

AZ 5-FLUOROURACIL KRÓNIKUS TOXICITÁSNAK VIZSGÁLATA HAL MODELLEN, KÉT GENERÁCIÓN KERESZTÜL

**Kovács Róbert¹, Csenki Zsolt¹, Tarcai Zsolt¹, Bencsik Dóra¹, Gazsi Gyöngyi¹,
Bakos Katalin¹, Kovács Balázs¹, Goran Gajski², Marko Gerić², Verica
Garaj-Vrhovac², Urbányi Béla¹, Ákos Horváth¹, Metka Filipic³**

*

¹Szent István Egyetem, MKK, KTI, Halgazdálkodási Tanszék, Gödöllő

²Institute for Medical Research and Occupational Health, Zágráb

*³National Institute of Biology, Department of Genetic Toxicology and Cancer
Biology, Ljubljana*

Citosztatikumok a környezetben

- A citosztatikumok felhasználása folyamatosan növekszik.
- Nagyon kevés információ áll rendelkezésre a vegyületek hosszú távú hatásairól a vízi szervezetekre.

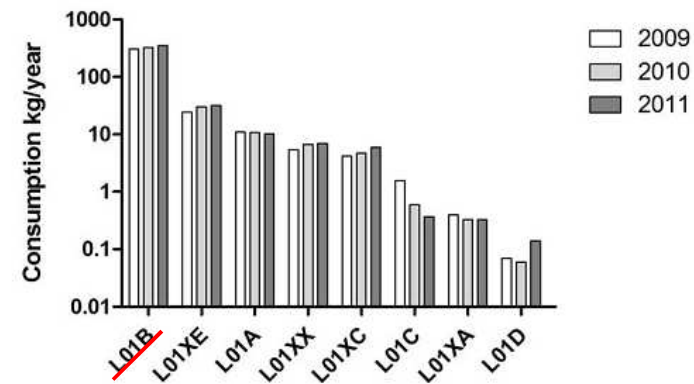


Figure 1: Consumption of classes of antineoplastic drugs in Slovenia in 2009, 2010 and 2011. Note that consumption is shown in log scale.

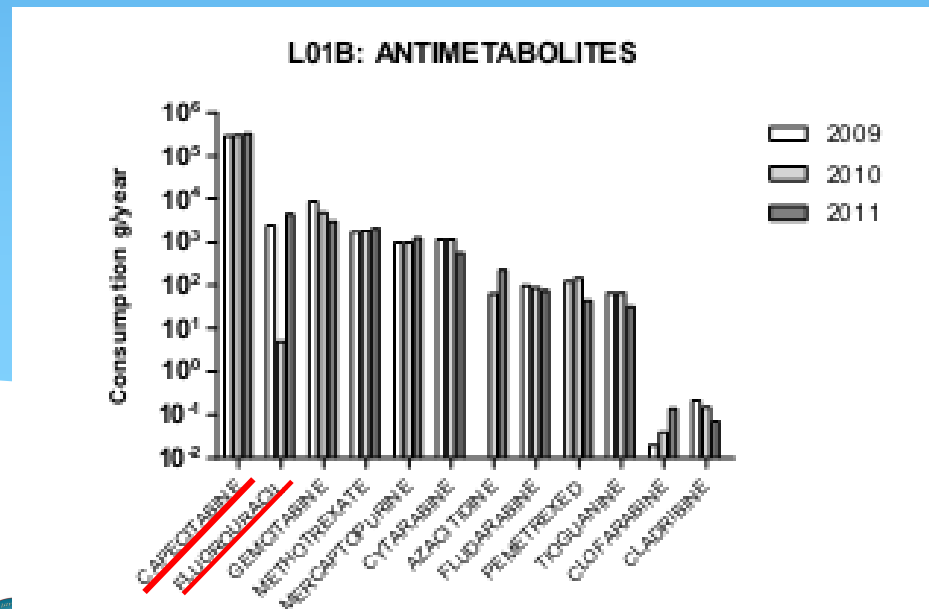
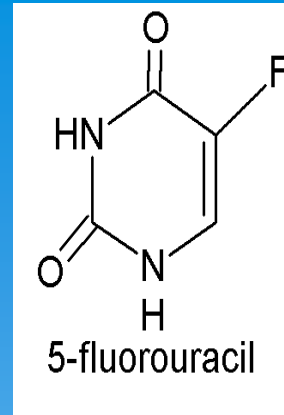
-A CytoThreat projekt fő célja több trofitási szinten vizsgálni a kiválasztott citosztatikumok hatását.

