

Хемијски и физички етиолошки фактори у онкогенези

Физички етиолошки фактори

Физички етиолошки фактори

Јонизационо зрачење

Ултравиолетно зрачење

Микроталасно зрачење

Електромагнетно зрачење

Азбест

Наночестице

Јонизационо зрачење

зрачење које има довољно енергије да узрокује јонизацију молекула померајући електроне са атома

- 1) електромагнетно (X и гама зраци)
- 2) корпускуларно (електрони, протони, неутрони...)

Подаци који су указали на улогу зрачења у онкогенези:

већа инциденца тумора коже код професионално изложених здравствених радника рендгенском зрачењу

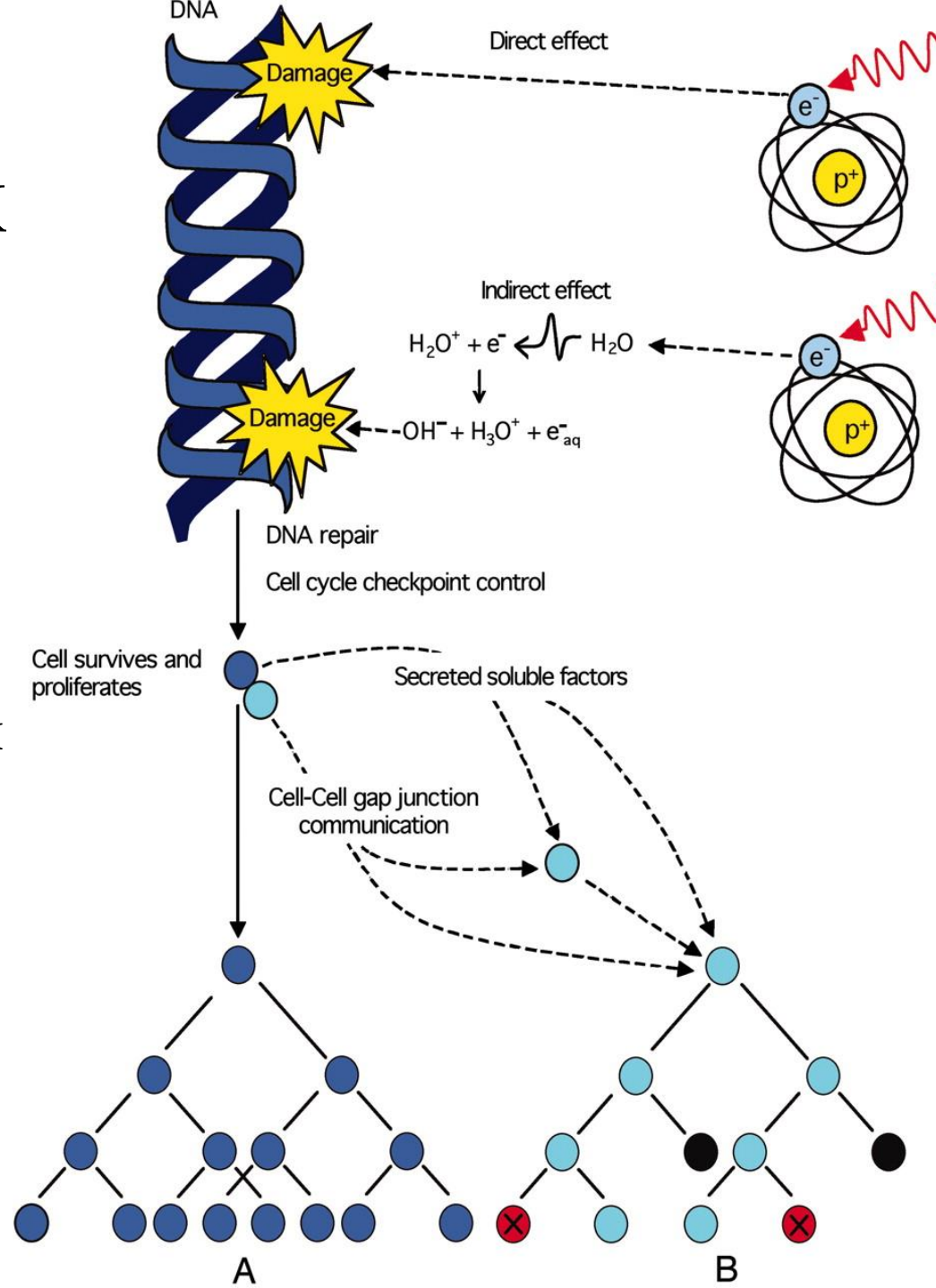
већа учесталост леукемија међу радиолозима и здравственим радницима који раде са радиоизотопима

пораст неоплазми после бацања атомских бомби на Хирошиму и Нагасаки крајем Другог светског рата

Јонизационо зрачење делује на молекулу ДНК

- директно, узрокујући јонизацију самог молекула ДНК
- индиректно, делујући на молекуле воде од којих настају слободни радикали који имају довољно енергије да јонизују молекулу ДНК

чистачи слободних радикала
(глутатион) штите ћелију од
зрачења



Оштећење ДНК

...погрешно упаривање базних парова, *missense* и *nonsense* мутације, макрогенетска оштећења (прекиди и делеције хромозома)

