

A sporadikus kromoszómaaberrációk alakulása 1986–2001 között vizsgált egészséges személyek limfocitáiban

Kelecsényi Zsolt, Székely Gábor, Gundy Sarolta

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Egy 30 éves összesített citogenetikai és rákmorbiditási adatbázis összevetésével az európai „Rákkockázat Biomarkerei” elnevezésű konzorcium megállapította, hogy az emelkedett kromoszómaaberrációgyakoriság és a rákincidencia között szoros korreláció áll fenn. Ezt a kapcsolatot az életkor, a nem és az expozíciók nagy valószínűséggel nem befolyásolják. A lehetséges összefüggések hátterének további vizsgálatát a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség 2002-től hazánkra is kiterjesztette. Ennek előzménye az a 16 éves felmérés, amelynek részeként egy egészséges, de potenciális genotoxikus tényezők expozíciójától viszonylag mentes környezetben a népesség spontán kromoszómaaberrációinak előfordulását jellemezhetjük. 1986–2001 között 1414 személy perifériás vér limfocitáinak kromoszómáit analizáltuk, az életkor és a nem, mint biológiai, a dohányzási szokások és a lakókörnyezet (Budapest, iparvidék, agrártelepülés) pedig mint környezeti módosító tényezők súlyozásával. Az egyének kiválasztásakor a foglalkozási, vagy az átlagostól eltérő expozíció kizáró okként szerepelt. A kromoszómaaberrációkat hordozó sejtek átlagos gyakoriságát ($1,60 \pm 0,05\%$) a nemi hovatartozás, az életkor és a lakókörnyezet nem, de a dohányzás ($1,84 \pm 0,09\%$) befolyásolta. Az aberrációk fajtáinak tekintetében az aneuploidiak, dicentrikus kromoszómák és az összes aberrációk száma a korral nőtt. Az egyéni érzékenységet 0–12% közötti aberráns sejt-előfordulás jellemezte az egész populációban. Az összes vizsgált személy 35%-ában nem, 23%-ában csak egyetlen, 42%-ában viszont 2–12% sérült limfocitát figyeltünk meg. A 16 éves felmérés során a kezdeti 0,85%-os aberráns sejt-értékeket – mindvégig harmonizált módszertani körülmények között – 2–4-szeres ingadozások mellett szignifikánsan lineáris emelkedés jellemezte, amit egyetlen általunk vizsgált biológiai vagy környezeti tényező kitérített szerepével jelenleg nem magyarázhatunk. Ennek hátterére a morbiditási adatokkal való összevetés deríthet fényt. *Magyar Onkológia* 47:169–176, 2003

In the second half of 2002, IARC for Central and Eastern European countries targeted studies on the relationship between chromosomal aberrations (CAs) and cancer risk. For these purposes we preliminarily investigated, under identical methodological circumstances, the base-line level of CAs in peripheral blood lymphocytes of 1414 healthy Hungarian persons between 1986 and 2001. The age and sex as biological, and smoking habit and residency (Budapest, industrial- and agricultural settlements) as environmental confounding factors were evaluated. Previously, people were not exposed to any known potential mutagens. The overall frequencies of aberrant cells ($1.60 \pm 0.05\%$) were not influenced by sex, age and residency, but the smoking habits ($1.84 \pm 0.09\%$) had significant impact on the elevation of aberrant cells. Aneuploidy, exchange-type dicentric chromosomes and the total of aberrations increased significantly with the age of the donors. The individual frequency of aberrant cells ranged between 0–12%. No aberrant cells were detected in 35% of individuals, and 1 aberrant cell was found in 23% of the total population, while 42% of the examined persons were characterized with aberrant cell rates between 2–12%. The initial value of 0.85% of aberrant cells doubled by the end of the examined 16-year period, following 2–4-fold fluctuations. None of the investigated biological or environmental factors was responsible for the elevation of the CAs. The causes of the elevation of CA-level can be explained more precisely when these data will be compared to cancer registry database of these persons. *Kelecsényi Zs, Székely G, Gundy S. Sporadic chromosomal aberrations in healthy individuals studied between 1986–2001. Hungarian Oncology, 47:169–176, 2003*



Közlésre érkezett: 2002. október 17.
Elfogadva: 2003. január 16.

Levelezési cím: dr Gundy Sarolta, Országos Onkológiai Intézet, Onkocytogenetikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.,
Telefon: 224-8779, Fax: 224-8776, E-mail: gundy@oncol.hu

A vizsgálatok az OTKA 034416 és az NKFP/1/48 sz. témák támogatásával készültek.

Bevezetés

A DNS közvetlen és közvetett károsodásának eredményeként a kromoszómákban szerkezeti és számbeli aberrációk jöhetnek létre. A sérülések kimutatására a perifériás vér limfociták vizsgálata terjedt el, ugyanis ezek a sejtek könnyen hozzáférhetők és a szervezet egyéb sejtjeiben kialakult DNS-mutabilitást is tükrözhetik. Egészséges, vagy környezeti és foglalkozási expozíciót szenvedett populációk monitorozására már a 60-as évek közepétől, Magyarországon pedig a 70-es évek elejétől kezdve vizsgálták a kromoszómák töréseit és átrendeződéseit (5, 15–17, 25, 26). A kromoszómamutációk biológiai súlyának hátterében az a lényeges felismerés áll, hogy azok a tumorigenezis kiindulópontjai lehetnek, mivel a DNS töréspontjai gyakran esnek egybe az onkogének, vagy a szuppresszor gének lokalizációjával (39), így az aberrációk emelkedése nemcsak a különféle genotoxikus expozícióknak, hanem a rákkockázatnak is biomarkere.