Az 5-fluorouracil

- A legnagyobb mennyiségben alkalmazott antimetabolikus hatású citosztatikum.

- 5-FU hatását három aktív metabolitján keresztül fejt ki.

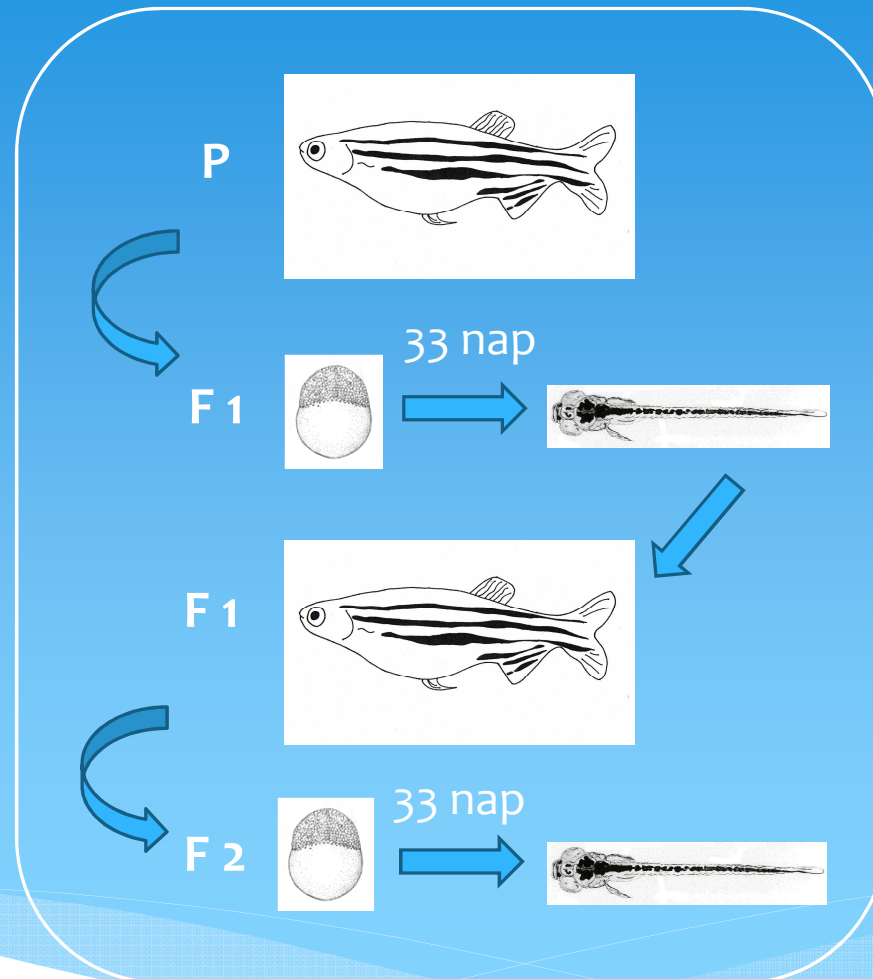
- FdUMP (5-fluoro-2'-deoxiuridine-5'monofoszfát) által indukált timidilát szintetáz gátlása
- FUTP (5-fluorouridin-5'-trifoszfát) beépülése az RNS-be
- FdUTP (5fluoro-'2-deoxiuridin-trifosztát) beépülése a DNS-be



Anyag és módszer

A 2 generációs vizsgálat

- A kísérlet során három koncentrációt vizsgáltunk: 10 ng/l, 1 µg/l, 100 µg/l.
- 2 kontroll csoportot alkalmaztunk (kontrol, DMSO 1 ul/l)
- A kezelés fél-statikus rendszerben történt.
- A teszt teljes időtartama 7 hónap volt.
- A szülő generációt (P) 2 hétig kezeltük.



