

Κεφάλαιο 3

Χημική καρκινογένεση

Μ. Μπόνιος

Ε. Ρεπάσος

Μ. Πούλου

Χ. Μελεξοπούλου

Μ. Παπαδάκου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρώτες παρατηρήσεις ότι χημικές ουσίες μπορεί να σχετίζονται με τη δημιουργία νεοπλασμάτων τοποθετούνται ήδη στον 16^ο αιώνα, όπου ο Theophrastus Bombastus von Hohenheim, γνωστός και ως Παράκελσος περιέγραψε την νόσο των ανθρακωρύχων¹.

Αργότερα, το 1775 ο άγγλος χειρουργός Percival Pott παρατήρησε την αυξημένη συχνότητα καρκίνου του όσχεου σε καπνοδοκαθαριστές². Ακολούθησαν παρατηρήσεις διαφόρων ερευνητών που επιβεβαίωσαν τη σχέση του καρκίνου με κάποια επαγγέλματα, ενώ η πρώτη επιτυχής αναπαραγωγή νεοπλασματικής νόσου στο εργαστήριο έγινε από τους Yamagiwa και Ichikawa το 1915, με τη χρησιμοποίηση της λιθανθρακόπισσας για την πρόκληση καρκίνου του δέρματος σε κουνέλια^{3,4}.

Σήμερα, είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι πολλές χημικές ουσίες είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (πίνακας 1)^{5,6}.

ΤΥΠΟΙ ΧΗΜΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΩΝ

Τα χημικά καρκινογόνα ταξινομούνται σε δύο κύριες ομάδες: τα γενετοξικά καρκινογόνα και τα μη γενετοξικά ή επιγενετικά καρκινογόνα⁷.

Γενετοξικά καρκινογόνα είναι αυτά που δρουν σε κύτταρα στόχους διαφόρων ιστών για το σχηματισμό συμπλό-

κων με το DNA, προκαλώντας έτσι γενετικές βλάβες⁸. Συνήθως πρόκειται για οργανικές ουσίες συνθετικές ή φυσικές.

Τα καρκινογόνα αυτά που αντιδρούν με το DNA περιέχουν ηλεκτρονιόφιλα μόρια ή μπορούν να μετατραπούν σε ηλεκτρονιόφιλα ενεργά μόρια από τον ξενιστή. Η χημική αλλοίωση του DNA είναι αποτέλεσμα της αντίδρασης μεταξύ των πυρηνόφιλων κέντρων του DNA και των ηλεκτρονιόφιλων μορφών των καρκινογόνων. Τα πυρηνόφιλα κέντρα του DNA είναι τα άτομα οξυγόνου και αζώτου των νουκλεοτιδίων καθώς επίσης και τα άτομα οξυγόνου των φωσφορικών του σκελετού του DNA⁹.

Επιγενετικά καρκινογόνα είναι αυτά που στερούνται της μοριακής δομής που απαιτείται για το σχηματισμό ηλεκτρονιόφιλων μορίων και επομένως δεν αντιδρούν με το DNA. Ασκούν τη δράση τους είτε έμμεσα, οδηγώντας σε νεοπλασματικό μετασχηματισμό των κυττάρων, είτε ευνοώντας την ανάπτυξη όγκων από κρυπτογενετικά μετασχηματισμένα κύτταρα.

Συνήθως, πρόκειται για συνθετικά εντομοκτόνα, προσθετικές ουσίες των τροφών και φάρμακα. Για να προκαλέσουν καρκίνο απαιτείται μακροχρόνια έκθεση και υψηλές συγκεντρώσεις της χημικής ουσίας¹⁰.

