

Chemická karcinogeneze

Asi 80 % lidských nádorů je způsobeno faktory vnějšího prostředí, především chemikáliemi. K expozici těmto sloučeninám může dojít v důsledku:

- zaměstnání (např. benzen, azbest...)
- stravy (např. aflatoxin B1, který je produkován plísní *Aspergillus flavus* a je občas nalézán jako kontaminace burských oříšků a jiných potravin; dále mezi nejrizikovější potraviny patří živočišné tuky a potraviny, které je obsahují; nevhodná úprava potravin – smažení, pečení, uzení atd., která v nich zvyšuje obsah karcinogenních látek)
- životní styl (kouření cigaret...)

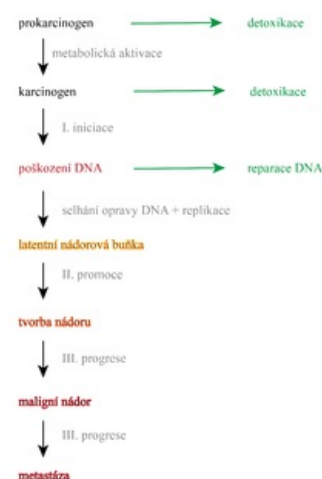
Klasifikace chemických karcinogenů

1. **primární karcinogeny:** aktivní bez metabolické aktivace
2. **sekundární karcinogeny:** nejprve musí být aktivovány biotransformací → prokarcinogeny
3. **kokarcinogeny:** přímo zvyšují karcinogenní účinek (indukcí biotransformačních enzymů)
4. **promotory:** nepřímo zvyšují karcinogenní účinek stimulací proliferace

Prokarcinogeny

- nutná metabolická aktivace na ultimativní karcinogeny katalyzovaná jedním nebo více enzymy => možná sekvence: *prokarcinogen* – *intermediární karcinogen* – *finální karcinogen*
- metabolismus chemické karcinogeneze: metabolismus prokarcinogenů a ostatních xenobiotik zahrnuje monooxygenázy a transferázy – enzymy odpovědné za metabolickou aktivaci prokarcinogenů jsou součástí systému cytochromu P-450 v endoplazmatickém retikulu. Jejich aktivita je ovlivňována řadou faktorů, jako jsou vlivy druhové, genetické faktory, věk nebo pohlaví
- obzvláště monooxygenáza uplatňující se v metabolismu polycyklických aromatických uhlovodíků (hrajících významnou roli v chemické karcinogenezi) je často nazývána cytochrom P-448 nebo hydroxyláza aromatických uhlovodíků

1. **polycyklické aromatické uhlovodíky – PAH** – benzantracen (1. čistý karcinogen) – 3,4-benzopyren (z uhlénohého dehtu) – 3-methylcholanthren (připraven ze steroidů, deoxycholové kys.) – 7,12-dimethylbenzantracen (nejúčinnější karcinogen)
2. **aromatické aminy a azobarviva** – 2-naftylamin (vyvolává karcinom močového měchýře) – 2-acetylaminofluoren – 4-dimethylaminoazobenzen (vyvolává hepatomy)
3. **přírodní látky – produkty plísní a rostlin** – aflatoxin B1 (hepatokarcinogen, kontaminace potravin, vyvolává mutace v DNA, transverze G → T v molekule p53, HBV je synergickým faktorem při karcinogenezi aflatoxinu B1) – mitomycin C-cytostatikum
4. **ostatní** – nitrosaminy (mohou vzniknout působením bakterií na dusitany v potravě) – insekticida (chlordan) – tetrachlormethan – ethylenoxid – některé kovy (Ni, Cr)



Mechanismus chemické kancerogeneze

Přímé karcinogeny

- reagují přímo s DNA = genotoxické kancerogeny
- 1. alkylační činidla – cytostatika a imunosupresiva – beta-propiolakton – bis-chloromethyl-ether
- 2. acetylační činidla – 1-acetylimidazol

Další možná dělení chemických látek s mutagenním účinkem

1. látky, které vyvolávají mutace jen v průběhu replikace (= analogy bazí (5-bromouracil – způsobuje chybné párování bazí) a akridinová barviva (akridinová oranž – indukuje posun čtecího rámce))
2. látky, které jsou mutagenní při působení i na nereplikující se DNA (látky způsobující alkylace (hořčičný plyn yperit – donor alkylové skupiny), deaminace (kys. dusitá a dusitany), hydroxylace (hydroxyamin))

Faktor	Prostředí	Lokalizace nádoru
Polycyklické uhlovodíky – v sazích, dehtu, olejích	Kominíci, plynárenští dělníci, asfaltéři	Scrotum, kůže, bronchy
2-naftylamin, 1-naftylamin	Chemici, gumárenští dělníci, kuřáci	Močový měchýř
Benzidin, 4-aminobifenyl	Chemici	Močový měchýř
Azbest	Pracovníci s azbestem, loděnice, izolatéři	Kůže, bronchy
Benzen	Pracovníci s lepidly, laboranti	Kostní dřev (leukemie)
Dusíkatý yperit	Výroba otravných plynů	Bronchy, larynx, nosní sliz
Vinylchlorid	Výroba PVC	Játra

Fáze chemické karcinogenze

Chemická kancerogeneze je vícekrokový proces, nejčastěji se odehrává se ve třech fázích:

1. Během **iniciace** dojde k samotné změně buněčného DNA. Tento proces je způsoben genotoxickými látkami, tj. *iniciátory*.
2. Klonální proliferace mutovaných buněk není v této fázi, fázi **promoce**, ještě autonomní, musí být stimulována *promotory*. Promotory jsou látky, které samy o sobě kancerogenní nejsou - jsou negenotoxické, působí tedy na epigenetické úrovni. Principem jejich působením může být navozování imunosuprese (např. purinové deriváty), hormonální mechanismy (např. estrogeny), cytotoxické účinky (např. fenoly).
3. Po čase dojde k dostatečnému nahromadění mutací a proliferace se stává již autonomní, mutované buňky ke svému dělení již nevyžadují promotory. Kancerogeneze je ve stádiu **progrese**.