Néhány európai ország citogenetikai laboratóriumának és nemzeti rákregiszterének közös munkája eredményeként (3, 18–20) kimutatták az emelkedett aberrációgyakoriság és a rákincidencia közötti korrelációt. Megállapítást nyert, hogy minél magasabb valakiben az aberrációt hordozó sejtek aránya, annál nagyobb a dagantos betegség kialakulásának kockázata. Az eddigi vizsgálati eredmények azt sugallják, hogy ez a kapcsolat nagy valószínűséggel független a különböző biológiai paraméterek (nem, életkor) és az expozíciók (dohányzás, munkahelyi ártalom) hatásától (3). A tudományos igényesség és a preventív stratégia követelményei azonban további pontosítást igényelnek.

A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC) koordinálása mellett egy Európai Unió konzorciumot hoztak létre (Cytogenetic Biomarkers and Human Cancer Risk, EU 5th Framework Programme), amely a kromoszómaaberrációk és a rákkockázat közötti kapcsolat további vizsgálatát hazánkra, ezen belül az Országos Onkológiai Intézetre is kiterjesztette. A projekt célja, hogy az észak-európai országokban és Olaszországban a már bizonyított fenti korreláció ér-

vényességét az EU-csatlakozó országok viszonylatában is – főleg a korábbi kedvezőtlen környezeti és egészségvédelmi mutatók miatt – tanulmányozzák.

Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter 1999-től működik (30). 2002 második felétől kapcsolódunk a fenti konzorcium programjához, amelynek előzménye az a felmérés, ami az 1986–2001 között vizsgált 1414 egészséges személy citogenetikai eredményeit tartalmazza. Közleményünkben egy potenciális genotoxikus tényező expozíciójától viszonylag mentes populáción keresztül mutatjuk be a spontán kromoszómaaberrációk előfordulását, egyes módosító faktorok (nem, életkor, dohányzás, lakókörnyezet) figyelembevételével. A nagy esetszámú adatbázis lehetővé tette, hogy a 16 éves felmérés során a környezeti módosító faktorok hatásában bekövetkező esetleges eltolódások szerepét is vizsgálhassuk, amelylyel – reményeink szerint – a kromoszómaaberrációk és a rákkockázat közötti kapcsolat a továbbiakban pontosítható lesz.

Anyag és módszer

Vizsgált személyek

A sporadikus kromoszómaaberrációk gyakoriságának megállapításához előzetes orvosi vizsgálatokon egészségesnek minősített 1414 személy adatait dolgoztuk fel, akik munkahelyi új belépők, gépkocsivezetői alkalmassági vizsgára jelentkezők és önkéntes véradók voltak. Az egészséges donorok kiválasztásához az ICPEMC (8) útmutatásait vettük figyelembe.

A felmérésbe bevont személyek foglalkozás szerinti kikérdezése alapján genotoxikus expozíciót nem szenvedtek. Betegség, állandó gyógyszeres kezelés, kémiai, biológiai, fizikai mutagén-, vagy egyéb potenciális expozíció a vizsgálatot megelőző egy évben, illetve terápiás besugárzás az anamnéziséből teljes egészében kizárható volt. Az egészségi státuson belül a kort és a nemet, mint lehetséges biológiai-, a dohányzási szokásokat és a lakóhely szerinti hovatarozást pedig mint a kromoszómaaberrációk kialakulását esetleg befolyásoló környezeti faktorokat vettük figyelembe. Analízisünkben alkoholizáltak egyáltalán nem szerepeltek, amit a májenzimvizsgálatok is tanúsítottak.

A résztvevők demográfiai jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A lakókörnyezet szerinti besorolást a következők szerint állapítottuk meg:

1. Budapest: a közigazgatási határon belül élők
2. Iparvidék: különböző városok ipari üzemeitől 2–5 km-re lakók, kivéve a fővárost
3. Agrártelepülés: hagyományos falusi, kertés környezetben élő emberek

A budapesti lakókörnyezet finomabb bontását azért nem tartottuk célszerűnek, mert egy fővárosi ember általában több, és különböző mértékben szennyezett területen fordul meg napi életvitelében során.

A donorok főfoglalkozás-szerűen agrár- vagy ipari tevékenységet egyik települési formában sem folytattak.

1. táblázat.
1986–2001 között
a spontán
kromoszómaaberrációk
gyakoriságára vizsgált
egészséges személyek
adatai

Vizsgált csoportok	Vizsgált személyek száma	Életkor (év ± SD)
Összes	1414	36,2 ± 10,9
Férfi	895	36,2 ± 10,7
Nő	519	36,2 ± 11,2
< 30	426	24,3 ± 3,7
30–40	484	34,6 ± 2,9
> 40	504	47,9 ± 7,4
Dohányzó	515	37,0 ± 11,2
Nemdohányzó	899	35,8 ± 10,7
Budapest	546	37,1 ± 11,7
Iparvidék	524	35,3 ± 8,9
Agrártelepülés	344	36,3 ± 12,1

Tekintettel arra, hogy a 16 évig elhúzódó mintavétel alatt több környezet- és egészségvédelemmel kapcsolatos törvényt vezettek be hazánkban (1995. évi LIII. törvény a környezet védelmének általános szabályairól), amelyeknek egészségügyi hatásai is lehetnek, ezért a kromoszómaaberrációk gyakoriságának változását éves bontás alapján is vizsgálni kívántuk a nem, az életkor és a dohányzási szokások függvényében. A környezet szerinti éves besorolásban csak a Budapesten élők esetében volt kellő számú donorkunk, míg az agrártelepülésen és iparvidéken élők esetében bizonyos években nem történt mintagyűjtés.

