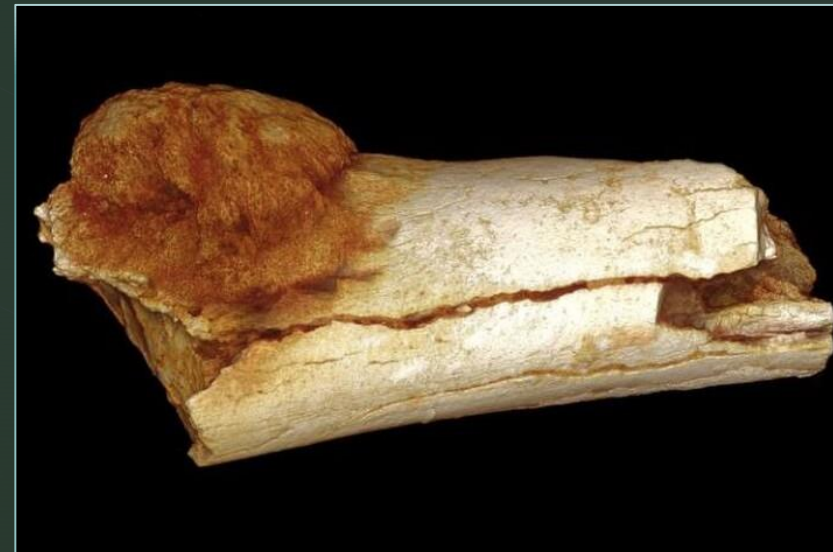
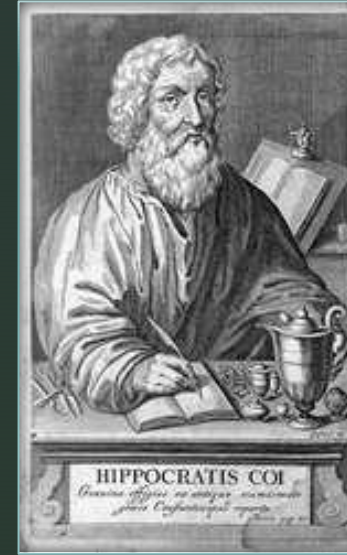


# MUTAGENEZE A KARCINOGENEZE

Z jaké doby máme dochované  
první zmínky o rakovině?

## Z jaké doby máme dochované první zmínky o rakovině?

- Kosterní nálezy z Afriky staré 1,6-1,8 milionu let s osteosarkomem.
- Popis 8 různých nádorů ve Starověkém Egyptě 3000 př.n.l.
- Hippokrates (460-370 př.n.l.) - popis nádorů a užití termínů carcinos a carcinoma



# Mutagenní a karcinogenní účinky

- **Mutageneze** (= genotoxicita) je proces, při kterém dochází k poškození DNA vlivem mutagenních činitelů (mutagenů).
- **Mutagen** se vyznačuje schopností měnit genetickou informaci, tedy způsobovat mutace.
- **Karcinogen** je taková látka, která způsobuje nebo podporuje vznik nádorového onemocnění.
- **Karcinogeneze** je proces vedoucí ke vzniku a rozvoji nádorů.

## Mutagenní karcinogen

- Naplňuje definici mutagenu, působí přímo na genetický materiál a hraje roli hlavně v první fázi karcinogeneze (iniciace).
- Příklady: arzen, benzen, cyklofosfamid, šestimocný chrom, polycyklické aromatické uhlovodíky, mykotoxiny,...

## Epigenetický karcinogen

- Nereaguje přímo s DNA, nemá mutagenní potenciál, působí na buňku převážně v druhé fázi karcinogeneze, kdy podporuje růst již zmutovaných buněk.
- Narušují hormonální rovnováhu v těle, snižují obranyschopnost organismu nebo inhibují reparace v buňce.
- Příklady: organické peroxidy, katecholaminy, nitrofurany, aromatické aminy nebo také chronické dráždění.

