

Přednáška č. 4
Karcinogenní účinky těžkých kovů (č. 2)

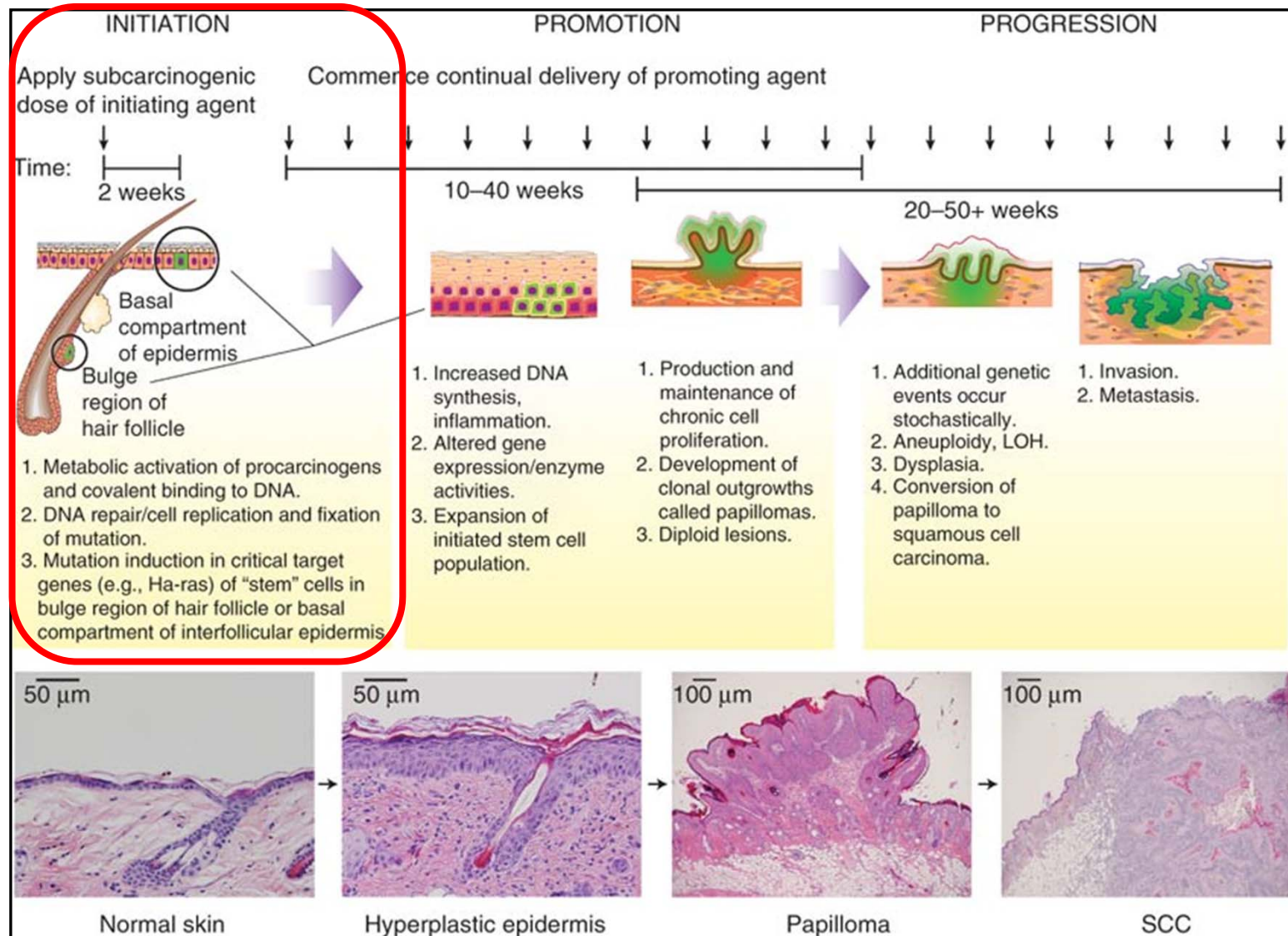
Těžké kovy

- znečištění životního prostředí těžkými kovy představuje celosvětový problém;
- mezi hlavní rizikové látky patří především sloučeniny olova, rtuti, arzenu, chromu, zinku a mědi;
- z hlediska toxicity jsou za nejvýznamnější polutanty považovány především Pb, Cd a Hg;
- některé další kovy např. Cr^{VI} , Ni^{II} , As^{III} nebo As^{V} mohou být významnými karcinogenními polutanty;

Kovy jako karcinogeny

- schopnost některých kovů indukovat vznik nádorů je známa poměrně dlouho – zejména expozice pracovníků ve specifických odvětvích průmyslu;
- přestože jsou jejich karcinogenní účinky dlouho známy, mechanismy jejich působení jsou dodnes jen omezeně prozkoumány;
- jsou to většinou jen slabé genotoxiny, a s výjimkou Cr^{VI} netvoří DNA adukty, které jsou typické pro organické polutanty;
- pozornost se soustředila především na tvorbu ROS, narušení oprav DNA a epigenetické mechanismy účinku;

Chemická karcinogeneze jako vícestupňový proces



Negenotoxické vs. genotoxické karcinogeny

Table 3

Proportion of carcinogens in IARC group 1, 2A, 2B and 3 that are negative for mutagenicity and genotoxicity.

