

**Streszczenie pracy doktorskiej mgr Joanny Zając pt.: „*Urinary concentration of biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, and its relationship to chosen genetic mutations*”**

**Streszczenie.**

Spalanie materii organicznej jest związane z powstawaniem wielocyklicznych węglowodorów aromatycznych (WWA). Związki te występują powszechnie w środowisku m.in. w produktach spożywczych (tradycyjne wędzenie lub grillowanie,) czy jako produkty uboczne ogrzewania domów i mieszkań (w wyniku spalania węgla, drewna). Grupą szczególnie narażoną na WWA są pracownicy przemysłu koksowniczego, a do chorób zawodowych tej grupy zalicza się rak płuc. Na gruncie polskim badania nad WWA były i są prowadzone głównie pod kątem kobiet ciężarnych i dzieci, a w sferze narażenia zawodowego brakuje wytycznych odnośnie dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym. Nie ma także prawnego wymogu przeprowadzania badań w tym zakresie.

Głównym celem przeprowadzonych badań było oznaczenie narażenia na WWA z użyciem dwóch biomarkerów: 1-hydroksypirenu i 3-hydroksybenzo[a]pirenu. Szczegółowe cele obejmowały określenie: narażenia na poszczególnych stanowiskach pracy; odzwierciedlenia statusu palacza tytoniu; zależności od monitoringu środowiskowego oraz, w przypadku 1-hydroksypirenu, porównanie z grupą nienarażoną zawodowo, aby określić stopień narażenia osób żyjących w pobliżu zakładu koksowniczego, a ponadto podsumowanie przydatności obydwu biomarkerów w praktyce. Poszukiwano także zależności pomiędzy stężeniem metabolitu benzo[a]pirenu a wybranymi mutacjami w obrębie niektórych genów (CYP1A1, CYP1B1, GSTM1 oraz GSTT1).

Grupę badaną stanowiły osoby narażone zawodowo na WWA, a grupę kontrolną osoby zamieszkujące w okolicy koksowni. Wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją fluorymetryczną została wykorzystana do oznaczenia biomarkerów w zebranych próbkach moczu, pobranymi dwukrotnie (przed rozpoczęciem pracy i po ekspozycji zawodowej) w przypadku pracowników i jednokrotnie w przypadku kontroli. Technika oznaczania mutacji była oparta o znakowane fluorymetrycznie sondy, a delecje były oznaczane dzięki różnicy w długości otrzymanych fragmentów DNA.

Przeprowadzone badania wykazały wzrost stężeń obydwu biomarkerów w próbkach pobranych po ekspozycji w porównaniu do próbek zbieranych po dwóch dniach wolnych od pracy. Jedynie w przypadku 1-hydroksypirenu zaobserwowano korelację z monitoringiem środowiskowym w obydwu seriach próbek. Także jedynie w przypadku tego biomarkera zaobserwowano statystycznie istotne zróżnicowanie pomiędzy stanowiskami pracy, przy czym najwyższe stężenia charakteryzowały koksowniczych, operatorów urządzeń koksowniczych, oraz pracowników oddziału węglpochodnych. Dla porównania najniższe wyniki osiągały osoby pracujące jako nadzór nad koksownią, choć także ich próbki po ekspozycji miały zwiększone stężenie biomarkera. Wpływ zanieczyszczeń środowiska pracy nie maskował efektu palenia tytoniu. Palacze osiągały istotnie wyższe stężenia tytoniu w porównaniu do niepalących. Efekty te nie były widoczne w przypadku 3-hydroksybenzo[a]pirenu.

W trakcie realizacji projektu wykazano istotną zależność pomiędzy stężeniami 3-hydroksybenzo[a]pirenu a mutacjami w analizowanych genach 1. fazy detoksykacji. Dla mutacji w obrębie genów GST takiej zależności nie stwierdzono. Porównując wyniki oznaczenia 1-hydroksypirenu u pracowników z grupą nieeksponowaną na WWA zauważono, że próbki pracowników pobierane po dniach wolnych nie odzwierciedlają jedynie tła środowiska życia. Nie zanotowano zależności pomiędzy stężeniem biomarkera a odległością zamieszkania od koksowni w grupie kontrolnej.

