

KANSER GELİŞİMİNDE KİMYASAL FAKTÖRLER

46.

BÖLÜM

Sezai TUNÇ¹

KİMYASAL KARSİNOJENLERE GİRİŞ

İnsanlar gıda, hava, su gibi kaynaklarda bulunan kimyasal karsinojenlere iş yerleri ve benzeri yerlerde maruz kalabilirler. Kimyasal karsinojenler, endüstriyel, tarımsal, ticari amaçlar için kullanılan doğal kimyasallar, sentetik bileşikler veya her ikisinin karışımları olarak sınıflandırılabilir. Irigaray ve Belpomme'ye göre kimyasal karsinojenler, endojen kaynaklı kimyasallar, yani insan ve hayvan doğal metabolik ara ürünlerinden kaynaklanan kimyasallar ve eksojen kimyasallar olarak sınıflandırılmalıdır. Ayrıca eksojen kimyasalların endojen doğal moleküllerden daha kanserojen olduğunu belirtmişlerdir (1).

Ekzojen kimyasal karsinogenez kimyasal karsinojenler ve kansere yatkınlık genlerinin polimorfizmlerine maruz kalmayı içeren gen-çevre etkileşimlerinin karmaşıklığı daha da artırdığı çok faktörlü bir süreçtir. İnsanlarda tanımlanmalarındaki asıl sorun, bu ajanlara maruz kalma ile kanserin ortaya çıkışı arasındaki uzun latent sürelerden (potansiyel olarak 20 yıldan fazla) kaynaklanmaktadır.

KİMYASAL KARSİNOJENLERİN TANIMLANMASINA TARİHSEL BAKIŞ

Kimyasal karsinojenlerin tanımlanmasının tarihçesi, kansere neden olan kimyasalları tanımlayan epidemiyolojik gözlemler ve hayvan deneylerine dayanır. Kimyasal karsinogenez tanımı ilk olarak klinisyenler tarafından yaklaşık 200 yıl önce önerilmiştir. Hayes'e göre, 1775 yılında kimyasal

maddelerle temas ve neoplastik gelişim arasındaki nedensel ilişkiyi ilk kez belgeleyen İngiliz cerrah Percivall Pott'tur (2). Bu yazar, işle tekrarlanan lokalize kontaminasyonun bir sonucu olarak Londra baca temizleyicilerinin skrotumunun derisindeki neoplazilerin insidansını anlatmıştır. Ayrıca on sekizinci yüzyılda John Hill, enfiye kullananların burun mukozasında yüksek oranda kanser değişimlerini gözlemlemiş ve bunu lokalize uzun süreli enfiye maruziyetiyle ilişkilendirmiştir. Rehn 1895 yılında Avrupa boya endüstrisindeki işçilerde yüksek oranda mesane kanseri olduğunu bildirmiştir. Daha yakın zamanlarda, radyolojik görüntülemelerde kullanılan kontrast maddenin hastalarda anjiyosarkomu başlattığı ile ilgili gözlemler yapılmıştır (3-8).

Kimyasal karsinogenezle ilgili ilk araştırma çalışması 1915'te Katsusaburo Yamagiwa ve Koichi Ichikawa tarafından gerçekleştirilmiştir (9). Tavşanların kulaklarını kömür katranına maruz bırakarak bu bölgede kötü huylu tümörlerin gelişimini gözlemlemişlerdir. Daha sonra Berenblum ve Shubik, farelerin derileri üzerinde karsinogenez üzerine çalışmıştır (10). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve kroton yağı uygulayarak, kanser gelişiminde iki faz tanımlamışlardır: başlangıç ve gelişme (promosyon). Foulds 1954 yılında promosyon sonrası karsinogenez sırasında meydana gelen tüm başlangıç sonrası olayları açıklamak için ilerleme adı verilen üçüncü bir aşamayı tanımlamıştır (11). Avery, MacLeod ve McCarthy tarafından DNA'nın genetik materyal olarak gözden geçirilmesi, Watson ve Crick'in DNA yapısı

¹ Ar. Gör., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji B.D. tuncsezai@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-4972-9367

8. Metaller

a. Arsenik: Doğal antropojenik kaynaklarda (içme suyu, altın madenciliği faaliyetleri vb.), cam, metal ve pestisitlerin yapısında bulunur. Hücre döngüsü kontrol noktası düzensizlikleri, DNA ayrışma kusurları, apoptoz durması, anormal kromozomal ayrışma ve telomer disfonksiyonuna neden olur. Deri, karaciğer, akciğer, prostat, böbrek ve mesane kanseri gelişimine sebep olur (44,45).

b. Kadmiyum: Kömürde ve tütünde bulunan bu metal boya ve pigment üretiminde de kullanılır. Antioksidan savunma mekanizmasını bozar ve apoptozu inhibe eder. Akciğer, nazal kavite ve meme kanserine sebep olur (44).

c. Nikel: Endüstriyel işlemlerde, metalurji, alaşım ve katalizör yapımında kullanılır. Oksidatif stres, DNA rekombinasyonunu ve onarımını bozar. Solunum yolu kanserlerinin gelişimine neden olabilir (44,46).

d. Krom: Endüstriyel faaliyetlerde, metal kaplama, boya/pigment üretiminde kullanılır. DNA eklentileri ve oksidatif DNA hasarı oluşturarak akciğer ve nazal kavite kanseri oluşumuna neden olabilir (47).

e. Berilyum: Uzay endüstrisinde kullanılan bu metal akciğer kanserine neden olabilir.