IARC Group	# of chemicals and mixtures	# -ve for only mutagenicity (Ames)	# -ve for genotoxicity
1	77	27.3% (21/77)	16.9% (13/77)
2A	57	7.0% (4/57)	3.5% (2/57)
2B	237	21.9% (52/237)	12.7% (30/237)
3	507	12.6% (64/507)	7.1% (36/507)
Total	878	16.1% (141/878)	9.2% (81/878)

Negenotoxické karcinogeny jsou většinou sloučeniny, které indukují karcinogenezi např. stimulací hyperproliferace v cílových tkáních, bez přímého poškození DNA a chromozómů.

Řada mechanismů: endokrinní modulace, nádorová promoce, tkáňově specifická toxicita a zánět, imunosuprese, modulace gap junctions.

IARC Group 1

1. Dimethylarsinic acid
Monosodium methane arsenate
2. Beryllium
Beryllium sulfate tetrahydrate
3. Chromium carbonyl
4. Cyclosporin
5. Estrogens, non-steroidal
Chlorotrianise
6. Estrogen/progesterone therapy
7. Estradiol
8. Estrogens, steroidal
9. Ethinyl estradiol
10. Ethanol
11. Gallium arsenide
12. Nickel sulfate hexahydrate
Nickel (II) oxide
Nickelocene
13. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin

Nikl

- toxický a karcinogenní kov, který je průmyslově využíván především při výrobě slitin, baterií a nově také při výrobě uhlíkatých nanočástic (katalyzátor);
- nejvýznamnější expozice u člověka - inhalace;
- symptomy – podráždění a zánět dýchacího ústrojí, bronchitida, plicní fibróza, astma a plicní edém;
- Ni má i další další negativní účinky – poruchy kardiovaskulárního systému, ledvin, alergická dermatitida;
- největší pozornost je však věnována jeho karcinogenním účinkům;
- toxická aktivita sloučenin Ni značně závisí na jejich rozpustnosti ve vodě;

Ni

Karcinogenita Ni:

- epidemiologické studie u dělníků vystavených prachu s obsahem Ni potvrdily nárůst výskytu nádorů respiračního traktu;
- akutní expozice Ni vyvolává u exp. zvířat poškození plic, nádory v místě aplikace, a sloučeniny Ni způsobují transformaci buněk *in vitro*;
- od 1990 jsou sloučeniny Ni^{II} klasifikovány IARC jako lidské karcinogeny (skupina 1) a Ni ve formě kovu jako možný karcinogen;

NiCl

Genetické a epigenetické účinky Ni:

- mutagenní aktivita sloučenin Ni je poměrně nízká (Ames test, savčí modely);
- za primární mechanismus účinku jsou považovány **změny ve struktuře chromatinu** – acetylace, metylace a ubikvitinace histonů; **strukturální změny a změny metylace DNA; aktivace/inaktivace specifických transkripčních faktorů**;
- předpokládá se, že Ni (náhradou za Mg) může přispívat ke kondenzaci chromatinu a *de novo* metylaci DNA;
- změny v metylaci DNA byly pozorovány *in vitro* i *in vivo*;