Anyag és módszer

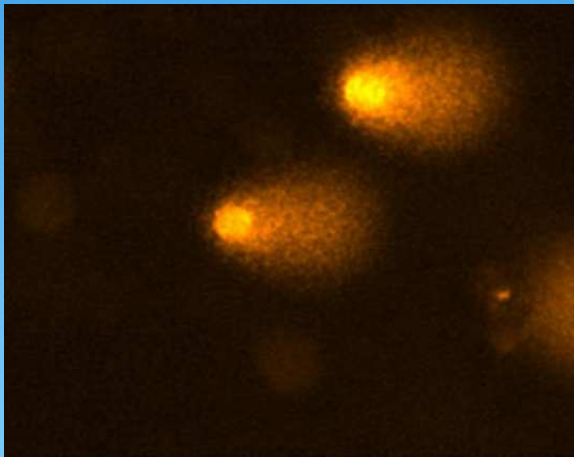
Vizsgált paraméterek

- Az F1 és F2 generáció esetében termékenyülés után 33 nappal vizsgáltuk a fiatal egyedek átlagos testtömegét, testhosszát illetve kondíciós faktorát illetve mintát vettünk microarray vizsgálathoz.
- A teszt végén vizsgáltuk a felnőtt F1 egyedek testtömegét, testhosszát és kondíció faktorát.

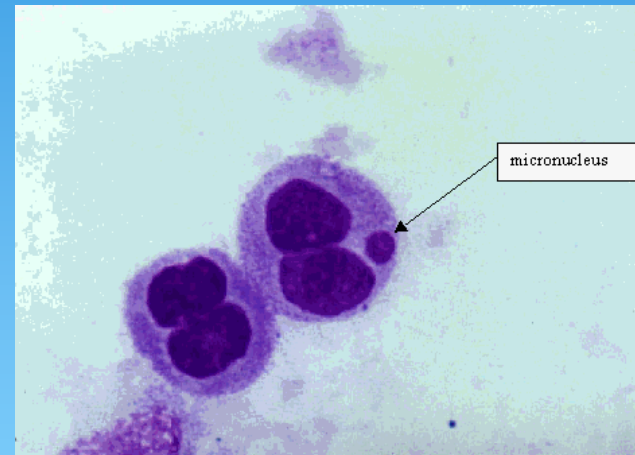
Anyag és módszer

Vizsgált paraméterek

- A felnőtt F1 egyedek esetében a 4 a 7 hónap végén mintát vettünk genotoxikológiai vizsgálatok végzéséhez.



Comet assay

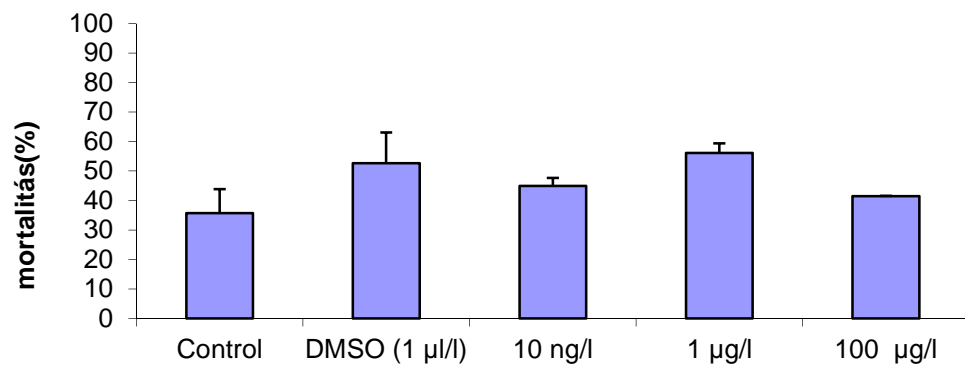


Micronucleus teszt (MNI)

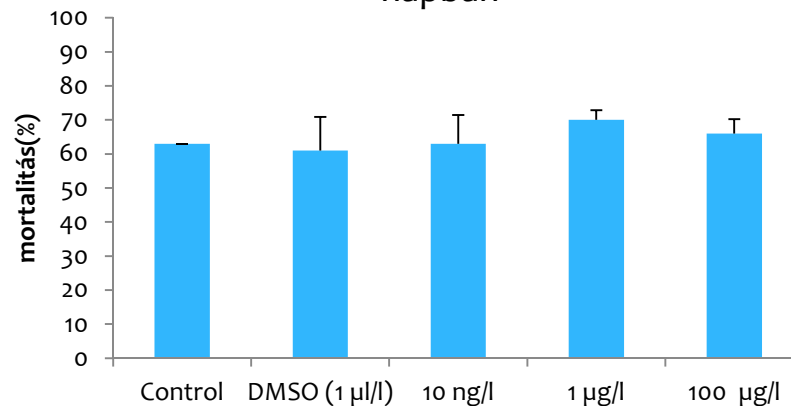
Eredmények I.

