



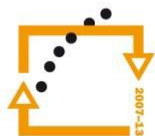
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdelávání
pro konkurenceschopnost

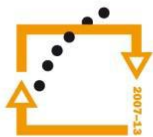
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

„Propojení výuky oborů Molekulární a buněčné biologie a Ochrany a tvorby životního prostředí“

Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Dithiokarbamáty: objev a historie

1. Co je známo o toxikologii pesticidů zinebu a ziramu
2. Co je známo o toxikologii pesticidů manebu a ferbamu
3. Vliv dithiokarbamátových pesticidů na životní prostředí
4. Parkinsonova nemoc a dithiokarbamátové pesticidy



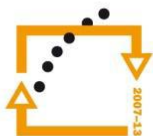
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



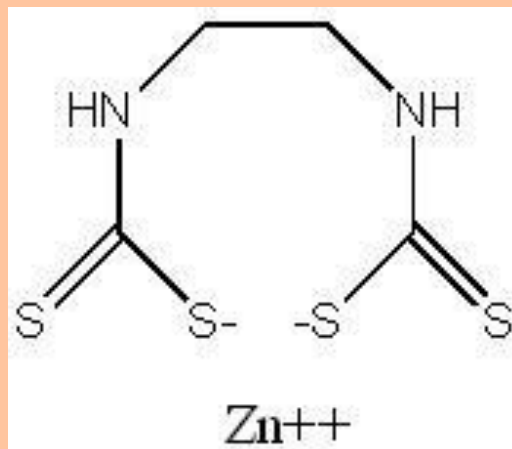
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



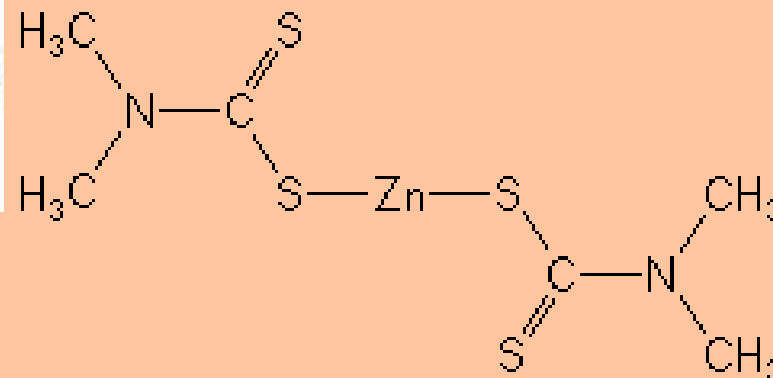
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Zineb a ziram