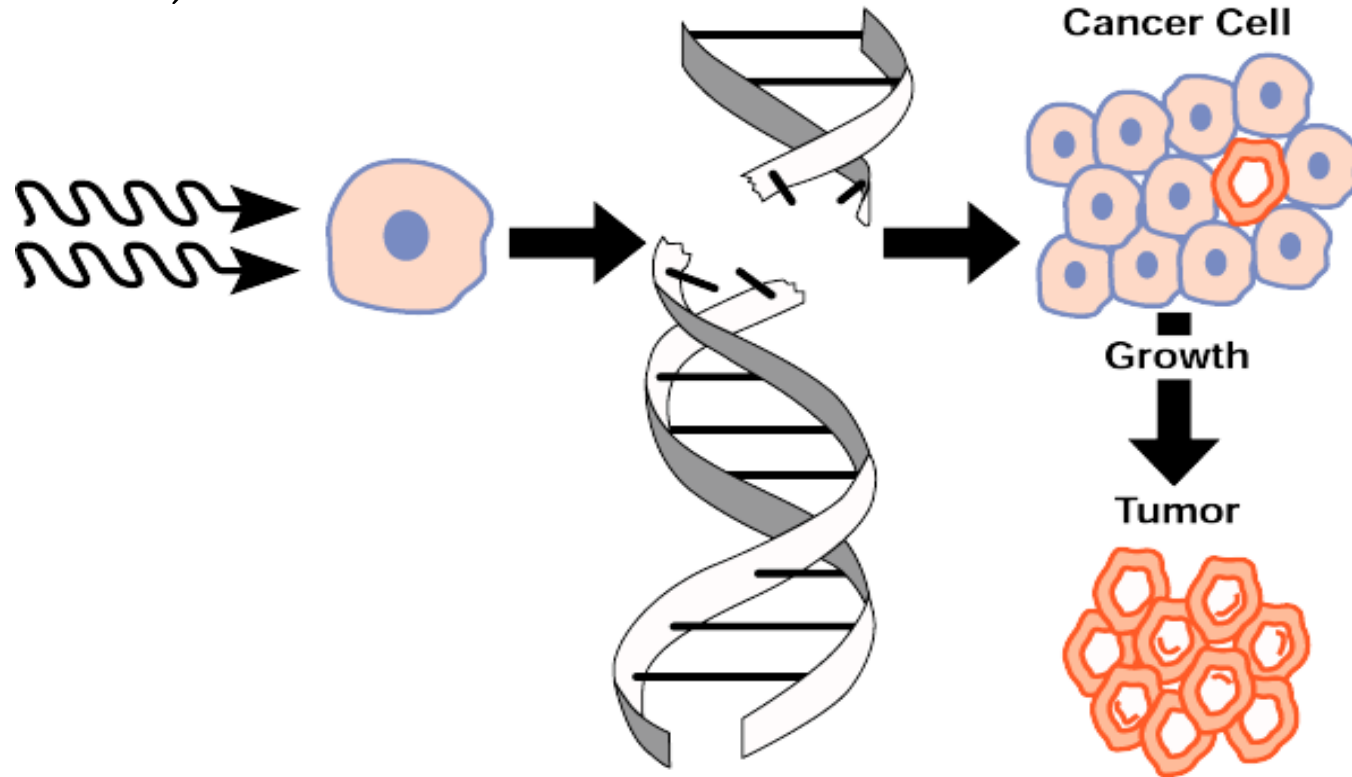


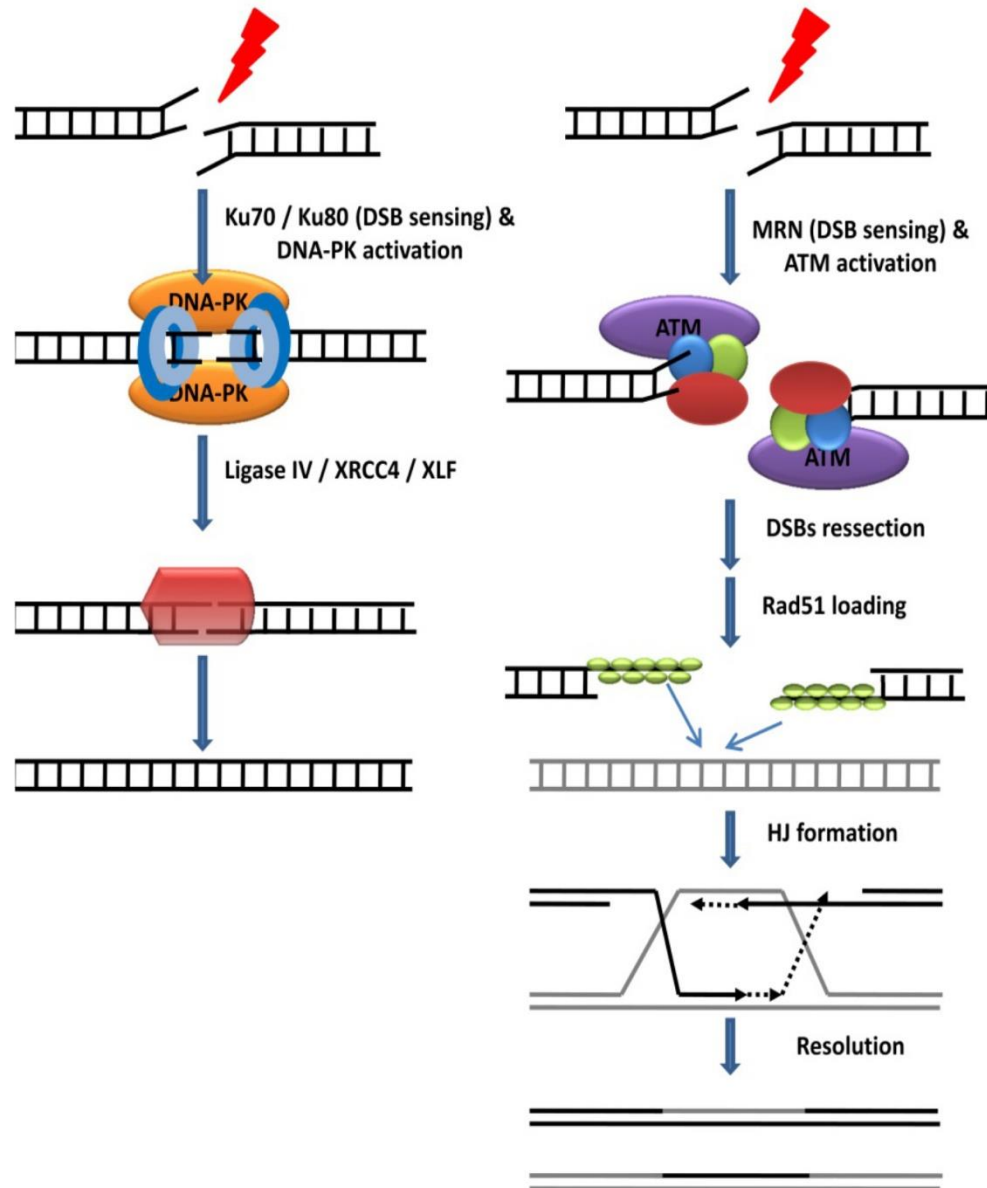
Figure 1. Development of cancer from mutation produced by ionizing radiation.