9. Hormonlar

a. Etinil Estradiol: Tıbbi amaçla kullanım sonucu hücre döngüsüne etki ederek uterus ve prostat kanseri gelişimine neden olabilir (48).

b. Estradiol: Tıbbi amaçla kullanım sonucu hücre döngüsüne etki ederek meme kanseri gelişimine neden olabilir (49).

c. Tamoksifen: Tıbbi amaçla kullanım sonucu hücre döngüsünde durmaya neden olarak uterus kanseri gelişimine neden olabilir (50).

d. Östrojen: Tıbbi amaçla kullanım sonucu hücre döngüsüne etki ederek meme, endometriyum ve over kanseri gelişimine neden olabilir (51).

10. Alkol

Epidemiyolojik çalışmalar, alkol tüketimi ile artan kanser riski arasında nedensel bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Alkol tüketimi ağız, farinks, larenks, özefagus, karaciğer ve meme kanseri riskini artırır (52-54).

KAYNAKÇA

1. Irigaray P, Belpomme D. et. al. Basic properties and molecular mechanisms of exogenous chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 2010; 31: 135-148.
2. Hayes RB. Genetic susceptibility and occupational cancer. *Medicina del Lavoro* 1995; 86: 206-213.
3. Huff J. Chemicals associated with tumours of the kidney, urinary bladder and thyroid gland in laboratory rodents from 2000 US National Toxicology Program/National Cancer Institute bioassays for carcinogenicity. IARC Scientific Publications 1999; 147: 211-225.
4. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR van, Leeuwen MT, Stewart JH et al. Radiation-induced primary liver tumors in 'Thorotrast patients'. *Recent Results Cancer Research* 1986; 100: 16-22.
5. Cohen SM, Ellwein LB. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer Research* 1991; 51: 6493-6505.
6. Garner RC. The role of DNA adducts in chemical carcinogenesis. *Mutation Research* 1998; 402: 67-75.
7. Dybdahl M, Frenzt G, Vogel U, Wallin H, Nexo BA. Low DNA repair is a risk factor in skin carcinogenesis: a study of basal cell carcinoma in psoriasis patients. *Mutation Research* 1999; 433: 15-22.
8. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Molecular Aspects of Medicine* 2001; 21: 167-223.
9. Yamagiwa K, Ichikawa K. Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *Journal of Cancer Research* 1918; 3: 1-29.
10. Berenblum I, Shubik P. The role of croton oil applications, associated with a single painting of a carcinogen, in tumor induction of the mouse's skin. *British Journal of Cancer* 1947; 1: 379-382.
11. Foulds L. The experimental study of tumor progression: a review. *Cancer Research* 1954; 14: 327-339.
12. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Inductions of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *Journal of Experimental Medicine* 1979; 149: 297-326.
13. Watson JD, Crick FH. The structure of DNA. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 1953; 18: 123-131.
14. Butterworth BE, Bogdanffy MS. A comprehensive approach for integration of toxicity and cancer risk assessments. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1999; 29: 23-36.
15. Bolt HM, Foth H, Hengstler JG, Degen GH. Carcinogenicity categorization of chemicals-new aspects to be considered in a European perspective. *Toxicology Letters* 2004; 151: 29-41.
16. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
17. Klaunig JE, Wang Z, Pu X, Zhou S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2011; 254: 86-99.
18. Butterworth BE, Popp JA, Conolly RB, Goldsworthy TL. Chemically induced cell proliferation in carcinogenesis. IARC Scientific Publications 1992; 116: 279-305.

