



## Heterocykliczne aminy aromatyczne: charakterystyka i znaczenie w indukcji procesów nowotworowych

Anna Woziwodzka i Jacek Piosik

Katedra Biologii Molekularnej i Komórkowej,  
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii,  
Uniwersytet Gdański i Akademia Medyczna, Gdańsk

### Heterocyclic aromatic amines and their role in the induction of carcinogenesis

#### Summary

Cancer is one of the most frequent causes of human death worldwide. It is a consequence of inherited DNA impairments or mutations induced by several exogenous factors. Diet is one of the most important exogenous factors, which is responsible for one-third cancer incidents in humans. Heterocyclic aromatic amines (HCA) arise during thermal processing of food. Based on the results on rodents and epidemiological data IARC classified HCA as probably (class 2A) or possibly (class 2B) carcinogenic to humans. After metabolic activation by cytochrome P450, *N*-hydroxy derivatives of HCA demonstrate strong mutagenic activity as they can form adducts with DNA. Experiments on laboratory animals indicated that HCA induce digestive tract, breast and lung cancers. Epidemiological data also confirm the association between HCA consumption and cancer appearance in humans. Although it is impossible to completely eliminate HCA from diet, there are several ways to limit the exposure to HCA and decrease their negative impact on human organisms.

#### Key words:

cancer, heterocyclic aromatic amines, food derived mutagens, cytochrome P450.

#### Adres do korespondencji

Jacek Piosik,  
Katedra Biologii  
Molekularnej  
i Komórkowej,  
Międzyuczelniany Wydział  
Biotechnologii,  
Uniwersytet Gdański  
i Akademia Medyczna,  
ul. Kładki 24,  
80-822 Gdańsk;  
e-mail:  
piosik@biotech.ug.gda.pl

#### biotechnologia

4 (87) 133-151 2009

### 1. Wstęp

Choroby nowotworowe są wywołane uwarunkowanymi dziedzicznie nieprawidłowościami na poziomie DNA lub mutacjami powstałymi wskutek działania czynników środowiska. Jednym

z najistotniejszych takich czynników jest dieta, która odpowiada za jedną trzecią wszystkich przypadków nowotworów. Heterocykliczne aminy aromatyczne (HCA) należą do grupy związków kancerogennych powstających w wyniku termicznej obróbki żywności. Wedle klasyfikacji IARC z 1997 r., dokonanej na podstawie wyników badań na gryzoniach oraz danych epidemiologicznych, HCA zakwalifikowano jako związki prawdopodobnie (klasa 2A) lub możliwe (klasa 2B) kancerogenne dla ludzi.

HCA są metabolizowane za pośrednictwem enzymów I i II fazy metabolizmu ksenobiotyków. Powstałe w wyniku tych przemian reaktywne formy mogą wiązać się z DNA tworząc addukty, które, jeśli nie zostaną usunięte w wyniku skutecznej naprawy, mogą być odpowiedzialne za mutagenność tych związków. HCA u zwierząt laboratoryjnych indukują nowotwory w wielu narządach, m.in. w obrębie układu pokarmowego, piersi i płuc. Na podstawie wyników badań populacyjnych wskazuje się na powiązanie spożycia przez ludzi produktów zawierających HCA z większą częstością występowania u nich chorób nowotworowych. Całkowite wyeliminowanie HCA z diety jest niemożliwe, jednak istnieje szereg sposobów pozwalających na ograniczenie spożycia tych związków oraz zminimalizowanie negatywnych efektów ich działania w organizmie.

## 2. Przyczyny występowania chorób nowotworowych

Choroby nowotworowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn śmierci. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia z 2002 r. na świecie co roku na raka umiera ponad 7 milionów osób, co stanowi 12,6% wszystkich przypadków śmierci (1).