# Karcinogeneze

- **Iniciace** (iniciátory - mutageny)
- **Promoce** (promotory - epigenetické karcinogeny)
- **Progrese**
- **Metastase**

- Podle současných znalostí je proces **karcinogeneze** chápán jako několikastupňový proces zahrnující fázi **iniciace, promoce, progresu a metastáze**. V první fázi se ze zdravé somatické buňky stává buňka mutovaná. Jako iniciátory (mutageny) tohoto procesu působí například arzen, polycyklické aromatické uhlovodíky, mykotoxiny a další látky. V tento moment zahajují činnost opravné mechanismy, které naprostou většinu mutací rozpoznají a opraví. Jestliže však k opravě nedojde nebo některý z opravných mechanismů selže, buňka postupuje do druhé fáze karcinogeneze, fáze promoční. Ve fázi promoce způsobují promoční faktory urychlené dělení buněk nebo naopak inhibici přirozených buněčných mechanismů. Jako promotory mohou působit například nitrofurany, aromatické aminy nebo také chronické dráždění. Pokud i nadále dochází k opakovanému působení mutagenu nebo promotoru, buňka se dostává do stádia progresu a stává se z ní nádorová buňka. Jestliže nedojde pomocí ochranných mechanismů k odstranění nádorových buněk, nádorové buňky se nekontrolovatelně dělí a vytváří klony buněk. Tyto klony mají tendenci k progresivnímu růstu a vytvářejí tumor. Konečné stádium karcinogeneze je stádium metastáze, kdy se z nádoru benigního stává nádor maligní, při kterém se nádorové buňky dostávají do dalších částí těla a vytvářejí sekundární nádory.

# Karcinogeneze

- **Iniciace** (např. arzen, benzen, cyklofosfamid, šestimocný chrom, polycyklické aromatické uhlovodíky, mykotoxiny,...)
- **Promoce** (např. organické peroxidy, katecholaminy, nitrofurany, aromatické aminy,...)
- **Progrese**
- **Metastase**



# MUTAGENNÍ A KARCINOGENNÍ LÁTKY

- FYZIKÁLNÍ KARCINOGENY (NAPŘ. UV ZÁŘENÍ)
- CHEMICKÉ KARCINOGENY (NAPŘ. TĚŽKÉ KOVY, POLYCYKlickÉ AROMATICKÉ UHLOVODÍKY, NITROARENy)
- BIOLOGICKÉ KARCINOGENY (NAPŘ. TOXINY BAKTERIÍ, MYKOTOXINY, ONKOVIRY)

## IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS

### Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–132

<b>Group 1</b>	Carcinogenic to humans	122 agents
<b>Group 2A</b>	Probably carcinogenic to humans	93 agents
<b>Group 2B</b>	Possibly carcinogenic to humans	319 agents
<b>Group 3</b>	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	501 agents

Platnost zařazení karcinogenů a jejich počet k 30.9.2022

<https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>

## IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS

	skupina	důkaz	příklad
1.	Prokázané karcinogeny	prokázáno (člověk, epidemiologicky)	arsen, aflatoxin, benzen, vinylchlorid
2A.	Pravděpodobné karcinogeny	omezeně (člověk) prokázáno (zvířata)	cis-platina, benzo[a]anthracen
2B.	Možné karcinogeny	nedostatečně (člověk) prokázáno (zvířata)	styren, DDT
3.	Látky dosud nehodnocené pro nedostatek informací	nedostatečně	5-azacytidin, diazepam
4.	Látky pravděpodobně nekarcinogenní	nedostatečně	kaprolaktam

## Příklady karcinogenů - platnost zařazení k 8.11.2022

Skupina 1	<b>Prokázaný karcinogen pro člověka (Carcinogenic to humans)</b>
	Aflatoxiny, alkoholické nápoje, azbest, UV záření, polychlorované bifenyly, kouření tabáku, vystavení tabákovému kouři (second-hand smoking), užívání tabáku bez kouře, prach z tvrdého dřeva, formaldehyd, infekce Helicobacter pylori, virus Epstein-Barrové, konzumace průmyslově zpracovaného masa a další
Skupina 2A	<b>Pravděpodobný karcinogen pro člověka (Probably carcinogenic to humans) (omezené důkazy karcinogenity pro člověka a dostatečné důkazy pro zvířata)</b>
	Olovo, DDT, noční práce, pití horkých nápojů (nad 65 °C), akrylamid, konzumace červeného masa
Skupina 2B	<b>Možný karcinogen pro člověka (Possibly carcinogenic to humans) (nedostačující důkazy karcinogenity pro člověka a dostatečné pro zvířata)</b>
	Chloroform, methylnrtuť, oxid titaničitý, Ochratoxin A
Skupina 3	<b>Není klasifikován jako karcinogen pro člověka (Not classifiable as to carcinogenicity to humans)</b>
	Tiskařské barvy, paracetamol, diazepam, toluen, fenol, čaj, káva, kofein

# MYKOTOXINY

- Aflatoxiny (aflatoxin B1)
- Ochratoxiny (ochratoxin A)
- Patuliny
- Citrininy
- Fumonisy
- Deoxynivalenoly
- Zearalenony