zineb

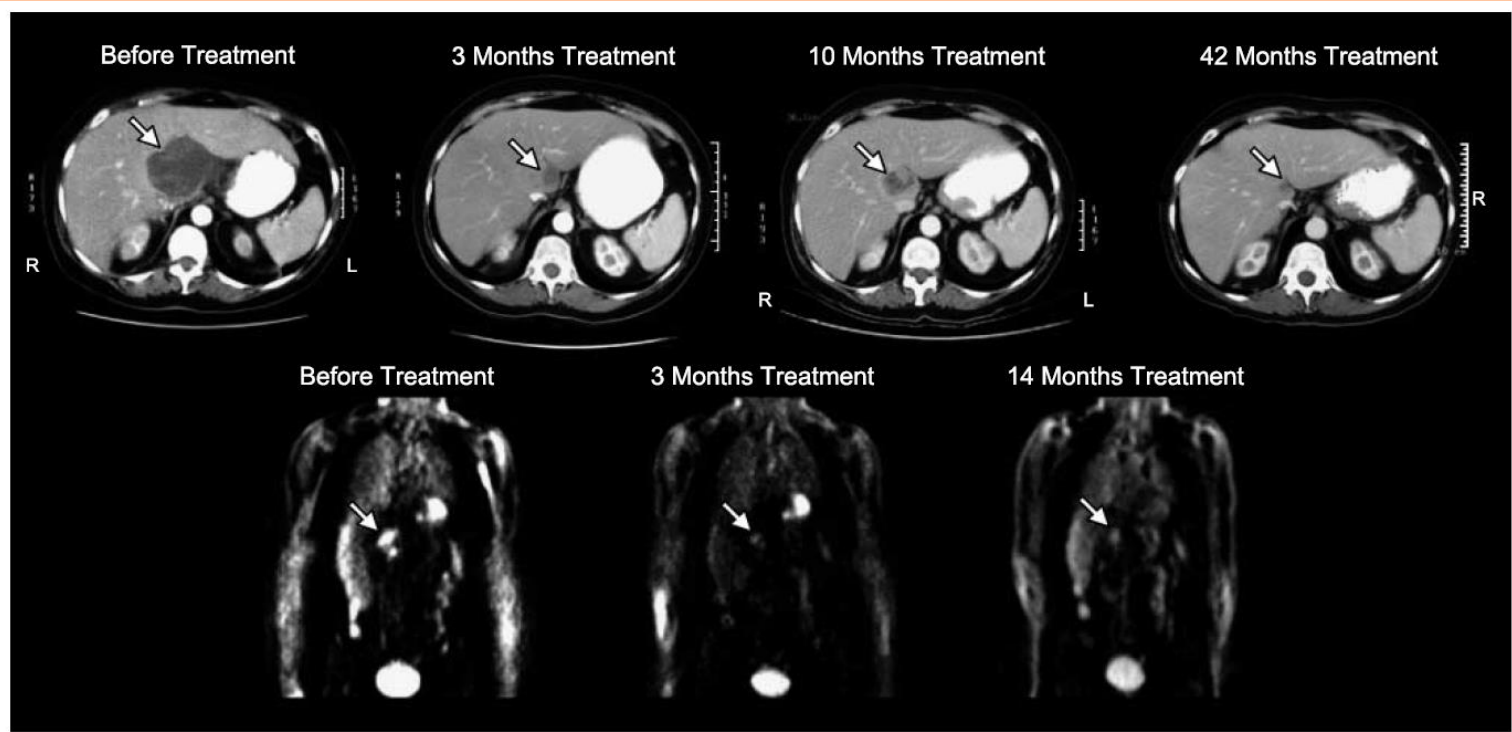


ziram

Zineb a ziram: toxicita

- Existuje poměrně hodně vědeckých studií, které ukazují toxicitu těchto pesticidů na úrovni buněk. Dokonce bylo publikováno, že ziram dokáže inhibovat E1 enzym v rámci ubikvitin-proteazomového systému (v naší laboratoři výzkum J. Sedláčka).
- Na úrovni živočichů a životního prostředí se tyto látky nepovažují za příliš toxické. Zineb je silně toxický pro kroužkovce.
- Byl dokonce publikován případ, kdy žena brala disulfiram a zinek (vzniká analog ziramu) a zbavila se tak metastázy melanomu v játrech.

Brar et al. *Mol Cancer Ther* 2004



Zdá se, že ziram a jeho analogy by mohl mít spíše pozitivní efekt u lidí.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



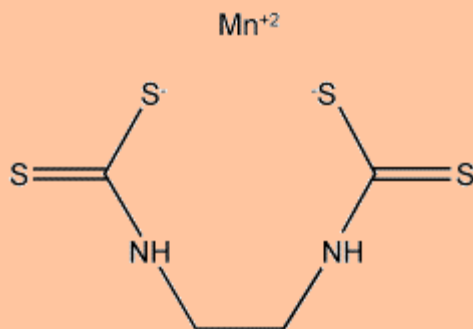
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



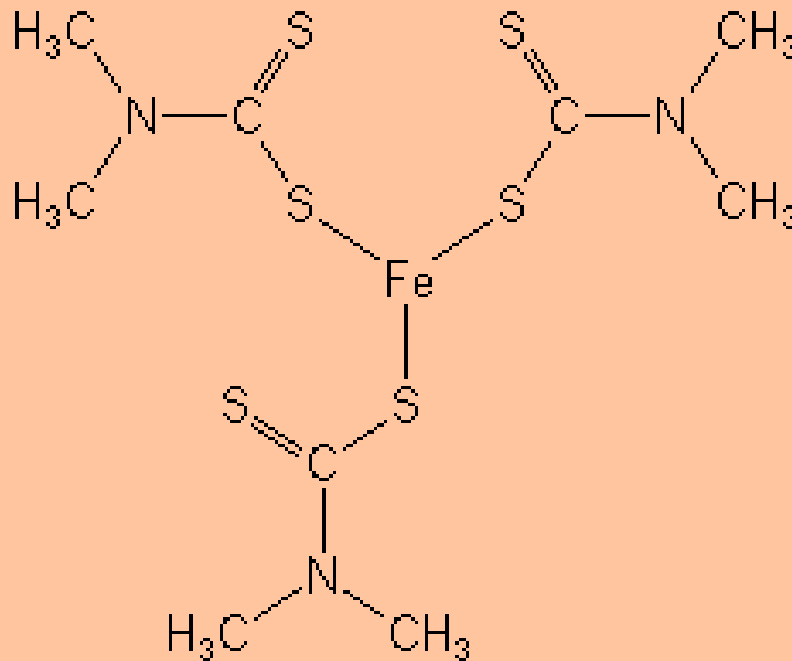
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Maneb a ferbam



