

Kémiai és fizikai tényezők szerepe a daganatok kialakulásában

Gundy Sarolta

Országos Onkológiai Intézet, Diagnosztikus Onkocytogenetikai Osztály, Budapest

A dolgozat támpontul szolgálhat az onkológia szakterületén dolgozó vagy dolgozni kívánó szakemberek továbbképzésére. A szerző átfogó képet ad a daganatos betegségek kialakulásában hozzávetőleg 90%-ban tetten érhető környezeti rákkeltők szerepéről. Bemutatja a kémiai karcinogenezis különböző fázisait, a rákkeltő anyagok Nemzetközi Rákkutató Ügynökség kritériumainak megfelelő osztályozását, valamint a genotoxikus expozíciók legfontosabb biológiai markereit. A nemionizáló sugárzások közül kiemeli az ultraibolya, a mikrohullámú, valamint a rádiófrekvenciás sugárzásokat és azok esetleges, vagy bizonyítottan rákkeltő hatását. *Magyar Onkológia 50:5-18, 2006*

The author deals with the effects of environmental chemical-, and physical carcinogens playing predominant role in nearly 90% of the cancer development. Different steps of chemical carcinogenesis, classification and evaluation of carcinogens according to the criteria of International Agency for Research on Cancer, and the most important biological markers of genotoxic exposures are presented. Among physical agents the carcinogenic effects of ionizing and non-ionizing radiations are demonstrated, including limited, inadequate or proved carcinogenic action of UV, microwave, static and low-frequency electric and magnetic fields. *Gundy S. The role of chemical and physical factors in cancer development. Hungarian Oncology 50:5-18, 2006*



Bevezetés

Az orvoslás a beteggel kezdődik, a beteggel folytatódik és a beteggel végződik, a környezetéből – legyen az kellemes és egészséges, vagy éppen veszélyes – soha ki nem szakítható emberről szól, aki ha megbetegszik, pácienssé válik. Az emberi egészség tehát nagyban függ a környezeti hatásoktól, amelyekben az ártalom tágabb értelemben az atmoszféra, a hidroszféra és a geoszféra közvetítette expozíciókból ered, szűkebb értelemben pedig a szervek, szövetek és a sejtek közötti kölcsönhatások alkotta mikrokörnyezetből.

Az Oxford English Dictionary egyik értelmezése szerint a „környezet” szó olyan „behatások összessége, amely módosítja és meghatározza az élet fejlődését és minőségét”. Ez a meghatározás magába foglalja a makro- és mikrokörnyezet fontosságát és veszélyeit, kezdve az első sejtosztódás mikromiliójától a felnőtt emberi szervezet egészéig abban a nyitott térben, amelyben léleg-

zünk, táplálkozunk, anyagcserét folytatunk, vagy éppen dolgozunk. Az emberi élet végéig állandó útitársaink más oldalról a genetikai tényezők, amelyek a környezettel való örökös viaskodásból túlnyomórészt győztesként menekítenek ki bennünket, mert jótékony mechanizmusaikkal őrködnek egészségünk felett. Előfordulhat azonban, hogy az egészség vesztesei közé kerülünk, attól függően, hogy milyen módon és milyen mértékben változtatta meg genetikai állományunkat a környezet, mennyi mutációt halmoztunk fel életszakaszaink során. Ez különösen a rosszindulatú daganatos betegségek kialakulásának kockázatában igaz.

Szerencsére a folytonos harcban, hogy alulmaradunk-e vagy sem ez nagyrészt tőlünk függ. Bár a környezet a maga 80-90%-os részesedésével felelős a daganatok kialakulásáért, csak első pillanatban rémítő ez az arány. Ha ugyanis arra gondolunk, hogy a környezetünket egészségessé és élhetőbbé tudjuk tenni, akkor ez azt is jelenti, hogy a daganatok kialakulása nagymértékben megelőzhető és kivédhető.

A daganatok etiológiájában tehát a környezetnek óriási szerepe van, legyen a környezeti expozíció kémiai, fizikai, vagy biológiai eredetű. A következőkben a daganatok kialakulásában fontos kémiai és fizikai tényezőket foglaljuk össze.

Közlésre érkezett: 2006. február 3.
Elfogadva: 2006. március 13.

Levelezési cím: Dr. Gundy Sarolta, Országos Onkológiai Intézet, Diagnosztikus Onkocytogenetikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Telefon: 1-224-8779, Fax: 1-2248776, e-mail: gundy@oncol.hu

1. A kémiai tényezők

A daganatok etiopatogenezisének kutatása szinte egyidős a kémiai karcinogének hatásának felismerésével. Az első, ismert okokra visszavezethető daganatok leírása Percival Pott angol orvos nevéhez fűződik, aki a kéményseprők herezacskórákját a korom daganatkeltő hatásával hozta összefüggésbe. A szűk londoni kéményeket tisztító, a kúrtókben csúszkáló kisinasok felnőtt korukra gyakran betegedtek meg, és minél ifjabb korban kezdtek a mesterséget, annál nagyobb volt közöttük a rákban megbetegedettek száma. Sir Pott ezzel óhatatlanul kimondta, hogy minél hosszabb az expozíció ideje, minél nagyobb az a dózis, amivel élete során kontaktusba kerül az expozíció elszennvedője, annál nagyobb a rák kockázata.

A későbbiekben, ahogy halmozódtak a humán epidemiológiai megfigyelésekből, majd az állatkísérletekből és a kísérletes karcinogenezis

tanulmányokból levonható következtetések, annál biztosabbá vált, hogy bizonyos kémiai anyagok rákkeltő hatással rendelkeznek. Ezek száma az ipar, a kemizáció és a gazdaság fejlődésével sajnos egyre gyarapodik. A világon ismert több millió vegyi anyagból a kereskedelmi forgalomban kb. százezret regisztráltak, ezek közül néhány százra tehető a már megvizsgált és kisebb-nagyobb mértékben rákkeltő tulajdonsággal rendelkező kémiai anyagok száma.

A bizonyítottan vagy feltételezhetően karcinogén anyagok regisztrálását a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC) végzi és koordinálja számos, leginkább mutagenezisre, teratogenezisre és toxicításra kiterjedő, akár több évtizedig elnyúló kísérletes és epidemiológiai vizsgálat adatainak felhasználásával. 1972-2005 között 85 kötetben foglalták össze 878 vegyület vagy vegyületcsoport, fizikai és biológiai expozíció-forrás sokoldalú vizsgálatának eredményeként a megfelelő veszélyességi kategóriákat. A rákkeltők veszélyességi csoportokba való besorolása meghatározott kritériumok alapján történik, attól függően, hogy elegendő, korlátozott, inadekvát vagy semmiféle bizonyíték nem áll rendelkezésünkre a humán daganatkeltő hatásra vonatkozóan. Ez alapján 5 csoportot különböztetnek meg. Zárójelben feltüntetjük az egyes kategóriákban eddig feltárt expozíciós anyagok, körülmények számát.

1. táblázat.

Emberben

bizonyítottan rákkeltő

kémiai, fizikai és

biológiai hatások

(1. kategória, IARC,

2002)

Ágensek és ágencsoportok	
Aflatoxin	Radon 222
4-Aminobifenil	Röntgen- és γ -sugárzás
Arzén, arzénvegyületek	Schistosoma haematobium
Azatioprin	Szilik kristály
Azbeszt	Talkum azbesztrostokkal
Benzol	Tamoxifen
Benzidin	2,3,7,8-Tetraklór-dibenzo- <i>para</i> -dioxin
Berillium, berilliumvegyületek	Thiotepa
Butándiol-dimetilszulfonát	Torium ²³²
Bisz-klórmetil-naftilamin	Torium ²³² dioxid
Cadmium, cadmiumvegyületek	Treosulfan
Chlorambucil	Vinilklorid
Chloretil-3-4-metilciklohexil-1-nitrozourea	Keverékek
Ciklosporin	Alkoholos italok
Ciklofoszamid	Fájdalomcsillapító keverékek
Chrom [VI] vegyületek	fenacetin
Dietilsztilbösztrol	Ásványi olajok, kezeletlen és enyhén kezelt
Epstein-Barr vírus	Bagórágás (dohánnyal)
Erionit	Bételrágás (dohánnyal)
Etilénoxid	Dohányfüst
Etoposid	Dohánytermékek, tubák
Helicobacter pylori	Fapor
Hepatitis B, -C vírus	Korom
HIV típus 1	Kőszénkátrány szurok
HPV típus 16, 18	Kőszénkátrányok
Humán T-sejt limfotróp vírus, típus 1	Palaolajok
Melfalan	Sózott halak (kínai módra)
Metoxipszoralén	Expozíciós körülmények
MOPP + egyéb alkilálók	Alumínium-előállítás
Mustárgáz	Auramingyártás
Naftilamin	Bútorgyártás
Napsugárzás	Csizma- és cipőgyártás és -javítás
Neutronok	Erős inorganikus savkód kénsvartartalommal (munkahelyi expozíció)
Nikkelvegyületek	Erős inorganikus savkód kénsvartartalommal (munkahelyi expozíció)
Opisthorchis viverrini	Festés (mint munkahelyi expozíció)
Orális fogamzásgátlók, kombinált	Fukszingyártás
Orális fogamzásgátlók, szekvenciális	Gumiipar
Ösztrogénterápia, posztmenopauzális	Hematitbányászat (mélysintű) + radon
Ösztrogének, nemszteroidok	Izopropanolgyártás (erős-sav eljárás)
Ösztrogének, szteroidok	Kokszgyártás
p ₃₂	Magentagyártás
Pu ²³⁹ és bomlástermékei	Szénelgázosítás
Radiojódok, rövid életű izotópjai	Vas- és acélkohászat
Radionuklidok, α - és β -kibocsátók	
Radium ^{224,226,228} és bomlástermékei	

