

# 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...)

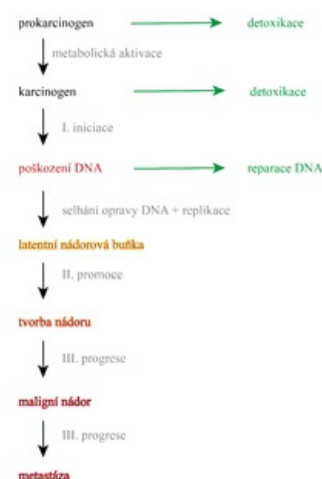
## Klasifikace chemických karcinogenů

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 karcinogeneze

## 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 víceetapový 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 karcinogenní 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**.