мења се експресија и функција многих протоонкогена и тумор-супресорских гена што чини основу малигне трансформације ћелије

Репаративни процеси у ћелији

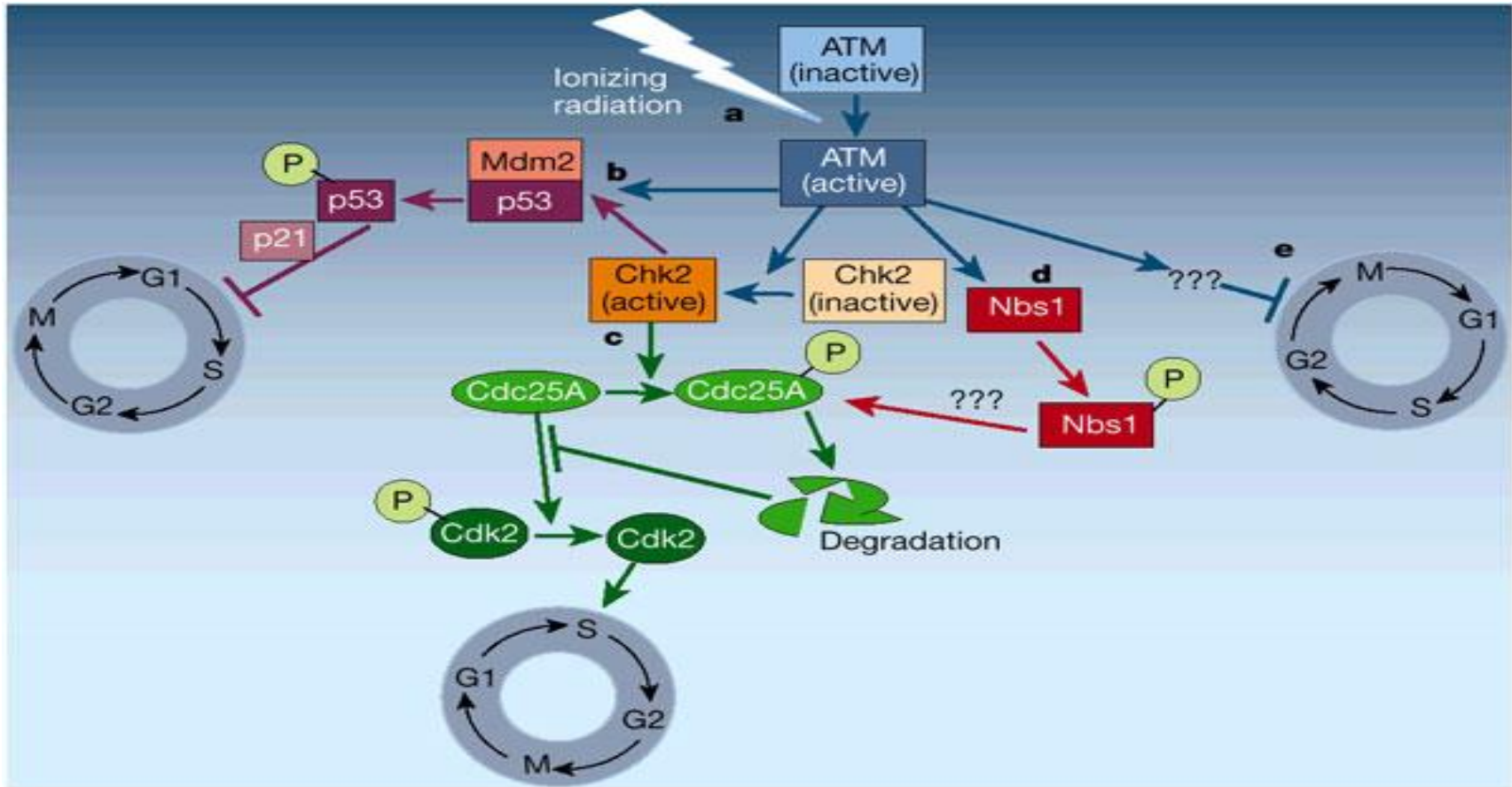
A) NHEJ

B) HR



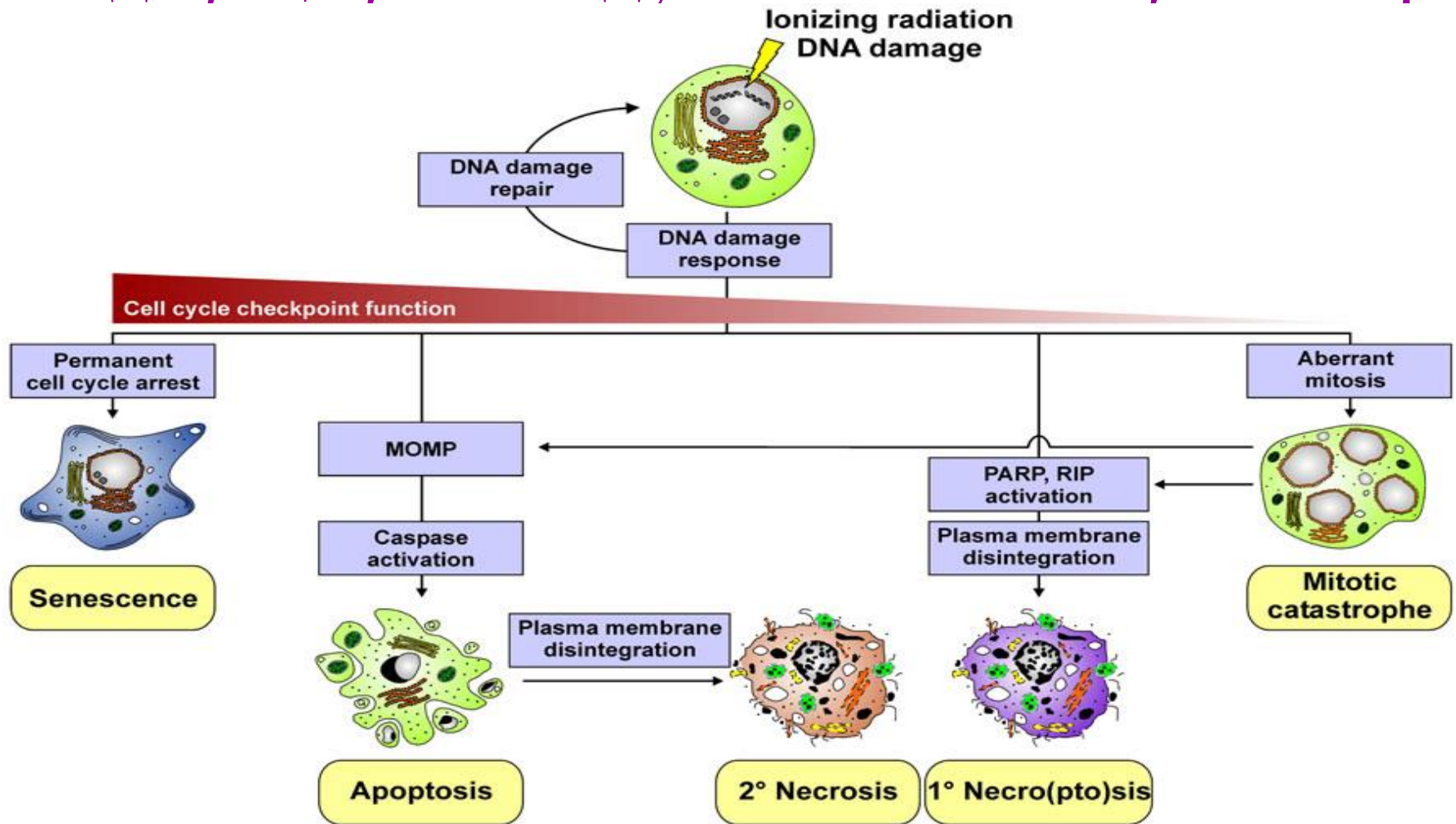
A) Нехомолого спаривање крајева: прекиде ДНК детектују хетеродимери Ku70/Ku80 који стабилизују крајеве и регрутују DNA-PK. DNA-PK фосфорилише и активира ефектоески комплекс (ligase IV/XRC44/XLF) који поправља оштећену ДНК **B) хомолога рекомбинација.** Активира се АТМ киназа која фосфорилише бројне суспстрате. Бројне ендо- и егзо- нуклеазе (Mre11, Eho1 and CtIP) коригују дволанчане прекиде ДНК и праве једноланчану ДНК које привлаче Rad51. Rad51 формира хомологе спојне сегменте.