1. kategória: Az anyag bizonyítottan karcinogén az emberre [87]
Humán karcinogén az az anyag, amely az emberekben egyértelműen és elegendő bizonyíték alapján rákkeltő hatású.
- 2/A. kategória: Az anyag valószínűleg karcinogén az emberre [63]
A humán karcinogénitásra vonatkozóan korlátozott, de az állatkísérletek eredményei alapján elegendő bizonyíték áll rendelkezésre.
- 2/B. kategória: Az anyag lehetséges, hogy karcinogén az emberre [234]
Az emberre vonatkozóan korlátozott, az állatkísérletek eredményei alapján viszont kevesebb, mint elegendő bizonyítékunk van a karcinogénitásra.
3. kategória: Az anyag a karcinogénitása alapján nem osztályozható [493]
Nincs elegendő bizonyíték az emberre nézve és nem elegendő, vagy korlátozott bizonyítékunk van az állatkísérletek eredményei alapján.
4. kategória: Az anyag valószínűleg nem karcinogén az emberre [1]
Mind emberre, mind állatra vonatkozóan az anyagnak bizonyítottan nincs rákkeltő hatása.

Az IARC monográfiákban (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans)

nemcsak a karcinogén anyagot jellemző besorolások találhatók meg, hanem az eddig megismert, a célszervekben kialakult rákféleségeket is felsorolják.

Jellemző, hogy a Nemzetközi Rákügnökség 1979-ig 18, 1989-ig 53, 1999-ig már 75 ágensről vagy komplex keverékről állapította meg, hogy emberben biztosan rákkeltők (21). A leggyakrabban érintett szervek a tüdő, a vérképző szervek, a hólyag, bőr, máj, méhnyak, melléküregek, stb. Ezekben a szervekben a daganatok legalább 7, maximum 22 fajta vegyszer- vagy komplex expozíció hatásához kötötten alakulhatnak ki.

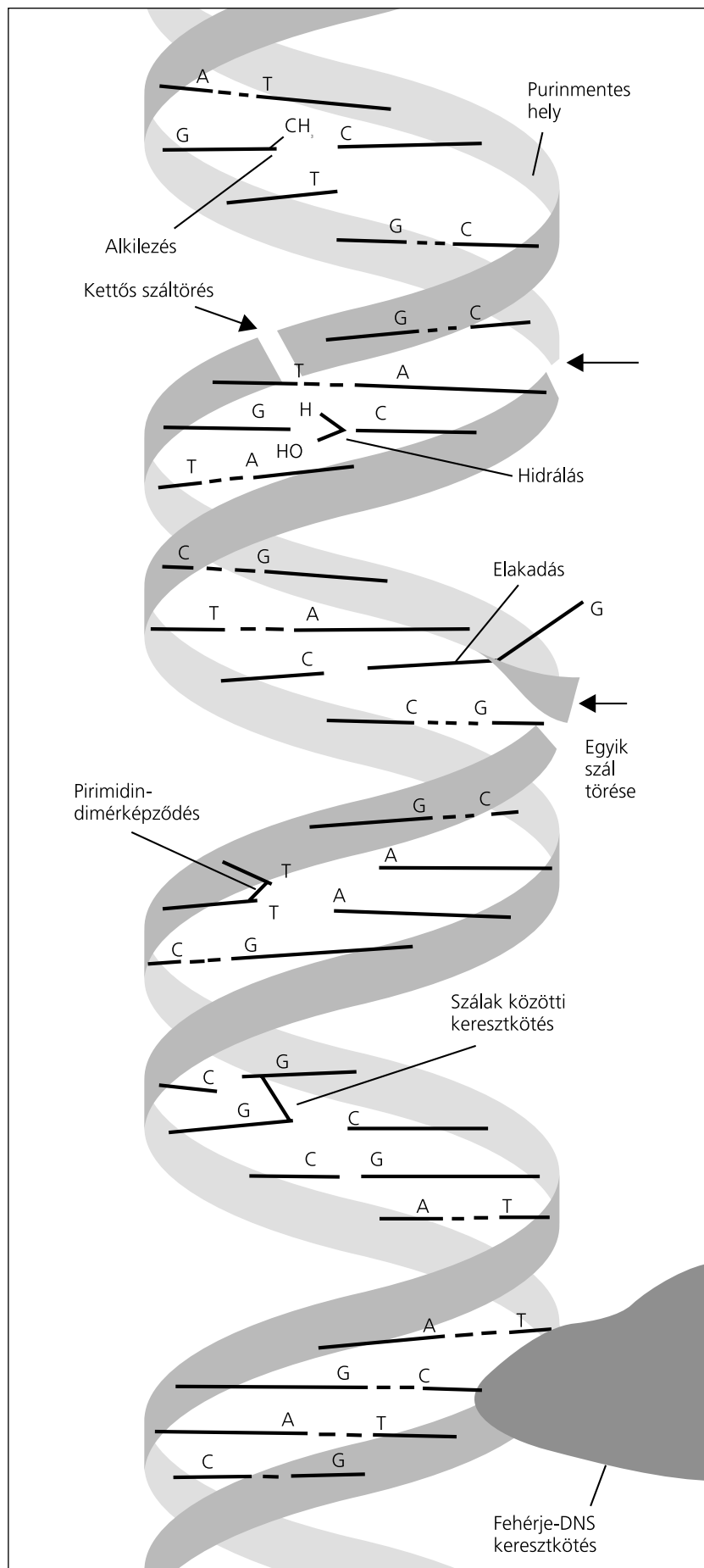
A továbbiakban az IARC által 2002-ig közzétett 1. kategóriájú rákkeltőket mutatjuk be az 1. táblázatban. (Itt nem csak a fontos kémiai és fizikai, hanem a regisztrációba vett biológiai rákkeltőket is felsoroljuk.) Magyarországon a kémiai rákkeltő iparágak és tevékenységek közül a következőkben kell rákkockázat fokozott kialakulásával számolnunk: vas- és fémkohászat, fa- és bútortipar, műanyagipar, gumiipar, bőrkidolgozás és cipőkészítés, festékipar, építőipar (azbesztexpozíció), egészségügy, kutatás (22).

A rákkeltő vegyületeket - bár önkényesen - általában hat nagy csoportra osztják (11):

1. A policiklikus aromás szénhidrogének (PAH-ok, pl. dimetil-benzantracén, benzpirén, metilklorantén, stb.), amelyek leginkább az alumínium- és kokszyártás, a kátránytermékek, a kőszén égése során, a koromban, a dohányfüstben, kipufogó gázokban, nagyvárosok és az ipari városok levegőjében jelenlévő karcinogének.
2. Aromás aminok (pl. naftilamin, benzidin, stb): anilinfestékek, növényvédő szerek, és egyes műanyagok gyártása során szennyező rákkeltők.
3. Nitrózaminok (pl. dimetil-, dietil-, dibutil- stb. nitrózaminok): dohányfüst, fodrászipar, hadiipar, gumiipar, rakétagyártás során történt expozíciók karcinogénjei.
4. Aflatoxinok (különböző *Aspergillus* és más ehető gombafajták toxinjai): gabonákon, kukoricán, földimogyorón előforduló, a táplálkozási láncan keresztül bejutó rákkeltők.
5. Hatásukban, szerkezetükben egymással együtt nem csoportosítható vegyületek, közöttük:
 - szervetlen vegyületek: arzén, berillium, kadmium, króm, nikkel, stb.
 - szerves szintetikus vegyületek: mustárgázszármazékok, egyes növényvédő szerek, vinilklorid, stb.
 - szerves természetes vegyületek: egyes gombák hidrazinjai, egyes növényi alkaloidok, stb.
6. Azbeszt, kvarc, talkum

Ugyan egyes szakkönyvek a fizikai, mások a kémiai rákkeltők közé sorolják a különböző porokat, rostokat és kristályokat, így az azbesztet, talkumot és a kvarcot. Részünkről a mértékadó hazai és nemzetközi szakirodalomnak megfelelően (10, 22) ez utóbbiakkal itt kívánunk foglalkozni.