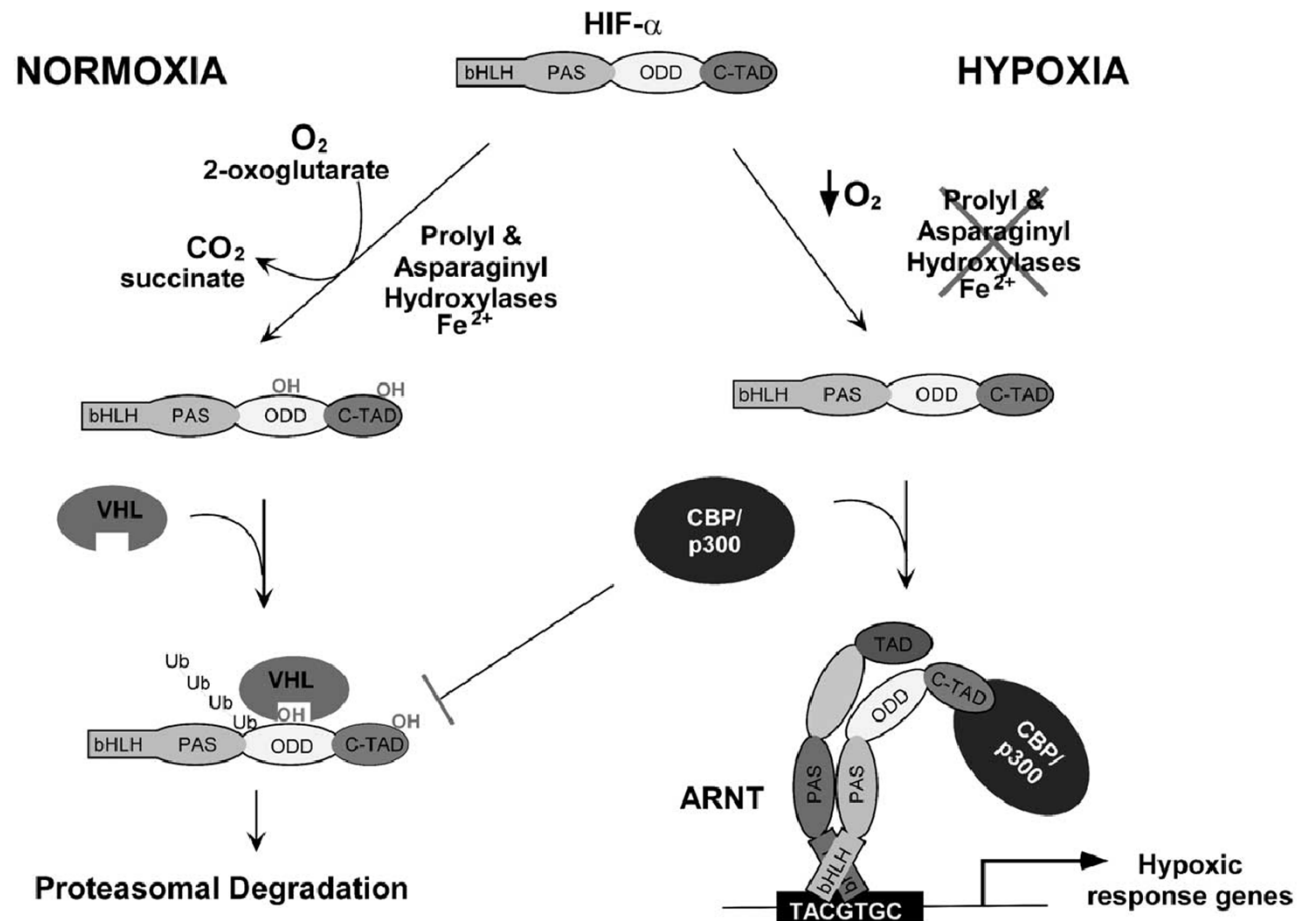
Ni

Genetické a epigenetické účinky Ni:

- v nádorech indukovaných Ni sloučeninami byla např. pozorována metylace promotoru *p16*; silencing nádorového supresoru *Fhit*;
- Ni také suprimuje acetylaci histonu H4, což spolu s metylací DNA může přispívat k umlčení dalších genů;
- v *in vitro* podmínkách byly po působení Ni sloučenin pozorovány také změny v acetylaci H2A, H2B, H3; dimethylace H3K9, ubikvitinace H2A a H2B;

NiKl

Aktivace hypoxické signalizace:



Nikl

Aktivace hypoxické signalizace:

