

Околна среда и рак

Олга Антонова, Алекс Райчев

Всъщност в медицината с термина „рак“ се обобщава голяма група заболявания, които могат да засегнат всяка част от тялото. Една от основните му характеристики е бързото създаване на аномални клетки, които нарастват извън обичайните граници на засегнатия орган и имат способност за метастазирание. В организма има редица гени, важни за правилното функциониране на клетките. Те ги предпазват от увреждане, поправят вече съществуващи грешки и спомагат за осъществяването на клетъчната смърт, когато клетката вече не може да функционира правилно. Ако в тези гени – пазители на клетката – настъпи мутация, те не могат да изпълняват нормалните си функции. В резултат свойствата на клетката се променят, тя започва да расте и да се дели неконтролируемо, обезсмъртява се и се превръща в ракова клетка. Установено е, че наследствените фактори играят важна роля в около

Благодарение на съвременните достижения на медицината онкологичните заболявания, диагностицирани относително рано, са излечими, а установените в по-късен етап вече се възприемат като хронично заболяване, при което се дава поддържаща терапия и се наблюдава увеличена продължителност на живота. Независимо от тези позитивни изменения, раъкът си остава една от водещите причини за смъртност в световен мащаб.

5 – 10% от всички ракови заболявания. При тях има унаследена мутация в гените, свързани с поправката на ДНК. Това означава, че носителите на подобна мутация са много по-чувствителни към действието на

канцерогенните фактори от околната среда, отколкото представителите на общата популация. Понастоящем 30 – 50% от раковите заболявания могат да бъдат предотвратени, ако се избягва контакт с рисковите фактори и се прилагат подходящи методи за профилактика. Това е най-изгодната дългосрочна стратегия за борба с рака.

Международната агенция за изследване на рака подразделя карциногенните фактори от околната среда на три основни категории – физични (ултравиолетова и йонизираща радиация), химични (компоненти на тютюневия дим, замърсители в храни и питейна вода) и биологични канцерогени (вируси, бактерии или паразити). Тук ще разгледаме основ-

ните категории канцерогени, свързани с тях ракови заболявания и съществувващи възможности за превенция.

Ултравиолетова радиация. Данните от експериментални и епидемиологични проучвания показват, че ултравиолетовото лъчение (УВЛ) трябва да се възприема като канцероген защото има потенциал да доведе до развитието на кожни тумори. Лъчите от УВ-А и УВ-В спектъра са тези, които се свързват със зачервяване, пигментация, стареене и канцерогенен ефект на кожата. Злокачествените кожни тумори преобладават сред представителите на бялото население и особено сред синеоките и сивооките – блондини и червенкоси, които в повечето случаи имат лунички и често изгарят на слънце. Под действието на продължителното ултравиолетово лъчение се наблюдава мутагенеза (промяна) и натрупване на голямо количество „увредена“ ДНК в клетките на кожата. В резултат се нарушават клетъчните сигнални пътища, водещи до апоптоза и се активират механизмите на неконтролирано клетъчно делене на мутиралите кожни клетки. Поради повишената честота на случаи с меланома сред посетителите на солариуми,

през 2017 г. Световната здравна организация (СЗО) предложи избягването на солариуми, като мярка за профилактика на кожен меланом. В момента се събират данни за оценка на ефекта на УВ-лампите за маникюр, използвани за „печене“ на гел лак.

Ионизираща радиация: Първите данни за вредата на йонизиращото лъчение се появяват през средата на XX век след наблюдение на деца, оцелели при атомните експлозии в Хирошима и Нагасаки. Днес се знае, че йонизиращото лъчение има двойнствен ефект. Освен че води до образуване на ракови заболявания на почти всички органи, то се използва и при лечението им. Онкологичните заболявания се развиват при натрупващи се дози $<100\text{mSv}$ или дози $<10\text{mGy}$ годишно. Този риск зависи от използваната радиационна доза и броя на експозициите. Една отделна група с повишен риск за развитие на ракови заболявания са деца и юноши, преболедували рак и лекувани с химио- и лъчетерапия. Рискът за развитие на вторични ракови заболявания се модифицира допълнително от генетиката на пациента, начина на живот и налични хронични заболявания. Така жените, които са преминали през лъчелече-



Най-често срещаните фактори от околната среда, провокиращи развитието на рак

ние във връзка с различни туморни процеси, са с повишен риск за развитие на рак на млечната жлеза в зряла възраст.