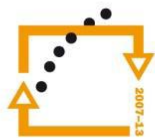
maneb



ferbam



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



**OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost**

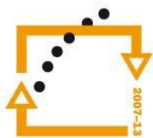
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Maneb

- Maneb byl podezříván z toho, že způsobuje u lidí po dlouhodobé expozici Parkinsonovu nemoc. O tom více níže.
- Přisuzuje se mu i karcenogenita a je toxický pro vyvíjející se organismy.
- Je mírně toxický pro vodní organismy.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Ferbam

- Je považován za karcinogen, ale o jeho toxicitě toho není moc známo. Jako také o jiných dithiokarbamátech, o ferbamu jsou publikovány studie, ukazující jeho negativní vliv na vyvíjející se organismy.
- Má negativní vliv na vodní živočichy, je pro ně většinou silně toxický.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Vliv na životní prostředí

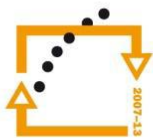
- Používání pesticidů se obecně považuje za škodlivé pro životní prostředí.
- Dithiokarbamátové pesticidy přes své negativní vlastnosti na životní prostředí (zejména na vodní živočichy) mají velkou výhodu v tom, že

A) se neakumulují v těle organismů

B) se neakumulují v životním prostředí



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Parkinsonova nemoc

- Hlavní negativní obraz používání těchto pesticidů byl nedávno způsoben výzkumy, které naznačovaly spojení mezi nimi a vznikem Parkinsonovy choroby.
- V poslední době se však výzkumy na buněčné úrovni a hlavně epidemiologickými studiemi ukázalo, že celá situace je složitější.

Review

Pesticides and Parkinson's Disease—Is There a Link?

Terry P. Brown,¹ Paul C. Rumsby,² Alexander C. Capleton,¹ Lesley Rushton,¹ and Leonard S. Levy¹

¹Medical Research Council Institute for Environment and Health, University of Leicester, Leicester, United Kingdom; ²National Centre for Environmental Toxicology, WRc-NSF Ltd., Medmenham, Marlow, United Kingdom

Parkinson's disease (PD) is an idiopathic disease of the nervous system characterized by progressive tremor, bradykinesia, rigidity, and postural instability. It has been postulated that exogenous toxicants, including pesticides, might be involved in the etiology of PD. In this article we present a comprehensive review of the published epidemiologic and toxicologic literature and critically evaluate whether a relationship exists between pesticide exposure and PD. From the epidemiologic literature, there does appear to be a relatively consistent relationship between pesticide exposure and PD. This relationship appears strongest for exposure to herbicides and insecticides, and after long durations of exposure. Toxicologic data suggest that paraquat and rotenone may have neurotoxic actions that potentially play a role in the development of PD, with limited data for other pesticides. However, both the epidemiology and toxicology studies were limited by methodologic weaknesses. Particular issues of current and future interest include multiple exposures (both pesticides and other exogenous toxicants), developmental exposures, and gene–environment interactions. At present, the weight of evidence is sufficient to conclude that a generic association between pesticide exposure and PD exists but is insufficient for concluding that this is a causal relationship or that such a relationship exists for any particular pesticide compound or combined pesticide and other exogenous toxicant exposure. *Key words:* epidemiology, literature review, Parkinson's disease, pesticides, toxicology. *Environ Health Perspect* 114:156–164 (2006). doi:10.1289/ehp.8095 available via <http://dx.doi.org/> [Online 7 September 2005]

development of PD, such as farming, rural living, and consumption of well water.