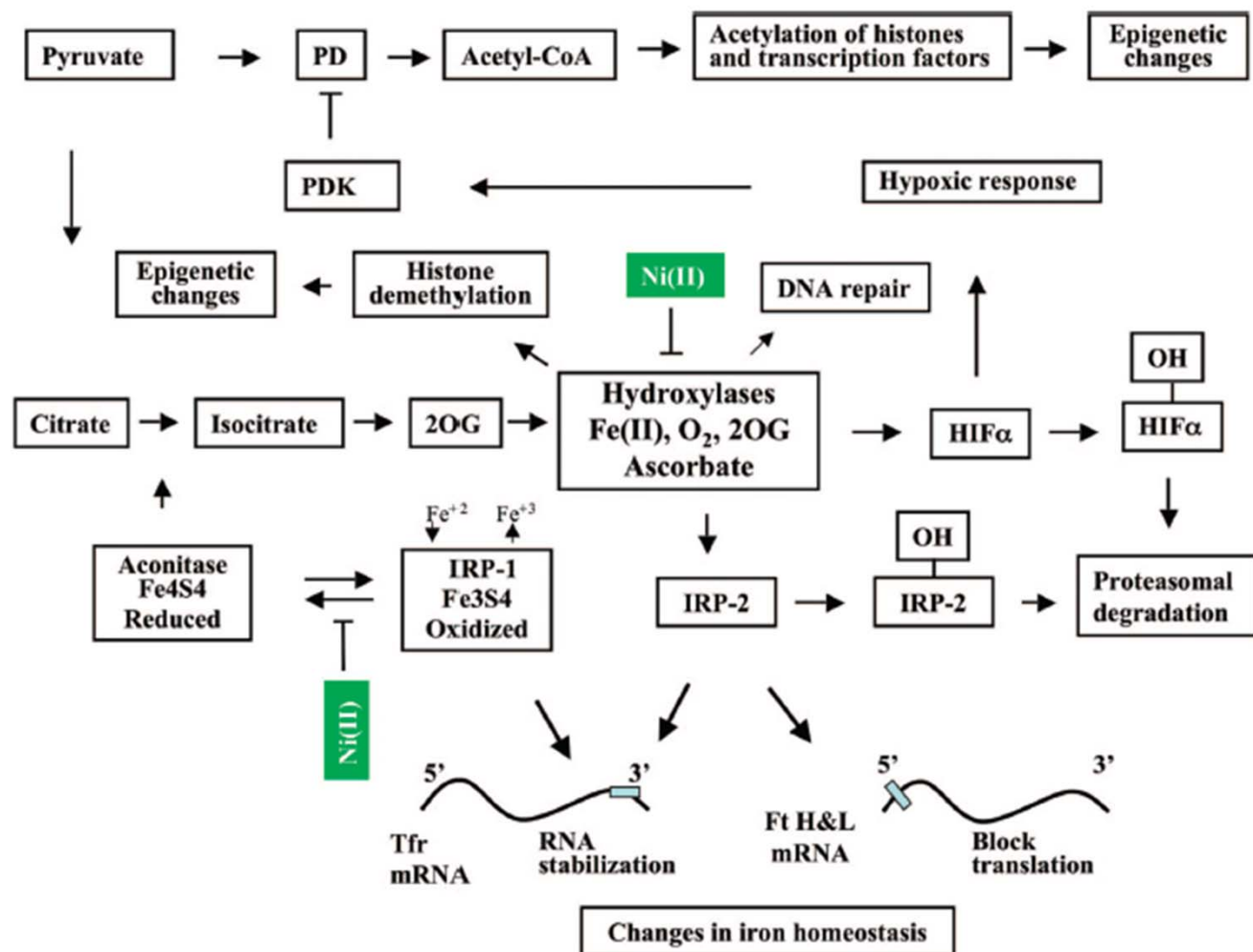
- stimulace transkripce reglované HIF-1 – indukce akumulace HIF-1 α ;
- inhibice hydroxyláz; deplece Fe^(II) ; tvorba ROS?;
- deplece askorbátu;
- hypoxické podmínky hrají významnou roli v rozvoji primárních nádorů a progresi – selekce buněk s odlišnou proliferační strategií, inhibice apoptózy, změny metabolismu, indukce nádorových kmenových buněk;

Ni

Ni(II) jako ko-karcinogen:

- sloučeniny Ni podporují karcinogenní a transformační účinky řady mutagenních látek;
- inhibice oprav DNA – blokuje eliminaci DNA aduktů, T-dimerů;
- ovlivňuje BER a NER;
- epigenetické účinky;

NiII



Arsen

- významný environmentální kontaminant – v půdě, vodě i ovzduší;
- inhalace As – nádory plic;
- požití As – nádory kůže, jater, močového měchýře, dýchacího ústrojí, ale i diabetes a kardiovaskulární/neurologická onemocnění;
- člověk je v porovnání s hlodavci výrazně citlivější;
- toxické formy As – **As^{III}** a As^V;
- As^{III} se snadněji akumuluje;
- As^{III} a As^V pronikají do buněk, kde je As^V redukován (glutathion); tvorba metylovaných metabolitů – MMA, DMA – exkrece v moči;

Arsen

Genetické a epigenetické účinky As^{III} :

- delece, chromozomální aberace, aneuploidie, SCE; amplifikace genů;
- nízká mutagenní aktivita vs. vysoká transformační aktivita *in vitro*;
- řada epigenetických účinků;
- As způsobuje jak hypometylaci, tak hypermetylaci DNA; metylace promotoru *p53* v plicních buněčných modelech;
- ztráta *p16*;

Arsen

Mechanismy účinku As^{III} :

- aktivace signálních drah stimulujících buněčnou proliferaci – indukce růstových faktorů, vč. ligandů EGFR;
- aktivace MAP kináz – ERK1/2; aktivace Src kinázy;
- tyto procesy vedou k indukci cyklinu D1;
- stimulace přechodu G1 – S-fáze;
- narušení funkce p53;
- As₂O₃ se používá jako terapeutikum – léčba akutní promyelocytární leukémie; ATL
- regulace apoptózy – modulace aktivity NF-κB;

