

MARIA SĄSIADK<sup>1</sup>, JÓZEF JAGIELSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii  
Śniegockiego 33, 52–414 Wrocław

<sup>2</sup>Akademia Medyczna we Wrocławiu  
Marcinkowskiego 1, 50–368 Wrocław

## BIOLOGICZNE SKUTKI DZIAŁANIA CZYNNIKÓW MUTAGENNYCH

Postęp wiedzy, który zrewolucjonizował świat ma swoje pozytywne i negatywne strony. Wprowadzenie do codziennego życia niezliczonej wprost ilości związków chemicznych sprawiło, że znajdują się one obecnie w powietrzu, wodzie, żywności, kosmetykach i używkach. Wszyscy jesteśmy narażeni na ich szkodliwe działanie. Działanie, którego bardzo często dokładnie nie znamy, a którego nie można uniknąć. Wiemy jednak, że działanie tych związków może prowadzić do bardzo poważnych konsekwencji dla zdrowia i życia ludzi narażonych na ich działanie, takich jak: poronienia, urodzenie dziecka z wadami wrodzonymi lub też rozwój choroby nowotworowej.

Pierwotną zmianą, leżącą u podłoża tych nieprawidłowości może być uszkodzenie informacji genetycznej (CHUNG i współaut. 1987, SPITZ i współaut. 1993).

Wiele czynników, działając na organizmy żywe może spowodować zmiany informacji genetycznej — mutacje. Pod pojęciem mutacji rozumiemy zmianę powstającą nagle, wskutek zmiany genu (mutacja genowa albo punktowa), zmiany struktury chromosomu (mutacja chromosomowa strukturalna), czy też zmiany liczby chromosomów (mutacja liczby chromosomów). Mutacje mogą pojawiać się spontanicznie, przypadkowo, na przykład, w wyniku błędu zachodzącego podczas syntezy DNA, lub też być wywołane poprzez czynnik uszkadzający materiał genetyczny (którym jest kwas dezoksyrybonukleinowy — DNA). Mutagenami nazywamy czynniki indukujące powstawanie mutacji znacznie ponad poziom uszkodzeń spontanicznych. Istnieją mutageny, które zwiększają poziom mutacji ponad 1000-krotnie.

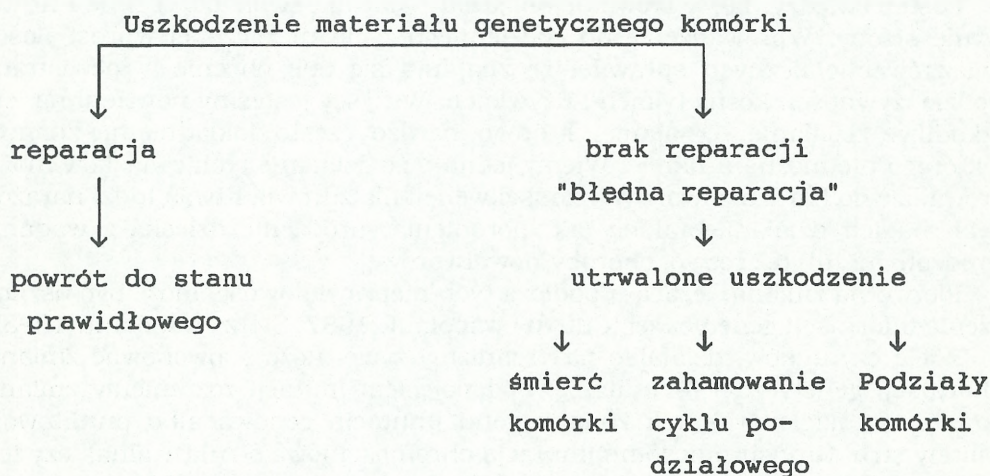
Wzrastające znaczenie badań nad wpływem czynników biologicznych (np. wirusy różyczki), chemicznych (np. iperyt) i fizycznych (np. promieniowanie X) na organizm człowieka jest związane z postępem wiedzy o skutkach ich działania (LASSOTA i współaut. 1989).