Mortalitás

F1 egyedek átlagos mortalitása az első 33 napon



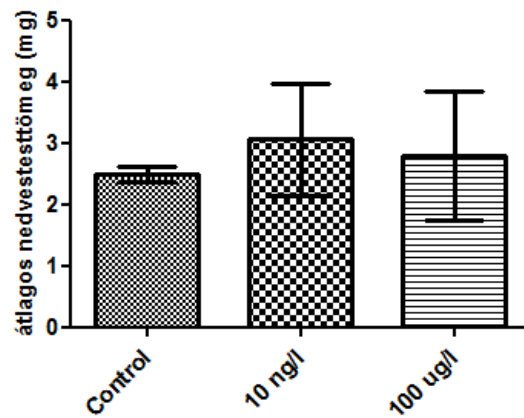
F2 egyedek átlagos mortalitása az első 33 napon



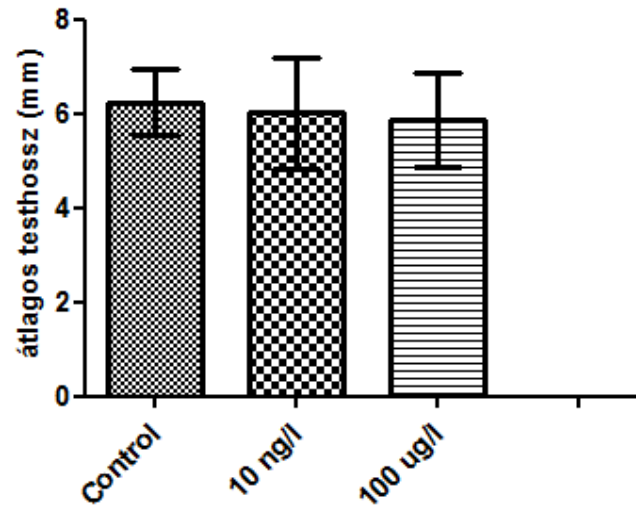
Eredmények II.

F1 egyedek 33 napos vizsgálata

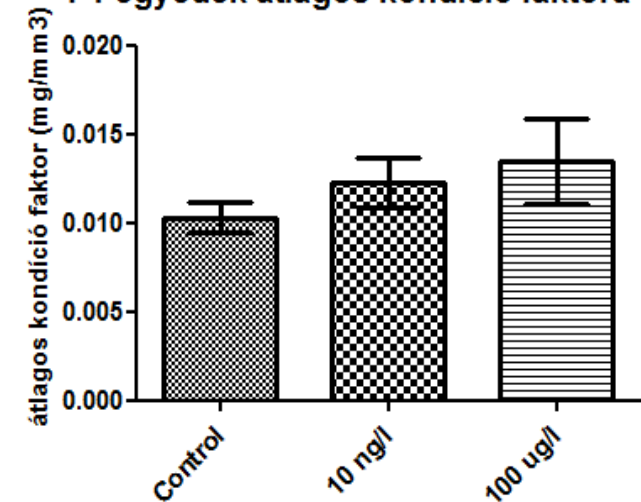
F1 egyedek átlagos nedves testtömege



F1 egyedek átlagos testhossza



F1 egyedek átlagos kondíció faktora

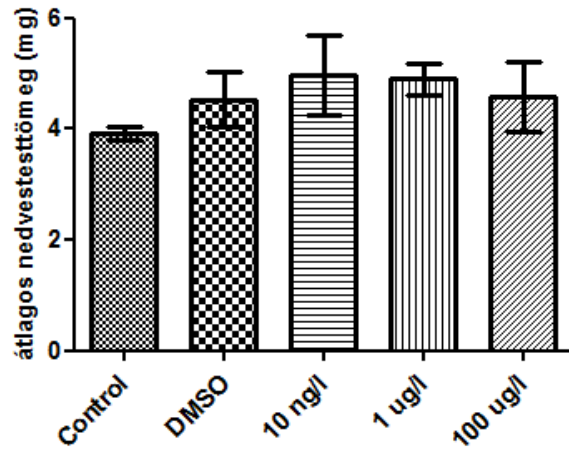


ANOVA, Tukey ($P \leq 0,05$)