Целуларни одговор на оштећење



Јонизујуће зрачење активира киназу ATM која онда активира киназу Chk2. **b**, што утиче на блокаду преласка G1 фазе у S фазу фосфорилацијом и стабилизацијом p53 протеина, који појачава експресију инхибитора ћелијског циклуса p21. **c**, Активација Chk2 и ATM утиче на прогесију S фазе фосфорилацијом Cdc25A. Кад је Cdc25A нефосфорилисан уклања фосфатну групу са Cdk2 омогућавајући тако започињање ДНК репликације **d**, Nbs1 се фосфорилише активношћу ATM који је укључен у радијацијом индуковану инхибицију прогесије S фазе.

Радијацијом индукована ћелијска смрт



- апоптоза
- некроза-оштећење ДНК нарочито ако је комбиновано са хипертермијом индукује хиперкативацију *DNA repair* ензима PARP, што је праћено деплецијом АТФ-а и активацијом некрозома-некроза/некроптоза
- *senescence*-перманентни арест ћелијског циклуса, док су контролне тачке интактне
- митотска катастрофа-аберантна митоза, настајање гигантских ћелија које живе неколико дана и умиру апоптозом или некрозом

Јонизационо зрачење

ТКИВНА ОСЕТЉИВОСТ

- Најчешће су неоплазме хематопоезног ткива и солидни тумори штитасте жлезде, дојке, плућа
- Нешто ређи тумори дебелог црева, желуца, јетре, јајника, мокраћне бешике
 - Веома ретки тумори костију и саркоми
 - Нема доказа да тумори панкреаса, грлића материце, простате и танког црева могу бити изазвани зрачењем

Јонизационо зрачење

латентни период

период од момента излагања до појаве тумора

- Краћи за неоплазме хематопоезног ткива (око 2 године)
- Дужи за солидне туморе (5 – 10 година)

На дужину латентног периода утичу и други фактори: доза зрачења, старост и др.

Јонизационо зрачење

ризик
зависи од

Дозе зрачења

- мале и честе дозе делују кумулативно (ЦТ, мамографија и др.)
- велика једнократна доза

Старости болесника

- 10-15х већи ризик имају деца и адолесценти

Генетске предиспозиције и генетске нестабилности

- Даунов синдром, атаксија-телеангиоектазија

Претходне примене радиотерапије

- често у лечењу карцинома дечјег узраста, Хоџкинове болести, карцинома дојке, трансплантација костне сржи

Ултравиолетно зрачење

нема довољну енергију да изазове јонизацију молекула, пролазећи кроз живу материју ексцитира молекуле, који апсорпцијом енергије прелазе у реактивније стање и лакше улазе у хемијске реакције са другим молекулима

На основу таласне дужине, постоје три типа ултраљубичастог зрачења:

- таласне дужине од 240 до 290 нанометара („UVC”);
- таласне дужине од 290 до 320 нанометара („UVB”);
- таласне дужине од 320 до 400 нанометара („UVA”).

Ултравиолетно зрачење механизам оштећења ДНК

UVC и UVB промене положаја двоструких веза, стварају се димери пиримидинских база и циклобутански прстен (6-4 фотопродукти)

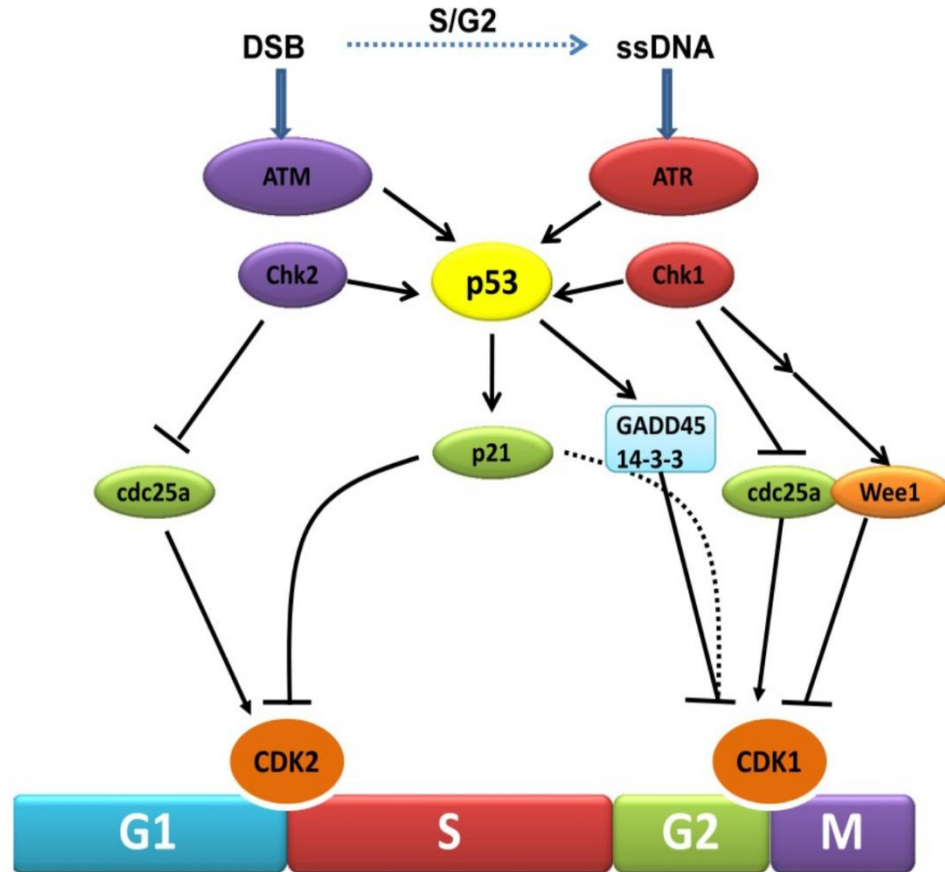
Ови продукти ометају нормалну синтезу ДНК и РНК и имају мутагени и канцерогени ефекат

UVA зрачење изазива продукцију слободних радикала који су способни да изазову оштећење ДНК.