Większość mutacji zachodzących w organizmie zostaje usunięta za pomocą systemów reparacyjnych komórek. Jeśli mutacja nie ulegnie naprawie, lub podczas procesów reparacji uszkodzenie DNA nie zostanie usunięte, zmiana genetyczna może zostać utrwalona. W ten sposób może dojść do rozwoju linii

komórek wywodzących się z komórki pierwotnie uszkodzonej, co będzie prowadziło do ujawnienia biologicznych skutków zmiany informacji genetycznej.

Konsekwencje biologiczne mutacji możemy analizować w odniesieniu do pojedynczej komórki, lub w odniesieniu do całego organizmu.

Mutacja może doprowadzić do zaburzenia podstawowych funkcji życiowych komórki i być przyczyną jej śmierci. Jeśli mutacja nie doprowadzi do śmierci komórki, ale spowoduje tak poważne zaburzenia funkcji życiowych, że zahamuje jej podział, powstanie tak zwana „zmiana drzemiąca”, czy też „komórka drzemiąca”. Po zadziałaniu kolejnych czynników mutagennych, czyli promotorów pobudzających podziały komórkowe, może dojść do „obudzenia komórki”, która ponownie wejdzie w cykl podziałowy. Wskutek podziałów zmutowanej komórki dochodzi do utworzenia linii komórek potomnych, obarczonych tą samą zmianą genetyczną, co komórka macierzysta, o nieprawidłowych funkcjach biologicznych. Niekiedy mutacja będzie prowadziła bezpośrednio do niekontrolowanych podziałów komórki. Taka zmiana informacji genetycznej może stanowić ważne ogniwo w kaskadzie zmian genetycznych, odpowiedzialnych za proces transformacji nowotworowej komórki (ryc. 1) (SORSA i współaut. 1987).



Ryc. 1. Skutki działania czynników mutagennych na komórki organizmów żywych (SORSA 1985).  
Uszkodzenie materiału genetycznego komórki.

Jeśli skutki działania czynników mutagennych będziemy analizować w odniesieniu do całego organizmu, to pojawi się problem klinicznych konsekwencji mutacji.

Skutki kliniczne działania czynników mutagennych są zróżnicowane. Uszkodzeniu mogą ulec komórki rozrodcze lub też pozostałe komórki organizmu, czyli komórki somatyczne.

Gdy uszkodzeniu ulegną komórki rozrodcze, to skutek biologiczny może być dwojaki: uszkodzenie będzie tak znaczne, że obniży zdolności życiowe komórki — przy uszkodzeniu odpowiednio dużej liczby komórek rozrodczych może dojść do obniżenia płodności osoby narażonej na działanie czynnika mutagennego. Jeżeli natomiast uszkodzenie nie zmniejszy potencjału życiowego komórki —



może ona wziąć udział w procesie zapłodnienia. Może to prowadzić do poronienia lub też urodzenia dziecka z wadą genetyczną, występującą we wszystkich komórkach, w tym również w komórkach rozrodczych dziecka. W ten sposób nowa mutacja może stać się zmianą dziedziczną, przekazywaną z pokolenia na pokolenie.

Jeśli natomiast mutacji ulegnie komórka somatyczna to zmiana będzie powtarzała się jedynie w linii komórek wywodzących się z nieprawidłowej komórki i nie będzie zmianą dziedziczną.