Argumenty zebrane w ramach przeprowadzonych badań wskazują na większą praktyczną użyteczność 1-hydroksypirenu jako biomarkera narażenia na WWA. Wykazano także istnienie zależności pomiędzy niektórymi mutacjami a ilością oznaczanego biomarkera (3-hydroksybenzo[a]piren), co może mieć znaczenie w interpretacji wyników niektórych pracowników. Uzyskane w trakcie realizacji pracy wyniki mogą przyczynić się do lepszej identyfikacji zagrożeń i doboru środków zaradczych dla pracowników, którzy znajdują się na stanowiskach z najwyższymi oznaczeniami biomarkera. Niniejsze badania stanowią najlichniesze oznaczenia obydwu biomarkerów w populacji europejskiej.

## Summary.

Organic material combustion is inseparably connected with production of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). These compounds are common in ambient environment, e.g. in food products (traditionally grilled or smoked) or as by-products of heating (result of burning coal or wood). Among the most exposed to PAH compounds are the coke plant workers and lung cancer is considered an occupational disease in this group. Among Polish population, pregnant women and children were and are the most studied group in context of PAH exposure, and guidelines for Biological Limit Value in occupational context are not available. In addition, no PAHs measurements are required according to Polish law such.

The main aim of presented studies was measurement of two biomarkers: 1-hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene, in context of occupational exposition to PAHs. Detailed aims included assessment of: exposition at different work posts, impact of smoking status, connection between biomarkers' concentration and ambient air monitoring, and, for 1-hydroxypyrene, comparison with non-occupationally exposed group to assess exposition level among individuals living near coke plant. Moreover a summary of usefulness of both biomarkers in practice was done. In addition the relationship between benzo[a]pyrene metabolite concentration and chosen mutations in genes (CYP1A1, CYP1B1, GSTM1 and GSTT1) was researched.

Study group included individuals occupationally exposed to PAH, control group included individuals living around the coke plant. High performance liquid chromatography with fluorescent detection was used for finding biomarkers concentration in urine samples, collected twice (before and after work exposition) from coke plant workers and once from control group. Fluorescent probes were used to detect mutations, and deletions were found using differences in length of DNA fragments.

The studies show increase of both biomarkers concentration in samples collected after work exposition comparing to samples collected after two days without work. Only in case of 1-hydroxypyrene correlation with ambient air monitoring was observed in both series of samples. Also only for this biomarker statistically significant differences between work posts were described and the highest concentrations were found for coke oven workers, machine operators and coal derivatives production workers. For comparison the lowest concentration was found among supervisors, though their samples after work days had increased biomarker concentration too. Despite the fact that occupational exposure induces a much greater influence on urinary 1-hydroxypyrene concentrations than cigarettes smoking, the latter's effect is still significant. These effects were not observed for 3-hydroxybenzo[a]pyrene.

The studies found statistically significant dependence between concentration of 3-hydroxybenzo[a]pyrene and mutations in genes of first phase of detoxification process. For deletions in GST genes such dependence could not be observed. Comparison of 1-hydroxypyrene concentration among workers and non-occupationally exposed group showed that workers' samples collected before exposition, after two days without work,

do not reflect the background exposition level connected with place of living. In control group, a relationship between distance of living places from the coke plant and biomarker concentration was not detected.

Arguments gathered from the conducted research indicate higher usefulness of 1-hydroxypyrene as a biomarker of exposition to PAH. Connection between some mutations and biomarker concentration (3-hydroxybenzo[a]pyrene) was demonstrated, what may affect interpretation of results obtained by some workers. These results may contribute to identification of risk factors and choosing countermeasures for workers, who work at posts with the highest measured biomarker concentration. In context of both biomarkers assay, the studies have the highest number of participants in European population.