1. ábra. A DNS kettős spirál feltételezett károsodásai

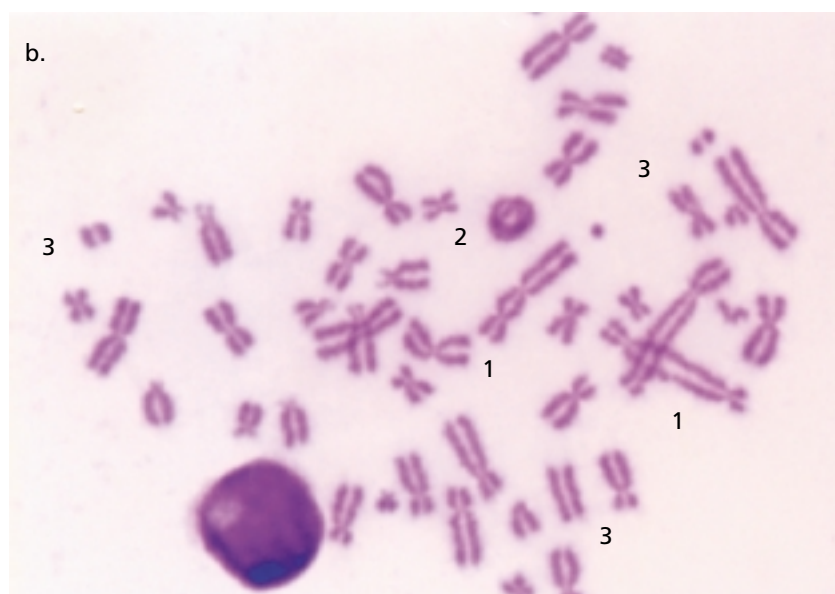


A porok, rostok és kristályok leginkább a légúti szervekben, a pleura szöveteiben és sejtjeiben fejtik ki hatásukat, ahol nem a klasszikus vegyi anyag-sejt kölcsönhatással indul az iniciáció, hanem a makrofágok esetleges aktiválásával, gyulladásokkal. A makrofágok ugyanis képtelenek bekebelezni a hosszú, vékony rostokat vagy kristályokat, és mind újabb és újabb makrofágok vesznek részt a „takarító” folyamatban. Néhány irodalmi forrás nagy DNS-szakasz-kieséseket, kromoszómadeléciókat, mások kromoszóma-szám-kieséseket, aneuploidákat írnak le. Az azbesztózis és szilikózis talaján kialakult rák patomechanizmusa mind a mai napig sem teljesen feltárt.

Az azbeszt amfiból, krokidolit és krizotilrost fajtái azok az anyagok, amelyek tüdőrákot, vagy mezoteliomát okozhatnak. Általában minél hosszabb és vékonyabb egy rost (1,5 x 8 mm-nél nagyobb méretű), annál nagyobb a daganat kialakulásának veszélye. A daganatok kialakulása ez esetekben rendkívül hosszú, sokszor 15-40 év is lehet a „promóciós” idő.

2a. ábra.
Kromatida-típusú
aberrációk:
1. Kromatida
kicserélődés
2. Kromatid-törés

2b. ábra.
Kromoszóma-típusú
aberrációk:
1. Dicentrikus
kromoszóma
2. Ring kromoszóma
3. Acentrikus fragment



1.1. A kémiai karcinogenezis lépcsői (mutáció, iniciáció, promóció, progresszió)

A genetikai anyag, a DNS-molekula épségének megőrzése nem csak utódaink, így a fajfenntartás, hanem önmagunk, saját egészségünk megőrzésében is döntő jelentőségű. Ha az ivarsejtek génjeiben alakul ki DNS-elváltozás – ami az egészséges utódok létrehozása szempontjából fontos – akkor germinális vagy ivarsejti, ha a testi sejtekben károsodik a DNS, akkor szomatikus vagy testi sejt mutációkról beszélünk. A daganatok nagy része a szomatikus sejtekben felhalmozódó mutációk következménye, ezeket hívjuk sporadikus daganatoknak. Ezzel szemben a daganatoknak egy igen kis hányada, kb. 1-5%-a vezethető vissza öröklött mutációkra, amikor a beteg minden egyes testi sejtjében a megváltozott, mutált gént hordozza. Ahhoz, hogy ezekben a személyekben később rosszindulatú daganat alakuljon ki, további szomatikus mutációkra van szükség. Ezeknek a személyeknek a kockázata ugyan nagyobb a daganat kialakulására, mint a mutációt nem hordozóknak, de megfelelő életmóddal, a karcinogénexpozíció elkerülésével vagy csökkentésével az örökletes daganatképződés kockázata is csökkenthető.

Bármilyen eredetűek is legyenek a mutációk (külső környezeti vagy endogén hatások következtében kialakuló), elvben mindig genetikai eredetűek, hiszen az utódsejtekben hoznak létre maradandó változásokat, vagyis mutációkat. A mutációt kiváltó ágenseket mutagéneknek nevezük. A mutagének és a DNS közötti kölcsönhatások lehetséges káros következményeit az 1. ábrán mutatjuk be. A kémiai anyagok környezeti vagy endogén hatásra bázisvesztést, báziskicserélődést, bázisbeépülést, oxidációt, depurinálást, depirimidinálást, alkilálást, egyszálú- és kétszálú törést, stb. okozhatnak a DNS-ben. Általában minél több mutáció jön létre egy, vagy egymástól függetlenül akár több sejtben, annál valószínűbb a rák kialakulása. Sok vegyi anyag sajátossága, hogy kis dózisban mutagénként, nagy dózisban pedig citotoxikus szerként működik. Mind az előbbieket, mind az utóbbiakat gyakran nevezük genotoxikus szereknek is, különösen akkor, amikor a sejt maganyagában lévő DNS-t károsítják.

Ha a DNS szervezettebb egységeit, a mikroszkóp alatt is látható kromoszómákat éri kedvezőtlen mutagén hatások, akkor kromoszómamutációk, vagy kromoszómaaberrációk alakulnak ki. Ha ezek a kromoszóma egyik karját érintik, akkor kromatida-típusú, ha mindkét kart, akkor kromoszóma-típusú törésekről beszélünk. A törések mellett átrendeződések is kialakulhatnak, ha ezek csak fél kromoszómák között történnek, akkor kromatida-kicserélődések, ha két teljes vagy több kromoszóma között mennek végbe, akkor kromoszóma-típusú szimmetrikus transzlokációk vagy az aszimmetrikus kicserélődéssel kialakuló di- és policentrikus, valamint ring kromoszómák képződnek (2a,b. ábra). A kromoszómák számvesztése vagy számtöbblete numerikus aberrációkhoz, aneuploiditáshoz vezet.

A karcinogén tulajdonságú anyagokkal érintkező szervezetben azoknak a mutációknak van jelentőségük, amelyek nem vezetnek a sejt halálához (apoptózis) és nem javítják ki azokat különböző enzimátikus rendszerek (reparáció), hanem biológiai szempontból értelmes (bár káros) információt közvetítenek az utódsejtbe, amelyek idővel a karcinogenezis további fázisaiban már korlátlan sejtburjánzással alakulnak daganatos szövetté.

A kémiai karcinogenezis mechanizmusainak modellezésére több elmélet született (24). Ezek a modellek azért fontosak, mert támpontot nyújtanak az adott anyag karcinogén tulajdonságainak megállapításához, a támadási fázisok vizsgálatához, ezen belül a különböző tesztek és a prevenciók lehetőségei kidolgozásához. Általánosságban azonban a karcinogenezist valamennyi modell többlépcsős folyamatként írja le.

A kezdeti fázissal, a vegyi anyag-DNS kölcsönhatás történéseivel a rák kialakulásának mutációs elmélete foglalkozik. Az első lépés az iniciáció, amikor a DNS és a karcinogén vegyület egymásra találása egy iniciált sejtet eredményez. Ilyenkor a DNS-reaktív karcinogének a reaktív elektrofil csoportjaik révén, natív vagy aktivált formájukban gyakran változtatják meg a DNS szerkezetét, és gyakran alakulnak ki a DNS-hez kovalensen kötődő adduktumok is. Az iniciáció egy megfordíthatatlan folyamat, az érintett sejt utódsejtjeibe adódik át és küszöbdózisra nincs. A kémiai rákkeltő és a sejt közötti interakció folyamatától a rosszindulatú daganatok kialakulásáig azonban hosszú évek, akár évtizedek is eltelhetnek. Eközben az onkogénaktiváció és/vagy szuppresszorgén-inaktiváció mellett számos sejtosztódást követően transzformálódik a célsejt. A promóciót a promóterek segítik elő. A promóterek önmagukban általában nem károsítják a DNS-t, nem mutagének, csak az iniciációt követően hatékonyak. A tumorogenezist csak elősegítik, így a sejt-sejt kommunikációt, a sejtek növekedését és differenciálódását befolyásolják. Promóterek lehetnek az életmóddal (táplálkozás, hobby-tevékenységek, dohányzás és alkoholizálás) kapcsolatos tényezők, a betegségek, a hormonális és immunállapot, a lelki megrázkódtatások, a nemi hovatartozás, az életkor, stb. Az individuális érzékenység a promóter hatásokkal szemben rendkívül eltérő és nem additív, de egyszerre több ágens vagy körülmény is kiválthatja a promóter hatást.

A promóciót a sejtek erősen csökkent apoptotikus képessége mellett a klonális expanzió kíséri, számos további mutációval, génátrendeződéssel, kromoszómaaberrációval, amely során bekövetkezik a progresszió. Az érbetöréssel, az invazivitással pedig kialakul a metasztázis.

A kémiai rákkeltők között szót kell emelnünk a nem genotoxikus rákkeltő anyagokról is. Ezek jellemzője, hogy rákkeltő hatásuk nagy valószínűséggel ún. küszöbdózishoz kötött, a szervezetben egyébként is gyakran jelen vannak, általában nemhez kötötten, és/vagy szervspecifikus módon. Kis dózisokban létszükségletűek, nagy dózisokban lesznek karcinogének. Több szerző eze-

ket a kémiai anyagokat epigenetikus rákkeltőként aposztrofálja. Ezek a vegyületek általában nem elektrofilek, a DNS-hez nem kötődnek, hanem a biotranszformációt követően hatnak (14, 27). Ilyenkor a genetikai információ nem magában a DNS-ben, hanem az üzenet közvetítésében résztvevő láncolatban (hisztonfehérjék, repair enzimek, riboszomális enzimek, szuppresszor fehérjék stb.) torzul, ami kóros fehérjeszintézisben, végső soron szintén mutációban nyilvánul meg.