Arsen

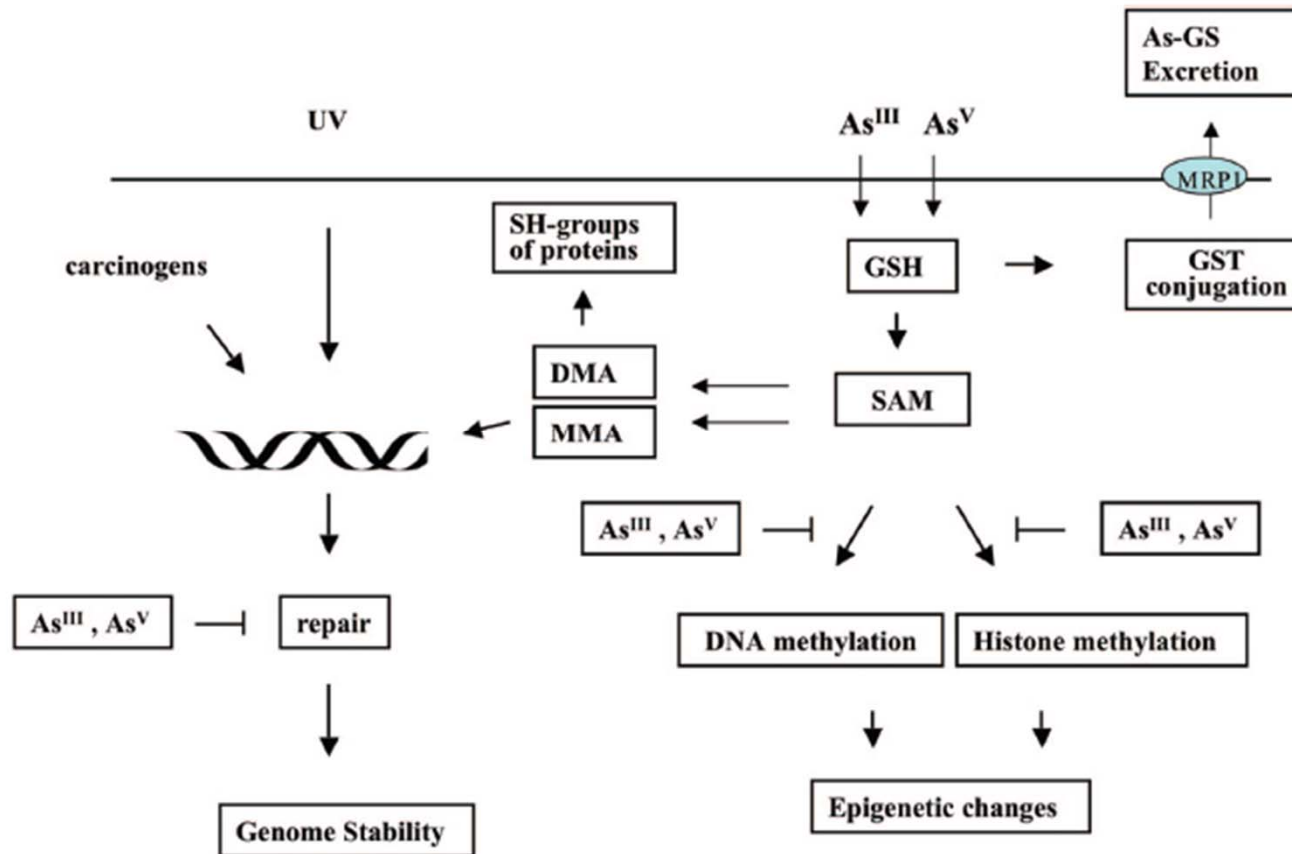
Metabolické změny:

- inhibice pyruvátdehydrogenázy – vazba na SH a oxidace prostřednictvím ROS;
- modulace aktivity HIF-1 α prostřednictvím ROS - kontroverze; nepřímá aktivace cílových genů HIF (VEGF) prostřednictvím aktivace p38 kinázy;

Ko-karcinogen:

- inhibice DNA oprav;
- posílení karcinogenních účinků MNU, BaP, UV záření, apod.;