Πίνακας 1: Γνωστά χημικά καρκινογόνα για τον άνθρωπο

Ουσίες	Κύριες πηγές	Όργανο στόχος
Aminoazo dyes		
a-Aminoazotoluene	Βαφές, χρώματα, ανοσοκατασταλτικά	Ήπαρ, πνεύμονας, ουροδόχος κύστη
N,N-dimethyl-4aminoazobenzene	Γυαλιστικές ουσίες	Πνεύμονας, ήπαρ
Αντινεοπλασματικά φάρμακα		
Μελφαλάνη	Χημειοθεραπεία	Λευχαιμία
Θειοτέπα	Χημειοθεραπεία	Λευχαιμία
Αρωματικές αμίνες		
2-Naphthylamine	Χρώματα, αντιοξειδωτικά	Ουροδόχος κύστη
4-Aminobiphenyl	Ερευνητική ουσία	Ουροδόχος κύστη
2-Acetylamino-flourene	Εντομοκτόνα	Ήπαρ, ουροδόχος κύστη
Αρωματικοί υδρογονάνθρακες		
Βενζοπυρένιο	Ανθρακόπισσα, κάπνισμα	Δέρμα, πνεύμονας, στόμαχος
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopdioxin	Δεν χρησιμοποιείται στο εμπόριο	Πνεύμονας, λέμφωμα, ήπαρ
Polychlorinated biphenyls	Οικοδομικά υλικά, εντομοκτόνα	Δέρμα, ήπαρ
Μέταλλα		
Αρσενικό	Φαρμακευτικές ουσίες, φυσικά μεταλλεύματα, κράματα μετάλλων	Δέρμα, πνεύμονας, ήπαρ
Κάδμιο	Φυσικά μεταλλεύματα, χρώματα, μπαταρίες, κεραμικά είδη	Πνεύμονας, προστάτης, νεφροί
Νικέλιο	Φυσικά μεταλλεύματα, ηλεκτρόδια, κράματα μετάλλων, καταλύτες	Πνεύμονας, ρινική κοιλότητα
Φυσικά καρκινογόνα		
Αφλατοξίνη Β1	Συντηρητικά τροφίμων	Ήπαρ
Αμιάντος	Θερμομόνωση, φλάντζες	Πνεύμονας, μεσοθηλίωμα
N-nitroso compounds		
N-Nitrosodimethylamine	Πολυμερή, μπαταρίες	Πνεύμονας, ήπαρ, νεφροί
4-(Methylnitrosamino)-d-(3-peridyl)-1-birane	Τσιγάρα, ερευνητικές ουσίες	Πνεύμονας, ήπαρ
Αλκένια		
Οξελίδιο του αιθυλενίου	Πολυεστερικά προϊόντα, παράγωγα γλυκόλης, αποστείρωση	Λευχαιμία, λέμφωμα
Βινυλοχλωρίδιο	Πλαστικά (PVC), πολυμερή	Ήπαρ, (αγγειοσάρκωμα)
Τριχλωραιθυλένιο	Επεμβάσεις, λιποαφαιρέσεις, συγκολλητικά, γυαλιστικά	Ήπαρ, νεφροί
Παραφίνες		
1,2 Dichloroethane	Παραγωγή VC, διαλυτικά για αφαίρεση λίπους	Ήπαρ, πνεύμονας, μαστός
Bis(chloropethyl)ether	Τεχνικές εφαρμογές	Πνεύμονας
Αέριο μουστάρδας	Χημικό όπλο	Πνεύμονας
Nitrogen mustard	Αντινεοπλασματική ουσία	Πνεύμονας, δέρμα, λέμφωμα

ΣΤΑΔΙΑ ΧΗΜΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η διαδικασία της ογκογένεσης μπορεί να χωριστεί σε δύο κύρια στάδια⁷. Πρώτα έχουμε το στάδιο της ενάρξεως (initiation) της καρκινογένεσης. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από το μετασχη-

ματισμό ενός φυσιολογικού κυττάρου σε ένα νεοπλασματικό κύτταρο μέσα από μια σειρά γενετικών βλαβών. Οι γενετικές αυτές βλάβες περιλαμβάνουν μια σειρά αλλοιώσεων του DNA οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ανα-

διπλασιασμού του και είναι μη αναγνωρίσιμες από τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA, έχουν δηλαδή τον χαρακτήρα μεταλλάξεων. Περιλαμβάνουν συνήθως μεταθέσεις, απώλειες και αντικαταστάσεις σε κάποια νουκλεοτίδια του DNA ή μπορεί να έχουν τη μορφή ευρύτερων ανακατατάξεων ολόκληρων τμημάτων του μορίου του DNA.

