończenie słuchacze otrzymali świadectwa uczestnictwa.

Tematyka kursu dotyczyła narastającego w ostatnich latach problemu związanego z niekorzystnymi efektami zdrowotnymi w następstwie narażenia ludzi na czynniki chemiczne i fizyczne. Celem NATO-Advanced Study Institute było spotkanie naukowców z różnych dziedzin, takich jak toksykologia, biochemia, biologia molekularna, cytogenetyka, mutageneza i nauki biomedyczne oraz prezentacja i przedyskutowanie

wyników badań dotyczących tej tematyki. Wykłady, krótkie wystąpienia ustne oraz plakaty prezentowane przez słuchaczy kursu dotyczyły zarówno biomonitoringu pacjentów i osób narażonych zawodowo na czynniki mutagenne, jak i badań laboratoryjnych na zwierzętach.

Uszkodzenie DNA, innych makromolekuł, tkanek i organów w następstwie środowiskowej i zawodowej ekspozycji na szkodliwe czynniki mogą odgrywać ważną rolę w inicjacji oraz w rozwoju nowotworów. Biologiczne, chemiczne i fizyczne czynniki mutagenne mogą też odgrywać istotną rolę w etiologii innych chorób. Mutacje mogą zdarzać się zarówno w komórkach somatycznych, jak i rozrodczych. Jeżeli występują w komórkach rozrodczych ich rezultatem jest niepłodność lub zapłodnienie zmutowanych komórek, co prowadzi do poronień lub uszkodzeń płodów. Mutacje w komórkach somatycznych mogą powodować różne efekty biologiczne, w zależności w jakim okresie życia one nastąpią. Jeśli nastąpi ona w życiu płodowym prowadzi do teratogenezy lub indukcji nowotworów. Jeśli komórki somatyczne są uszkodzone w okresie późniejszym rezultatem jest transformacja nowotworowa. Kancerogeneza i mutageneza są złożonymi procesami, w których grają rolę różne czynniki, a końcowy efekt związany jest z ich akumulacją.

Większość wykładów związana była z bezpośrednim narażeniem ludzi na różne czynniki genotoksyczne w miejscu pracy i w środowisku naturalnym. Na wstępie omawiano zasady tzw. dobrej praktyki laboratoryjnej i klinicznej oraz metodykę badań z udziałem zdrowych ochotników. Problemy te przedstawili dr *D. Anderson* i prof. *K. Butterworth* (Wielka Brytania).

Dr *A. Autio* (Szwajcaria) przedstawił definicje różnych typów biomarkerów zaproponowane przez Komitet ds. Markerów Biologicznych w Zdrowiu Środowiskowym Amerykańskiej Akademii Nauk/Narodowy Komitet Badawczy (The Committee on Biological Markers in Environmental Health of US National Academy of Science/National Research Council). Należą do nich: biomarkery ekspozycji, efektu i wrażliwości. Biomarkerami ekspozycji mogą być substancje pozaustrojowe wewnątrz systemu, produkt interakcji pomiędzy obcymi i wewnętrznymi składnikami w systemie biologicznym związane z narażeniem. Do biomarkerów efektu zalicza się wskaźniki endogenego składnika systemu biologicznego mierzonego przez zdolność funkcjonalną systemu lub zmieniające stan systemu, rozpoznawalny jako osłabienie funkcji lub schorzenie. Biomarkerami wrażliwości są wskaźniki specjalnej wrażliwości systemu wyzwalane w wyniku narażenia na czynniki zewnętrzne.

Dr *D. Anderson* (Wielka Brytania) przedstawiła rys historyczny badań monitoringowych. Najwcześniej wprowadzoną (lata 60) i najczęściej stosowaną w biomonitoringu metodą jest ocena aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich, a jednym z pierwszych przebadanych w ten sposób związków był benzen. Pobieranie krwi obwodowej uważa się za najbardziej etyczną i nieinwazyjną metodę badania wpływu różnych czynników na organizm ludzki. Limfocyty są długożyjącymi komórkami, w których najczęściej obserwuje się zmiany pod wpływem niekorzystnych czynników, a wystąpienie aberracji chromosomowych uważa się za prognostyk przyszłych nowotworów. Badania prowadzi się niekiedy także na komórkach nasienia, nabłonka i łożyska. Nieco później wprowadzonymi metodami są wymiana chromatyd siostrzanych, test mikrojądrowy, mutacje hprt, a ostatnio test kometkowy, który jest wysoko oceniany i reko-