Arsen

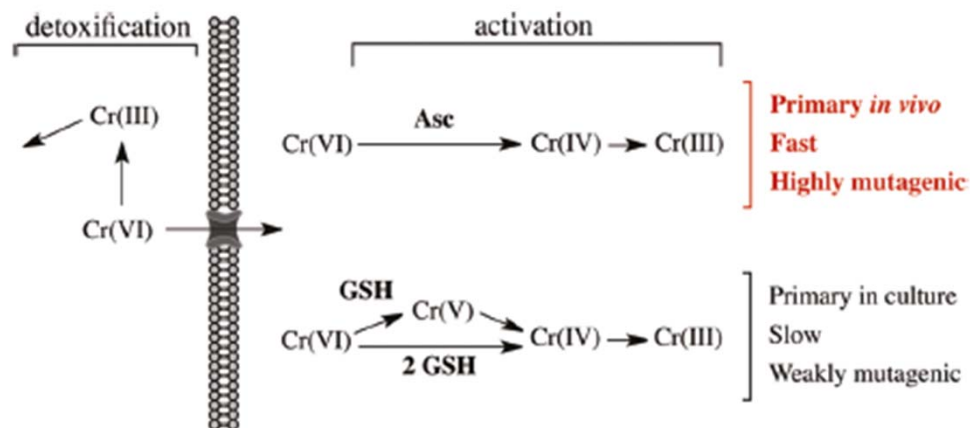


Chróm

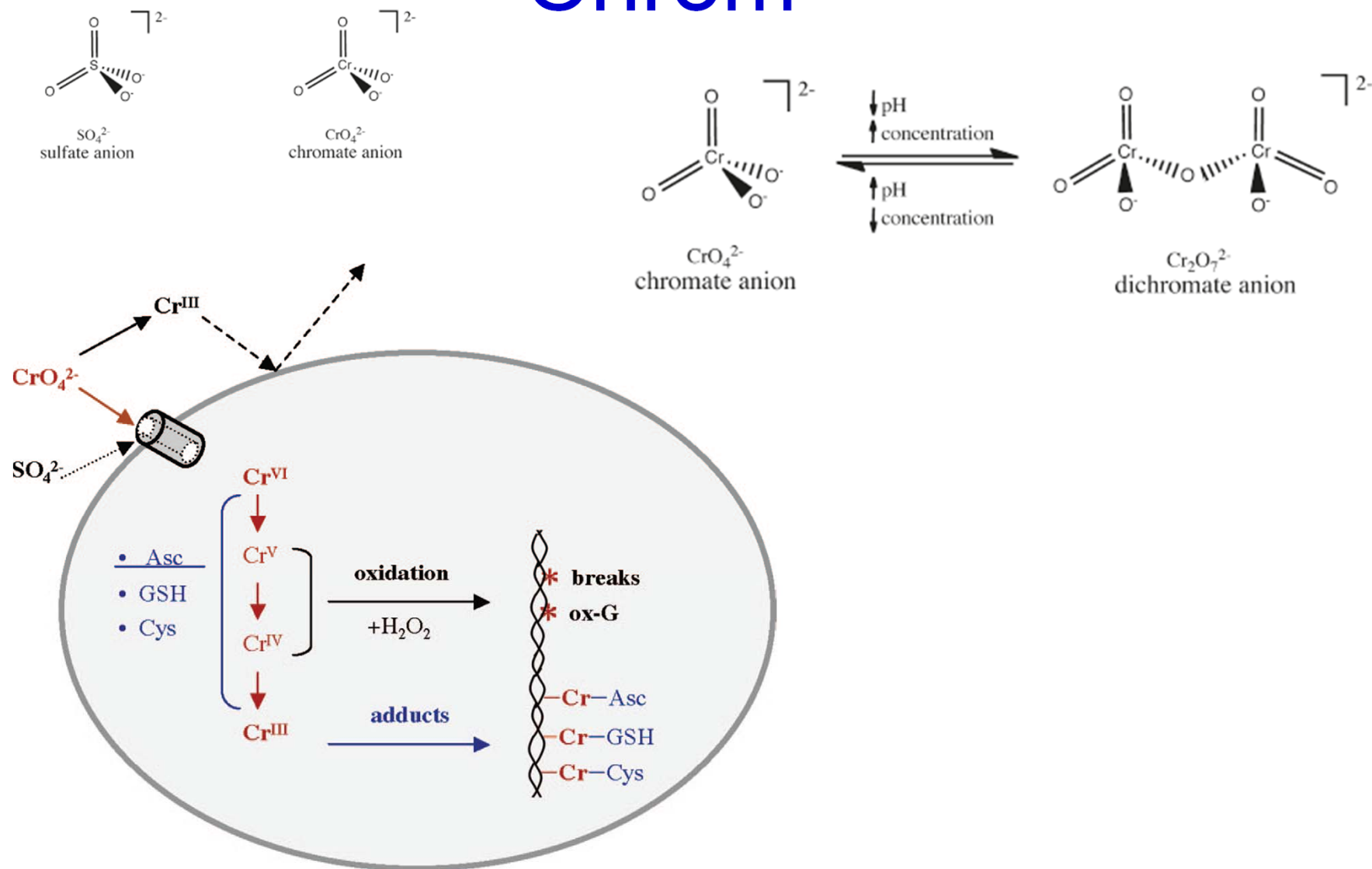
- Cr a sloučeniny obsahující Cr jsou dlouhodobě průmyslově využívány – např. v metalurgii, sklářském průmyslu, jako barviva, apod.;
- expozice v zaměstnání, kontaminovaná voda; nejnebezpečnější formu představují sloučeniny $\text{Cr}^{(\text{VI})}$;
- expozice vzduchem – nádory dýchacího traktu, především plic; rozpustné sloučeniny $\text{Cr}^{(\text{VI})}$ zvyšují také riziko vzniku nádorů plic, mohou však také přispívat k rozvoji dalších typů nádorů, především v ústní dutině a v tenkém střevě;
- nejrozšířenějším typem nádorů u pracovníků vystavených $\text{Cr}^{(\text{VI})}$ jsou SCC karcinomy – preferenčně v místech nejvyšší akumulace $\text{Cr}^{(\text{VI})}$;