1.2. A kémiai rákkeltők dózisa

Ahhoz, hogy a malignus transzformáció kockázatát megállapíthassuk, valószínűleg a rákkeltő anyagok dózisának ismerete orientálhatna bennünket. Azonban ezt modellezni nagyon bonyolult feladat, hiszen az egymással szoros összefüggésben álló folyamatok dózisonkénti követése szinte lehetetlen. A karcinogén anyag dózis-hatás összefüggéseire az állatkísérletek eredményeiből lehetne még következtetni, amit általában a nagyobb dózisok és az indukált daganat incidenciája közötti szignifikáns korrelációból tudnánk megállapítani. Az emberek egyéni érzékenysége azonban változatos és sokrétűen különbözik egymástól. Ezt még inkább befolyásolja a DNS genetikai-
lag is meghatározott mutabilitása, a reparáció-miszreparáció (a korrekt és inkorrekt repair) intenzitása, a különböző epigenetikus tényezők szerepe, az életvitel, a fiziológiai paraméterek külön-külön és összességükben vett súlyozott szerepe, de főleg a promóter hatások és ezek kiküszöbölésének lehetőségei. A dózis-hatás összefüggéseket csak több dózis-hatás görbe egymásra építésével lehetne megállapítani, ez viszont annak ellenére eredménytelen, hogy a tudósok igen sok – főleg matematikai – modellel próbálkoznak mind a mai napig (3, 12). Egyértelmű, hogy az epigenetikus tényezők a dózis-hatás összefüggések modelljeibe nem kalkulálhatók, jóval inkább a daganat kialakulásának mutációs eseményei, amelyek jelenleg több információval szolgálnak, mint az „epimutációs” események. Hogy mennyire bonyolult a dózisok megállapítása, gondoljunk csak arra, hogy más az adott vegyi anyagnak a szervezeten kívüli még külső dózisa és más a célszervi, azon belül a célsejtet érő dózis, amelynek hatását számos zavaró tényező módosíthatja. Ezek mérése individuális szinten – mai tudásunk szerint – még nem valósítható meg. Amikor a dózisok nagyságát próbáljuk megbecsülni, nem hagyható figyelmen kívül a karcinogénexpozíció ideje sem: egyetlen dózis egyetlen akut expozíciója ugyanolyan daganatkeltő hatást produkálhat, mint az elhúzódó, krónikus expozíciók. A fentiek ellenére a dózis-hatás viszonyok jellemzésére mind a mai napig csak két extrapolációval élhetünk: a magas kísérleti dózisok hatásai alapján becsülhetjük az alacsony dózisok hatását (in vitro karcinogenezis-vizsgálatok), vagy az állatkísérletes eredményekből. Általánosan a következőket állapíthatjuk meg: A rákkeltő anyagok valószínűleg sztochasztikusan, küszöbdózis nélkül hatnak, vagyis a karcinogén anyagnak a legparányibb dó-

zisa is képes rögzült mutációt létrehozni. Ugyanakkor a nagy dózissal a rák kialakulásának kockázata emelkedik.

1.3. A rákkockázatot befolyásoló génpolimorfizmusok szerepe

A mutációk kialakulásának kockázata bizonyos mértékig behatárolható. Ez attól függ, hogy az adott potenciális rákkeltő milyen mértékben metabolizálódik a szervezetben, milyen intenzitású és mennyire teljes a lebontása, kiválasztása. Ezeket a folyamatokat különböző gének kontrollálják, mégpedig egyéni és populációs szinten, a gének ún. polimorfizmusai alapján.

Az exogén kémiai ágenseket köztes anyagcse-retermékké az ún. Fázis-I reakciókban a Fázis-I enzimek alakítják át. Ezek között legismertebbek a citokróm-P450 család génjei. Az oxidációk, redukciók és hidrolízisek során az átalakított metabolitok igen reaktívak a DNS-sel, ahhoz kötődve adduktumokat hoznak létre, és hozzájárulnak a mutációk kialakulásához. Lebontásukat és a szervezetből való kiválasztásukat egy másik géncsalád termékei, a Fázis-II enzimek segítik elő, az ún. konjugációs reakciókban. Ez tulajdonképpen egy olyan detoxikáló folyamat, amelyben a testidegen vegyületek gyors kiürülését a megfelelő enzimek segítik elő. Az egyéni variabilitásért pedig a különböző DNS-repair gének polimorfizmusai felelős, amelyek nagy valószínűséggel – mint azt az ikervizsgálatok is mutatják – genetikai kontroll alatt állnak. Megint más géncsalád ellenőrzi a sejtciklust és a sejthalált (apoptózist), míg több olyan gén polimorf változata is létezik, amelyek a magatartási formákat (dohányzás elhagyása, nagy kalóriabevitel) kontrollálják.

A teljesség igénye nélkül néhány olyan gént sorolunk fel (2. táblázat), amelyeknek polimorfizmusai nagymértékben befolyásolhatja a rákkockázatot (3).

Példaként megemlíthetjük, hogy ha egy polimorfizmus, amely a rák kialakulásának kockázatát 50%-kal emeli és a populációban 50%-ban van jelen, 25%-ban lesz felelős valamennyi rákos eset kialakulásáért. A génpolimorfizmusok szerepének tisztázása és a szóba jöhető géncsaládok további megismerése a daganatetiológiai kutatások

egyik legígéretesebb része, a kémiai karcinogenezis mechanizmusainak, és a kockázatbecslés pontosságának szempontjából.

1.4. A genotoxikus expozíciók markerei

A genetikai állományt, a génátírást, a génextpressziót, az ebben résztvevő fehérjéket (enzimeket) károsító toxikus hatásokat genotoxikus hatásoknak, az ezzel foglalkozó multidiszciplináris tudományokat ötvöző új tudományágat pedig genotoxikológának nevezzük. A genotoxikus karcinogének hatásának kimutatására szolgálnak a különböző biomarkerek. A biomarker kifejezés általában a biológiai rendszer és a környezeti (kémiai, fizikai) ágens közötti interakció specifikus mérését takarja. Funkciójuk alapján a biomarkerek két nagy csoportra oszthatók (2):

1. Az expozíció biológiai markerei

Ezek a markerek első lépésben a prevenció leghatásosabb eszközei. Alkalmazásukkal azonosíthatók és/vagy csökkenthetők az expozíciókat kiváltó anyagok és metabolitjaik, továbbá meghatározhatók az expozíciónak kitett kockázati csoportok. A szervezet szöveteiből és a testnedvekből, pl. vérből, vizeletből, anyatejből mérhetők. Az expozíció markereinek kritériumát az határozza meg, hogy azokat milyen célból alkalmazzák. Pl. a vér ólomtartalmának mérése az akut expozíciót, a csont ólomtartalma pedig a kumulált expozíciót méri. Vizeletben mérhetők a karcinogén PAH-ok, anyatejben mérték a DDT-t, hajban a higanyt. Expozíció markerei a DNS- és/vagy fehérjeadduktumok is. Nagyon sok vegyi anyag kötődik kovalensen a DNS-hez, vagy a fehérjékhez, (pl. a hemoglobinhoz). Emelkedett adduktuszint mérhető számos daganatos betegben, vagy rákkockázati csoportban, pl. dohányzóknak, koksüzemek, kőolaj-finomítók munkásaiban, stb. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a biológiai expozíció markerek használata ugyan nem helyettesítheti a környezeti expozíciók fizikai és/vagy kémiai eszközökön alapuló mérését, de azt kiegészítve kontrollálható mértékben csökkentheti a rákkockázatot.

2. A hatás biológiai markerei

A kémiai expozíciók biológiai hatásának markerei az egész szervezet, a szervműködések, a szövetek, egyes sejtek szintjén, szubcelluláris és molekuláris szinten mérnek. (In vitro mutagenitási tesztekben való alkalmazásukról itt nem kívánunk beszélni.)

Megkülönböztetünk:

a.) Citogenetikai markereket (kromoszóma aberrációk, testvérvérkromatida-kicserélődések vagy SCE-k, mikronukleuszok), amelyek az exponáltak perifériás vér limfocitáiból viszonylag könnyen, jó hozzáféréssel mérhetők. Gyakoriságuk a genotoxikus rákkeltőkkel való expozíció hatására nő, és az exponált populációk rákkockázatának kimutatására szolgálnak.

2. táblázat.

