

Kokarcinogeny v životním prostředí

Problematice tzv. chemických karcinogenů v životním prostředí jsme již věnovali pozornost na stránkách tohoto časopisu. Neméně závažnou skupinu tvoří tzv. kokarcinogeny (promotory karcinogenese), které se nacházejí v životním prostředí a jejichž původ je rozličné povahy. Vzhledem k rozporným názorům řady autorů na působení a charakter těchto látek, je třeba objasnit tuto problematiku.

Některé chemické látky samy o sobě nejsou schopny vyvolat maligní onemocnění, a to jak z hlediska kvantitativního, tak z hlediska doby latence vzniku maligních neoplasií. Termín kokarcinogen zavedla do odborné literatury M. Shearová r. 1938 a o tři roky později jej aplikoval na jiné případy Berenblum. Tento stimulační, či synergický účinek byl nejprve zjištěn při působení polycyklických aromatických uhlovodíků, které mohou za určitých okolností vyvolat karcinogenní účinek již při působení podprahových množství. Z toho vyplynulo, že v takových případech zřejmě spolupůsobí další látka se synergickým účinkem. V přírodě byly nalezeny takové kokarcinogeny, např. krotonový olej nebo produkty získané při pyrolyze tabákových (fermentovaných) listů a pod. Při podrobnějším chemickém zkoumání to byl v prvním případě forbol, jmenovitě jeden z diesterů tetraacyklického diterpenu - forbolu a v druhém poměrně jednoduchá sloučenina - pyrokatechol. Pro ilustraci - tato sloučenina několikanásobně zvyšuje karcinogenní účinek benzo/a/pyrenu po orální aplikaci u všech běžných druhů laboratorních zvířat. Stejně tak se pozoroval silný kokarcinogenní účinek při experimentech na myších a králících po aplikaci chemického karcinogenu na pokožce.

Některé autoři se domnívají, že jde o vliv promotoru, což se liší pouze v kinetice vlastního maligního onemocnění. Velmi podobný účinek byl pozorován u pracovníků v průmyslu ropy, kde se zpracovávala petrolejová frakce obsahující n-dodekan a fenyl-dodekan. Také v jejich případech to byly kožní onemocnění zhoubné povahy.

Neméně zajímavou kapitolu tvoří účinky některých detergentů na vznik kožní rakoviny, pokud je společně aplikován vhodný chemický karcinogen, jako např. benzo/a/pyren nebo urethan. Když již věnujeme pozornost otázkám kožní rakoviny, je třeba se zmínit o zcela mimořádném kokarcinogenním účinku 1,8,9-trihydroxyanthracenu. Případ byl epidemiologicky prokázán na lidské populaci při léčení psoriasis.

Systematických prací, věnovaných problematice kokarcinogenese, není v odborné literatuře dostatek. Za jednu z mála je možno označit tu, ve které byl sledován vliv emulzní formy parafinu na vznik tumorů epithelu močového měchýře po aplikaci polyaromatických sloučenin s prokázaným karcinogenním účinkem.

Zajímavé jsou práce o stimulačním vlivu dvojsytných fenolů na vznik plicní rakoviny u myší po orální aplikaci urethanu. Saffiotti a kol. vyvolali vznik plicních nádorů u syrských křečků podáním karcinogenních polyaromatických uhlovodíků spolu

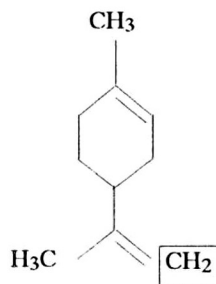
s oxidem železitým jako kokarcinogenem. Na tuto práci navazují další, kde oxid železitý nahrazuje řadu oxidačních činitel (peroxydy, epoxidické látky, ozon a pod.).