Chróm

- při neutrálním pH jsou v roztoku přítomny především ionty CrO_4^{2-} a HCrO_4^- ;
- ionty CrO_4^{2-} jsou strukturně identické se sírany a fosforečnany – prostřednictvím přenašečů síranů se dostávají do buněk, což vede k rychlé akumulaci v buňce a jejich přeměně na Cr(III) prostřednictvím



Chróm

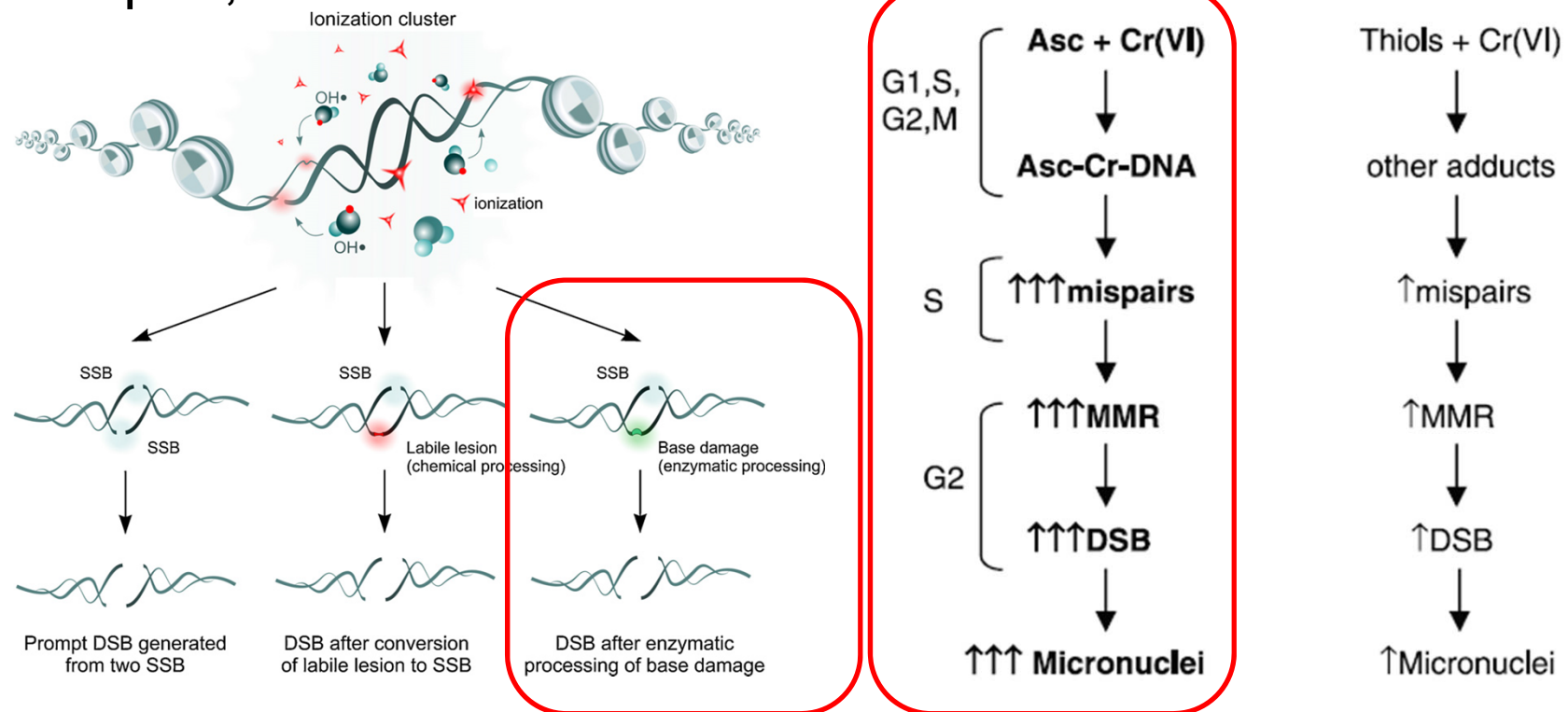


Chróm

- na rozdíl od sloučenin Ni a As je primárním mechanismem přispívajícím ke karcinogenitě sloučenin Cr přímé poškození DNA prostřednictvím tvorby DNA aduktů nebo prostřednictvím tvorby ROS;
- převládající formou jsou tzv. ternární L-Cr-DNA adukty, ve kterých atom $\text{Cr}^{(\text{III})}$ spojuje DNA a malou molekulu, např. askorbát;
- adukty vznikají převážně vazbou na fosfátový zbytek, ale předpokládá se, že nejvíce mutagenní jsou komplexy do kterých se zapojuje vedle fosfátu také N7 na dG;
- předpokládá se, že ve vysokých dávkách může Cr reagovat s peroxidem vodíku a vytvářet radikály přispívající k tvorbě jednořetězcových zlomů;