Pojawienie się nowotworu przebiega wieloetapowo. Pierwszym etapem jest inicjacja nowotworowa normalnych komórek, która może być wywołana bezpośrednim oddziaływaniem mutagenów z DNA, jak to się dzieje w przypadku HCA. Zazwyczaj chemiczne mutageny atakują DNA tworząc addukty. Addukty te w przypadku niezadziałania mechanizmów naprawczych mogą prowadzić do zmian w sekwencji DNA, które mogą być utrwalone w procesie replikacji. W konsekwencji może dojść do mutacji somatycznej (lub wielu mutacji somatycznych), a zainicjowane komórki mogą utracić kontrolę różnicowania, proliferacji i apoptozy przekształcając się w komórki nowotworowe. Kolejnym etapem powstawania nowotworu jest promocja. Komórki nowotworowe na skutek dalszej proliferacji mogą utworzyć łagodny guz nowotworowy. Należy podkreślić, że zmiany nowotworowe zachodzące podczas etapów inicjacji i promocji są odwracalne. Następnie może dojść do nieodwracalnego etapu progresji nowotworu. Zachodząca angiogeneza może doprowadzić do przerzutów komórek nowotworowych do odległych narządów (2).

Bezpośredni związek z procesem kancerogenezy mogą mieć mutacje w genach związanych z kontrolą cyklu komórkowego, transdukcją sygnału, naprawą DNA, stabilnością chromosomów, metaboliczną aktywacją/detoksykacją ksenobiotyków, jak



również te zaangażowane w działanie receptorów i neurotransmiterów czy pełniące funkcje immunologiczne (3). Występowanie takich mutacji może być uwarunkowane dziedzicznie czynnikami genetycznymi lub też czynnikami środowiskowymi (4). Na podstawie analiz przeprowadzonych na bliźniętach wskazuje się, że rola dziedzicznych czynników genetycznych w rozwoju nowotworów jest stosunkowo niewielka. Na ich podstawie stwierdzono, że uwarunkowania genetyczne są odpowiedzialne za 42% nowotworów prostaty, 35% nowotworów okrężnicy oraz 27% nowotworów piersi; pozostałe przypadki zachorowań na te nowotwory są związane z czynnikami środowiskowymi (5). Potwierdzeniem istotności roli środowiska w powstawaniu chorób nowotworowych są prace przeprowadzone na emigrantach z Polski. Zauważono, że ryzyko zachorowania takich osób na niektóre nowotwory po osiedleniu się w Stanach Zjednoczonych, czy też Australii zbliżyło się do poziomu obserwowanego w danym kraju (6,7).

### 3. Środowiskowe czynniki kancerogenne

Spośród czynników środowiskowych przyczyniających się do powstawania chorób nowotworowych najczęściej wymienia się czynniki związane ze stylem życia, takie jak: palenie papierosów, spożywanie alkoholu, niewłaściwa dieta oraz rodzaj wykonywanego zawodu. Prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu zwiększa się również u osób po przebytych infekcjach bakteryjnych (wywołanych przez np. *Helicobacter pylori*) oraz wirusowych (m.in. wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, zakażenia wirusami brodawczaka i Epsteina-Barr). Na częstość występowania nowotworów wpływają ponadto zanieczyszczenia wody i powietrza, przyjmowane leki (m.in. preparaty hormonalne, środki stosowane w chemioterapii nowotworów) oraz promieniowanie jonizujące (8,9). Bardzo istotnym czynnikiem środowiskowym wpływającym na zapadalność na nowotwory jest dieta, która może stanowić bezpośrednią przyczynę nawet jednej trzeciej wszystkich nowotworów (10,11). Szacuje się, że poprzez zmianę przyzwyczajęń żywieniowych możliwe byłoby uniknięcie nawet 75% przypadków raka prostaty, 70% przypadków raka jelita grubego oraz 50% zachorowań na raka piersi, trzustki, pęcherza żółciowego i śluzówki macicy (11). Według raportu AICR (American Institute for Cancer Research) z 1997 r. spożywanie posiłków wysokokalorycznych zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na raka trzustki, a osoby otyłe łatwiej zapadają na nowotwory śluzówki macicy, nerki, piersi, okrężnicy i pęcherza żółciowego. Wykazano również związek pomiędzy wysoką zawartością tłuszczu w pożywieniu a zachorowalnością na raka płuc, okrężnicy i odbytnicy oraz prostaty, natomiast częste spożywanie mięsa jest związane ze wzrostem występowania raka jelita grubego, trzustki, piersi, prostaty i nerki (12). Wiele obecnych w pożywieniu substancji kancerogennych, jak: mykotoksyna – aflatoksyna B<sub>1</sub>, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne oraz heterocykliczne aminy aromatyczne (HCA), ma zdolność bezpośredniego oddziaływania z DNA (13). Afla-