A sejtek tenyésztése és a kromoszómapreparátumok készítése

A vizsgálatok perifériás vér limfocitákból nyert metafázisos kromoszómákon történtek. Könyökhajlatból levett, Li-heparinnal kezelt 0,7 ml teljes vért tenyésztettünk borjúsavóval és antibiotikumokkal kiegészített RPMI-1640 tápfolyadékban. A limfociták stimulálásához 0,2% Phytohemagglutinin-M-et használtunk. A kultúrákat az első osztódások megjelenéséig 48 órán keresztül 37°C-on inkubáltuk, majd a sejtosztódást kolcemiddel blokkoltuk a metafázisban. A sejtek feltárása és fixálása a szokásos módon történt (16).

A kromoszómaaberrációk értékelése

A fénymikroszkópos értékelést 1500-szoros nagytás mellett végeztük: mind a számbeli eltéréseket, mind a kromatid- és kromoszóma-típusú szerkezeti elváltozásokat regisztráltuk, az ICPEMC előírásoknak megfelelően (8). Személyenként két kódolt lemezről legalább 100 sejtet értékeltünk. Az aberrációk azonosítása néhány kétséges esetben 4 értékelő azonos véleményével történt. A 16 év során az értékelők közötti eltérés („interscorer variability”) nem haladta meg az 1%-ot. Ezt igazolta egy szigorú nemzetközi zsűri is (IARC-koordinált „feasibility study”-ban való részvételünk a technikai- és kromoszómaértékelési folyamatok ellenőrzésére), amelyen „high quality” minősítést kaptunk.

Aneuploidia, kromatid törés, kromoszómafragment, dicentrikus és ring illetve egyéb, ritkán előforduló kromoszómaaberrációkat (kromatidkicserélődés, szimmetrikus kicserélődés) rögzítettünk. A ploiditás meghatározásához 46 ± 2 kromoszómaszámú sejtet vettünk figyelembe.

Az adatok statisztikai elemzéséhez regressziós analízist és χ^2 -tesztet alkalmaztunk.

Eredmények

Az egészséges populáció spontán kromoszómaaberrációi

Az összes egészséges személyben a spontán előforduló kromoszómaaberrációkat valamennyi aberrációtípus analízisével a nem és az életkor, illetve a dohányzási szokások és a települési környezet, mint zavaró tényezők („confounding factors”) szempontjából értékeltük. A mennyiségi és minőségi mutatókat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Az egész populációt jellemző aberráns sejtek átlaga $1,60 \pm 0,05\%$ volt. A nemi hovatartozás nem befolyásolta a sporadikus aberráns sejt-átlagot, a férfiaknál $1,58 \pm 0,06\%$, a nőknél $1,63 \pm 0,08\%$ értékeket találtunk (2. táblázat). Ugyanígy nem mutatható ki szignifikáns különbség ebben a paraméterben, ha a vizsgált egészséges személyeket korcsoportokra osztottuk (<30; 30–40; >40). A nem és az életkor, mint biológiai módosító faktorok valószínűleg nem játszanak szerepet az aberrációt hordozó limfociták gyakoriságában.

A lehetséges környezeti zavaró tényezők közül a különböző településeken élők esetében szintén azonos az aberráns sejtek gyakorisága: az 1,58–1,64% értékek között nincs szignifikáns különbség. Ezzel szemben a dohányosokban több aberráns sejt fordult elő ($1,84 \pm 0,09\%$; $p < 0,001$), mint a nemdohányzóknál ($1,46 \pm 0,06\%$) (2. táblázat).

2. táblázat.

Az 1986–2001 között vizsgált egészséges személyek kromoszómaanalízisének eredményei, a módosító tényezők figyelembevételével

Vizsgált csoportok	Vizsgált sejtek száma	Aberráns sejtek %-a (átlag \pm SE)				Összes aberráció	Aberráns sejt
		Aneuploid sejt	Kromatid-törés	Kromoszómafragment	Dicentrikus és ring		
Összes	141400	1,83 \pm 0,05	1,21 \pm 0,04	0,37 \pm 0,02	0,12 \pm 0,01	1,69 \pm 0,05	1,60 \pm 0,05
Férfi	89500	1,81 \pm 0,06	1,22 \pm 0,06	0,34 \pm 0,02	0,11 \pm 0,01	1,67 \pm 0,07	1,58 \pm 0,06
Nő	51900	1,87 \pm 0,08	1,19 \pm 0,07	0,41 \pm 0,03	0,13 \pm 0,02	1,72 \pm 0,09	1,63 \pm 0,08
< 30	42600	1,63 \pm 0,08 ^b	1,18 \pm 0,08	0,32 \pm 0,03	0,07 \pm 0,01 ^{a,b}	1,56 \pm 0,09 ^a	1,52 \pm 0,08
30–40	48400	1,73 \pm 0,08 ^b	1,17 \pm 0,07	0,38 \pm 0,04	0,12 \pm 0,02 ^a	1,68 \pm 0,09	1,60 \pm 0,08
> 40	50400	2,09 \pm 0,09 ^{b,b}	1,27 \pm 0,08	0,39 \pm 0,03	0,15 \pm 0,02 ^b	1,81 \pm 0,09 ^a	1,67 \pm 0,08
Dohányzó	51500	1,97 \pm 0,08 ^a	1,49 \pm 0,08 ^b	0,35 \pm 0,03	0,12 \pm 0,02	1,96 \pm 0,10 ^b	1,84 \pm 0,09 ^b
Nemdohányzó	89900	1,72 \pm 0,06 ^a	1,05 \pm 0,05 ^b	0,38 \pm 0,03	0,11 \pm 0,01	1,54 \pm 0,06 ^b	1,46 \pm 0,06 ^b
Budapest	54600	1,83 \pm 0,08	1,17 \pm 0,07 ^a	0,39 \pm 0,03 ^a	0,12 \pm 0,02	1,68 \pm 0,09	1,58 \pm 0,08
Iparvidék	52400	1,78 \pm 0,07	1,37 \pm 0,08 ^{a,b}	0,28 \pm 0,03 ^{a,b}	0,12 \pm 0,02	1,76 \pm 0,09	1,64 \pm 0,08
Agrártelepülés	34400	1,92 \pm 0,10	1,03 \pm 0,08 ^b	0,47 \pm 0,04 ^b	0,11 \pm 0,02	1,61 \pm 0,09	1,58 \pm 0,09

Szignifikanciaszint a megfelelő párok összehasonlításában: a: $p < 0,01$; b: $p < 0,001$

lázat). A környezeti tényezők közül tehát a lakó-környezet nem, de a dohányzás egyértelműen módosítja az aberráns limfociták mennyiségi mutatóit.