Αποτέλεσμα των μεταλλάξεων αυτών είναι η δημιουργία μετασχηματισμένων κυττάρων που μέσω ενεργοποίησης ογκογονιδίων, απενεργοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων και πολλαπλών αντιγραφών οδηγούν στο σχηματισμό νεοπλασματικών κυττάρων. Κατά το δεύτερο στάδιο της ογκογένεσης το οποίο ονομάζεται και στάδιο προαγωγής (promotion) της καρκινογένεσης, έχουμε κινητοποίηση των διαδικασιών πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων και μείωση της απόπτωσης τους, με αποτέλεσμα τη δημιουργία κλώνων νεοπλασματικών κυττάρων που οδηγούν τελικά στο σχηματισμό όγκων.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΧΗΜΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Στην προ Watson και Crick εποχή, πριν γίνει γνωστό ότι τα καρκινογόνα συνδέονται με το DNA, εθεωρείτο ότι η καρκινογένεση σχετιζόταν με την αλληλεπίδραση των χημικών ουσιών με τις πρωτεΐνες των ιστών. Αργότερα βάση μελετών σε συγκεκριμένα χημικά καρκινογόνα έγινε γνωστή η σύνδεση των ηλεκτρονιόφιλων μορφών των χημικών ουσιών μέσω ομοιοπολικών δεσμών με το DNA του κυττάρου¹¹. Ωστόσο, από τα γνωστά χημικά καρκινογόνα λίγα ανήκουν στην κατηγορία αυτών που αντιδρούν άμεσα με το DNA, δηλαδή στην κατηγορία των «άμεσων καρκινογόνων».

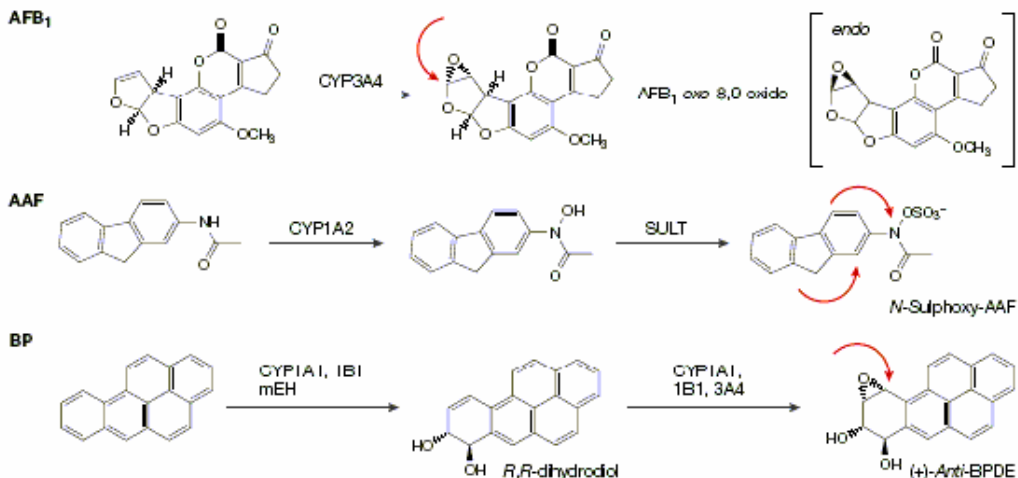
Στη μεγαλύτερη πλειοψηφία τους τα χημικά καρκινογόνα δεν αντιδρούν άμεσα με τα συστατικά του κυττάρου αλλά απαιτείται η ενζυματική μετατροπή τους σε μια μορφή χημικά ικανή να αντιδράσει με το DNA του κυττάρου.

Το 1948 ο J.A.Miller και οι συνεργάτες του πρώτοι περιέγραψαν τον οξειδωτικό μεταβολισμό ενός καρκινογόνου και τη μετατροπή του σε ενεργό μορφή¹², ενώ μόλις το 1960 που ανακαλύφθηκε το κυτόχρωμα p450 φάνηκε ότι μονοοξυγενάσες του κυτοχρώματος p450 σχετιζόνταν με το μεταβολισμό των χημικών καρκινογόνων. Σήμερα είναι γνωστά 57 γονίδια που κωδικοποιούν τα CYPs (Cytochrome-p450-dependent mono-oxygenases) ένζυμα¹³. Οι μορφές του CYP που είναι πιο σημαντικές στην ενεργοποίηση των χημικών καρκινογόνων ανήκουν στις οικογένειες 1-3 (εικόνα 1)¹⁴.