Ултравиолетно зрачење ћелијски одговор

Механизам поправке: исецање нуклеотида и уклањање пиримидинских димера и фотопродукта (препознавање измене у ДНК, нуклеазе исецају ДНК и ДНК полимеразе синтетишу нове нуклеотиде.

UV зрачење које делује на ћелије у пролиферацији активира и ATM и ATR киназе чији су супстрати p53 и Chk1 који изаивају прекид ћелијског циклуса у S или G2 фази. Ово зрачење такође може директно да активира мембранске рецепторе, изазива њихову фосфорилацију и пренос сигнала који утичу на пролиферацију



Ултравиолетно зрачење ћелијска смрт

UV зраци индукују апоптозу ћелија на више начина...

поремећена синтеза РНК услед деловања зрачења

главни узрок апоптозе

деловање на p53 такође може да индукује апоптозу,
мада активација овог протеина штити фибробласте и
кератиноците од апоптозе

ћелијска смрт може да буде индукована и директном
активацијом FAS молекула UV зрацима

Ултравиолетно зрачење

тумори коже

Немеланомски тумори коже обично се појављују на глави, врату и екстремитетима тј. деловима коже који су директно изложени дуготрајном дејству зрачења (пигментисана кожа је мање осетљива на дејство ултраљубичастог зрачења).

Меланомски тумори обично нису повезани са анатомским локацијама које су хронично изложене ултраљубичастим зрацима, него се ризик од настанка меланомских тумора повећава после акутних опекотина изазваних излагањем ултраљубичастим зрацима.

xeroderma pigmentosum

Микроталасно зрачење

зрачење фреквенције 300 MHz - 300GHz
извори су мобилни телефони, уређаји за бежични
интернет, кухињски апарати, радари

- не изазива јонизацију ткива, претвара се у топлоту
- апсорбована топлота може накнадно да индукује настанак слободних радикала и индукује оштећење ДНК хуманих сперматозоида *in vitro*
- изазива фосорилацију p35/MAPK пута

конфликтни налази о улози у настанку тумора

Електромагнетно зрачење

Не изазива директно оштећење ДНК, али је показано да интерферира са ДНК репликацијом и тако изазива апоптозу ћелија.

Има и негенотоксичне ефекте, интерферира са сигналним путевима у ћелијама, али биолошке последице овог ефекта нису још познате.

Постоји јака корелација између излагања електромагнетном зрачењу и појаве леукемија, тумора мозга и тумора дојке.

Азбест

излагање азбесту је повезано са ризиком од развоја тумора
(показано 1935)

Влакна азбеста улазе у ћелију и индукују настанак слободних радикала, нарочито у ћелијама које садрже доста гвожђа.

Настаје 8-хидроксигуанин и прекиди ДНК, хромозомске аберације.

Активирају се бројни сигнални путеви у ћелији MAPK, EGFR, NFκB што индукује инфламацију, појачава ћелијску пролиферацију, а појачана експресија TGFβ стимулише фиброгенезу.

Епидемиолошке студије су указале да азбестоза повећава ризик од настанка тумора плућа и плеуре.

Наночестице

партикуле дијаметра 1-100 nm

Целуларни ефекти нанопартикула су слични ефектима азбеста, индукују појаву слободних радикала у ћелији и инфламацију.

Активирају се АТМ и АТР киназе

Ослобађају се проинфламаторни цитокини, $\text{TNF}\alpha$.

Наночестица, титанијум-диоксид, који се користи за прављење боје је класификован као супстанца која може да има улогу у настанку тумора плућа и плеуре (иако још нема података епидемиолошких студија)

Хемијски етиолошки фактори

- *Aksoy*: 1971-1985. акутне леукемије су чешће 10х код особа које су професионално биле изложене бензену
- Промена инциденце појединих тумора међу етничким групама после миграција
- Значајно увећање броја малигних болести међу пушачима

Потврда о улози хемијских етиолошких фактора у онкогенези добијена је и коришћењем бројних података из експеримената на животињама или у ћелијским културама.

Хемијски канцерогени и ризик од појаве тумора у хуманој популацији

Орган	Агенс	Индустрија	Тип тумора
Плућа	Дувански дим, арсеник, азбест, бензопирен, берилијум, силка, 1,2-бутадиен, једињења хром-IV, катран, никал, иперит	Производња алуминијума, гасификација гаса, рудници хематита, сликари	Сквамозни, ситноћелијски, крупноћелијски, аденокарцином
Плеура	Азбест	Инхалација, рударство	Мезотелиом
Усна дупља	Дувански дим, алкохол	-	Сквамозни карцином
Езофагус	Дувански дим, алкохол	-	Сквамозни карцином
Желудац	Димљена, слана и конзервирана храна		Аденокарцином
Колон	Хетероциклични амини, азбестоза		Аденокарцином
Јетра	Афлатоксин, винил хлорид, алкохол, дувански дим	-	Хепатоцелуларни карцином, хемангиом
Бубрези	Дувански дим, фенацетин	-	Карцином бубрега
Простата	Кадмијум	-	аденокарцином
Кожа	Арсеник, бензопирен, катран, минерална уља, циклоспорин, PUVA		Сквамозни карцином, базални карцином
Костна срж	Бензен, дувански дим, етилен оксид, антинеопластични агенси, циклоспорин		Леукемија, лимфом