A kromoszómaaberrációk fajtáit elemző minőségi spektrumban viszont már észlelhetők eltérések (2. táblázat): az aneuploid sejtek és dicentrikus kromoszómák, valamint az összes vizsgált aberrációk száma az életkorral nő. Az iparvidé-

ken élőknel inkább a kromatid törések száma dominál ($p < 0,001$), szemben a budapesti és mezőgazdasági településeken lakók kromoszóma-típusú aberrációinak súlyozottabb megjelenésével, ami viszont az összes aberráns sejt gyakoriságát nem befolyásolja (2. táblázat).

Az aberráns limfociták száma általában azt is tükrözheti, hogy a szervezetben milyen arányban sérülhetnek más sejtek. A kromoszómaaberráció-típusok átlagos előfordulása mellett a vizsgált populációban előforduló aberráns sejtek eloszlását is elemeztük (3. táblázat). Míg az aberráns sejtek az egész vizsgált populációban 1,60% átlagot mutattak, az egyéni értékek 0–12% között fordultak elő. Az összes vizsgált személy 35%-ában nem voltak aberráns sejtek, a populáció 23%-ában a limfociták csak 1%-ban károsodtak, viszont az egész populáció 42%-a 2–12% aberráns sejtet hordoz.

Az aberráns sejtek gyakoriságának változása a 16 éves vizsgálati periódus során

A 16 év alatt az aberráns sejtek változásának trendjét az egészséges populáció egészére nézve, valamint a korábban említett módosító faktorok (nem, életkor, dohányzás, részben a lakóhely) szerepének vizsgálatával igyekeztünk tisztázni. A részletes eredményeket a 4. és 5. táblázatban foglaltuk össze. Egyértelmű növekedést mutattunk ki az összes vizsgált személy aberráns sejtjeinek gyakoriságában, ami a másfél évtized alatt a kez-

3. táblázat.
Az aberráns sejtek eloszlása az 1986–2001 között vizsgált egészséges személyekben

Aberráns sejtek %	Vizsgált személyek (1414)	
	N	%
0	491	34,72
1	330	23,34
2	255	18,03
3	141	9,97
4	86	6,08
5	55	3,89
6	29	2,05
7	15	1,06
8	8	0,57
9	2	0,14
10	1	0,07
11	0	0,00
12	1	0,07

4. táblázat. 1986–2001 között vizsgált egészséges személyek aberráns sejt-gyakoriságának éves alakulása a módosító tényezők hatása alapján*

Csoportok	Aberráns sejtek %-a (átlag ± SE)															
	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Összes	0,85 ±0,10	0,69 ±0,17	0,82 ±0,19	0,96 ±0,11	0,76 ±0,15	1,14 ±0,15	1,27 ±0,10	1,86 ±0,26	1,54 ±0,20	1,41 ±0,23	1,83 ±0,30	1,88 ±0,18	1,94 ±0,20	2,78 ±0,16	2,10 ±0,18	1,61 ±0,15
Férfi	0,85 ±0,16	0,67 ±0,21	1,00 ±0,41	0,84 ±0,14	0,95 ±0,21	1,00 ±0,16	1,16 ±0,11	1,65 ±0,32	1,56 ±0,29	1,50 ±1,50	2,22 ±0,38	2,03 ±0,23	1,83 ±0,26	2,68 ±0,18	1,98 ±0,23	1,38 ±0,19
Nő	0,85 ±0,25	0,73 ±0,30	0,71 ±0,16	1,15 ±0,17	0,44 ±0,16	1,41 ±0,29	1,48 ±0,20	2,23 ±0,43	1,52 ±0,26	1,40 ±0,23	1,00 ±0,44	1,60 ±0,28	2,15 ±0,33	3,08 ±0,36	2,33 ±0,28	1,96 ±0,25
< 30	1,29 ±0,42	0,91 ±0,31	0,33 ±0,14	0,89 ±0,17	1,17 ±0,28	1,37 ±0,25	1,27 ±0,20	1,65 ±0,42	1,14 ±0,32	1,64 ±0,39	1,55 ±0,37	1,20 ±0,33	1,73 ±0,26	2,67 ±0,28	2,00 ±0,33	1,48 ±0,33
30–40	0,70 ±0,19	0,42 ±0,19	0,62 ±0,33	1,06 ±0,16	0,74 ±0,28	0,88 ±0,20	1,20 ±0,15	2,00 ±0,50	1,89 ±0,34	1,00 ±0,77	1,67 ±0,50	2,21 ±0,36	2,22 ±0,42	3,78 ±0,37	2,00 ±0,36	1,55 ±0,23
> 40	0,85 ±0,20	0,83 ±0,48	1,43 ±0,36	0,87 ±0,25	0,30 ±0,16	1,22 ±0,32	1,38 ±0,20	1,95 ±0,45	1,52 ±0,36	1,14 ±0,27	2,08 ±0,53	1,96 ±0,24	1,86 ±0,37	2,34 ±0,21	2,22 ±0,26	1,77 ±0,27
Dohányzó	0,73 ±0,28	0,86 ±0,29	1,00 ±0,30	0,93 ±0,19	0,91 ±0,31	1,32 ±0,29	1,30 ±0,17	2,07 ±0,56	1,26 ±0,37	1,11 ±0,42	1,80 ±0,50	2,39 ±0,30	2,97 ±0,35	2,79 ±0,25	2,26 ±0,32	1,77 ±0,29
Nem-dohányzó	0,92 ±0,15	0,53 ±0,19	0,70 ±0,24	0,97 ±0,13	0,68 ±0,17	1,06 ±0,17	1,26 ±0,13	1,80 ±0,29	1,64 ±0,24	1,17 ±0,32	1,85 ±0,38	1,46 ±0,19	1,20 ±0,17	2,80 ±0,21	2,00 ±0,21	1,54 ±0,18
Budapest	0,92 ±0,21	0,69 ±0,17	0,82 ±0,19	0,93 ±0,16	0,80 ±0,18	0,94 ±0,18	1,13 ±0,19	1,79 ±0,35	1,44 ±0,31	1,36 ±0,25	0,75 ±0,48	2,09 ±0,35	3,35 ±0,47	3,13 ±0,27	2,26 ±0,46	1,80 ±0,33
Iparvidék				1,00 ±0,17			1,22 ±0,17				1,92 ±0,32	1,82 ±0,23	1,44 ±0,20	2,40 ±0,23	2,04 ±0,21	1,35 ±0,18
Agrár-település	0,80 ±0,18			0,92 ±0,21	0,65 ±0,27	1,27 ±0,21	1,44 ±0,17	1,94 ±0,39	1,63 ±0,25	1,57 ±0,57		1,54 ±0,37	2,00 ±0,60	2,83 ±0,35	2,20 ±0,51	2,45 ±0,43