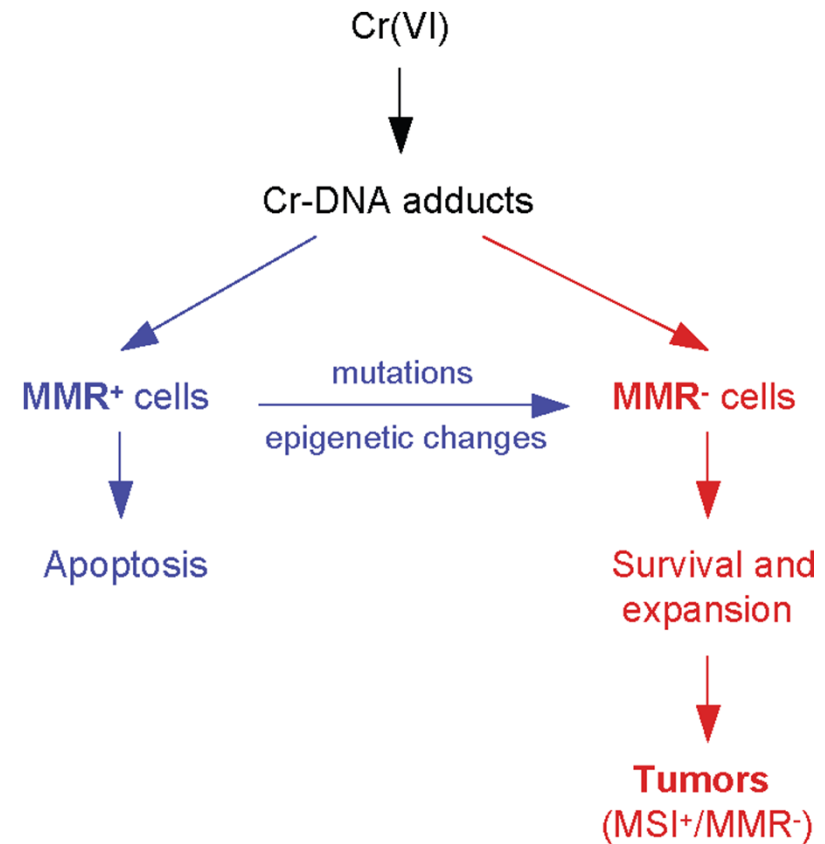
Chróm

- nejzávažnějším typem poškození DNA ke kterému by mohla přispívat tvorba L-Cr-DNA aduktů jsou dvouřetězcové zlomy DNA vznikající v důsledku mismatch repair;



Chróm

- sloučeniny $\text{Cr}^{(\text{VI})}$ jsou mutagenní ve všech stanadardních testech mutagenicity – Ames test, in vitro v savčích buňkách a v modelech transgenních hlodavců;
- epigenetické mechanismy účinku – většina nádorů plic u pracovníků vystavených Cr vykazuje ztrátu klíčových MMR proteinů; represe p16, APC, atd.



Těžké kovy

- znečištění životního prostředí těžkými kovy představuje celosvětový problém;
- z hlediska toxicity jsou za nejvýznamnější polutanty považovány především Pb, Cd a Hg;
- některé další kovy např. Cr^{VI} , Ni^{II} , As^{III} nebo As^{V} mohou být významnými karcinogenními polutanty;
- jejich karcinogenní účinky jsou dány buď genotoxickými účinky (mutageny) nebo jejich epigenetickým působením;