Компоненти на тютюна: Пушенето на цигари е най-вредната форма на употреба на тютюн и един от основните причинители на рак. Международната агенция за изследване на рака класифицира тютюнопушенето като причина за тумори на ларинкса, устата, гърлото, бронхите, хранопровода, панкреаса, бъбреците, пикочния мехур, белия дроб,

дебелото черво, носната кухина и околоносните синуси, хранопровода, стомаха, черния дроб и шийката на матката. Пасивното пушене също е канцерогенно, като димът, който се издига от горящия връх на цигарата е четири пъти по-вреден от този, който се вдишва от пушача. В опушена стая непушачът вдишва три пъти повече въглероден диоксид, над 10 пъти повече нитрозамини, 15 пъти повече бензен и до 70 пъти повече амоняк от активните пушачи на цигари. Установено е, че има статистически повишен риск от рак на кръвта сред децата на жени, които са пушили по време на бременност.

В световен мащаб употребата на тютюн е най-големият рисков фактор за смърт, причинена от рак – около 6 милиона души всяка година. Според СЗО, всички тютюневи изделия, изцяло или частично изработени от листа и използвани за пушене, гъвчене или друг вид консумиране са източници на различни канцерогени и групи токсични фактори. В цигарения дим има над 60 различни канцерогена, като в негоримия тютюн има най-малко 16. Сред тях са тютюноспецифичните нитрозамини, полициклически ароматни въглеводороди, ароматните амини, алдехиди, феноли, бензен, бутадиен, етиленоксид, акрилонитрил и неорганичното вещество кадмий. Най-разпространените силни канцерогени в негоримия тютюн са нитрозамините, които се образуват от тютюневи алкалоиди по време на втвърдяването и преработката на тютюна.

Като цяло карциногените в цигарите се срещат в различни концентрации – „силните“ канцерогени като полициклическите ароматни въглеводороди, нитрозамини и ароматни амини се срещат в малки количества 1 – 200 ng на цигара, докато „слабите“ канцерогени



Карциногени, съдържащи се в горящата цигара



Приносът в проценти на отделните групи фактори от околната среда за развитието на онкологични заболявания

като ацеталдехид се срещат в концентрации от порядъка на 1 mg на цигара. Първият установен карциноген в тютюневия дим –бензо[а]пирен (BaP) води до нарушения в гена, който се определя като „пазител на генома“ – TP53. Характерно за канцерогените в тютюневия дим е, че се наблюдава потенциране на отделните канцерогени и последващо туморно инициране.

Подходът за превенция на раковите заболявания, причинени от тютюневи изделия, се основава на познанието за канцерогените в тютюна и биохимичните механизми, чрез които те причиняват рак. Не всички хора, които употребяват тютюневи изделия обаче развиват рак. Предполага се, че някои хора са по-податливи към действието на тютюневите продукти от други, тъй като в случая с рака на белия дроб, само 11–24% от пушачите през целия живот развиват рак на белите дробове. Така например пушачите, които са носители на специфични генетични варианти в гени, които кодират ензими, преобразовачи тютюневите карциногени

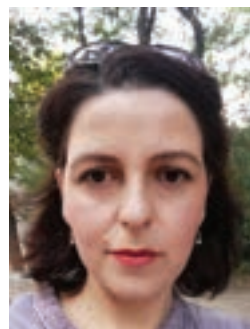
(CYP1A1, GSTT1, GSTM1, SULT1A1 и NAT2) са с по-висок риск от развитие на рак на белия дроб.

Етанол. Хроничната консумация на алкохол е друг, външен за човешкия организъм фактор, преграждащ към развитието на ракови заболявания. Честотата ежедневна консумация на алкохол – над 14 грама чист алкохол или над една напитка на ден за жени и повече от 2 напитки на ден за мъже, е свързана с повишен риск от няколко вида рак, включително рак на дебелото черво, гърдата, устната кухина, фаринкса, ларинкса, черния дроб и хранопровода. Рискът за карциногенеза варира и зависи от количеството консумиран алкохол, от неговия тип и вътрешни за организма фактори, като се предполага, че консумацията на една алкохолна напитка на ден (6 – 8 g чист етанол) повишава риска от рак на гърдата с 11%, докато две напитки на ден увеличават риска от рак на дебелото черво с 8%. Така рискът от рак на гърдата се повишава с около 1,1% за една алкохолна напитка на ден, 1,2% за две и 1,4% за три или повече алкохолни

напитки на ген, в сравнение с неконсумиращите. Честотата на рака на гърдата, свързана с алкохолна консумация сама по себе си не е висока, но поради големия брой случаи на този вид рак, честотата на онкологичните случаи, дължащи се на алкохолна консумация са много повече, отколкото при всеки друг вид рак. Най-висок относителен риск за ракови заболявания под въздействие на алкохола се наблюдава за тъканите от горната част на дихателния и стомашно-чревния тракт. А международната агенция за изследвания на рака определи алкохола като канцероген от клас I за рак на черния дроб. Отчита се риск от 1,8 пъти за най-тежко пиещите (т.е. 100 г чист алкохол на ден), като се смята, че рискът от рак на черния дроб е повлиян и от допълващите се взаимодействия между тютюна и алкохола, както и между вируса на хепатит В и С, и алкохола.