* A statisztikai elemzés értékei az 5. táblázatban találhatóak.

deti 0,85%-os érték kisebb-nagyobb, egyes években 2-4-szeres ingadozásával a periódus végére kétszeres emelkedéssel párosult (4. táblázat, 1. ábra). Ez a növekedés a 16 év viszonylatában szignifikánsan lineáris ($p < 0,0001$; $r = 0,855$; 5. táblázat) volt.

A férfiak és nők esetében is megállapítható, hogy az aberráns sejtek 1986-2001 között szignifikánsan ($p < 0,001$) emelkedtek. Érdekes, hogy a növekedés üteme (5. táblázat) a nőknél valamivel nagyobb volt (meredekség (m) = 0,114), mint a férfiaknál ($m = 0,098$).

A korcsoportok tekintetében is nőtt az aberráns sejtek aránya (30 alattiak: $p < 0,01$; a másik két csoport: $p < 0,001$), kevésbé a 30 év alattiaknál ($m = 0,076$), leginkább a 30 és 40 év közöttiekénél ($m = 0,135$).

A környezeti módosító tényezők közül a dohányzók arányának éves alakulása 25 és 45% között ingadozott. Mind a dohányzóknál, mind a nemdohányzóknál nőtt az aberráns sejtek átlaga ($p < 0,001$) (4. táblázat), ami trendjében a dohányosoknál hangsúlyozottabb ($m = 0,122$), mint a nemdohányzóknál ($m = 0,092$) (5. táblázat).

A másik általunk vizsgált környezeti zavaró faktor a lakóhely volt. A vizsgált személyek településtípus szerinti felosztása, amint az a 4. táblázatból kitűnik, nem volt minden évben teljes, kivéve a budapesti populációt, ahol az aberráns sejtek aránya 1998-ban egy erősen kiugró $3,35 \pm 0,47\%$ értéket mutatott (4. táblázat), ami ezt követően kissé csökkent. Az agrártelepülésen és iparvidéken élők esetében 1999-ben jelentkeztek a legmagasabb értékek.

A hiányos éves adatok ellenére a regressziós analízis a mezőgazdasági településen élőkénél és Budapest lakóinál statisztikailag szignifikáns aberráns sejt-növekedést igazolt (mindkét esetben $p < 0,001$; $r = 0,884$ ill. $r = 0,747$), ami az iparvidéken élők esetében bár nem szignifikáns, de irányában növekedő tendenciájú.

Megállapítható, hogy a 16 éves vizsgálati periódust általában az aberrációkat hordozó kóros limfociták megjelenésének emelkedése jellemezte, de a vizsgált módosító faktorok között egyiknek sem volt kitüntetett szerepe e tendencia alakulásában.

Megbeszélés

A kromoszómaaberrációk vizsgálata régóta alkalmazott citogenetikai módszer a mutagén- és karcinogénexpozíciók kimutatására, valamint a rákkockázat becslésére. Szennyezett környezetben élő, vagy veszélyes, főleg vegyi anyagokkal és ionizáló sugárzással exponált embereknél több aberrációra lehet számítani (6, 7, 9, 10, 13, 17, 21, 25–27, 34), mint a nem exponáltaknál. Ma már ismert, hogy a szerzett kromoszómasérülések expozícióktól függetlenül is jelezhetik a reparációs rendszer elégtelenségét, a genetikai instabilitást (32, 37, 40), ezen keresztül pedig a daganatos betegségek kialakulásának veszélyét (3, 18–20).