Különböző daganatok kialakulásáért felelős egyes kandidátus gének (3)

Géncsoportok	Gének
Fázis-I enzim-polimorfizmusok	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, ADH2, ADH3, MPO mEH
Fázis-II enzim-polimorfizmusok	GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT1, NAT2, ALDH2, NQO1, SULT1A1, SOD2
DNA-repair gének	XRCC1, XRCC3, XPD, XPF, ERCC1
Immundefekcióért felelős gének	IL1A, IL1B, IL2, IL6, TNF, HLA Class I/II
Sejtciklust kontrolláló gének	TP53, HRAS
Nikotinfüggést befolyásoló és egyéb receptor gének	CYP2A6, DAT1, DRD2, DRD4, RARA

b.) Szomatikus génmutációk markereit (HPRT-, glikoforin-, különböző onko- és szuppresszor gének), amelyek limfocitákból, fagyasztott és egyéb szövetmintákból mutathatók ki.

c.) Génextpressziós markereket (mRNS-expresszió, fehérjeexpresszió), amelyekre egy-egy-technika még rutinszerűen nem alkalmaznak.

d.) Egysejt-elektroforézis (COMET, vagy üstökös) assay-t (DNS-száltörések, alkáli-labilis részek, keresztkötések, inkomplett exciziós repair) leukociták, nyálkahártya sejtek, spermiumok DNS-károsodásának kimutatására hivatott módszer. A fent felsorolt módszerekre vonatkozó ajánlásokat és a részletes metodikai leírásokat a WHO Nemzetközi Kémiai Biztonsági Program (1) tartalmazza. Véggkövetkeztésként aláhúzzhatjuk, hogy biomarkereket minden olyan esetben indokolt alkalmazni, amikor a legkisebb gyanú felmerül, hogy az embert genotoxikus hatás érheti, vagy érhet, mert ezzel nem csak a korai kimutatás, hanem a közbeavatkozás stratégiája is kidolgozható, a betegség kialakulása megelőzhető.

2. Fizikai tényezők

A fizikai tényezők között az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások a legismertebb rákkeltők.

2.1. Ionizáló sugárzások

Az elektromágneses sugárzások spektrumában az ionizáló sugárzásokat nagyon rövid hullámhossz (<100 nm) jellemzi, amelyek az anyaggal – direkt vagy indirekt módon – kölcsönhatásba lépve a semleges atomokat ionokká alakítják. A sugárzást alkotó komponensek között megkülönböztetünk részecske- vagy korpuszkuláris sugárzásokat (protonok, neutron, elektron, α -részecské) és elektromágneses röntgen- vagy gamma-sugárzásokat. Ahhoz, hogy az ionizáló sugárzás karcinogén hatását megismerjük, tudnunk kell, hogy az ionizáló sugárzás az élő szervezetekben rendkívül sokrétű, bonyolult és egymással összefüggő folyamatot indít el. Az egymást követő jelenségek természetüket és időrendi sorrendjüket tekintve 4 fázisba sorolhatók:

1. Fizikai fázis (10^{-18} – 10^{-10} sec)

A sejtbe hatoló sugárzás – energialeadás közben – atomokat és molekulákat ionizál és gerjeszt. Elegendő energia esetén a másodlagos elektronok tovább gerjesztenek és ionizálnak más atomokat és ennek következtében létrejön egy ionizációs kaszkád.

2. Fizikai-kémiai fázis (10^{-12} – 10^{-8} sec)

3. Kémiai fázis (10^{-10} – 10 sec)

A különböző tankönyvek ezt a két szakaszt csak egyetlen kémiai szakaszként tárgyalják. Az ionizáló részecskéről ez idő alatt egy bizonyos energiamegnyiség jut át egy kritikusan fontos és érzékeny térfogatba (pl. DNS-be), a szöveti víz közben ionizálódik, amelynek következtében kémiailag aktív szabad gyökök

keletkeznek. Ezek egymással, valamint a vízmolekulákkal és a vízben oldott oxigénnel reagálnak. Az így kialakult H_2O_2 , továbbá a HO_2^{\cdot} hidroperoxid gyök és a víz radiolízise során képződött OH^{\cdot} és H^{\cdot} gyökök különösen reakcióképesek, intenzív oxidáló képességgel rendelkeznek és strukturális változást idéznek elő a biológiai makromolekulákban. A szabadgyökképződés általában 10^{-5} sec alatt végbemegy (ez az idő a szulfhidril vegyületek gyökfogyó hatásának következtében elegendő az inaktiválódásukhoz is), mialatt a biológiailag fontos molekulákban a kémiai változások is fixálódnak.

4. Biológiai fázis (1 sec–évek)

Ezt a fázist általában az enzimátikus folyamatok egymást követő változásai kísérik, amelyek végkifejleteként a sejtek elpusztulnak vagy reparálódnak, elveszítik proliferációs kapacitásukat, vagy károsodott alakban tovább szaporodnak és kiindulópontját képezik a daganatok kialakulásának. Ezek a folyamatok akár 20-40 évig is eltarthatnak.

2.2. Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai

Az élő anyagban attól függően, hogy mekkora dózist kapott a szervezet vagy valamely szerv, a sugárhatások kétféle módon nyilvánulhatnak meg (23):

1. Determinisztikus vagy nem sztochasztikus hatások révén, amelyek valamennyi érintett emberben egy adott dózis felett mindig kimutathatók. Ezek a küszöbdózissal jellemezhető hatások, amelyek a sugárterhelés növekedésével a hatás súlyosságának fokozódásával járnak együtt, és a kórképek viszonylag rövid időn belül alakulnak ki (pl. bőrpír, sugárkatarakta).
2. A sztochasztikus hatások azonban nem kötődnek küszöbdózishoz, a kórkép általában hosszú évekkkel a sugárexpozíció után vagy kialakul, vagy nem. A dózis nem befolyásolja a hatás súlyosságát, csak bekövetkeztének valószínűségét. Ez a valószínűség a dózis emelkedésével viszont nő, tehát megszorodnak a leukémiák, a rosszindulatú daganatok vagy éppen a veleszületett rendellenességek. A sztochasztikus hatások nem speciális kórképek, hiszen bizonyos – olykor nagy – gyakorisággal sugárhatás nélkül is előfordulnak a populációkban. Igen jól tervezett, sokszor több tíz-, sőt százezer ember adatainak analízisével becsülhetők az ún. „többlet” daganatok vagy „többlet” genetikai rendellenességek.

2.3. A molekulák, a sejtek és a szervek sugárérzékenysége

A molekuláris biológia centrális dogmája szerint a genetikai információ átadása a DNS-molekulától kiindulva, a következő molekulák szintjén megy végbe (13, 19):

DNS \rightarrow m (messenger) RNS \rightarrow r(riboszomális) RNS \rightarrow t (transzfer) RNS \rightarrow aminosavak

Ebben a sorrendben lényeges, hogy a molekulák sugárérzékenysége a DNS-től kiindulva csökken, olyannyira, hogy a DNS érzékenysége pl. 8-szor nagyobb, mint az aminosavaké. A lipidek és más makromolekulák érzékenysége ezektől elmarad.

Az energiaelnyelődés a DNS-ben nagyon gyors, heterogén és függ a lineáris energiaátviteltől, a LET-értéktől. A magas LET-értékű sugárzások (α -részecskék, protonok, neutronok) „találat”, vagyis direkt hatása nagyobb, mint az alacsonyabb LET-értékűeké (röntgen-, gamma-, béta-sugárzások). Ennek következtében a DNS-sérülések, különösen a száltörések kialakulásának valószínűsége is gyakoribb ez esetben, vagyis minél nagyobb az ionizáció intenzitása, annál nagyobb a relatív biológiai hatákonyság (RBE érték).

A DNS-ben – a kémiai rákkeltőkhöz hasonlóan – a következő károsodásokat indukálhatja a sugárzás: kettősszáltörés, egyesszáltörés, báziskárosodás, szálon belüli és szálak közötti keresztkötések, DNS-protein keresztkötések (lásd 1. ábra), de ezen túlmenően kialakulhatnak a fehérje-fehérje keresztkötések is.

A sejtek sugárérzékenysége függ a sejt ciklusbeli állapotától. A szinkron kultúrákban (azonos osztódási fázisokban) lévő sejtek leginkább a G_1 -fázisban (DNS-szintézis előtti fázis) és az S-fázis (DNS-szintézis fázisa) elején érzékenyek. Ez az érzékenység progresszíven csökken az S-fázis vége felé, majd újból emelkedni kezd és ismét érzékenység áll be a G_2 -ben (DNS-szintézis utáni fázis), ami egészen a következő mitózis kezdetéig tart. Mitózisban a sejtek ismét nagyon érzékenyek.

In vivo körülmények között azonban a sejtek nem szinkron, hanem heterogén módon növekednek, tehát valamennyi fázist reprezentálják. Ekkor a sugárérzékenységet a leginkább sugárrezisztens komponens tömege fogja meghatározni, aminek a sugárterápiás dózisos tervezésében van jelentősége.

A besugárzott sejtek további sorsa szempontjából fontos szerepet kapnak a javító, repair mechanizmusok. Egy adott időtartam alatt a DNS-sérülések jelentős része képes enzimatikusan reparálódni. A sejt károsodásának függvényében a sejt vagy leállítja a sejtciklust és kijavítja a hibákat, vagy beindul a programozott sejthalál, az apoptózis. Ha sem a javítás, sem a sejtpusztulás nem következik be, akkor kialakulnak a mutációk fent említett molekuláris formái, amelyek jó része nemcsak DNS-mutációként rögzülhet, hanem a DNS következő, magasabb szervezetségi szintjén a fénymikroszkópban is kimutatható kromoszómaaberrációk képében (6).