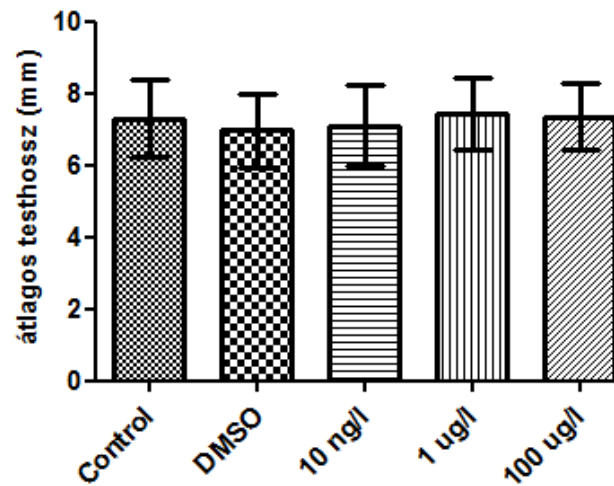
Eredmények III.

F2 egyedek 33 napos vizsgálata

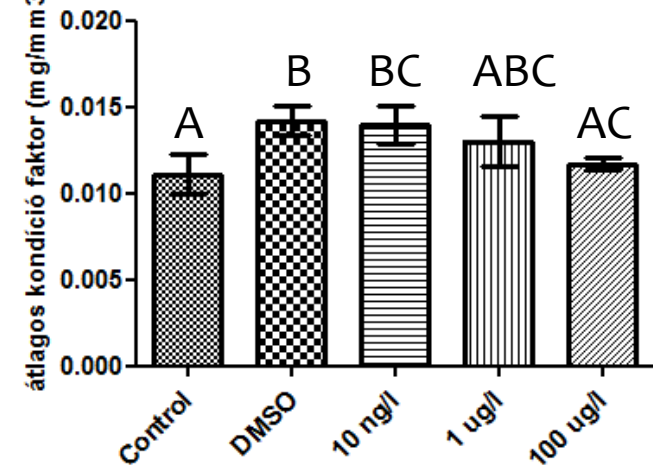
F2 egyedek átlagos nedves testömeg



F2 egyedek átlagos testhossza



F2 egyedek átlagos kondíció faktora

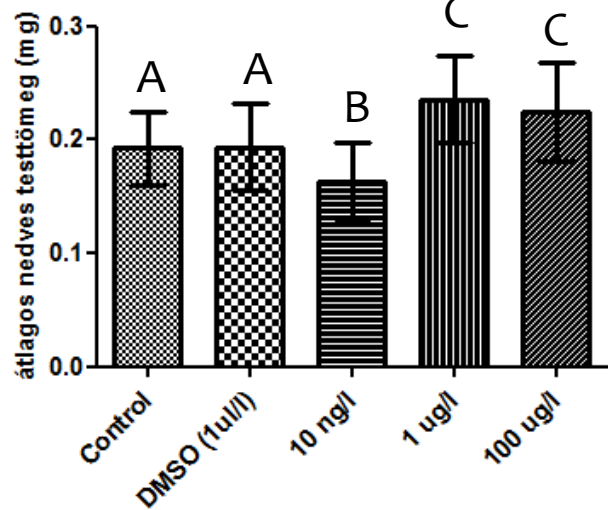


ANOVA, Tukey ($P \leq 0,05$)

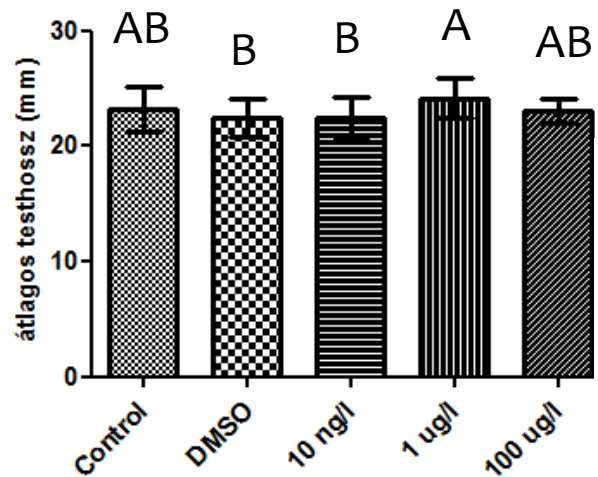
Eredmények IV.