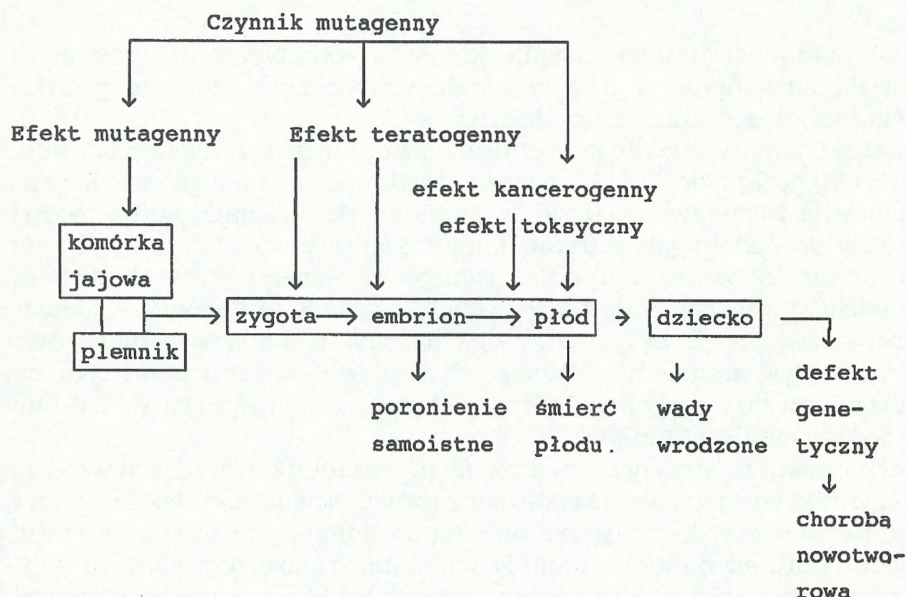
Komórki somatyczne mogą ulec uszkodzeniu w trakcie życia płodowego lub też w życiu pozapłodowym. Konsekwencje kliniczne takiego uszkodzenia są zróżnicowane. Różne związki uszkadzające komórki rozwijającego się płodu będą prowadziły do podobnych skutków klinicznych, jeśli zadziałają w tym samym czasie, natomiast ten sam czynnik, działając w różnych okresach życia płodowego będzie wywoływał różne konsekwencje. Czynniki mutagenne, działające na komórki rozwijającego się płodu, mogą uszkadzać materiał genetyczny, czyli wywierać wpływ mutageny. Mogą też mieć wpływ teratogeny, to znaczy uszkadzać inne struktury komórek rosnącego płodu, prowadząc do wystąpienia wad wrodzonych (BRENT 1986).

Pod pojęciem teratogenezy rozumiemy proces indukowania wad wrodzonych przez czynniki zewnętrzne, uszkadzające rozwijający się zarodek lub płód i tym samym prowadzące do urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi. Czynniki teratogenne nazywamy czynniki zewnętrzne, środowiskowe, które indukują wady wrodzone poprzez zaburzenie tworzenia się i rozwoju narządów u płodu. Do takich zmian prowadzą zaburzenia podziałów i funkcji komórek w trakcie życia płodowego, bądź też uszkodzenie (pierwotnie prawidłowo ukształtowanych) tkanek zarodka. To, czy czynniki środowiskowe, uszkadzając komórki rozwijającego się organizmu, wywołują efekt mutageny czy też teratogeny, będzie zależało od wieku ciążowego — czyli od stopnia rozwoju płodu (ryc. 2) (SORSKA i współaut. 1987). Jak to już zostało wspomniane powyżej, efekt kliniczny takiego uszkodzenia zależy od etapu rozwoju płodu, na jakim zadziała czynnik uszkadzający (DWORKIN 1993).

Pierwsze 10 do 14 dni po okresie zapłodnienia jest to tak zwany okres preimplantacyjny. W tym czasie zapłodniona komórka jajowa korzysta z własnych zapasów odżywczych i jest stosunkowo mało wrażliwa na działanie czynników zewnętrznych. Jeśli jednak ulegnie uszkodzeniu, dochodzi zwykle do jej obumarcia.

Mniej więcej od 14 do 56 dnia po zapłodnieniu trwa proces organogenezy. Po implantacji jaja płodowego poszczególne grupy komórek ulegają różnicowaniu. Tworzą się zawiązki narządów, a następnie dochodzi do ich rozwoju. W tym właśnie okresie rozwijający się płód jest najbardziej wrażliwy na działanie teratogenne. W zależności od momentu zadziałania czynnika uszkadzającego może dojść do uszkodzenia różnych narządów. Tak więc, ponieważ rozwój układu nerwowego zachodzi pomiędzy 15 a 28 dniem ciąży, każdy czynnik uszkadzający rozwijający się płód w tym czasie spowoduje przede wszystkim wady układu nerwowego. Dla układu krążenia natomiast, najbardziej krytyczny okres przypada na czas pomiędzy 20 a 40, dla oczu pomiędzy 24 a 40, dla kończyn pomiędzy 24 a 46 dniem życia płodowego.

Po ukończeniu 8 tygodnia ciąży rozpoczyna się okres płodowy. W tym czasie narządy rozwijającego się dziecka są już wykształcone i do ukończenia ciąży zachodzi dalszy ich rozwój.