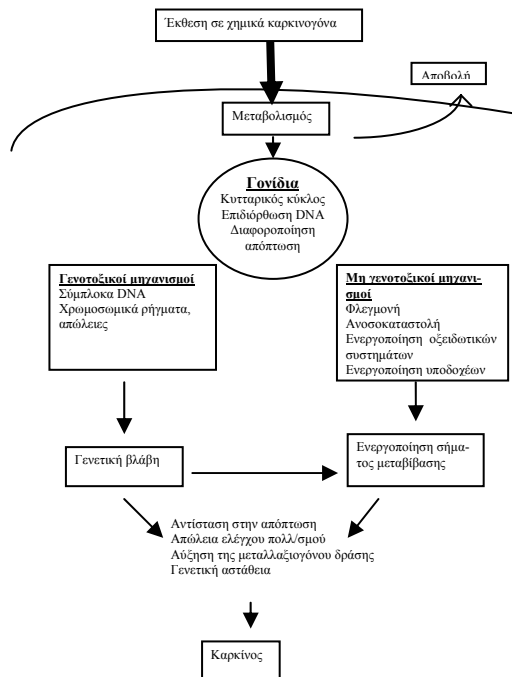
Μετά το μεταβολισμό (όπου αυτός είναι αναγκαίος) ενός καρκινογόνου και τη μετατροπή του σε μια μορφή χημικά ικανή να αντιδράσει με το DNA δημιουργείται ένα σύμπλοκο DNA-καρκινογόνου (εικόνα 2). Ακολουθεί μια προσπάθεια επιδιόρθωσης της χημικής αλλοίωσης του DNA από ειδικούς ενζυματικούς μηχανισμούς του κυττάρου, με στόχο τον επανασχηματισμό της φυσιολογικής αλυσίδας του DNA.

Οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA αποτελούν ένα από τα σπουδαιότερα φαινόμενα που σχετίζονται με την καρκινογένεση, αφού έχει επανειλημμένα παρατηρηθεί ότι η απουσία ή η μειωμένη δραστηριότητά τους οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία στις καρκινογόνες επιδράσεις¹⁵. Οι περισσότεροι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA φαίνεται ότι δρουν με απομάκρυνση της λαθεμέ-

νης βάσης και αντικατάστασης της από τη σωστή (excision repair)¹⁶.



Εικόνα 1. Η ενεργοποίηση της αφλατοξίνης Β₁ (AFB₁) του 2-ακετυλάμινοφλουορενίου (AAF) και του βενζοπυρενίου (BP) μέσω των μονοοξυγενασών του κυτοχρώματος P450.



Εικόνα 2. Μηχανισμοί χημικής καρκινογένεσης.

Σε περίπτωση μη έγκαιρης επέμβασης

των επιδιορθωτικών μηχανισμών και αφαίρεσης της βλάβης από το DNA, ο αναδιπλασιασμός του τελευταίου μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων στις νεοσυντιθέμενες αλυσίδες DNA, πράγμα που σημαίνει νέες γενετικές πληροφορίες για το κύτταρο και ενδεχόμενη εξέλιξη σε νεοπλασματική κατάσταση.

Εκτός όμως από τα γενοτοξικά καρκινογόνα που άμεσα ή έμμεσα (μετά από το μεταβολισμό τους σε ενεργείς μορφές) αντιδρούν με το DNA, σχηματίζουν σύμπλοκα DNA-καρκινογόνων, χρωμοσωμικά ρήγματα και απώλειες που οδηγούν σε γενετικές βλάβες και τελικά σε ανάπτυξη καρκίνου, υπάρχουν και μη γενοτοξικοί μηχανισμοί καρκινογένεσης¹⁷.