F1 adult egyedek vizsgálata

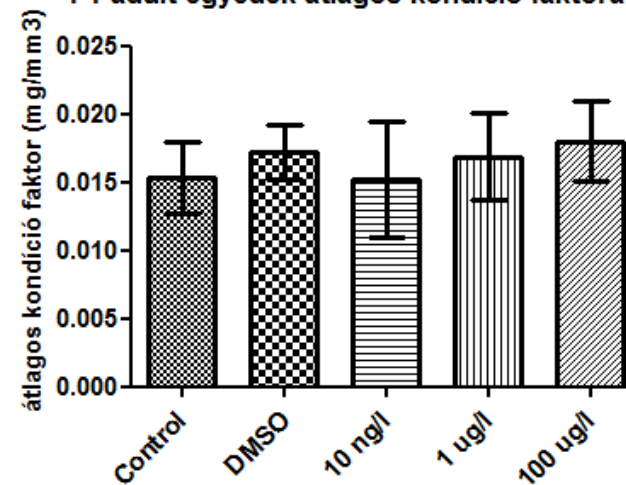
F1 adult egyedek átlagos testtömege



F1 adult egyedek átlagos testhossza



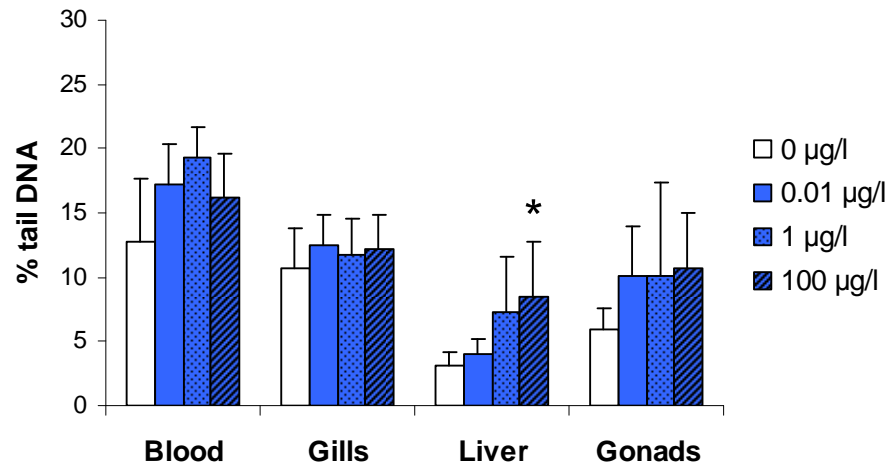
F1 adult egyedek átlagos kondíció faktora



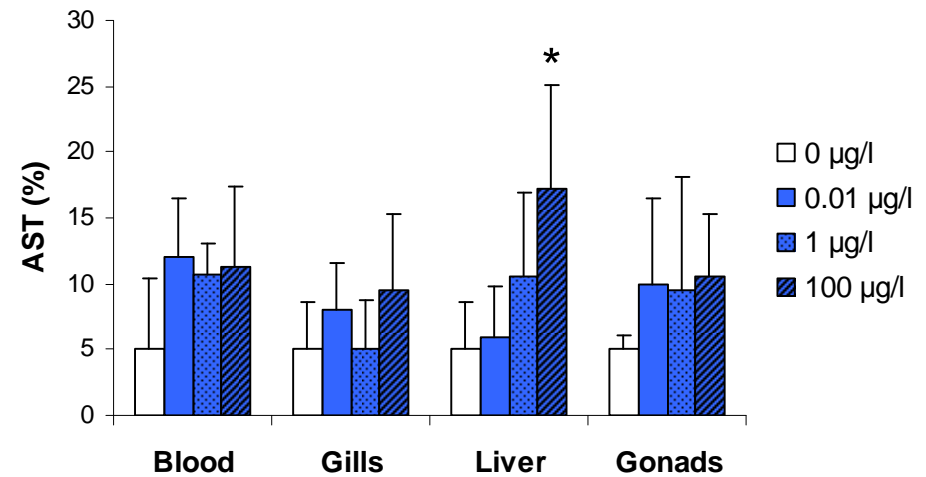
ANOVA, Tukey ($P \leq 0,05$)

Eredmények V.