Az ionizáló sugárzás sajátossága, hogy a sejt-ciklus valamennyi fázisában képes aberrációkat indukálni, ezért ezeket az aberrációkat létrejöttük körülményeit tekintve S-fázis-függetleneknek hívjuk. A G_1 - és S-fázis elején besugárzott sejtekben kromoszóma-, az S-fázis végén és a G_2 -ben besugárzott sejtekben pedig kromatida-típusú aberrációk keletkeznek. Ezzel szemben a kémiai expozíciót követően, a citogenetikai károsodás manifestálódásához mindenképpen szükséges a DNS

szintézise, vagyis azok csak akkor „hívhatók elő”, ha az expozíciót követően a sejt már túljutott a DNS-szintézisen. Ezek az aberrációk az ún. S-függő elváltozások, amelyek többnyire kromatida-típusúak (2. ábra, kromoszómaaberrációk fajtái). Ionizáló sugárzás hatására általában kromoszóma-típusú aberrációk keletkeznek, ezek között is a kettő- vagy a több befűződéssel (centromérával) kialakuló dicentrikus és policentrikus kromoszómák és a gyűrű alakú „ring” kromoszómák azok, amelyek dóziszfüggése egyértelmű, számuk a dózissal általában másodfokú polinomos összefüggésben emelkedik. Ezek a másképpen még instabil elváltozásoknak nevezett aberrációtípusok azért is fontosak, mert többnyire sugárspecifikusak, és jól behatárolható körülmények között nemcsak a sugárhatás biomarkerei, hanem a biológiai dozimetria alapját is képezik (7).

A különböző szövetek és szervek sugárérzékenysége általában eltér (17, 18). Még 1906-ban Bergonié és Tribondeau fedezték fel, hogy az osztódó, proliferáló sejtek sugárérzékenysége (ma már tudjuk, hogy a sugárzás hatására adott gyorsabb válaszkészségük miatt) sokkal nagyobb, mint a nem osztódó sejteké. A csontvelő, az ivarszervek, az embrionális szervek sugárérzékenysége például jóval magasabb, mint a porcszöveté, vagy az agyé. A gyorsabb sejtproliferáció mellett a sugárérzékenységet az oxigén jelenléte is befolyásolja, pl. oxigén hiányában a sugárérzékenység csökken. A radiogén hatás és ennek következtében a karcinogenitás a vaszkularizáció mértékével is egyenes arányban nő.

2.4. Radiációs karcinogenezis és a rákkockázat

A radiációs karcinogenezis az ionizáló sugárhatásra bekövetkezett legfontosabb genetikai reakciók sorozata a szomatikus (és/vagy ivari) sejtekben. Mint a korábbiakban már említettük, a sejtek sorsát mindenkor a DNS-molekulában végbe ment változások minősége határozza meg. Ezek vezethetnek a sejthalálhoz (apoptózis), a teljes korrekcióhoz (repair), vagy hibás formában továbbélnek és kialakulnak a mutációk, a mutációkat hordozó rákosan transzformált sejtek, majd klónok. Mutációk sokasága vezethet a karcinogenezishez, vagyis a rák kialakulásához. Az iniciáció, promóció és progresszió ugyanúgy nyomon követhető a sugárhatás esetében is, mint azt a kémiai karcinogenezis esetében már láttuk.

Vannak olyan betegségek, amelyek a reparációs kapacitás csökkenése vagy hiánya miatt különösen nagy sugárérzékenységgel társulnak, mint pl. a Bloom-szindróma. Radioaktív sugárzások, pl. radonexpozíció elszívása és a dohányzás együttesen nagyobb valószínűséggel okoz rákot, mint a két tényező külön-külön. Kemoterápiával (különösen alkilálókkal) és besugárzással kombináltan gyógyított betegekben a primer tumortól szövettanilag teljesen eltérő második tumorok kialakulásának kockázata magasabb, mint a csak besugárzott betegek esetében. A nagy (baleseti) dózisban károsodás elszívott sugár-expozíció is nagyobb valószínűséggel okoz

rákot, mint az elhúzódó, krónikus kis dózisok. Végül ugyanúgy, mint a kémiai karcinogének esetében, számos körülmény és faktor csökkentheti a radiogén tumorok kialakulását, így pl. a szabad gyökök eliminációját serkentő antioxidáns- és vitaminszupplementáció, vagy pl. a jódzott só hatásosan védheti ki a radiojód izotópok beépülését a pajzsmirigybe.

A sugárzás hatásából fakadó rákkockázat becslése elég nehéz feladat annak ellenére, hogy az ionizáló sugárzás felfedezése szinte magával hozta a leukemogenezissel és karcinogenezissel fennálló szoros kapcsolat gyanúját. A kvantitatív adatok igazi értékelését, vagyis a dózis és a rákkockázat közötti kapcsolat tanulmányozását az orvosi célból besugárzott populációk, a nukleáris balesetek, a nukleáris fegyverkísérletek és az atombomba-támadás áldozatainak követése tette lehetővé, mert ekkor már a fizikai dózismérés adatait is hozzá tudták rendelni a biológiai hatáshoz (18). A foglalkozásuk során bizonytalan dózissú - jobbára vegyes - sugárpozíciót szenvedett személyek rákkockázatának becslése még nehezebb. Ez utóbbi megfigyelések érdekesebbek, empirikusan tudásunkat bővítik, de kvantitatívan azért nem értékelhetők, mert a dozimetriával alátámasztott jelenségek leírása bizonytalan. A kvantitatív értékelhetetlenség egyébként a karcinogenezis sztochasztikus voltából következik, vagyis, hogy a daganat kialakulásának nincs küszöbdózis, ám a dózis növekedésével a rák kialakulásának kockázata nő. A balesetek, a terápiás célból kezelték és a Hirosima és Nagaszaki áldozataiból levont megfigyelések alapján viszont a következők biztosan állíthatók:

- A rákbetegség gyakorisága függ a besugárzási dózistól. A leukémia latenciaideje 4-7 év, a szolid tumoroké pedig legalább 10-15 év, de akár a 45 évet is meghaladhatja. Ezért voltak falsak azok a hajdani sajtóban megjelent híresztelések, ami szerint a csernobili katasztrófát követő 1-2 éven belül a magyarországi dózis-hatás viszonyok eredményeként bizonyos rákfélések incidenciája megegyező volt! Ma már tudjuk, hogy a magyar lakosságot érő sugárterhelés hozzávetőlegesen < 1 mSv volt, ami a természetes sugárterhelés éves átlagának a felét sem éri el, tehát a veleszületett rendellenességek vagy a rosszindulatú daganatok számának növekedése - mint mérhető sztochasztikus hatás - nem várható.
- Az ionizáló sugárzás különféle daganatokat okozhat, amelyek szövettanilag nem különíthetők el más etiológiájú daganatoktól.
- Fokozott kockázatonövekedésre számíthatnak mindazok, akik ún. „sugaras” munkakörben dolgoznak (atomerőművek, uránbányák, izotóplaboratóriumok, radiológiai egységek, stb. dolgozói) és/vagy nem tartják be a rendkívül jól szabályozott sugárvédelmi törvényeket, előírásokat és túllépik a dóziskorlátokat.

A biztonságos sugárvédelem előírásaival a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (IAEA) különbö-

ző kiadványai, a Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság (9) ajánlái és hazánkban a 16/2000 sz. EüM rendelet foglalkoznak. Általánosan pedig mindenkire vonatkozik az ún. ALARA-elv (As Low As Reasonably Achievable), vagyis az pozíciók lehetőségét olyan alacsony szinten kell tartani, ami a gazdasági és szociális szempontok figyelembevételével ésszerűen elérhető.

2.5. A nem-ionizáló sugárzások

A nem-ionizáló sugárzások az elektromágneses sugárzásoknak a 100 nm-nél hosszabb hullámhosszú spektrumát alkotják. Jellemzőjük, hogy fotonenergiájuk nem képes ionizációt létrehozni és a hullámhossz növekedésével csökken az energiájuk. A növekvő hullámhossznak megfelelően ide tartozik a fény teljes tartománya, ezen belül a 100-400 nm hullámhosszúságú ultraibolya (közeli és távoli), a 400-800 nm látható fény és a 800 nm-1 mm közötti infravörös sugárzás (közeli és távoli). Ezt a hullámhossztartományt az optikai sugárzások tartományának nevezik, míg az 1 mm-1 m közötti mikrohullámú és az 1 m-től 1 km-ig terjedő hullámhosszúságú nagyfrekvenciás sugárzásokat összefoglalóan rádiófrekvenciás sugárzásoknak hívjuk. Az 1 km-nél hosszabb hullámhosszak esetében elektromos és mágneses terekről beszélünk. Az elektromágneses spektrumon belül a különböző tartományokat a frekvenciák függvényében osztjuk fel (3. táblázat) (20).

A nem-ionizáló sugárzások között említik a fény teljes spektrumára kifejlesztett lézersugárzásokat, valamint a lökéshullámok közé tartozó ultrahangot is, amelyekkel itt nem foglalkozunk.