V roce 1976 upozornil Kimura a kol. na kokarcinogenní účinky halogenovaných bifenylů. Tyto látky jsou rozptýlené (díky své neodbouratelnosti) v celé biosféře a hrají v ekologii významnou roli. Akutní toxicita těchto sloučenin není velká, jejich hlavní riziko spočívá v kokarcinogenním účinku. Jejich schopnost biokumulace, vzhledem k lipofilnímu charakteru, je téměř klasickým příkladem tzv. latentního rizika pro živočišný organismus. Je zcela lhostejné, zda jsou to chlorované nebo bromované bifenylly.

K dalším zajímavým případům kokarcinogenese patří některá aditiva do potravin, jako např. umělá sladidla - sacharin i cyklamát. Pokusy s podprahovými hodnotami některých N-nitrosaminů (např. antineoplastikami typu dialkyl-N-nitroso-močoviny ale i jinými) poukázaly na vysoké riziko za přítomnosti těchto látek. Totéž platí např. o některých hepatokarcinogenech, např. na bázi N, N-dimethylazobenzenu. Při studiu těchto látek se ukázalo, že závažnou otázkou je problematika tzv. kokarcinogenese. Zjistilo se, že v zásadě jde o kokarcinogenesi „endogenní“. V prvním případě jsou to látky (kokarcinogeny) v organismu již přítomny, např. některé druhy hormonů a pod. Exogenní jsou pak látky cizorodé. Tato xenobiotika se mohou nacházet např. v potravinách, léčích, ale i jinde, na prvním místě je třeba uvést kouření.

Z pohledu životního prostředí ohrožují tyto látky bezprostředně a především lidskou populaci. Toto tvrzení však nelze brát pouze selektivně, protože člověk přichází do styku s okolním prostředím za různých okolností a za různých podmínek.

Typickým kokarcinogenem, který přichází bezprostředně z přírodních zdrojů a konzumujeme ho v citrusových šťávách, extraktech a pod., je monoterpen-D-limonen:



Je složkou jak pomerančové, tak citronové silice, a proto je přítomen např. v džusech v množství až 0,8 %.

Do této skupiny látek patří rovněž tetracyklický diterpen forbolu - huratoxin, který r. 1971 identifikoval japonský badatel z jednoho druhu tropických pryčů - Hura crepitans a je blízký látkám s podobným účinkem izolovaným z lýkovce (Daphne mezereum). Podle pokusů některých autorů indukuje činnost celé řady chemických karcinogenů.

Pokusíme se zde objasnit některé rozdíly mezi kokarcinogeny a chemickými karcinogeny. Chemický karcinogen v podstatě působí tak, že přímo nebo po předchozí metabolické aktivaci je schopen reagovat s nukleofilními centry (receptory) geneticky významných makromolekul (DNA, RNA, proteiny a pod.), a tak narušit genetický přepis pro dělení buněk daného orgánu. Pro kokarcinogeny tato teorie neplatí, a tak se někteří autoři pokusili o vysvětlení principu „iniciace“ těchto látek v procesu chemické karcinogenese. Termín iniciátor zavedl Berenblum již r. 1947. Samotný kokarcinogen není schopen vyvolat změny v genezi buňky, ale po jejím napadení chemickým karcinogenem je schopen tuto funkci iniciovat. Takovou buňku označuje termínem „senzibilizovaná“. Iniciátor, čili kokarcinogen se označuje také jako promotor, který se zúčastní fáze: senzibilizovaná buňka ---- nádorová buňka. Tento model byl prověřen na pokusech s tkáňovými (buněčnými) kulturami (in vitro).

Vlastní, tzv. biochemický princip kokarcinogenese, nebyl dosud uspokojivě objasněn. V průběhu posledních 40 let vznikly různé hypotézy, ale žádná z nich se nejeví jako definitivní.

V současné době je možno rozdělit práce, které jsou zaměřeny na odhalení mechanismu molekulárního působení kokarcinogenů (případně tzv. promotorů), na tři základní skupiny:

1. Možná interakce kokarcinogenů (promotorů) s geneticky významným materiálem buňky (tzv. regulačních genů) ve snaze zjistit podíl na ovlivnění mutací, reparačních pochodů DNA, fenotypické exprese latentní nádorové buňky, biosyntézy proteinů, DNA, fenotypické exprese latentních nádorových buněk, biosystézy a uvolňování nových proteinů latentní nádorové buňky a problém uvolňovaných nových proteinů a řešení úlohy tzv. histonů.