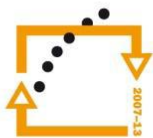
To date, there has been no comprehensive literature review of the epidemiologic and toxicologic evidence to critically evaluate whether a causal relationship exists between exposure to pesticides and the development of PD or parkinsonism. In this article we summarize such a critical review, undertaken on behalf of the U.K. Advisory Committee on Pesticides.

Methods

We conducted a search of 10 major online bibliographic databases in April 2003 to identify references pertaining to the role of pesticides in the development of PD and parkinsonism. We selected search terms used with reference to the relevant indexing terms used in Embase (Elsevier, New York, NY, USA) and MedLine (National Institutes of Health, Bethesda, MD)



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

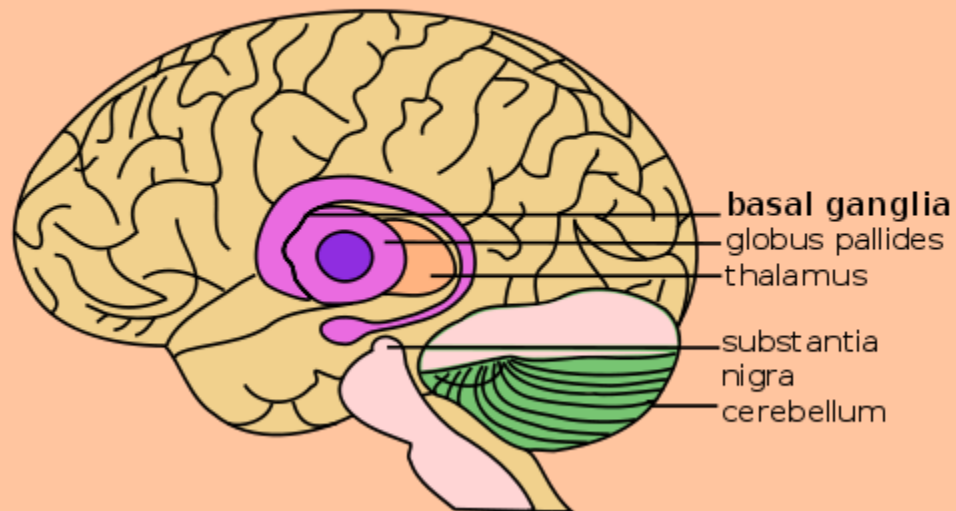
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Co je to Parkinsonova nemoc?

- Jedná se o závažné neurodegenerativní onemocnění, které se projevuje jednak na úrovni fyzické, jednak na úrovni psychické.
- Fyzicky: třesení, tuhost, pomalost a nestabilita držení těla. Pacient špatně ovládá své pohyby.
- Psychicky: poruchy řeči, poznávacích schopností, nálady a intelektu.

