

## **Resume af Elvira Vaclavik Bräuners ph.d. afhandling ”Mechanisms of health effects of particulate matter in healthy non-smokers” forsvaret 28.4.2008**

Epidemiologiske studier har vist at partikulær luftforurening (PM) er en risikofaktor i cardiopulmonær sygdom og dødelighed, og cancer. Dyre- og menneske forsøg finder også sammenhæng mellem akut og kronisk eksponering og disse endpoints, men præcise mekanismer fra translokation af PM fra lungerne til systemisk kredsløb og sundhedseffekter i target organer er ikke helt afklaret.

Formålet med denne afhandling var at undersøge effekter af kontrolleret realistisk PM eksponering på oksidativ DNA skade og stress, samt effekter på endotel og lung funktion. Yderligere var identifikation af den PM fraktion der havde den vigtigste effekt på DNA undersøgt. Afhandlingen gennemgår relevant litteratur om luftforurening og de tilknyttede sundhedseffekter af disse. I hver kapitel findes en gennemgang af det praktiske arbejde udført i ph.d'en og en perspektivering af dette med litteraturen. Emner diskuteret i denne afhandling inkluderer: 1) Karakterisering, kilder og eksponerings vurdering af PM i forhold til sundhedseffekter; 2) Epidemiologisk beviser på sundhedseffekter af PM; 3) Den centrale role af luftvejene, samt mekanismer bag PM translokation fra lungerne til andre target organer; og 4) Mekanismer af PM induceret oksidativ stress og DNA skade, inflammation og endotel funktion.

PM er typisk opdelt i forhold til aerodynamisk diameter, den mindste fraktion er ultrafine (UFP) PM. UFP har en diameter mindre end 100 nm og er i dag betragtet som den vigtigste i forhold til negative sundhedseffekter. Især trafik-relateret UFP er relevant som kan ses af både akutte og kroniske effekt studier. Den vigtige betydning af UFP forklares ud fra egenskaber såsom kemisk og organisk sammensætning, størrelse og overflades areal, samt at de kan passere igennem lung epithelium mere effektiv end større partikler. Translokation af UFP fra lungeren er påvist i et studie med radioaktiv mærket carbon, men det har været under debat og senere studier har ikke kunnet reproducere resultatet. I artikel IV, undersøgte vi om UFP påvirkede alveoli integritet ved brug af radioaktiv mærket diethylenetriaminepentaacetic acid (DPTA) og plasma og urin CC16 niveauer. Vi fandt ingen bevis på ændring i integritet, som kan muligvis forklares af den relative lav koncentration PM vi brugte.

DNA skader betragtes som en vigtig trin i udvikling af cancer og kan dannes enten ved direkte reaktion med DNA hvor addukter laves eller som konsekvens af oksidativ stress og inflammatorisk mekanismer. I artikel I, undersøgte vi DNA oksidation i perifert blod mononuklear celler (PBMC), disse var central i ph.d'en og betragtes som en mærker af systemisk oksidativ stress relevante for andre endpoints inkluderet. Vi fandt signifikant stigninger i oksidative DNA skader kvantificeret som FPG-sites i komet assay, som kan relateres til den oksidativ guanine lesion 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG). Resultatet bekræftede tidligere studier der også undersøgte eksponering til PM og DNA skader, men ingen studier havde tidligere undersøgte betydning af bestemt luft fraktioner for disse skader. I artikel I, fandt vi sammenhæng imellem disse DNA skader og trafik kilder. Vi fandt højeste korrelationer med PM fraktioner der havde median diameter af 23 (NC<sub>23</sub>) og 57 nm (NC<sub>57</sub>). Den NC<sub>57</sub> fraktion repræsenterer carbonagtig sod fra diesel bil udstødning og den største overfladeareal, hvorimod NC<sub>23</sub> repræsenterer kondenseret semi-flygtig organisk dele fra diesel biler. Deponering af partikler fra disse fraktioner i luftveje er høj, og for hydrofobe partikler med diameter 12-64 nm fandt vi at over 50% blev deponeret hos vores forsøgspersoner.

Mange studier har påvist sammenhæng imellem PM eksponering og negative effekter på endotel funktion. Det er Det tyder på at PM spiller en vigtig rolle i reduktion af endogen NO biotilgængelighed, som kan enten forklares ved nedsat produktion eller øget forbrug. Risiko faktorer såsom fedme, stigende alder, cigaretrøg og diabetes kunne måske forstærke PM effekter på CVD endpoints. I artiklerne II og III undersøgte vi PM effekter på endotel funktion (EF) iblandt to grupper med forskellige alder. Alle forsøgspersoner var raske ikke-rygere med ingen tidligere CVD. Vi fandt signifikant effekter af PM på EF hos de gamle men ingen effekt hos de unge, hvilke afspejler at stigende alder forstærker PM effekter.

Sammenlagt viser ph.d'en at PM er årsag til effekter på EF hos de gamle og at PM eksponering medfører oksidative DNA skader uden opregulering af forsvarsmekanismer. Til gengæld var der ingen bevis på ændringer i alveolær integritet eller systemisk oksidativ stress som muligvis afspejler sensitivitet af de biomarkører brugte eller den lav (men realistisk) eksponerings niveau.

Afhandlingen bygger på følgende 4 artikler publiceret i peer reviewede tidsskrifter:

Bräuner EV, Forchhammer L, Møller P, Simonsen J, Glasius M, Wåhlin M, Raaschou-Nielsen O, Loft S. Exposure to ultrafine particles from ambient air and oxidative stress-induced DNA damage. *Environ Health Perspect* 115: 1177-1182, 2007

Bräuner EV, Møller P, Forchhammer L, Barregard L, Gunnarsen L, Afshari A, Wåhlin P, Glasius M, Dragsted LO, Basu S, Raaschou-Nielsen O, Loft S. Indoor Particles Affect Vascular Function in the Aged: An Air Filtration-based Intervention Study. *Am J Resp Critical Care Med* 177: 419-25, 2008

Brauner EV, Mortensen J, Møller P, Bernard A, Vinzents P, Wåhlin P, Glasius M, Loft S. Effects of Ambient Air Particulate Exposure on Blood-gas Barrier Permeability and Lung-function. *Inhalation Toxicol*, doi

Bräuner EV, Møller P, Barregard L, Glasius M, Wåhlin P, Vinzents P, Raaschou-Nielsen O, Loft S. No Effect of Ambient Air Fine and Ultrafine Particles on Vascular Function and Biomarkers. *Particle Fibre Toxicol*