Amikor az itt bemutatott, a dohányzáson kívül ismert genotoxikus expozíciót nem szenvedett

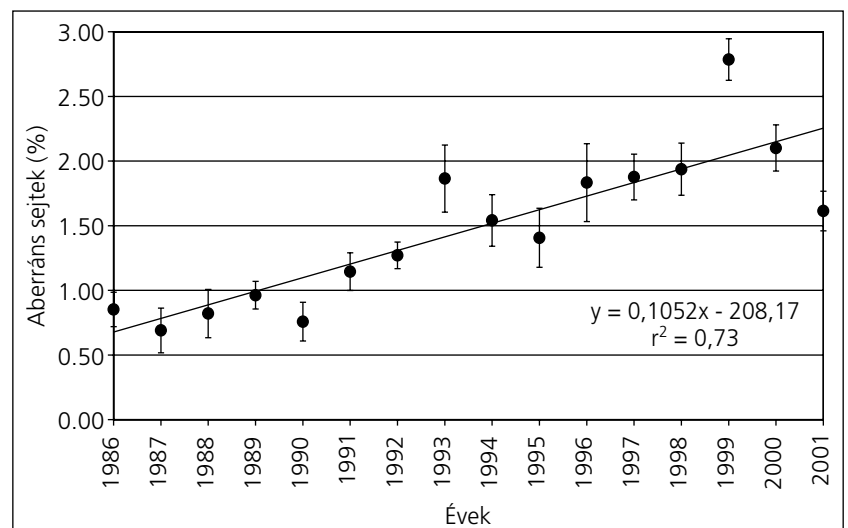
1414 ember vizsgálati eredményeit összefoglaltuk, elsődleges célunk a klinikailag egészségesnek nyilvánított populációban előforduló kromoszómakárosodások mértékének, minőségi spektrumának és a módosító faktorok esetleges szerepének megállapítása volt. Ez teszi lehetővé, hogy a kromoszómaaberrációk és a rákkockázat közötti kapcsolat későbbi megítéléséhez behatárolhassuk az alacsony, a közepes és a magas kockázati csoportok alapértékeit és azt az exponáltakéhoz is viszonyítani tudjuk.

Mintánkban a numerikus kromoszómaaberrációk gyakoriságát a kor előrehaladta és a dohányzás növelte. Az aneuploid sejtek gyakorisága, ezen belül bizonyos kromoszómák hiánya vagy többlete oki tényező lehet a daganatképződésben, a klonális expanzióban (29). Meglepő, hogy a rákkockázat és a kromoszómaaberrációk közötti kapcsolat vizsgálatában ennek a paraméternek a súlyát nem övezte különösebb figyelem (3, 18–20). A 0–23%-ban előforduló nagy individuális eltérések miatt ez indokolt lenne (1). Bár az itt vizsgált populációban az átlag nem érte el a

5. táblázat.
Az 1986–2001 között vizsgált egészséges személyek aberráns sejt-gyakorisága időbeli változásának regressziós analízise

Vizsgált csoportok (n)	Lineáris regresszió eredménye		
	Meredekség (m)	Korrelációs koefficiens (r)	Szignifikancia-szint (p)
Összes (1414)	0,105	0,855	< 0,0001
Férfi (895)	0,098	0,811	0,0001
Nő (519)	0,114	0,767	0,0005
< 30 (426)	0,076	0,699	0,0025
30–40 (484)	0,135	0,753	0,0008
> 40 (504)	0,096	0,786	0,0003
Dohányzó (515)	0,122	0,810	0,0001
Nemdohányzó (899)	0,092	0,749	0,0008
Budapest (546)	0,131	0,747	0,0009
Iparvidék (524)	0,070	0,614	0,1048
Agrártelepülés (344)	0,124	0,884	0,0001

1. ábra. Egészséges személyek aberráns sejtértékeinek változása 1986 és 2001 között



2%-ot, úgy gondoljuk, hogy ha teljes képet akarunk kapni a fenti kapcsolat valódiságáról, különösen az aneugének karcinogenezisben játszott szerepe miatt (22) ezt a szempontot nem szabad figyelmen kívül hagynunk.

Az aberrációk, az aberráns sejtek gyakoriságának alakulásában a biológiai módosító tényezők közül a kor és a nem szerepe általában vitatott (1, 3, 7, 35, 38). A strukturális elváltozások között valamennyi csoportosításban a kromatid-típusú törések domináltak a kromoszóma-típusúakkal szemben, ami 2–2,5:1 arányt eredményezett. Ezt az arányt a dohányzásból és a települési hovatarozásból (iparvidék) származó enyhén magasabb kromatid-típusú aberrációgyakoriság növelte. A nemek vonatkozásában nem találtunk különbséget. Populációnkban másokhoz hasonlóan (2) csak a dicentrikus kromoszómák száma nőtt a korrallal. Nagy esetszámú és összehasonlítást is közlő tanulmányokban (1, 10) egészséges személyekben általában gyakoribbak a kromatid-törések, exponált, különösen sugárexponált emberekben pedig a kromoszóma-típusú aberrációk. Van olyan feltételezés, ami szerint a kromoszóma-típusú elváltozások nagyobb rákkockázattal párosulnak, mint a kromatid-típusúak (3, 24).

Számunkra meglepő, hogy a falusi emberekben fordult elő a legtöbb kromoszóma-típusú fragment, több mint a szennyezettebb (28) fővárosban, vagy az ipari létesítményektől 2–5 km-re lakókban. Ez utóbbi eredményeink azt sugallják, hogy az általunk vizsgált szubpopulációk aberrációinak minőségi spektrumában kevésbé valószínű a levegőszennyezettség szerepének súlya. Ugyanakkor eredményeink ellentmondanak egy másik, bár jóval kisebb, 175 egészséges, de különböző környezeti viszonyok között élő emberen végzett magyarországi felmérésnek (26). A fővárosi ipari kerületek lakóiban 5x több kromatid-típusú és 15x több kromoszóma-típusú aberrációt, valamint 6x magasabb aberráns sejt-gyakoriságot detektáltak, mint a zöldövezetben élőkben. Ennél jóval kisebb, csak 2-szeres eltérések fordultak elő 3 különböző levegőszennyezettségű olasz település egészséges, nemdohányzó lakóinak aberráns sejt-gyakoriságában. A dohányzók tekintetében azonban ezt a hatást már nem tudták igazolni (27).