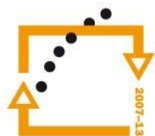
Bazální ganglia

Basal Ganglia and Related Structures of the Brain





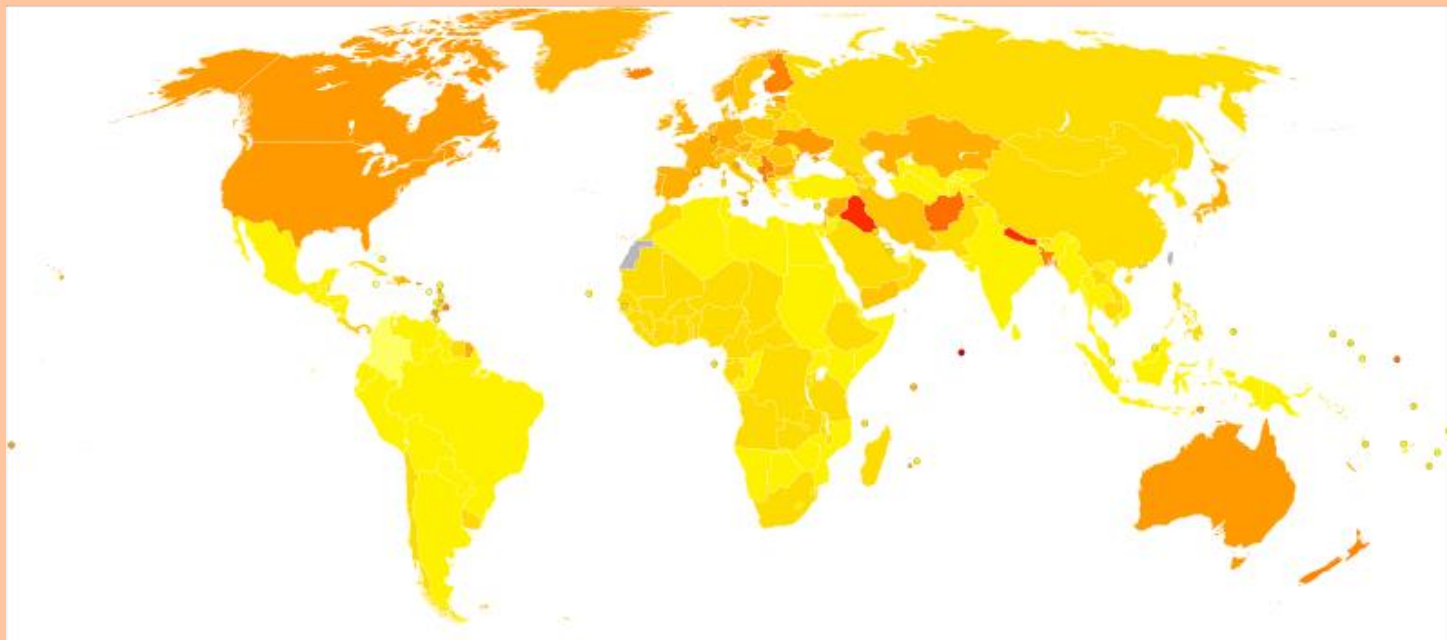
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



**OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost**

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Epidemiologie PN



Letní semestr 2015



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

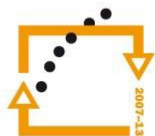
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Příčiny v životním prostředí?

- Dodnes je obecně považováno za správné tvrzení, že Parkinsonovu nemoc způsobují pesticidy (např. herbicid Agent Orange), které se dostaly do životního prostředí a jimž jsme vystaveni po dlouhou dobu.
- Nedávno byla publikovaná epidemiologická studie, dělaná v Kalifornii, která přináší zajímavé výsledky.
- Jedná se o publikaci Wang et al. *Eur. J. Epidemiol.* 2011 s názvem: „Parkinsons disease risk for ambient exposure to pesticides.“



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Abstrakt studie

Abstract Due to the heavy and expanding agricultural use of neurotoxic pesticides suspected to affect dopaminergic neurons, it is imperative to closely examine the role of pesticides in the development of Parkinson's disease (PD). We focus our investigation on pesticide use in California's heavily agricultural central valley by utilizing a unique pesticide use reporting system. From 2001 to 2007, we enrolled 362 incident PD cases and 341 controls living in the Central Valley of California. Employing our geographic information system model, we estimated ambient exposures to the pesticides ziram, maneb, and paraquat at

work places and residences from 1974 to 1999. At work-places, combined exposure to ziram, maneb, and paraquat increased risk of PD three-fold (OR: 3.09; 95% CI: 1.69, 5.64) and combined exposure to ziram and paraquat, excluding maneb exposure, was associated with a 80% increase in risk (OR:1.82; 95% CI: 1.03, 3.21). Risk estimates for ambient workplace exposure were greater than for exposures at residences and were especially high for younger onset PD patients and when exposed in both locations. Our study is the first to implicate ziram in PD etiology. Combined ambient exposure to ziram and paraquat as well as combined ambient exposure to maneb and paraquat at both workplaces and residences increased PD risk substantially. Those exposed to ziram, maneb, and paraquat together experienced the greatest increase in PD risk. Our results suggest that pesticides affecting different mechanisms that contribute to dopaminergic neuron death may act together to increase the risk of PD considerably.