Индивидуалната чувствителност към алкохола и предразположеността на определени хора към раковите заболявания се дължи на варианти в гените, преработващи алкохола, витамин В9, както и поправката на ДНК повредите. Носителите на вариантни ензими, които се свързват със забързан метаболизъм на етанола до ацеталдехид имат по-силно изразена токсична реакция след консумация на алкохол. Доказани са и варианти в седем гена: *CYP2E1*, *MTHFR*, *XPC*, *ERCC2*, *ERCC1*, *XRCC1* и *OGG1*, които се свързват с двойно негативно действие и засилват отрицателните ефекти от тютюна при хронична употреба на алкохол.

Други химикали. Като мутагенни фактори се възприемат редица вещества от химическата, нефтопреработващата и транспортната промишленост. Така емисиите от автомобилите, промишлените замърсители, токсичните отпадъци и др. в зависимост от концен-



Гл. ас. г-р Ольга Антонова е лекар генетик в Катедра медицинска генетика на МУ София. Преподавател, занимава се с генетична диагностика, извършва консултации с пациенти и разработва научни проекти в сферата на онкогенетиката и връзката на храненето и генетиката – нутригенетика. Автор на научни и научно-популярни статии в чуждестранни и български списания. Работи по проект МУ-13, 2017 г. финансиран от ФНИ.



Алекс Райчев е студент по медицина 3 курс, МУ София. Научните му интереси са насочени към проучвания в сферата на микробиологията, в частност към изследвания на бактериофаги, заместители на антибиотичните препарати и иновативни лечения.

трацията си могат да причинят неспецифична увреда на ДНК и изразждане на здравите клетки в ракови. Познанието на точните нормативи за това къде се срещат конкретните мутагени и нивата на позволената експозиция, е необходимо за профилактиката на инициацията и прогресията на раковите заболявания. Най-често определяните за канцерогени вещества са: афлатоксини, арсен, азбест, бензол, берилий, кадмий, катран, кристален силициев диоксид, етиленов оксид, формалдехид, вътрешни емисии от изгарянето на въглища в домакинства, минерални масла, никелови съединения, радон, сажги, силни неорганични киселини, торий, трихлороетилен, винил хлорид, прах от гърво и пр.

Хранене: През последните години един от основните фактори, свързан с развитието на онкологични заболявания, е нездравословният начин на живот и по-специално неправилната диета. През последните няколко десетилетия в хранителния рацион на хората се включват множество токсични вещества, които имат онкогенен ефект. Постоянната им употреба, заедно с развитието на повишено телесно тегло, със заседналия начин на живот, недостатъчния внос на диетични фибри, ниския прием на калций и витамини и високия прием на натрий се свързват с развитието на рак на: дебелото черво, гърдата, хранопровода, стомаха и панкреаса. Сред 1,5 милиона нови случаи на рак, диагностицирани всяка година, най-малко 20% са резултат от затлъстяване, а онкологично болните пациенти със затлъстяване имат по-лоши прогнози и по-висока смъртност от пациентите с нормално телесно тегло и индекс на телесната маса.

Инфекции: Определени инфекциозни агенти – вируси, бактерии и паразити,

могат да причинят или да увеличат риска от развитие на рак. Механизмът на инициране на онкологичното заболяване е чрез нарушение на клетъчната регулация за растежа и размножаването, отслабване на имунната система или хронично възпаление, което може да доведе до отклоняване на раков процес. Повечето от вирусите, които са свързани с повишен риск от рак се предават чрез кръв и/или други телесни течности. Такува са вирусите на Epstein-Barr (EBV), хепатит В и С (HBV, HCV), СПИН (HIV) и папиломи (HPV); бактерии и паразити *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), *Opisthorchis viverrini*, *Schistosoma hematobium* и пр.

В заключение може да се каже, че раковите образувания като цяло са резултат от нарушената функция на клетките. Подобно нарушение се стимулира от редица фактори от околната среда и техните нива на експозиция, които предразполагат към развитието на злокачествени заболявания. Под въздействие на разгледаните неблагоприятни фактори се натрупва поредица от нарушения, която води до генетична нестабилност и изразждане на нормалната клетка в ракова. Познаването на механизмите на развитието на рака и разгледаните в статията инициращи агенти, позволява превенцията на раковите заболявания чрез минимизиране на експозицията в работната среда, спазването на предпазни профилактични мерки и придържане към здравословен начин на живот с поддържане на нормални граници на телесното тегло, адекватна физическа активност, избягването на инфекциозни заболявания и провеждането на профилактични прегледи за откриването на онкологични заболявания на ранен етап, което позволява пълното им излекуване. ■