Tanulmányunkban a település szerinti kategorizálással az általános környezeti és életviteli szokásokat együttesen igyekeztünk behatárolni. Magyarországon jelentős szerepet játszik az élelmiszerfogyasztás minőségében a vidéki, vagy fővárosi életforma. Statisztikai adatok bizonyítják, hogy különösen a 90-es évek közepéig voltak nagyobb szociális különbségek a fővárosi és a vidéki lakosság körében, ami a táplálkozási szokások mellett a higiénés körülményekre és az általános egészségi mutatókra is hatással volt (12). Az aberrációk minőségi eltérését ez a körülmény befolyásolhatja, de eredményeink szerint a mennyiséget nem.

Itt kell megjegyeznünk azt is, hogy a magunk részéről – bizonyos körülményektől eltekintve (pl. ionizáló sugárzás) – nagyobb jelentőséget tu-

lajdonítunk az aberráns sejt-gyakoriság ismeretének, mint a kromatid- vagy kromoszóma-típusú törések közötti arány megállapításának. Minél több sérült limfocitát találunk valakiben, annál nagyobb a valószínűsége, hogy szervezete más célsejtjeiben is ugyanilyen arányú genetikai károsodások alakulnak ki. Az aberrációk fajtái viszont egy adott sejten belül, a véletlen találatokból és az azt követő reparáló folyamatok eredményéből alakulnak ki.

A rendszerváltozást követően több környezetvédelmi törvényt hoztak hazánkban, amelyek életbe lépésével feltételeztük, hogy az időfaktor függvényében kedvezőbb citogenetikai státus alakulhat ki az egyébként azonos szempontok alapján kiválasztott egészséges populációban. Ezért tartottuk fontosnak a 16 év tendenciáját analizálni. Bonassi és munkatársai (2) 1965–1988 között, tehát 23 év alatt 10 északi országbeli és 10 olasz laboratóriumból, összesen 3541 ember citogenetikai adatait gyűjtötték össze a kromoszómaaberrációk és a rákkockázat közötti kapcsolat megállapításához.

Magunk a 16 évig tartó adatgyűjtés során úgy éreztük, hogy egyetlen ország egyetlen laboratóriumából kellő számú donorral rendelkezünk ahhoz, hogy a szokásos módosító faktorok mellett a mintavétel időpontjához kapcsolódó változást is vizsgálhassuk. Ezt a 20 éve nem módosított, többszörösen harmonizált metodika alkalmazása mellett mertük megkísérelni.

Magyarországon a daganatos megbetegedésben elhunytak regisztrálása 1896-ra, a bejelentési kötelezettség 1951-re nyúlik vissza (31). Míg a fejlett országokban csökkent, Magyarországon az elmúlt évtizedekben emelkedett a daganatos halálozás (4, 23): a férfiaké 51%-kal, a nőké 42%-kal nagyobb, mint az EU-átlag. Derűlátásra talán okot nyújthat, hogy a Statisztikai Hivatal jelenlegi adatai szerint (11) ez a tendencia az elmúlt öt évben talán megállni látszik.

Citogenetikai felméréseink alapján megfigyelhető, hogy a kromoszómaaberrációk növekedési tendenciája a hazai rákmortalitás irányvonalát jól követi. Azt azonban szem előtt kell tartanunk, hogy a citogenetikai módszer – mint biomarker – csak a betegség kialakulásának kockázatát jelzi, sőt évekkel korábban, mint kifejlődni a daganat. Ennek megfelelően teljes képet csak a rákmorbiditási adatok birtokában nyerhetünk.

Míg a nyolcvanas évek elején a populáció 65%-ában nem fordult elő a limfocitákban kromoszómaaberráció, addig a 16 év összesítése alapján ez az arány, mintegy a felére csökkent! A 100%-ban egészséges sejteket hordozók aránya az összes vizsgált személy tekintetében 35%-ra apadt és a 2–12% aberráns sejtet hordozók az egész populáció 42%-át alkotják, a korábbi 26,4%-kal szemben (16). A folyamat hátterében álló mechanizmusok nem ismertek, feltétlenül további kutatást igényelnek.

Az ország levegőszennyezettségi mutatói a viszonylag javuló gazdasági körülmények ellenére sem változtak az elmúlt 10–15 évben (28). A kromoszómaaberrációk növekedésének hátterét te-

hát a légszennyezettségben bekövetkező esetleges drámai rosszabbodással nem magyarázhatjuk.

Bár a genotoxikus karcinogének fokozzák a kromoszómasérülések kialakulását és ezzel egyidejűleg a rákkockázatot, a kromoszómaaberrációk emelkedésében az expozíció tehát nem kizárólagos tényező.

A kromoszómaaberráció-gyakoriságok emelkedése – a rákbetegségek kialakulásához hasonlóan – egy komplex folyamat eredménye, amelyben az életmód és a környezeti tényezők együttes hatása mellett az egyéni hajlam játszik jelentős szerepet. Mindezt a karcinogének metabolizmusában, a DNS-reparációban és a genetikai instabilitás kialakulásában résztvevő gének mutációs gyakoriságának emelkedése, polimorfizmusának – ma még nem ismert hátterű – megváltozása is magyarázhatja. Erre vonatkozóan máris számos vizsgálat folyik világszerte (14, 33), amit a közleményünk elején megjelölt európai konzorcium is zászlajára tűzött.

Emellett a kromoszómaaberrációk vizsgálatának eredménye megalapozhatja a hathatósabb prevenciók beavatkozást mind populációs, mind individuális szinten. Az aberrációk, a génmutációk számának csökkentésére, a reparációs mechanizmusok erősítésére ható legjobb terápia pedig egyelőre a kemoprevenció (36).

Köszönetnyilvánítás

A Szerzők hálójukat fejezik ki Kiss Krisztinának és Vass Nagyvezsdának a kromoszómaanalízis során kifejtett technikai segítségükért. Köszönetünket fejezzük ki Dr. Páldy Annának és Dr. Vincze Istvánnak az epidemiológiai felmérés során nyújtott tanácsaikért.