Στην περίπτωση των μη γενοτοξικών καρκινογόνων, ο τρόπος δράσης τους είναι αρκετά πολύπλοκος και πολλές φορές αμφιλεγόμενος. Περιλαμβάνει τη

διαμόρφωση των ενζύμων του μεταβολισμού, την ενεργοποίηση του οξειδωτικού stress¹⁸, τη μεταβολή των ενδοκυτταρικών επικοινωνιών, την καταστολή των μηχανισμών της απόπτωσης και την ενεργοποίηση της αναπαραγωγής αυξητικών παραγόντων μέσω κυτταροτοξικών επιδράσεων. Είναι αξιοσημείωτο ότι πολλά μη γενετοξικά καρκινογόνα συχνά επηρεάζουν πολλές από τις παραπάνω οδούς δράσης.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΩΝ

Ο χαρακτηρισμός μιας χημικής ουσίας ως καρκινογόνου είναι δύσκολος και στηρίζεται στα αποτελέσματα ποικίλων επιδημιολογικών και πειραματικών μελετών¹⁹. Το IARC (International Agency for Research on Cancer) αποτελεί μια από τις κυριότερες πηγές έρευνας χημικών ουσιών που είναι πιθανόν καρκινογόνες για τον άνθρωπο.

Οι επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν καταρχήν τις κλασσικές μελέτες παρακολούθησης ενός πληθυσμού ανθρώπων ή ζώων (observational epidemiology studies), που για κάποιο χρονικό διάστημα εκτίθενται σε μια ουσία. Πρόκειται συνήθως για μελέτες ατόμων συγκεκριμένων επαγγελμάτων, που λόγω της φύσεως της εργασίας τους εκτίθενται για μεγάλο χρονικό διάστημα σε αυξημένες δόσεις μιας χημικής ουσίας. Έτσι, έχουν προσδιοριστεί κάποια επαγγέλματα που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα καρκίνου. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι ζωγράφοι, οι επιπλοποιοί, οι υποδηματοποιοί, οι εργαζόμενοι σε βιομηχανίες σιδήρου, ατσαλιού, πίσσας και ελαστικών.

Μειονέκτημα αυτών των μελετών είναι ότι απαιτούνται πολλά χρόνια πα-

ρακολούθησης (20-30 έτη) για την εξαγωγή αποτελεσμάτων.

Η χρήση πειραματόζωων, συνήθως τρωκτικών, βοηθάει στην ταχύτερη, ευκολότερη και με μικρότερο κόστος εξαγωγή αποτελεσμάτων. Οι μελέτες αυτές είναι αξιόπιστες γιατί τα πειραματόζωα μοιάζουν συνήθως στην απάντησή τους με τους ανθρώπους, μετά από έκθεση σε ένα καρκινογόνο.

Εκτός όμως από τις κλασσικές επιδημιολογικές μελέτες, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και μελέτες της μοριακής και βιοχημικής επιδημιολογίας. Οι μελέτες αυτές διερευνούν σε μοριακό επίπεδο την καρκινογένεση με παρακολούθηση του μεταβολισμού των πιθανών καρκινογόνων, των αλλοιώσεων που προκαλούν στο DNA και στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς, με στόχο την εντόπιση των ατόμων με αυξημένη ευαισθησία για ανάπτυξη καρκίνου μετά από έκθεση σε μια συγκεκριμένη δόση ενός καρκινογόνου.

Οι μοριακές μελέτες λαμβάνουν χώρα σε πειραματικά εργαστήρια και χρησιμοποιούν ένα ευρύ φάσμα οργανισμών, όπως προκαρυωτικούς οργανισμούς, φυτά, θηλαστικά, αλλά και ανθρώπινους ιστούς, με σκοπό την ανάπτυξη *in vitro* αλλά και *in vivo* πειραματικών μοντέλων για την εκτίμηση της πιθανής καρκινογενετικής ή μεταλλακτικής ιδιότητας διαφόρων χημικών ουσιών²⁰.

Οι περισσότερες χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες είναι οι δοκιμές μεταμόρφωσης *in vitro*, που μελετούν τη μορφολογική μεταμόρφωση των κυττάρων των θηλαστικών *in vitro* προς ένα τύπο κυττάρου που θα μπορούσε να προκαλέσει όγκους εάν θα ενίετο σε ένα ζώο, ενώ ευρέως γνωστό είναι το test *Salmonella* (Ames)²¹, το οποίο συνδυάζει διάφορα ει-

δικά στελέχη βακτηριδίων της *Salmonella* για να διαπιστώσει μεταλλάξεις. Η ανάπτυξη *in vitro* μοντέλων με τη χρησιμοποίηση ανθρώπινων ιστών και κυττάρων συνέβαλε στην ανακάλυψη των μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53, το οποίο είναι ένα από τα σημαντικότερα γονίδια που σχετίζονται με την πρόκληση καρκίνου στον άνθρωπο ύστερα από την επίδραση χημικών ουσιών²².

ΧΗΜΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η συσχέτιση μεταξύ του βαθμού καταστροφής του DNA και του καρκινογενετικού δυναμικού υποδεικνύει ότι διαφορές στην δραστικότητα των ενζύμων που παράγουν ή αδρανοποιούν μεταβολίτες δραστικούς στο γονιδίωμα ή που επιδιορθώνουν τις προκαλούμενες βλάβες στο DNA, είναι δυνατό να επηρεάσουν τον ατομικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Παρόλ'αυτά, η γνώση που έχει αποκτηθεί από μελέτες με μονούς παράγοντες σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου, είναι περιορισμένη και κανένα από τα γνωστά μεταβολικά ενζυμικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων των πολυμορφικών ποικιλιών, δεν έχει αυστηρά προκαρκινογενετική ή αντικαρκινογενετική δράση.

Κάποια ένζυμα που συμμετέχουν στην αδρανοποίηση (αποτοξίνωση) ενός παράγοντα, συντελούν στην τοξικότητα άλλων. Επιπλέον, ένα συγκεκριμένο ένζυμο είναι δυνατό να συμμετέχει σε μεταβολικά μονοπάτια τόσο ενεργοποίησης όσο και αδρανοποίησης του ίδιου καρκινογενετικού παράγοντα, όπως για παράδειγμα η μικροσωμιακή υδρολάση του εποξειδίου (mEH) εμπλέκεται τόσο στην ενεργοποίηση όσο και στην αποτο-

ξίνωση των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAHs).

Επιπλέον, ο ανθρώπινος οργανισμός συνηθέστερα εκτίθεται σε πολύπλοκα μίγματα παραγόντων, παρά σε μονήρεις καρκινογενετικές ουσίες. Για παράδειγμα, ο καπνός του τσιγάρου εμπεριέχει περισσότερες από 20 καρκινογόνες ουσίες, από μια ποικιλία από χημικές κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των βενζοπυρενίων (BP), 4-αμινοδουφαινύλιο και ίχνη μεταλλικών ιόντων όπως το Νικέλιο, το Αρσενικό και το Κάδμιο. Καθότι οι περισσότερες εργαστηριακές μελέτες έχουν διεξαχθεί με μονήρεις παράγοντες, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τις επιδράσεις των μιγμάτων των ουσιών αυτών.

Επιπλέον, οι δόσεις των καρκινογόνων ουσιών που έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν καρκίνο σε πειραματικά μοντέλα ζώων, είναι πολύ υψηλές συγκριτικά με τα τυπικά επίπεδα έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού. Λόγω της ελλιπούς προβλεψιμότητας των βιολογικών απαντήσεων σε καρκινογόνες ουσίες χαμηλών δόσεων και του ειδικού τύπου επίδρασης τους για κάθε είδος οργανισμού, ο τρόπος με τον οποίο οι τοξικολόγοι αναγάγουν τις σχέσεις δόσης-αποτελέσματος από τα ζώα στους ανθρώπους είναι εξαιρετικά αμφισβητήσιμος.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

Με την εξαίρεση σπάνιων οικογενών μορφών καρκίνου που προέρχονται από μια κληρονομούμενη ειδική γονιδιακή μετάλλαξη, οι σποραδικές μορφές καρκίνου προέρχονται από γονιδιακές μεταλλάξεις που συμβαίνουν μετά από έκθεση σε ενδογενή ή εξωγενή γενοτοξικά παράγοντα. Η πιθανότητα ένα άτομο να αναπτύξει καρκίνο μέσα από

την διαδικασία αυτή σχετίζεται με τη γενετική ευαισθησία του ατόμου, δεδομένης της πολυμορφικότητας των γονιδίων ενός πληθυσμού. Μερικά γονίδια που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, λόγω της συμμετοχής τους στην καρκινογένεση, είναι τα γονίδια τα υπεύθυνα για τη μετατροπή ενός εξωγενούς χημικού παράγοντα σε ενδιάμεσο μεταβολίτη, όπως είναι το κυτόχρωμα p450 (ένζυμα φάσης I), τα γονίδια που μετέχουν στο μεταβολισμό και την απέκκριση