3. táblázat.
Elektromágneses sugárzások és terek (20)

Sugárzás típusa	Frekvenciatartomány	Hullámhossz
Ionizáló	>3 PHz	<100 nm
Nem-ionizáló	<3 PHz	>100 nm
Optikai sugárzás		
Ultraibolya (UV) (nem-ionizáló rész)	3–0,750 PHz	100–400 nm
UV-C	3–1,070 PHz	100–280 nm
UV-B	1,070–0,952 PHz	280–315 nm
UV-A	0,952–0,750 PHz	315–400 nm
Látható fény	750–375 THz	400–800 nm
Infravörös (IR)	375–0,3 THz	0,8–1000 nm
IR-A	385–214 THz	0,8–1,4 µm
IR-B	214–100 THz	1,4–3 µm
IR-C	100–0,3 THz	3–1000 µm
Rádiófrekvenciás sugárzás (RF)		
Extrém magas frekvencia (EHF)	300–30 GHz	1–10 mm
Szuper-magas frekvencia (SHF)	30–3 GHz	10–100 mm
Ultra-magas frekvencia (UHF)	3–0,3 GHz	100–1000 mm
Nagyon magas frekvencia (VHF)	300–30 MHz	1–10 m
Magas frekvencia (HF)	30–3 MHz	10–100 m
Középfrekvencia (MF)	3–0,3 MHz	100–1000 m
Elektromos és mágneses terek		
Alacsony frekvencia (LF)	300–30 kHz	1–10 km
Nagyon alacsony frekvencia (VLF)	30–3 kHz	10–100 km
	3–0,3 kHz	100–1000 km
Extrém alacsony frekvencia (ELF)	0,1–0,3 kHz	> 1 000 km
Statikus elektromos és mágneses terek	0 Hz	∞

2.6. Az ultraibolya sugárzás

Legfontosabb természetes eredetű nem-ionizáló sugárforrásunk a Nap, aminek ultraibolya (UV) komponense a legismertebb veszélyes rákkeltő. Még a XIX. század végén fedezték fel, hogy az emberi bőrrák kapcsolatba hozható a napfényvel, amit aztán számos kísérletben bizonyítottak. Az epidemiológiai adatok tanúsága szerint több mint 2 millió nem-melanoma bőrrák és megközelítően 200 000 rosszindulatú melanoma keletkezik a Földön minden évben. Bizonyított, hogy a melanoma kockázata is összefügg a szakaszos UV-expozícióval, különösen a gyermekkorban és a szoláriumlámpák expozíciójával, bár ez utóbbi eredmények még csak előzetesek.

Az UV-fény áthatoló képessége kicsi, így kedvezőtlen hatását leginkább a bőr felszínén fejtí ki. Sötét bőrű populációkon jóval ritkábban alakulnak ki bőrrákok, mint a fehér bőrű kaukázusi rasszban, ami a bőr pigmenttartalmával is összefüggésbe hozható. Érdekességként említhetjük meg, hogy az írekben pl. 5x gyakoribb a bőrrák, mint az olaszokban, a Hawaii szigetén élő fehérek között pedig 40x magasabb a bőrrák incidenciája mint az ázsiaiakban.

Az UV-sugárzásnak a hullámhossz alapján 3 tartományát különböztetjük meg, ezek között az UV-C és az UV-B a leginkább rákkeltő, de az UV-A krónikus expozíciója is okozhat bőrrákot (4).

Manapság szinte napi hírnek számít, hogy a Földet védő ózonpajzs elvékonyodása következtében egyre nő a Föld felszínét elérő UV-B sugárzás, és ezzel együtt emelkedik a bőrrák kialakulásának gyakorisága, leginkább a bazal-sejtes és a laphámából kiinduló bőrrákoké. A rosszindulatú melanoma etiológiája ugyan komplexebb, mint az előző daganatoké, de promóciós faktorként valószínűleg itt is a napfény hatása érvényesül a betegség kialakulásában.

Az UV-sugárzások genotoxikus hatása fizikai értelemben függ a hullámhossztól (UV-B vs. UV-C), a besugárzás időtartamától, biológiai értelemben a bőr pigmenttartalmától, molekuláris szinten pedig a DNS-t ért károsodásoktól. Az UV-besugárzás a hatásmechanizmus szempontjából igen hasonlít a kémiai mutagénekhez és karcinogénekhez. UV hatására ugyanis a DNS sérül, a molekulában pirimidindimérek keletkeznek, amelyek további mutációkat indukálhatnak, amennyiben az excíziós repair nem lép közbe és nem állítja helyre az eredeti DNS-molekula épségét. A DNS pirimidin-gazdag régiói is gyakran targetjei az UV-expozíciónak, ahol a rasonkogén aktivációját követően előbb benignus, majd további mutációk során malignus bőrelváltozások alakulnak ki. A pirimidin-dimérképződés sajátos, mai tudásunk szerint az UV-n kívül egyetlen más karcinogén nem képes azokat létrehozni.

Az UV különösen erős karcinogén hatását és a reparáció fontosságát néhány excíziós repair-élettelenséggel járó genetikai betegség esetében láthatjuk, mint pl. a Xeroderma pigmentosumban, vagy a Cockayne-szindrómában. Minthogy a betegek képtelenek a pirimidin-dimérek excíziós

reparációjára, ezért napfény hatására gyakran alakul ki náluk bőrrák. A betegek felében neurológiai abnormalitások is megfigyelhetők, amelyek további UV-indukált mutációk következtében jönnek létre, de magát az iniciációt a DNS UV-expozíciója indítja el. Az UV-fény promóciós hatásának érvényesülése mellett számos immunreakció is „elnevel”, mint azt az UV-indukált daganatos sejtekkel szembeni immunválasz megszüntése jelzi.

Az ún. fotokarcinogenezisben az UV-sugárzásnak legalább 3 jól elkülöníthető jellemzője van (8), aminek immunológiai háttere még nem feltárt: 1. az ép, egészséges sejt neoplasztikus transzformációja, 2. antigén változások kialakulása a bőrben, 3. szuppresszor T-limfociták indukciója az antigénekkal szemben.

Az UV-sugárzás káros hatásainak megelőzésére különböző ajánlások születtek, amelyeket az INTERSUN, a WHO, az UNEP, a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC), a Nemzetközi Nem-ionizáló Sugárvédelmi Bizottság (ICNIRP) és a Meteorológiai Világszervezet (WMO) koordinál.

2.7. Mikrohullámú és rádiófrekvenciás sugárzások

A mikrohullámú sugárzások és a rádiófrekvenciás sugárzások a 300 kHz és 300 GHz közötti frekvenciatartományba eső elektromágneses sugárzások, amelyben a mikrohullámú sugárzások 1 mm-1 m hullámhosszúsággal a 300 MHz-300 GHz frekvenciájú tartományban találhatók. Tulajdonságaik (hőhatásuk) alapján közel állnak az infravörös sugárzáshoz, csak a frekvenciájuk alacsonyabb.

Az általuk gerjesztett hőhatás a szervezet belső víztartalmának felmelegítése révén érvényesül. Minthogy energiájuk több százszor alacsonyabb, mint ami a molekuláris kötések felbontásához szükséges, ezért nagyon hosszú ideig nem is foglalkoztak rákkeltő tulajdonságaik mélyebb megismerésével.

Jelenleg számos in vitro vizsgálat és in vivo állatkísérlet folyik, hogy a karcinogenezis valamennyi lépését nyomon kísérve bizonyossággal megállapítható legyen: van-e rákkeltő hatásuk ezeknek a sugárzásoknak? Az iniciáció tanulmányozása során nem tártak fel genotoxikus hatást, a promócióról és progresszióról szóló közlemények viszont egymásnak ellentmondó eredményekről számolnak be (15).

A következtetésekhez szükséges adekvát dózis-hatás viszonyok az embernél nem rekonstruálhatók és igen nehezen mérhetők, ezért az állatkísérletek eredményei alapján úgy vélik, hogy a promócióban a proliferációs szignál átadásában bekövetkezett változásokért a hőhatás, illetve a hősokk szerepe nem hagyható figyelmen kívül.

A mikrohullámú sugárzás ún. impulzusmodulált fajtája a radarok által biztosított navigációban, a repülőgépek irányításában, a rakétaelhárító rendszerekben terjedt el. Olasz és horvátországi tanulmányok az impulzusmodulált mikrohullámú sugárzás genotoxikus hatását igazolták (5),

ugyanakkor más laboratóriumok ezt nem erősítették meg.

A rádiófrekvenciás hullámok egészségkárosító hatásának vizsgálata az elmúlt években igen felgyorsult. Ez egyrészt köszönhető a mobiltelefonok kiterjedt használatának, valamint a gyakran felröppenő és sokkoló hatású híreknek az agydaganatos megbetegedések esetleges növekedését illetően. Sajnos mind a mai napig kevés és nem meggyőző epidemiológiai felmérés eredményei állnak rendelkezésünkre.

A lakosság megnyugtatóra kell megjegyeznünk, hogy a mobiltelefonok használatának – jelenlegi tudásunk szerint – nincs rákkeltő hatása. A mobiltelefon bázisállomások telepítését pedig – hatósági előírás esetén – hazánkban az Országos Közegészségügyi Központ (OKK) Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézete (OSSKI) Nemionizáló Sugárzások osztálya által készített, sugáregészségügyi tervbírálatok előzik meg.

TV-tornyok, átjátszók és rádióállomások közelében élőknel vagy dolgozóknál (Hawaii, Ausztrália, Egyesült Királyság, Lengyelország) valamivel magasabb relatív kockázatot írtak le a daganatok kialakulására, mint a távolabb élő embereknél (5). Néhány állatkísérlet adatai szintén rákkeltő hatást igazoltak (16), bár a karcinogénitásra vonatkozó megnyugtató választ majd csak elegendő és megbízható adatok birtokában adhatunk. A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség jelenleg is dolgozik a problémán.