F1 adult egyedek Comet assay vizsgálata



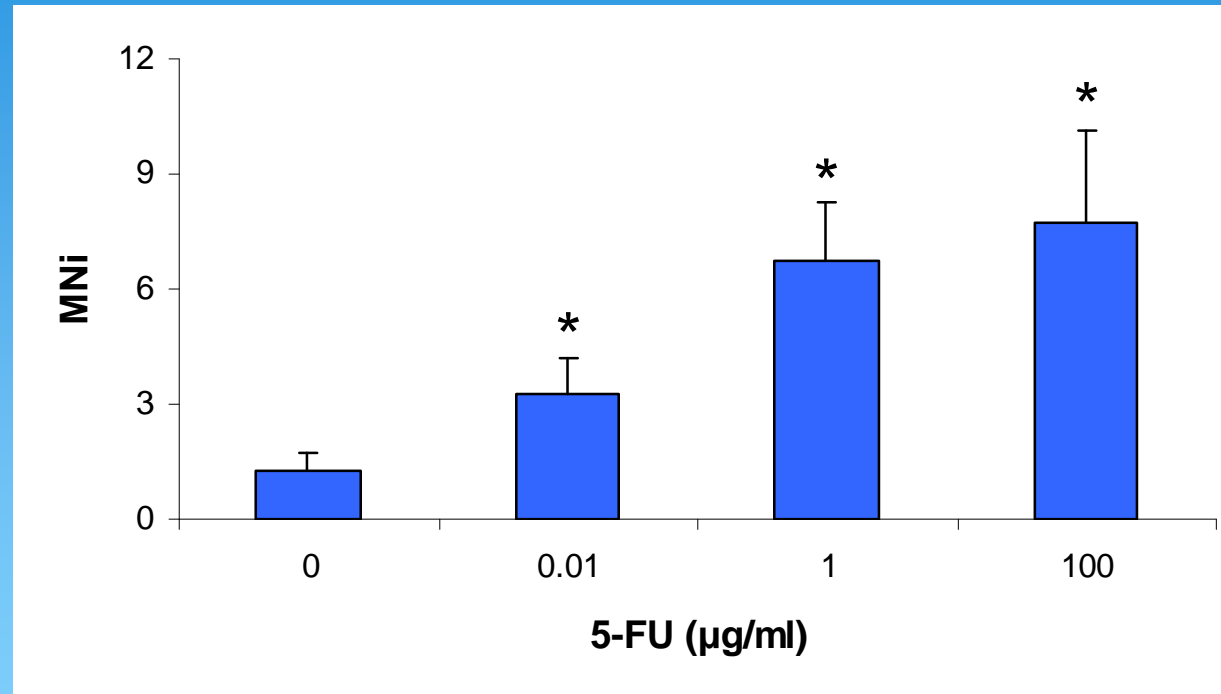
AST: Abnormal size tails



Mann-Whitney U test, $P < 0,05$

Eredmények VI.

F1 adult egyedek Micronucleus vizsgálata



Mann-Whitney U test, $P < 0,05$

Összefoglalás

- A fiatal korban történt mérések esetében látható volt a halak testtömegének és a kondíciós faktorának növekedés, azonban nem zárható ki a DMSO hatása ebben.
- Az F1 generáció felnőtt halainak esetében a 100 µg/l-es kezelésnél a testtömeg szignifikáns növekedését tapasztaltuk. A 100 µg/l-es koncentrációnál bár nem szignifikáns mértékben de kondíció faktor növekedése is látható volt.
- Az F1 generáció esetében a 4 hónapos 5-FU-nak való kitettség hatására növekedett a májban a DNS károsodás mértéke, valamint a vörösvérsejtekben igazolható mértékben növekedett a mikronukleuszok száma.

Köszönöm a figyelmet!



A munka az Európai Unió 7. kutatási keretprogramjának
265264 szerződészámu, CYTOTHREAT projektje
támogatásával valósult meg.