μιας γενετικής μετάλλαξης, όπως η Ν-ακέτυλο-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (ένζυμα φάσης II), τα γονίδια που μετέχουν στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA, τα γονίδια που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, όπως είναι τα ογκοκατασταλτικά γονίδια p53 και τα γονίδια ρύθμισης της απόπτωσης, και τέλος τα γονίδια που επηρεάζουν τη συμπεριφορά και σχετίζονται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και την υπερθερμιδική διατροφή²³ (πίνακας 2).

Πίνακας 2: Γονίδια που επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων ειδών καρκίνων

Τύπος γονιδίου	Γονίδιο
Ένζυμα φάσης I	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, ADH2, ADH3, MPOmEH
Ένζυμα φάσης II	GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT1, NAT2, ALDH2, NQO1, SULT1A1, SOD2
Γονίδια του μηχανισμού επιδιόρθωσης του DNA	XRCC1, XRCC3, XPD, XPF, ERCC1
Γονίδια του ανοσοποιητικού συστήματος	IL1A, IL1B, IL2, IL6, TNF, HLA classI/II
Γονίδια ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου	TP53, HRAS
Γονίδια εθισμού στη νικοτίνη και άλλες ουσίες	CYP2A6, DAT1, DRD2, DRD4, RARA

Από τα διάφορα είδη καρκίνου, ο καρκίνος του πνεύμονα έχει καλύτερα μελετηθεί για τις γονιδιακές-περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις.

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στον υπολογισμό του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μπορεί να συμπεριληφθούν τα εξής 4 στοιχεία: μετρήσεις της εξωτερικής εκθέσεως σε μια ουσία, μετρήσεις της εσωτερικής εκθέσεως σε μια ουσία, υπολογισμός της βιολογικά απαραίτητης δόσης και βλαβεροί βιοδείκτες²⁴.

Οι τρεις τελευταίοι παράγοντες βοηθάνε στον χαρακτηρισμό της εκθέσεως σε ένα καρκινογόνο χαμηλής δόσεως σε ένα πληθυσμό χαμηλού κινδύνου, στις επιδράσεις μιγμάτων χημικών ουσιών και στη δράση ενός καρκινογόνου όταν αυτό προέρχεται από ποικίλες πηγές²⁵.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μόνο ένας βιοδείκτης αρκετός για τον υπολογισμό του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου από τα χημικά καρκινογόνα.

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος και καλύτερα μελετημένος παράγοντας για ανάπτυξη καρκίνου στον άνθρωπο, και ευθύνεται για το 96% του καρκίνου πνεύμονα σε λευκούς άντρες. Παρόλο που ο κίνδυνος για καρκίνο πνεύμονα μειώνεται μετά από διακοπή του καπνίσματος, ποτέ δε φτάνει στο επίπεδο των μη καπνιζόντων. Ο καπνός περιέχει πάνω από 3.500 χημικές ουσίες, από τις οποίες περισσότερες από 20 είναι καρκινογόνες²⁶.

Σημαντικές χημικές ουσίες του καπνού είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και κάποιες νιτροσα-

μίνες που φαίνονται να είναι και τα ισχυρότερα καρκινογόνα²⁷.

Τα τελευταία 40 έτη παρόλο που η περιεκτικότητα των τσιγάρων σε πίσσα και νικοτίνη μειώθηκε σχεδόν τρεις φορές, υπήρξε αύξηση άλλων καρκινογόνων νιτροσαμινών του καπνού. Σήμερα, τα light τσιγάρα επικρατούν στην αγορά και ενώ μέχρι πρόσφατα πιστευόταν ότι είναι λιγότερο βλαβερά από τα κανονικά τσιγάρα φαίνεται ότι η αλλαγή των μιγμάτων των καρκινογόνων ουσιών που περιέχουν και η αύξηση από την πλευρά των καπνιζόντων του αριθμού των καπνιζόμενων τσιγάρων, δε μείωσε τον καρκίνο του πνεύμονα απλά άλλαξε το συχνότερο ιστολογικό του τύπο από πλακώδες σε αδενοκαρκίνωμα.