Ryc. 2. Skutki działania związków mutagennych na komórki rozrodcze oraz na komórki somatyczne na poszczególnych etapach życia płodowego (SORSA 1985).

W zależności od fazy rozwojowej, w której nastąpiło uszkodzenie mówimy o:

- genopatii, jeśli czynnik mutagenny zadziałał przed zapłodnieniem na komórki rozrodcze prowadząc do powstania mutacji;
- blastopatii, jeśli doszło do uszkodzenia zapłodnionej komórki jajowej w okresie do 14 dnia po zapłodnieniu, co zwykle prowadzi do utraty ciąży;
- embriopatii — skutek wad wrodzonych, które powstały na skutek zadziałania czynnika uszkadzającego w okresie między 14 a 60 dniem od zapłodnienia;
- fetopatii — skutek zmian wywołanych zadziałaniem czynników uszkadzających po 60 dniu od zapłodnienia (TREJBALOVA i współaut. 1986).

Jak więc wynika z powyższych rozważań procesy teratogenezy i mutagenezy są indukowane przez te same czynniki, a efekt biologiczny (mutageny czy też teratogeny) zależy od momentu ich zadziałania na rozwijający się płód. Te dwa procesy wykazują szereg podobieństw i różnic (BRENT 1986). Najważniejsze z nich zostały przedstawione w tabeli 1.

Działanie związków mutagennych na komórki somatyczne w życiu płodowym po okresie organogenezy lub też w życiu pozapłodowym, może prowadzić do ich transformacji nowotworowej komórek (procesu kancerogenezy).

Proces karcynogenezy jest genetycznie uwarunkowanym, wieloczynnikowym i wielostopniowym procesem, w przebiegu którego wyróżniamy główne etapy:



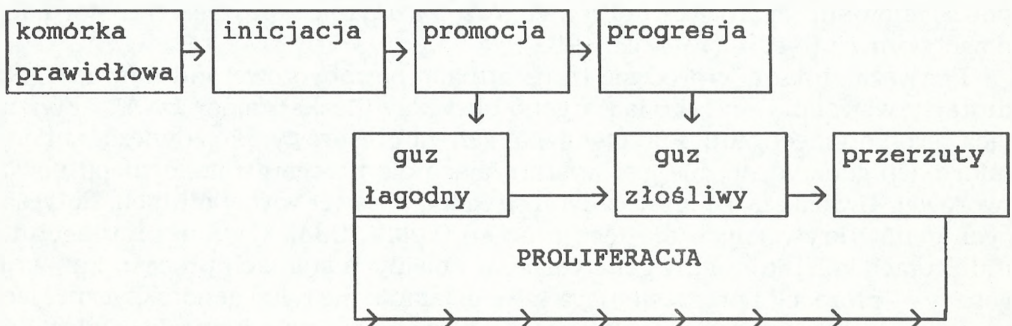
inicjacja (pierwsza zmiana, zwykle genetyczna, zapoczątkowująca proces transformacji nowotworowej), promocja (etap proliferacji pierwotnie uszkodzonej komórki) i progresja (nabycie przez linię komórek cech biologicznych charakterystycznych dla nowotworów) (HARRIS 1991, PATHAK 1989, PITOT 1993).

Tabela 1

Najważniejsze podobieństwa i różnice między procesami mutagenезy i teratogenezy (według BRENTA 1986)

|              |                                 |                                                   |                                                            |                                              |                                                                                                                            |
|--------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mutagenезa   | Uszkodzenie pojedynczej komórki | Uszkodzenie DNA                                   | Mutacja — choroba nowotworowa                              | Nie ma dawki bezpiecznej                     | Częstość występowania patologii wzrasta wraz ze wzrostem dawki, ale nie zmienia się przebieg kliniczny indukowanej choroby |
| Teratogeneza | Uszkodzenie wielokomórkowe      | Uszkodzenie DNA i innych makromolekuł w komórkach | Wady wrodzone, opóźnienie rozwoju psychofizycznego, śmierć | Poniżej wartości progowej — dawka bezpieczna | Wraz ze wzrostem dawki wzrasta częstość i ostrość przebiegu klinicznego                                                    |