Irodalom

- Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, et al. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. *Mutat Res* 204:421-433, 1988
- Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, et al. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. II. Extension of age range. *Mutat Res* 212:149-154, 1989
- Bonassi S, Hagmar L, Stromberg U, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Cancer Res* 60:1619-1625, 2000
- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 38:99-166, 2002
- Buckton KE, Evans HJ. Methods for the analysis of human chromosome aberrations, WHO, Geneva, 1973
- Burgaz S, Demircigil GC, Karahalil B, Karakaya AE. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of traffic policemen and taxi drivers exposed to urban air pollution. *Chemosphere* 47:57-64, 2002
- Carbonell E, Peris F, Xamena N, et al. Chromosomal aberration analysis in 85 control individuals. *Mutat Res* 370:29-37, 1996
- Carrano AV, Natarajan AT. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPEMC publication no. 14. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. *Mutat Res* 204:379-406, 1988
- Chitra CK, Vishwanathan H, Deepa E, Rani MV. Cytogenetic monitoring of men occupationally exposed to airborne pollutants. *Environ Pollut* 112:391-393, 2001
- De Ferrari M, Artuso M, Bonassi S, et al. Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome-aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res* 260:105-113, 1991
- Demográfiai Évkönyvek 1986-2001, Központi Statisztikai Hivatal, Budapest
- Élelmiszermérlegek és tápanyagfogyasztás 1970-2000, Ssz:21 ed. Laczka Sándorné, Központi Statisztikai Hivatal, 2002. Budapest
- Garaj-Vrhovac V, Zeljezic D. Cytogenetic monitoring of Croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticides. *Toxicology* 165:153-162, 2001
- Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:1239-1248, 2001
- Gundy S, Susánszky E, Major J, Czeizel E. Cytogenetic monitoring in Hungary, In: Chemical Safety, Ed: M. Richardson, VCH Publ, Weinheim, New York, 1994, pp. 227-240
- Gundy S, Varga LP. Chromosomal aberrations in healthy persons. *Mutat Res* 120:187-191, 1982
- Gundy S. Cytogenetical studies on a large control population and on persons occupationally exposed to radiation and/or to chemicals. *Ann Ist Super Sanita* 25:549-555, 1989
- Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, et al. Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: a report from an ongoing study by the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Mutat Res* 405:171-178, 1998
- Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res* 58:4117-4121, 1998
- Hagmar L, Brogger A, Hansteen IL, et al. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer Res* 54:2919-2922, 1994
- Huttner E, Gotze A, Nikolova T. Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution. *Mutat Res* 445:251-257, 1999
- Kirsch-Volders M, Vanhauwaert A, De Boeck M, et al. Importance of detecting numerical versus structural chromosome aberrations. *Mutat Res* 504:137-148, 2002
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 48:6-29, 1998
- Liou S, Lung J, Chen Y, et al. Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. *Cancer Res* 59:1481-1484, 1999
- Major J, Jakab MG, Tompa A. Genotoxicological investigation of hospital nurses occupationally exposed to ethylene-oxide: I. Chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges, cell cycle kinetics, and UV-induced DNA synthesis in peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen* 27:84-92, 1996
- Major J, Jakab MG, Tompa A. Genotoxicological monitoring of 175 subjects living in the green belts, inner town or near chemical industrial estates in Greater Budapest agglomeration, Hungary. *Mutat Res* 412:9-16, 1998
- Milillo CP, Gemignani F, Sbrana I, et al. Chromosome aberrations in humans in relation to site of residence. *Mutat Res* 360:173-179, 1996
- Országos Légszennyezettség Mérőhálózat adatai 1987-2001 között. *Egészségtudomány*, 33-45 kötetek
- Oshimura M, Barrett JC. Chemically induced aneuploidy in mammalian cells: mechanisms and biological significance in cancer. *Environ Mutagen* 8:129-159, 1986
- Ottó Sz, Kásler M. Rák mortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111-117, 2002

31. Rákstatisztika a kezdetektől a huszadik század közepéig, Ssz: 19 Ed: Szvitecz Zsuzsanna, Központi Statisztikai Hivatal, 2002. Budapest
32. Raskó I. Mutációk. In: Molekuláris medicina. Eds: Kopper L, Marcsek Z, Kovalszky I. Medicina, Budapest, 1997
33. Rothman N, Wacholder S, Caporaso NE, et al. The use of common genetic polymorphisms to enhance the epidemiologic study of environmental carcinogens. *Biochim Biophys Acta* 1471:C1-10, 2001
34. Scheepers P, Coggon D, Knudsen L, et al. BIOMarkers for Occupational Diesel exhaust Exposure Monitoring (BIOMODEM) – a study in underground mining. *Toxicol Lett* 134:305, 2002
35. Tawn EJ, Whitehouse CA. Frequencies of chromosome aberrations in a control population determined by G banding. *Mutat Res* 490:171-177, 2001
36. Tompa A, Szende B. Megelőző orvostudomány: biomonitorozás és kemoprevenció. *Magyar Onkológia* 46:147-153, 2002
37. Walker C. Genetic susceptibility to in vivo and in vitro chemical transformation. In: *Genetics and Cancer Susceptibility*. Eds: Walker C, Groopman J, Slaga TJ, Klein-Szanto A. A John Wiley & Sons, Inc., 1994, pp 13-22
38. Wang LE, Bondy ML, de Andrade M, et al. Gender difference in smoking effect on chromosome sensitivity to gamma radiation in a healthy population. *Radiat Res* 154:20-27, 2000
39. Yunis JJ, Soreng AL. Constitutive fragile sites and cancer. *Science* 226:199-204, 1984
40. Yunis JJ. The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 221: 227-236, 1983