Πολλοί παράγοντες σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου από το κάπνισμα, όπως ο αριθμός και ο τύπος των τσιγάρων, τα χρόνια του καπνίσματος, και ο τρόπος του καπνίσματος. Παρόλα αυτά και οι ποικίλες γονιδιακές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο αυτό. Έτσι, όλοι οι καπνίζοντες δεν έχουν την ίδια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΩΝ

Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών καρκινογένεσης είναι αυτή που θα βοηθήσει στον καθορισμό των χαμηλότερων ασφαλών ορίων έκθεσης σε μια ουσία και την καθιέρωση των αποδεκτών συγκεντρώσεων των διαφόρων ουσιών στο περιβάλλον. Προς το παρόν, ο στόχος αυτός περιορίζεται σε κάποιες συγκεκριμένες χημικές ουσίες, πρόκληση όμως παραμένει ο χαρακτηρισμός σύνθετων μιγμάτων ουσιών.

Φυσικά δεδομένου του γονιδιακού πολυμορφισμού στα άτομα ενός πληθυσμού δεν θα πρέπει να παραλείπεται και η μελέτη της γονιδιακής-περιβαλλοντικής αλληλεπίδρασης. Μόνο έτσι θα μπορέσουμε στο μέλλον να ορίζουμε πιο εξειδικευμένα τα χημικά καρκινογόνα και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου για τον άνθρωπο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Senn ILJ. Paracelsus, scientific research and supportive care-500 years after! Support Care Cancer 1993; 1:230-232
2. Melicow MM. Percivall Pott (1713-1788): 200th anniversary of first report of occupation-induced cancer scrotum in chimney sweepers. Urology. 1975; 6(6):745-9
3. Huff J. Long-term chemical carcinogenesis bioassays predict human cancer hazards. Issues, controversies, and uncertainties. Ann N Y Acad Sci. 1999;895:56-79.
4. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. Nature 2001;411: 390-395
5. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Report on carcinogens, 10th ed.(Research Triangle Park, North Carolina, USA,2004
6. Yuspa HS, Shields GP. Etiology of cancer: Chemical factors. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles & Practice of Oncology 5th ed, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997
7. Williams MG. Toxicology 2001;166:3-10
8. Van Delft, J. H. M et al. Discrimination of genotoxic from non-genotoxic carcinogens by gene expression profiling. Carcinogenesis 2004;25:1265-1276
9. Poirier MC. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. Nature Rev Cancer 2004;4:630-637
10. Wogan NG, Hecht SS, Felton SJ, et al. Environmental and chemical carcinogenesis. Sem Cancer Biol 2004;14:473-486
11. Dipple A. DNA adducts of chemical car-

- cinogens. *Carcinogenesis* 1995;16:437
12. Miller EC, Miller JA. Mechanisms of chemical carcinogenesis. *Cancer* 1981;47:1055-1064
 13. Guengerich FP, Shimada T. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes. *Chem Res Toxicol* 1991;4:391-407
 14. Guengerich FP et al . Activation and detoxification of aflatoxin B₁. *Mutat Res* 1998;402:121-128
 15. Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nature Rev Cancer* 2001;1:22-33
 16. Yu Z, Chen J, Ford BN, et al. Human DNA repair systems: an overview. *Environ Mol Mutagen* 1999; 33:3
 17. Vineis P, Porta M. Causal thinking, biomarkers, and mechanisms of carcinogenesis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:951
 18. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239-267
 19. Perera FP. Molecular cancer epidemiology: a new tool in cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:887
 20. Waters DM, Stack FH, Jackson AM. Genetic toxicology data in the evaluation of potential human environmental carcinogens. *Mutation Res.* 1999;437:21-49
 21. Ames BN, Durston WE, Yamasaki E, Lee FD. Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proc Natl Acad Sci* 1973;70: 2281-2285
 22. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253(5015):49-53
 23. Vineis P. The relationship between polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Toxicology* 2002;181:457
 24. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57
 25. Groopman JD, Kensler TW. The light at the end of the tunnel for chemical-specific biomarkers: daylight or headlight? *Carcinogenesis*. 1999;20:1-11
 26. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Rev Cancer* 2003;3: 733-744
 27. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking . IARC Press, Lyon, 2004