2.8. Az alacsony és extrém alacsony frekvenciájú (ELF) elektromos és mágneses terek (EMF)

A 0-300 Hz frekvenciájú ELF elektromos és mágneses terek azok, amelyekkel minden nap találkozunk, amikor csak elektromosság közelében vagyunk. Az elektromágneses terek közül kiemelten kezeljük az 50 Hz-es hálózati áram keltette mágneses tereket, mivel a mobil hírközlés és a műsorszórás által használt rádiófrekvenciás (RF) elektromágneses sugárzások mellett jelentős mértékben ezek adják a lakosság környezeti elektromágneses terhelését.

A hetvenes évek legvégén igen nagy visszhangot váltott ki egy tudományos közlemény (25), amely arról tudósított, hogy az Egyesült Államok Colorado államában a magasfeszültségű elektromos távvezetékek és elosztók környékén élő gyermekek között a gyermekkori leukémia incidenciája emelkedett. Ezt követően súlyozottan vizsgálták az alacsony frekvenciájú elektromos és mágneses terek karcinogén hatását, beleértve az iniciátor és promóter hatásokat is. Ezek a vizsgálatok azonban inkonkluzív eredményekkel végződtek. Feltételezik, hogy az ELF és EMF mint fizikai faktorok a szervezet molekuláival azért nem léphetnek kölcsönhatásba, mert ahhoz, hogy akár sejtszinten is bármiféle változást hozzanak létre, energiájuk igen gyenge: kémiai kötések nem képesek felszakítani, ezáltal DNS-szálltöréseket sem okozhatnak és termális hatásuk sincs.

A lakossági megfigyelésekkel szemben a foglalkozási expozíciók esetében azonban már léteznek eltérő információk (8). Számos esetben regisztráltak halmozott leukémiákat és agydaganatokat elektromos művekben dolgozók körében. Egyértelmű oki összefüggést mégsem állapítottak meg, mert feltételezték, hogy az iparban dolgozók között egyéb környezeti ágensek is hatnak, pl. a kémiai mutagének. Ezért úgy gondolják, hogy az elektromágneses tér mágneses komponensének a szervezetbe hatolása, fontos promóciós faktor lehet.

(Csak mellékes megjegyzésként: gondoljunk a delfinekre, galambokra, költöző madarakra, amelyek extrém gyenge mágneses terek érzékelésével képesek hazatalálni, vagy zsákmányt ejteni. Feltételezhető, hogy vannak olyan agysejtek, amelyek képesek a gyenge mágneses hatások felismerésére. Érdekes kérdés, hogy létezhetnek-e az embernél is ilyen típusú agysejtek?)

2001 júniusában az IARC egy szakértői munkacsoportja áttekintette az állandó és ELF elektromos és mágneses terek rákkeltő hatására vonatkozó vizsgálatokat. Az IARC az ELF mágneses teret lehetséges (II/B) humán rákkeltőként osztályozta a gyermekkori leukémiák epidemiológiai vizsgálataira alapozva (26). Emiatt több európai országban felvetődött a nem-ionizáló elektromágneses sugárzásoknak az elővigyázatosság elvén (precautionary principle) alapuló kezelése. Ezen a téren további nemzetközi felmérések folynak. E helyen szükséges még említést tennünk a mágneses rezonancia (MRI) vizsgálatok hatásairól. Sem a vizsgálatokon áteső, sem az azt kiszolgáló személyzetnél nem írtak le karcinogén hatást, mindemellett a promóciós effektust itt sem zárják ki.

Irodalom

1. Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects, of carcinogens in humans, *Mutat Res* 463:111-172, 2000
2. Barrett JC, Vainio H, Peakall D, Goldstein BD. 12th Meeting of the Scientific Group on Methodologies for the Safety Evaluation of Chemicals: Susceptibility to Environmental Hazards. *Env Health Perspectives* 105(Suppl. 4):699-737, 1997
3. Brennan P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it? *Carcinogenesis* 23:381-387, 2002
4. de Laat A, van Tilburg M, van der Leun JC, et al. Cell cycle kinetics following UVA irradiation in comparison to UVB and UVC irradiation. *63:492-497*, 1996
5. Goldsmith JR. Epidemiological evidence relevant to radar (Microwave) effects. *Env Health Perspectives* 105(Suppl. 6):1579-1587, 1997
6. Gundy S. A kromoszóma analízis jelentősége a sugárvédelemben. Kandidátusi disszertáció, Budapest, MTA Könyvtár, 1986
7. Gundy S. Sugárbiológia. In: Sugárterápia, Szerk.: Németh Gy, Springer, Budapest, 2001, pp 81-92
8. Hall EJ. Etiology of Cancer: Physical factors, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Eds: de Vita V, Hellmann S, Rosenberg SA, Lippincott-Raven Publ, Philadelphia, 1997
9. ICRP. International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication No. 60, New York, Pergamon Press, 1991
10. ILO, Encyclopedia of Occupational Health, and Safety, Geneva, 1998

11. Kertai P. Kémiai rákkeltők. Az onkológia alapjai. Szerk. Ádány R, Kásler M, Ember I, Kopper L, Thurzó L. Medicina, Budapest, 1997, p.II-14-16
12. Lutz W. Dose-response relationships in chemical carcinogenesis: superposition of different mechanisms of action, resulting in linear-non-linear curves, practical thresholds, J-shapes. Mutat Res 405:117-124, 1998
13. Nias AHW. Normal and malignant cells. An Introduction to Radiobiology, 2nd Ed. Nias AHW, John Wiley and Sons, New York, 1998
14. Pitot HC, Grosso LE, Goldsworthy T. Genetics and Epigenetics of Neoplasia? Facts and Theories, The role of chemicals and radiation in the ethiology of cancer, Ed.: Huberman E, Raven Press, New York, 1985, pp 65-79
15. Repacholi MH. Radiofrequency field exposure and cancer: What do the laboratory studies suggest? Env Health Perspectives 105(Suppl. 6):1565-1568, 1997
16. Repacholi MW, Basten A, Gebski V, et al. Lymphomas in Em-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. Radiat Res 147:631-640, 1997
17. Sankaranarayanan K. Radiation mutagenesis in animals and humans and the estimation of genetic risk. Healths Effects of Exposure to Low-level Ionizing Radiation. Eds. Hendee CWR, Edwards FM. IOP Publishing, Bristol, 1996
18. Schull WJ. Effects of Atomic Radiation. A Half - Century of Studies from Hiroshima and Nagasaki. Wiley-Liss, New York, 1995
19. Steel GG. The role of radiation biology. Basic Clinical Radiobiology, Ed. Steel GG, Arnold, Oxford Univ Press, 1997
20. Thuróczy Gy, Bakos J. Az elektromágneses terek és környezetünk. Környezetvédelmi Füzetek, BME-OMIKK, Budapest, 2002
21. Tomatis L. The identification of human carcinogens and primary prevention of cancer. Mutat Res 462:407-421, 2000
22. Ungváry Gy. Foglalkozási eredetű késői toxikus hatások. Munkaegészségtan. Szerk. Ungváry Gy, Medicina, Budapest, 2000, p. 527
23. UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation, Sources and Effects of Ionizing Radiation, New York, 1986
24. van Leeuwenen IMM, Zonneveld C. From exposure to effect: a comparison of modeling approaches to chemical carcinogenesis. Mutat Res 489:17-45, 2001
25. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. Am J Epidem 109:273-284, 1979
26. WHO, Tényalap NO 263. Elektromágneses terek és közegészség. Extrém alacsony frekvenciájú terek és a rák. 2001. október
27. Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. Toxicology 166:3-10, 2001

Kedves Tagtársunk!

Mellékelten küldjük a csekket a MOT 2006 évi tagdíjának befizetéséhez. A tagdíj 2006. évre:

35 év alattiaknak és szakdolgozóknak: 2 000.- Ft
35 év felettieknek: 5 000.- Ft
Nyugdíjasoknak ingyenes!

Alapszabályunk értelmében a tagdíjfizetés határideje minden év **március 31.**

Felhívjuk szíves figyelmét, hogy a tagdíj magában foglalja az **EACR éves tagságot** is, a **Magyar Onkológia című folyóirat előfizetési díját**, valamint a www.oncology.hu Web-rendszer használatához egy **egyedi felhasználó név/jelszó** kombinációt.

Valamennyi tagunk számára biztosítunk egy **személyes** keresztnev.vezeteknev@oncology.hu **e-mail címet** is, melyre érkeznek a Társaságtól e-Hírlevelei, ezeket akár **átírányíthatja saját, használatban lévő e-mail címére is!**

Web-rendszerünknek vannak olyan, elsősorban szakmai részei, **regisztrált tagjaink számára, melyet csak bejelentkezés után érhet el**, ezért kérjük, rendszeresen látogassa a Társaság [www.oncology.hu] Web-rendszerét és jelentkezzen be **saját felhasználó nevével és jelszavával**. Amennyiben **nem ismeri**, írjon az alábbi e-mail címre: support@oncology.hu

Felhívjuk figyelmét, hogy ebben az évben, **2006. július 1-4. között, Budapesten kerül megrendezésre az EACR 19. Kongresszusa.**

A kongresszus információs oldala: www.oncology.hu/eacr19.

Tisztelettel és barátsággal üdvözlésünket küldjük:

Prof. Dr. Oláh Edit sk.
Elnök

Dr. Landherr László sk.
Főtitkár