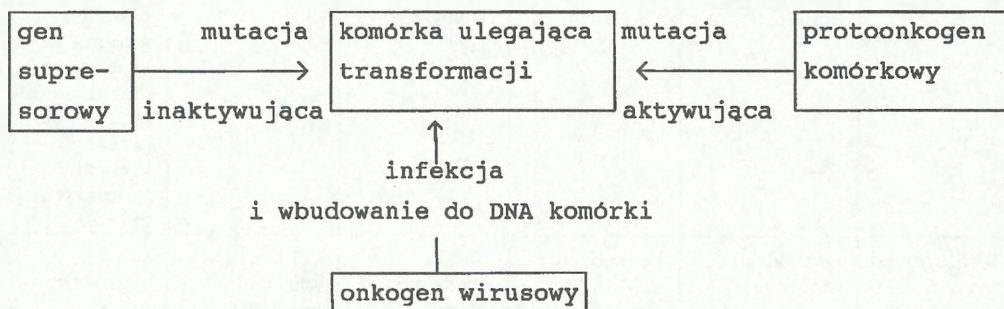
Niektórzy autorzy wyodrębniają proliferację komórek, jako oddzielne stadium. Wydaje się jednak, że proliferacja, która jest jedną z podstawowych cech biologicznych komórek nowotworowych i zachodzi na wszystkich etapach procesu transformacji, powinna być traktowana jako kluczowa cecha biologiczna, niezbędna dla zmiany ewolucji (ryc. 3).



Ryc. 3. Schemat wielostopniowego procesu transformacji nowotworowej.

W etiologii genetycznej nowotworów, jak się obecnie uważa, podstawową rolę odgrywają dwie grupy genów: onkogeny i geny supresorowe. Onkogeny, czyli tak zwane geny nowotworowe są obecne we wszystkich komórkach organizmu

w formie nieaktywnej, jako protoonkogeny. Są to bardzo interesujące sekwencje DNA, które nie ulegały zmianom ewolucyjnym. Takie same sekwencje znaleziono w wirusach, jak i w komórkach organizmów wyższych, w tym u człowieka. Geny te są aktywne u człowieka w okresie embriogenezy, a następnie ulegają inaktywacji. Do dzisiaj nie zostały poznane mechanizmy zapoczątkowujące inaktywację protoonkogenów po okresie embriogenezy, ani mechanizmy biologiczne tej inaktywacji. Jeśli dojdzie do mutacji, aktywującej protoonkogeny w komórkach po zakończeniu embriogenezy, to mutacja taka może być zmianą pierwotną lub jedną z wielu mutacji biorących udział w transformacji nowotworowej (ryc. 4).



Ryc. 4. Schemat zmiany aktywności protoonkogenów i genów supresorowych prowadzących do transformacji nowotworowej.

Geny supresorowe natomiast, zwane potocznie genami „anty-nowotworowymi” spełniają rolę „policjantów wewnątrzkomórkowych”, kontrolując cykl komórkowy. Dzięki działaniu tej grupy genów dochodzi do zwolnienia, lub nawet zahamowania cyklu podziałowego komórek obarczonych mutacją, co pozwala na usunięcie zmiany przez systemy naprawcze komórek. Jeśli uszkodzenie materiału genetycznego jest zbyt duże i nie może zostać usunięte — geny supresorowe odgrywają ważną rolę w apoptozie — kontrolowanej śmierci komórki, zwanej czasem samobójczą śmiercią komórki” (HORST 1993). Utrata aktywności genów supresorowych odgrywa bardzo ważną rolę w procesie transformacji nowotworowej (ryc. 4) (YARNOLD 1992).

Pierwszą zmianą w procesie transformacji nowotworowej indukowanej jest mutacja wywołana przez związek genotoksyczny (uszkadzający DNA), aktywująca protoonkogen lub inaktywująca gen supresorowy. Pojedyncza zmiana informacji genetycznej nie jest wystarczająca dla procesu transformacji nowotworowej. Uważa się, że koniecznymi są kilka, a nawet więcej mutacji, dotyczących genów krytycznych dla tego procesu (YUNIS 1993). Czynniki mutagenne, indukujące kolejne zmiany genetyczne, w kolejnych stadiach procesu nowotworowego — promocji i progresji mogą mieć działanie nie tylko genotoksyczne, lecz również epigenetyczne (zmieniają właściwości biologiczne komórki, wpływając na inne niż DNA makromolekuły komórek). Związki promotórowe prowadzą do proliferacji i tym samym do rozwoju linii komórek obarczonych mutacją — czyli do wzrostu guza, zwykle o charakterze łagodnym, który następnie, pod wpływem kolejnych czynników zmieniających informację genetyczną i właściwości biologiczne komórek, ulega progresji do zmiany o charakterze złośliwym. Na każdym etapie procesu transformacji nowotworowej odgrywają ponadto rolę związki