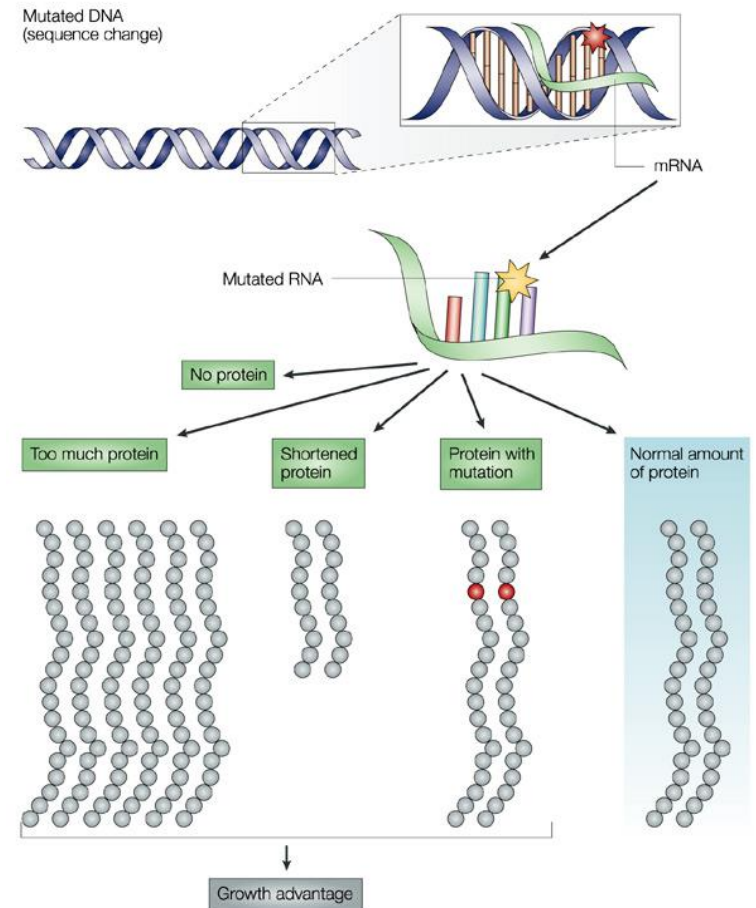
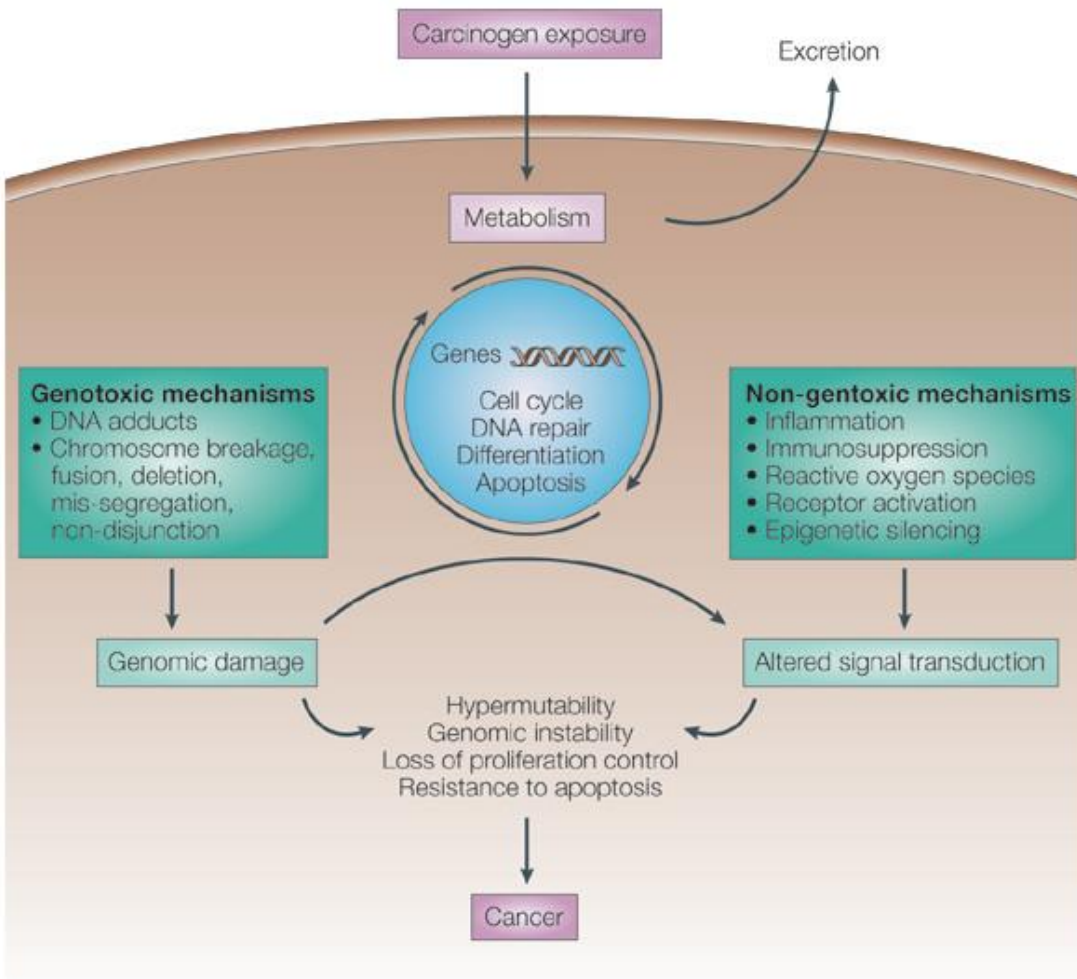
Хемијски етиолошки фактори