mendowany przez specjalistów. Wykłady na temat biomonitoringu wygłosili m. in. dr *W. Au* (USA), dr *R. Sram* (Czechy), dr *M. Lotti* (Włochy), dr *J. Timbell* (USA), dr *E. Moustacchi* (Francja). Przedstawiono między innymi wyniki badań pracowników narażonych na produkty ropy naftowej, ze szczególnym uwzględnieniem benzenu; robotników rolnych (pestycydy), pracowników przemysłu meblowego i tworzyw sztucznych (styren), mechaników samochodowych (aromatyczne węglowodory policykliczne i gazy spalinowe). Kilka prac poświęcono ekspozycji na butadien oraz narażeniu personelu medycznego na różne czynniki (promieniowanie jonizujące, leki przeciwnowotworowe, izofluran – personel bloku operacyjnego, tlenek etylenu – personel sterylizujący). Ponadto przedstawiono wyniki biomonitoringu populacji zamieszkującej okolice poligonu nuklearnego w Semipałatyńsku, likwidatorów awarii w Czarnobyliu oraz chorych na nowotwory leczonych promieniowaniem jonizującym i lekami cytostatycznymi.

Następną grupę stanowiły wykłady dotyczące badań związanych z ekspozycją mężczyzn na czynniki mutagenne i możliwością przenoszenia ewentualnych mutacji na potomstwo. Wykłady wygłosili m.in. dr *D. Anderson* (Wielka Brytania), dr *A. Wyrobek* (USA), dr *J. Bonde* (Dania), dr *H. Norppa* (Finlandia). Najczęstszym materiałem doświadczalnym w tego typu eksperymentach są myszy laboratoryjne. Wcześniej poznano efekty działania różnych czynników na samice, u ich potomstwa obserwowano teratogenezę i kancerogenezę. Ostatnio jednak stwierdzono, że dwukrotnie więcej mutacji przenoszonych jest przez męskie komórki rozrodcze. U potomstwa ekspozowanych samców i nieekspozowanych samic mogą pojawić się dominujące mutacje letalne, wady wrodzone, choroby genetyczne oraz nowotwory. Podczas ekspozycji na czynniki mutagenne następuje uszkodzenie DNA w komórkach rozrodczych samca i anomalie chromosomów przenoszone są do zygot. Mechanizm molekularny tego procesu nie jest dobrze poznany, pewną rolę mogą odgrywać także czynniki epigenetyczne. Ekspozycja samców lub samic na czynniki szkodliwe może powodować u ich potomstwa występowanie takich wad jak wodogłowie, zewnątrzmoźgowie, rozszczep podniebienia, karłowatość, przepuklinę pępkową, obrzęki. Niektóre z tych anomalii mogą wystąpić także u ludzi. Wiadomo, że takie czynniki jak palenie papierosów lub chemioterapia powodują uszkodzenie chromosomów nasienia. U ludzi liczba plemników oraz ich jakość (morfologia i ruchliwość) są biologicznymi wskaźnikami funkcjonowania jąder, blisko związanymi z prawdopodobieństwem zajścia w ciążę. W ostatnich dziesięcioleciach zaobserwowano, że środowiskowa długotrwała ekspozycja na niskie dawki substancji toksycznych powoduje pogorszenie jakości nasienia. Chorobami genetycznymi, które są spowodowane przez uszkodzenia męskich komórek rozrodczych są choroba *Downa*, choroba *Prader-Willego*, retinoblastoma. Są one wynikiem zapłodnienia komórki jajowej przez plemnik zawierający uszkodzony materiał genetyczny. W normalnych warunkach selekcji nie powinno do tego dojść, gdyż w przypadku dużej koncentracji plemników maleje odsetek anormalnych komórek, ale w przypadku zmniejszonej liczby plemników jest to możliwe. Stwierdzono także wysoką częstość spontanicznych poronień płodów, w przypadku gdy u ojców obserwowano wysoką częstość zmian morfologicznych plemników. Ostatnio potwierdzono związek pomiędzy aberracjami chromosomowymi w nasieniu a obumieraniem płodów we wczesnych etapach rozwoju. Ta część kursu interesowała autorkę sprawozdania najbardziej, ponieważ była związana z tematyką prezentowanego przez nią plakatu pt. „Male-mediated F1