A. Wang (✉)
Epidemiology, UCLA School of Public Health, BOX 951772,
650 Charles E. Young Drive,
Los Angeles, CA 90095-1772, USA
e-mail: Anthony.epi@gmail.com

S. Costello

Zvýšení rizika při kombinacích

Table 2 Effect estimates (ORs and 95% CIs) for ambient pesticide exposures to paraquat, maneb, and ziram in the Central California Valley study population for the 1974–1999 time window of exposure

	Occupational ^b				Residential ^c			
	Case (N = 362)	Control (N = 341)	Adjusted OR ^a	95% CI	Case (N = 362)	Control (N = 341)	Adjusted OR ^a	95% CI
Not exposed to paraquat, maneb, or ziram	164	191	1.00	Reference	122	136	1.00	Reference
Exposed to paraquat, not maneb or ziram	81	78	1.26	(0.86, 1.86)	109	125	0.91	(0.63, 1.31)
Exposed to maneb, not ziram or paraquat	1	3	— ^d	— ^d	2	1	— ^d	— ^d
Exposed to ziram, not maneb or paraquat	6	6	1.37	(0.42, 4.49)	4	3	1.48	(0.32, 6.85)
Exposed to ziram and maneb, not paraquat	1	0	— ^d	— ^d	1	0	— ^d	— ^d
Exposed to maneb and paraquat, not ziram	26	21	1.41	(0.75, 2.68)	34	21	1.59	(0.86, 2.95)
Exposed to ziram and paraquat, not maneb	37	24	1.82	(1.03, 3.21)	37	27	1.37	(0.78, 2.42)
Exposed to maneb, ziram, and paraquat	46	18	3.09	(1.69, 5.64)	53	28	1.86	(1.09, 3.18)

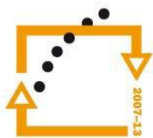
Zvýšení rizika při kombinacích

Table 5 Effect estimates (ORs and 95% CIs) for ambient exposures to maneb, ziram, and paraquat by age at PD diagnosis for the 1974–1999 time window of exposure

	Occupational ^b				Residential ^c			
	Case (N = 362)	Control (N = 341)	OR ^a	95% CI	Case (N = 362)	Control (N = 341)	OR ^a	95% CI
<i>Maneb and paraquat exposure</i>								
60 years old or younger								
Not exposed to maneb or paraquat	30	56	1.00	Reference	20	38	1.00	Reference
Exposed to maneb or paraquat	29	28	1.78	(0.87, 3.64)	36	42	1.53	(0.73, 3.19)
Exposed to maneb and paraquat	18	3	8.75	(2.31, 33.19)	21	7	4.82	(1.69, 13.76)
Over 60 years old								
Not exposed to maneb or paraquat	140	141	1.00	Reference	106	101	1.00	Reference
Exposed to maneb or paraquat	91	77	1.22	(0.82, 1.83)	113	111	0.89	(0.60, 1.32)
Exposed to maneb and paraquat	54	36	1.48	(0.88, 2.50)	66	42	1.28	(0.78, 2.09)
<i>Ziram and paraquat exposure</i>								
60 years old or younger								
Not exposed to ziram or paraquat	28	53	1.00	Reference	21	38	1.00	Reference
Exposed to ziram or paraquat	30	29	1.90	(0.91, 3.93)	35	37	1.65	(0.79, 3.45)
Exposed to ziram and paraquat	19	5	5.98	(1.95, 18.32)	21	12	2.78	(1.10, 7.07)
Over 60 years old								
Not exposed to ziram or paraquat	137	141	1.00	Reference	103	99	1.00	Reference
Exposed to ziram or paraquat	84	76	1.17	(0.76, 1.72)	113	112	0.88	(0.59, 1.30)
Exposed to ziram and paraquat	64	37	1.93	(1.10, 3.03)	69	43	1.38	(0.85, 2.26)



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

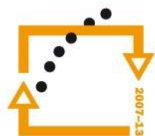
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Důsledky pro regulaci?

- Zatím se nezdá, že by tato zjištění měla praktické důsledky pro regulaci používání pesticidů.
- Je možné, že teprve nyní zjišťujeme negativní účinky dithiokarbamátových pesticidů, pokud se používají dlouhodobě a v kombinaci.
- Na druhou stranu tyto pesticidy nejsou za Parkinsonovu nemoc zodpovědní v tom smyslu, že bez nich by jí nebylo – známe případy Parkinsonovy nemoci i z mnohem starších dob (genetické?).



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Závěrečná úvaha

- Pro vědecké poznatky o biologických účincích dithiokarbamátů je typické to, jak málo o nich víme, jak jsou komplexní a jak se nedaří zjistit žádný jednoduchý mechanismus účinku.
- Přitom jsou tyto látky používány v medicíně a v zemědělství ve velké míře.
- Jejich případ, zdá se, popírá představu o tom, že biologické efekty lze spojit s jednoduchými mechanismy účinku.