Генотоксични: делују директно на ДНК.

- преносе једну алкил- или арил- групу на ДНК (алкилирајући агенси, алифатични епоксиди, нитрозоједињења, полициклични угљоводоници, бројни састојци хране и минералних уља)
- преносе ариламин групу на молекул ДНК (арил-ароматични амини, аминоксиди и хетероциклични ароматични амини)

Негенотоксични: делују различитим механизмима: преко слободних радикала, имитирају дејство хормона и др.

Хемијски етиолошки фактори



И генотоксични и негенотоксични агенси могу да делују на онкогенезу индукцијом метилације ДНК и хистона или делујући на друге процесе укључене у транскрипцију.

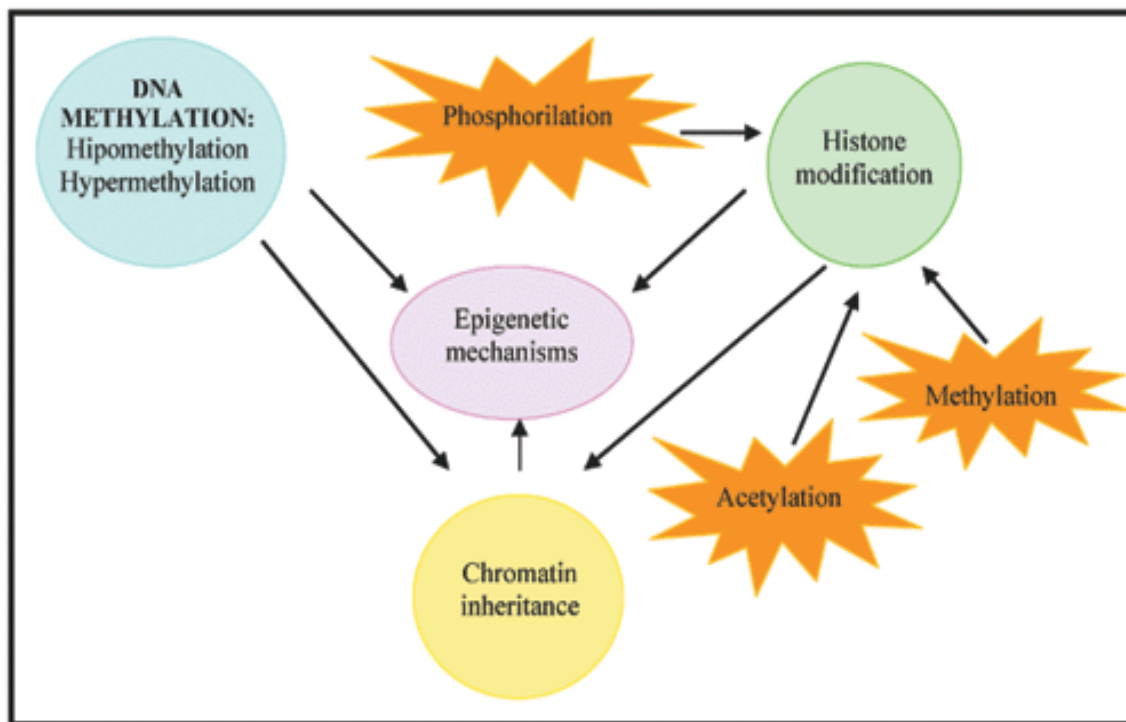


Fig. 5 – Epigenetic mechanisms involved in chemical carcinogenesis.

Перманентна епигенетска промена је важан фактор у канцерогенези.

Репаративни процеси у ћелији

Репарација ДНК углавном подразумева уклањање везе ДНК-канцероген углавном на ланцу који служи као матрица за транскрипцију како би се онемогућила синтеза мутантног протеина

Већина тумора људи није обична, генетски одређена, последица старења, већ је последица индивидуалних излагања (егзогених и ендогених) другим факторима који појачавају генетску предиспозицију.

Повезаност дуванског дима и онкогенезе

карцином плућа, мокраћне бешике, једњака, бубрега, гркљана, панкреаса, орофарингеалне регије и желуца

У дуванском диму се налази више од 20 канцерогених супстанци, полициклични угљоводоници, нитрозоамини, ароматични амини, етилен-диоксид, 1,3-бутадиени

На ризик од настанка карцинома плућа утиче број коришћених цигарета током дана, број пушачких година, тип цигарета и начин пушења (колико дубоко улази дувански дим у бронхијално стабло).

Не треба заборавити ни генетски детерминисану предиспозицију која се огледа у метаболисању канцерогена, репарацији оштећене ДНК и контроли ћелијског циклуса.