**Лекция 12. Роль химических канцерогенов, радиации и инфекционных агентов в развитии опухолей.**

В некоторых случаях факторы окружающей среды действуют как мутагены, вызывая соматические мутации, которые, в свою очередь, ответственны за канцерогенез. По некоторым оценкам, сделанным в основном по данным анализа последствий атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, до 75% риска злокачественных опухолей вызвано факторами окружающей среды. В других случаях обнаружена корреляция между определенными факторами среды и риском развития опухоли, например обратное соотношение между содержанием в диете пищевых волокон и раком толстого кишечника, не имеющее ясного механистического объяснения. Природа факторов окружающей среды, увеличивающих или уменьшающих риск рака, оценка дополнительного риска, связанного с их воздействием, и пути защиты популяции от таких рисков — предметы повышенной общественной обеспокоенности. Роль ионизирующего излучения в развитии опухоли Известно, что ионизирующее излучение увеличивает риск опухолей. Данные по выжившим после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки и других незащищенных популяций показывают длительный период времени ожидания, до 5 лет для лейкозов и вплоть до 40 лет для некоторых других опухолей. Риск зависит от возраста облученного, он наибольший для детей до 10 лет и для пожилых. Как отмечалось раньше, излучение гораздо сильнее действует на людей с врожденными нарушениями репарации ДНК по сравнению с общей популяцией. Все люди в некоторой степени подвергаются воздействию ионизирующих излучений из-за наличия фонового излучения (существенно меняющегося в зависимости от места пребывания) и медицинских рентгеновских исследований. К сожалению, существует большая неопределенность в оценке величины эффекта облучения, особенно низкого уровня, на риск развития опухолей. Значение химических канцерогенов в развитии опухоли Интерес к канцерогенному эффекту химических веществ возник как минимум в XVIII в., когда обратили внимание на высокую встречаемость рака мошонки у молодых трубочистов. Сегодня существует озабоченность по поводу множества потенциальных химических канцерогенов, особенно табака, компонентов пищи, промышленных канцерогенов и токсичных отходов. Подтверждение риска воздействия часто затруднено, но уровень интереса таков, что все клиницисты должны иметь практические знания по этому вопросу и уметь различать хорошо установленные факты и зону неопределенности и спорных вопросов. Точные молекулярные механизмы, по которым большинство химических канцерогенов вызывают рак, остаются предметом углубленных исследований. Один иллюстративный пример того, как химический канцероген может содействовать развитию рака — гепатоцеллюлярная карцинома, пятая из наиболее распространенных опухолей во всех странах. Во многих частях света гепатоцеллюлярная карцинома возникает с повышенной частотой из-за употребления **афлатоксина В1**, сильного канцерогена, синтезируемого плесенью, обнаруженной в арахисе. Показано, что афлатоксин изменяет одно основание в гене ТР53, приводя к трансверсии Г в Т в кодоне 249, что преобразует кодон аргинина в кодон серина в критически важном белке р53, обсужденном ранее в разделе о синдроме Ли-Фраумени. Эту мутацию обнаруживают почти в половине всех случаев гепатоцеллюлярных карцином у больных из тех частей света, где имеется высокая частота заражения продовольственных товаров афлатоксином, но не обнаруживается в аналогичных опухолях у пациентов с низким содержанием афлатоксина в пище. Мутация Arg249Ser в р53 усиливает рост гепатоцитов и создает помехи контролю роста и апоптозу, связанному с диким типом р53. Потеря гетерозиготности tp53 в гепатоцеллюлярной карциноме связана с более злокачественными проявлениями рака. Хотя афлатоксин В1 способен самостоятельно вызывать гепатоцеллюлярную карциному, он также синергически действует с хроническими гепатитами В и С. Более сложная ситуация происходит при воздействии многокомпонентных смесей химических веществ, например, в сигаретном дыме обнаружено множество известных или подозрительных канцерогенов и мутагенов. Эпидемиологические исследования подтверждают, что табачный дым увеличивает риск рака легких и горла, а также других видов рака. Сигаретный дым содержит полициклические углеводороды, преобразующиеся в очень **реактивные эпоксиды**, вызывающие мутации, непосредственно повреждая ДНК. Относительное значение этих веществ и как они взаимодействуют в процессе канцерогенеза — все еще не выяснено. Случай сигаретного дыма также поднимает другую интересную проблему. Почему только некоторые курильщики получают рак легкого? Случай рака и сигаретного дыма предоставляет важный пример взаимодействия средовых и генетических факторов, которое повышает канцерогенные эффекты химических веществ или предохраняет от них. Фермент арилгидрокарбонгидроксилаза (АГГ) — субстрат-зависимый белок, участвующий в метаболизме полициклических углеводородов, в том числе обнаруживаемых в сигаретном дыме. АГГ преобразует углеводороды в эпоксидную форму, более легко выделяющуюся из организма, но иногда становящуюся канцерогенной. Активность АГГ кодируется генами CYP1, членами семейства цитохромов Р450. Один хорошо изученный генетический полиморфизм в гене CYP1A1 связан с восприимчивостью к раку легких. Ген CYP1A1 индуцируется сигаретным дымом, но эта индукция изменяется в популяции разными аллелями в локусе CYP1A1. Люди — носители «высокоиндуцибельного» аллеля, особенно курильщики, оказываются в группе повышенного риска рака легких. С другой стороны, у гомозигот по рецессивному «низкоин-дуцибельному» аллелю вероятность появления рака легкого оказывается ниже, возможно, вследствие того, что их АГГ менее эффективно преобразует углеводороды в активные канцерогены. Ген CYP1A2 также обладает популяционным полиморфизмом, приводящим к изменчивости в метаболизме углеводородов в нормальной популяции. Третий полиморфный ген цитохромов Р450, CYP2D6, также связан с повышенной восприимчивостью к раку легких. Небольшая часть людей имеет низкую активность CYP2D6 вследствие гомозиготности по аллелю сниженной активности в гене CYP2D6. Эти лица оказываются более устойчивыми к потенциальному канцерогенному действию сигаретного дыма или промышленных канцерогенов легких (например, асбесту или полициклическим ароматическим углеводородам). С другой стороны, люди с нормальным или ускоренным метаболизмом имеют 4-кратное увеличение риска развития рака легких по сравнению с людьми с замедленным метаболизмом. Этот риск возрастает до 18-кратного у лиц, систематически подвергающихся воздействию легочных канцерогенов. Аналогичная ассоциация обнаружена для рака мочевого пузыря. Хотя точная генетическая и биохимическая основа явных различий в восприимчивости к раку в нормальной популяции еще требует уточнения, эти ассоциации могут иметь значимые последствия для здравоохранения и, в конечном счете, указать путь определения генетически предрасположенных к развитию опухолей лиц.