19. Yuspa SH, Hennings H, Lichti U, Kulesz-Martin M. Organ specificity and tumor promotion. *Basic Life Sciences* 1983; 24: 157–171.
20. Yuspa SH, Poirier MC. Chemical carcinogenesis: from animal models to molecular models in one decade. *Advances in Cancer Research* 1988; 50: 25–70.
21. Weisburger JH. Worldwide prevention of cancer and other chronic diseases based on knowledge of mechanisms. *Mutation Research* 1998; 402: 331–337.
22. Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology* 2001; 161: 3–10.
23. Gutierrez JB, Salsamendi ALC. *Fundamentos de ciencia toxicologica*. Madrid: Diaz de Santos, 2001, 155–177.
24. Pitot HC, Dragan YP. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB Journal* 1991; 5: 2280–2286.
25. Melnick RL, Kohn MC, Portier CJ. Implications for risk assessment of suggested non-genotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives* 1996; 104: 123–134.
26. Trosko JE. Commentary: is the concept of 'tumor promotion' a useful paradigm? *Molecular Carcinogenesis* 2001; 30: 131–137.
27. Nguyen-Ba G, Vasseur P. Epigenetic events during the process of cell transformation induced by carcinogens (review). *Oncology Reports* 1999; 6: 925–932.
28. Klaunig JE, Kamendulis LM, Xu Y. Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Human and Experimental Toxicology* 2000; 19: 543–555.
29. Butterworth BE. A classification framework and practical guidance for establishing a mode of action for chemical carcinogens. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 45: 9–23.
30. Pogribny IP, Beland FA. DNA methylome alterations in chemical carcinogenesis. *Cancer Letters* 2012; 334(1): 39–45.
31. Spencer WA, Lehmler HJ, Robertson LW, Gupta RC. Oxidative DNA adducts after Cu(2+)-mediated activation of dihydroxy PCBs: role of reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine* 2009; 46: 1346–1352.
32. Hernandez LG, van Steeg H, Luijten M, van Benthem J. Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutation Research* 2009; 682: 94–109.
33. Gonzalez FJ. The use of gene knockout mice to unravel the mechanisms of toxicity and chemical carcinogenesis. *Toxicology Letters* 2001; 120: 199–208.
34. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens. Part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncology* 2009; 10: 1143–1144.
35. Luch A. Nature and nurture: lessons from chemical carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 2005; 5: 113–125.
36. Dietrich M, Block G, Pogoda JM, Buffler P, Hecht S et al. A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes and Control* 2005; 16(6): 619–635.
37. Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncology* 2012; 13: 1192–1193.
38. Pinheiro HM, Touraud E, Thomas O. et. al. Aromatic amines from azo dye reduction: status review with emphasis on direct UV spectrophotometric detection in textile industry wastewaters *Dyes and Pigments* 2004; 61: 121–139.
39. Golka K, Kopps S, Myslak ZW. Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. *Toxicology Letters* 2004; 151: 203–210.
40. Wang TC, Chiou CM, Chang YL. Genetic toxicity of N-methylcarbamate insecticides and their N-nitroso derivatives. *Mutagenesis* 1998; 13: 405–408.
41. Lock EA, Reed CJ, McMillan JM, Oatis JE Jr, Schnellmann RG. Lack of formic acid production in rat hepatocytes and human renal proximal tubule cells exposed to chloral hydrate or trichloroacetic acid. *Toxicology* 2007; 230: 234–243.
42. Wild CP, Garner RC, Montesano R, Tursi F. Aflatoxin B1 binding to plasma albumin and liver DNA upon chronic administration to rats. *Carcinogenesis* 1986; 7: 853–858.
43. Gil da Costa R, Bastos M, Oliveira P, Lopes C. Bracken-associated human and animal health hazards: chemical, biological and pathological evidence. *Journal of Hazardous Materials* 2012; 5(203–204): 1–12.
44. Schmitz-Spanke S, Rettenmeier AW. Protein expression profiling in chemical carcinogenesis: a proteomic-based approach. *Proteomics* 2011; 11: 644–656.
45. Bhattacharjee P, Banerjee M, Giri AK. Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity. A review. *Environment International* 2013; 53: 29–40.
46. Goodman JE, Prueitt RL, Thakali S, Oller AR. The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Critical Reviews in Toxicology* 2011; 41: 142–174.
47. Nickens KP, Patierno SR, Ceryak S. Chromium genotoxicity: A double-edged sword. *Chemico-Biological Interactions* 2010; 188: 276–288.
48. Hyder SM, Chiappetta C, Stancel GM. Synthetic estrogen 17alpha-ethinyl estradiol induces pattern of uterine gene expression similar to endogenous estrogen 17beta-estradiol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 290: 740–747.
49. Russo J, Fernandez SV, Russo PA, Fernbaugh R, Sheriff FS et al. 17-Beta-estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells. *FASEB Journal* 2006; 20: 1622–1634.
50. King CM. Tamoxifen and the induction of cancer. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1449–1454.
51. Singh B, Bhat NK. et. al. Induction of NAD(P)H-quinone oxidoreductase 1 by antioxidants in female ACI rats is associated with decrease in oxidative DNA damage and inhibition of estrogen-induced breast cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 156–163.
52. Chang JS, Straif K, Guha N. The role of alcohol dehydrogenase genes in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis of ADH1B and ADH1C. *Mutagenesis* 2012; 27(3): 275–86. [https://doi: 10.1093/mutage/ger073](https://doi.org/10.1093/mutage/ger073).

53. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol.* 2000 Jan; 36(1): 106–15.
54. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2012; 100: 1–538.