effects in mice subchronic exposed to low doses of X-rays". Prezentowane wyniki dotyczyły indukcji dominujących mutacji letalnych oraz wad wrodzonych u żywego potomstwa samców eksponowanych codziennie, 5 dni w tygodniu przez 8 tygodni na małe dawki promieniowania X (0,05 Gy lub 0,10 Gy). W żadnej z grup doświadczalnych nie stwierdzono niepłodności samców ani zmniejszonego odsetka ciężarnych samic. W grupie napromienianej codziennie dawką 0,10 Gy stwierdzono zmniejszenie liczby żywych płodów oraz zwiększony odsetek (20%) dominujących mutacji letalnych. Ponadto w obu grupach doświadczalnych obserwowano znaczne zwiększenie odsetka płodów obumarłych wkrótce po implantacji i zresorbowanych. Nie stwierdzono natomiast zwiększonej częstości występowania płodów z wadami rozwojowymi. Plakat spotkał się z zainteresowaniem uczestników kursu oraz wykładowców, a prowadzący sesję plakatową dr *Andrew Wyrobek* z USA wybrał go do prezentacji ustnej.

Autorka sprawozdania uważa zorganizowanie NATO – Advanced Study Institute nt. „Human Biomonitoring after Environmental and Occupational Exposure to Chemical and Physical Agents” za bardzo cenną inicjatywę, która przyczyniła się do integracji naukowców z krajów członkowskich i partnerskich NATO. Udział w kursie był okazją do przyswojenia nowych wiadomości na temat monitoringu biologicznego w populacjach ludzkich narażonych środowiskowo i zawodowo na czynniki mutagenne. Bliski kontakt pomiędzy wykładowcami i słuchaczami pozwolił na liczne dyskusje i wymianę poglądów z naukowcami z różnych ośrodków. Był również okazją do nawiązywania i podtrzymywania kontaktów międzynarodowych.

Uczestnicy kursu wyrazili chęć wzięcia udziału w podobnym spotkaniu w przyszłości.

M. M. Dobrzyńska

NATO – ADVANCED STUDY INSTITUTE  
„HUMAN BIOMONITORING AFTER ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL  
EXPOSURE TO CHEMICAL AND PHYSICAL AGENTS”  
(Turkey, 23 Sept.–3 Oct. 1999)

Summary

The NATO Science Programme joining in the celebration of 50<sup>th</sup> Anniversary of Founding of the NATO by organisation of NATO Advanced Study Institute „Human Monitoring after Environmental and Occupational Exposure to Chemical and Physical Agents”, which was held in Tekirova-Antalya (Turkey), September 23–October 3, 1999. The director of ASI was dr *Diana Anderson* from TNO-BIBRA (UK). The members of Scientific Organizing Committee were also dr *R. Sram* (Czech Republik), dr *A. Karakaya* (Turkey), Dr *P. O'Neill* (USA), dr *R. Bos* (Netherlands), dr *M. Lotti* (Italy).

It was a high-level tutorial course for scientists at the post-doctoral level from NATO countries and from NATO Cooperation Partner countries. NATO-ASI attended about 100 scientists from about 30 countries. There were 40 lectures, 20 oral presentations and 43 posters presented, 19 authors of posters were invited to additional short oral presentations.

Subject of course concerned undesirable effects of chemical and physical agents on human health. The aim of NATO-Advanced Study Institute was the meeting of scientists working in different fields of science to present and discuss the knowledge and recent developments in the field of human monitoring.

The majority of lectures concerned about biomonitoring of people exposed to genotoxic agents at work place and environment. Dr *A. Autio* (Switzerland) presented definitions of

different kinds of biomarkers proposed by The Committee on Biological Markers in Environmental Health of USA Academy of Science/National Research Council. Dr *D. Anderson* (UK) introduced history of biomonitoring. The main lecturers on this topic were dr *W. Au* (USA), dr *R. Sram* (Czech Republic), dr *M. Lotti* (Italy), dr *J. Timbell* (USA), Dr *E. Moustacchi* (France). The following group of lectures presented by dr *D. Anderson* (UK), dr *A. Wyrobek* (USA), dr *J. Bonde* (Denmark), dr *H. Norppa* (Finland) was regarded to male-mediated mutagenic effect in offspring induced by genotoxic physical and chemical agents. This part of course was the most interesting to the author of this report. She has presented the poster „Male-mediated F1 effects in mice subchronic exposed to low doses of X-rays”.

The author of this report found NATO-ASI as very fruitful initiative for scientific view-exchange between scientists from NATO countries and for NATO Cooperation Partner countries.