2. Studie cytoplasmatických změn, vyvolaných pomocí kokarcinogenů, sledující indukci proteolytických enzymů, dále vliv plasminogenů, hladiny prostagladinů a posléze biosyntézy polyaminů a kolísání obsahu cyklických nukleotidů.

3. Studie biochemických a strukturálních změn povrchu buněčné membrány plynoucí z vazby s kokarcinogenem (případně promotorem). Zde jsou zahrnuty také případy alternace mezibuněčných vztahů, jako např. ztráta kontaktní inhibice, změny reakce vnější stimulace, změny ve složení proteinů zodpovědných za vznik nových povrchových antigenů, změny v počtu některých druhů receptorů (především nukleofilní povahy) a konečně narušení systémů chalonů, což jsou látky vylučované buňkou do jejího prostředí, které pak po dosažení určité koncentrační hladiny inhibují mitotické dělení odpovídajících buněčných typů.

Touto problematikou, shrnující dosavadní názory na teoretický výklad působení chemických kokarcinogenů (ale snad

i kokarcinogenů virových), zabýval se Berenblum a další a definovali ji zhruba těmito hlavními mechanismy:

- deprese genů (latentní) buňky,
- změny na buněčné membráně s odpovídajícím cytoplasmatickým fenoménem, který je zodpovědný za růst a proliferaci (prorůstání) nádorové buňky.

Význam a naléhavost studia kokarcinogenese, promoce a případně i jiných forem iniciace buňky zasažené především chemickým karcinogenem je zcela evidentní. Znalost a identifikace kokarcinogenů je neméně závažná jako znalost chemických karcinogenů. Je třeba si uvědomit, že přítomnost kokarcinogenů významně zkracuje dobu latence působení chemických karcinogenů, (což způsobuje zpravidla i zkrácení života obvykle o 1/3 až 1/4). Tragicky to působí v případech, že jedině ohrožený chemickou karcinogenézou může být intoxikován již podprahovými hodnotami karcinogenní látky, je-li přítomen vhodný kokarcinogen nebo promotor. Podle některých autorů je nyní tendence (např. v USA) vydávat nejen seznamy chemických karcinogenů, ale i kokarcinogenů (promotorů). Otázka jak, a v případě jakých chemických karcinogenů určený kokarcinogen působí, není ani zdaleka vyřešena. Není vyloučeno, že synergický účinek se může projevit i v případě karcinogenů odlišných a vzdálených chemických struktur.

Literatura

- Arcos, J.C. a kol., 1990: Chemical Induction of Cancer. Vol. IV. Academic Press, New York - London - Paris - San Diego - San Francisco - San Paulo - Sydney - Tokyo - Toronto.
- Fishbein, L., 1979: Potential Industrial Carcinogens and Mutagens. Elsevier Amsterdam - Oxford - New York.
- Hiks, R.M., Chovanie, J., Wakefield, J., 1978: Mechanisms of Tumor Promotion and Cocarcinogenesis. Vol. 2, 457.
- Kimura a kol., 1976: Polychlorinated Biphenyl(s) a promotor in Experiment. Hepatocarcinosis in Rats. Z. Krebsforsch. Klein. Onkol., 87, p. 257.
- Matrka, M., 1991: Riziko chemických karcinogenů v zemědělství. Zborník VŠCHT a ČSVTS Pardubice, p. 17.

„Kdo sám není bezprostředně ohrožen, nedokáže revidovat svůj způsob života. Při akutním ohrožení je tomu jinak, a to jak u jednotlivce, tak u kolektivu. Když vybuchne sopka, lidé prchají. Na bezprostřední ohrožení reaguje člověk bezprostředně, ať už racionálně nebo iracionálně. Avšak dlouhodobé perspektivy, zvláště když se týkají až příštích generací, zřejmě lidi ke změnám postojů nepřimějí.“

Hans Jonas