epigenetyczne, modyfikujące przebieg tego procesu — kokarcinogeny (czynniki wzmacniające działanie mutagenów) i czynniki antymutagenne / antykarcynogenne (zapobiegające wpływowi czynników mutagennych na DNA i inne makromolekuły komórkowe, stymulujące procesy naprawy mutacji, lub zmniejszające aktywność biologiczną mutagenów) (HARRIS 1991).

W świetle powyższych rozważań, szczególnego znaczenia nabiera problem dokładnego poznania właściwości mutagennych i karcynogennych związków chemicznych wprowadzanych do środowiska w związku z rozwojem przemysłu, a także wykrywania wczesnych efektów biologicznych działania tych związków na człowieka — monitorowanie biologiczne.

## BIOLOGICAL EFFECTS OF MUTAGENIC AGENTS

### Summary

There is an increasing body of evidence that mutagenic agents (biological, chemical and physical) play an important role in the etiology of human diseases. Mutations may occur in the germinal as well as in the somatic cells.

Mutations of the germ cells may result on infertility or fertilization of damaged cells, the later leading to abortion or birth of a malformed fetus.

Somatic-cells mutations may have various biological effects, depending on the period of the human life at which the mutation occurs. If it occurs during the prenatal life, a teratogenic or carcinogenic effect will be observed. If the somatic cell is damaged during the postnatal life, this will lead to neoplastic transformation.

Therefore it is extremely important to know the mutagenic, teratogenic and carcinogenic effects of various biological, chemical and physical agents in order to eliminate them from our environment.

### LITERATURA

- BRENT L. R., 1986. *Definition of a Teratogen and the Relations of Teratogenicity to Carcinogenicity*. Teratology 34, 359-360.
- CHUNG C. S., MYRIANTHOPOULOS N. C., 1987. *Congenital Anomalies: Mortality and Morbidity, Burden and Classification*. American Journal of Medical Genetics 27, 505-523.
- DWORKIN P. H., 1993. *Pediatrics*. Urban & Partner, Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 211-261.
- HARRIS C. C., 1991. *Chemical and Physical Carcinogenesis: Advances and Perspectives for the 1990s*. Cancer Res.(Suppl.) 51, 5023-5044.
- HORST A., 1993. *Działanie produktów genów przeciwnowotworowych w aspekcie cyklu komórkowego*. Postępy Biologii Komórki, 20, 311-329.
- LASSOTA Z., 1989. *Biologia Molekularna*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa, 463-486.
- PATHAK S., 1989/1990. *Cytogenetic abnormalities in cancer: with special emphasis on tumor heterogeneity*. Cancer and Metastasis Rev. 8, 299-318.
- PITOT H. C., 1993. *The Molecular Biology of Carcinogenesis*. Cancer, 72, 3, 962-970.
- SORSA M., YAGER J. W., 1987. *Cytogenetic Surveillance of Occupational Exposures*. Cytogenetics. Red. by G. OBE and A. BASLER, Springer Verlag, 345-360.
- SPITZ M. R., BONDY M. L., 1993. *Genetic Susceptibility to Cancer*. Cancer, 72, 3, 991-995.
- TREJBALOVA M., ZIDEK S., TREJBAL E., 1986. *Ryzyko farmakoterapii w ciąży*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 11-15.
- YARNOLD J. R., 1992. *What are Cancer Genes, and how do they Upset Cell Behaviour?* Eur. J. Cancer, 28, 1, 251-255.
- YUNIS J. J., TANZER J., 1993. *Molecular Mechanisms of Hematologic Malignancies*. Critic. Rev. in Oncogenesis, 4(2), 161-190.