

## آخرین یافته‌ها در زمینه سرطان‌زایی مواد شیمیایی

صاحبه قنبری<sup>۱</sup>، دکتر امیر جلالی<sup>۲</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد سم‌شناسی ۲. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی اهواز

### ■ مقدمه

مواد شیمیایی سرطان‌زا<sup>۱</sup> مواد یا مخلوطی از مواد هستند که توانایی ایجاد سرطان در انسان تحت شرایط معین و مواجهه طولانی را دارند. این مواد شامل مواد شیمیایی طبیعی، ترکیب‌های مصنوعی یا مخلوطی از هر دو هستند که برای مصارف صنعتی، کشاورزی یا تجاری، تولید و یا غیره استفاده می‌گردند. مواد سرطان‌زا از طریق تاثیر مستقیم بر DNA سلول یا از طریق مکانیسم‌های منجر به تولید گونه‌های شیمیایی مثل رادیکال‌های آزاد، گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و متابولیت‌های سرطان‌زا موجب سرطان می‌شوند. این مواد می‌توانند وارد هسته سلول گردیده موجب جهش DNA سلول شوند. به طور کلی، سرطان ناشی از

تماس با مواد شیمیایی، سال‌ها بعد از مواجهه با یک عامل سرطان‌زا، اتفاق می‌افتد. برای مثال می‌توان به دوره نهفتگی سی ساله میان مواجهه با فیبرهای آزیست و ایجاد سرطان ریه اشاره کرد.

### ■ سرطان و تعریف آن

سرطان‌زایی یک فرآیند چند مرحله‌ای است که از مراحل قابل تشخیص متعدد ناشی می‌شود. این مراحل شامل:

■ مرحله آغاز<sup>۲</sup>

■ مرحله تکثیر و برانگیزش<sup>۳</sup>

■ مرحله پیشرفت و توسعه<sup>۴</sup>

اولین مرحله سرطان‌زایی یا همان مرحله آغاز شامل مواجهه سلول‌های طبیعی با مواد سرطان‌زای

فیزیکی یا شیمیایی است. این مواد سرطان‌زا، باعث آسیب ژنتیکی DNA و دیگر ماکرومولکول‌های سلولی می‌شوند و سلول‌های آغازگر<sup>۵</sup> را تولید می‌کنند که دارای دو خصوصیت مهم هستند:

۱- واکنش‌پذیری تغییر یافته نسبت به محیط کوچک اطراف

۲- تکثیر سریع نسبت به سلول‌های طبیعی اطراف

تعریف دیگر این مرحله عبارت است از جهش<sup>۶</sup> برگشت‌ناپذیر در DNA یک سلول سوماتیک آغازکننده‌های شیمیایی معمولاً الکتروفیل یا متابولیت‌های فعال الکتروفیل هستند که به سایت‌های نوکلئوفیل DNA متصل شده و DNA اداکت را به وجود می‌آورند.

در مرحله دوم، پیشرفت تومور در اثر تکثیر سلول‌های آغازگر صورت می‌گیرد و احتمال آسیب ژنتیکی از جمله جهش‌های داخلی افزایش می‌یابد. در مرحله سوم نیز توالی وقایع، منجر به توسعه تومورهای بدخیم می‌گردد.

گذر این مراحل از طریق عوامل محیطی و داخل متفاوت صورت می‌گیرد و مکانیسم‌ها و عناصر ژنتیکی مختلفی درگیر می‌شوند.

مواد شیمیایی سرطان‌زای خارجی، از عوامل عمده ایجادکننده سرطان انسانی هستند. به نظر می‌رسد که مواد شیمیایی مختلف ناشی از آلودگی هوا، اهمیت خاصی در ایجاد سرطان‌هایی مثل سرطان‌های شغلی داشته باشند. در سال‌های اخیر، اپیدمیولوژیست‌ها و متخصصین سرطان اتفاق نظر دارند که عوامل محیطی نقش مهمی

در ایجاد سرطان دارند. علاوه بر این نقش سایر عوامل مانند شیوه زندگی، استعمال دخانیات، نوع رژیم غذایی، مصرف الکل، چاقی، عدم تحرک و ... نیز در ایجاد سرطان انکارناپذیر است.

معلوم شده که سرطان‌های شغلی عالم حدود ۴-۵ درصد سرطان‌های انسانی هستند. تصویب قوانین جدید ایمنی و بهداشت محیط کار در سال‌های اخیر و جایگزینی یا محدود کردن مصرف بسیاری از مواد شیمیایی سرطان‌زای شناخته شده ریسک مواجهه کارگران را بسیار کاهش داده است. استفاده از مواد شیمیایی در سال‌های اخیر پیشرفت قابل ملاحظه‌ای نموده است. بسیاری از این مواد، ترکیبات جدید و یا مخلوط‌هایی هستند که خصوصیات سم‌شناسی آن‌ها قبلاً مطالعه نشده و ممکن است برای انسان خطرناک باشند. در پنجاه سال اخیر، مواد شیمیایی بسیاری وجود داشته‌اند که اخیراً به عنوان مواد سرطان‌زا معرفی شده‌اند (مثل آزبست). بر همین اساس سازمان‌های معتبر نظارت و ارزیابی اثرات سمی مواد شیمیایی، در جهان تاسیس شده‌اند که وظیفه اصلی آن‌ها شناخت، ارزیابی و کنترل مواد زیان‌بار شیمیایی می‌باشد. یکی از برجسته‌ترین این سازمان‌ها «آژانس بین‌المللی تحقیقات در زمینه سرطان»<sup>۷</sup> است که یک سازمان بین‌المللی معتبر در بهداشت جهانی می‌باشد. این سازمان در سال ۱۹۶۵ با هدف تدوین ضوابط و معیارهایی برای طبقه‌بندی عوامل سرطان‌زا و ارزیابی خطر آن‌ها در انسان تاسیس گردید. این آژانس دارای گروه‌های تخصصی بین‌المللی از سم‌شناسان، بیولوژیست‌ها

اپیدمیولوژیست‌های سرطان و متخصصان دیگر می‌باشد و تاکنون ۱۰۰ تک‌نگاشت در رابطه با ارزیابی خطر مواد سرطان‌زای انسانی منتشر نموده است. این تک‌نگاشت‌ها نشان‌دهنده اولین گام در ارزیابی خطر مواد سرطان‌زا از طریق شواهد مستدل و علمی است.

### ■ طبقه‌بندی انواع عوامل سرطان‌زا

IARC عوامل سرطان‌زا را به صورت زیر طبقه‌بندی می‌نماید:

**گروه 1:** موادی هستند که برای انسان سرطان‌زا می‌باشند (شواهد کافی سرطان‌زایی آن‌ها برای انسان موجود می‌باشد؛ شواهد اپیدمیولوژیک مواجهه‌های شغلی، مطالعه‌های حیوانی و شواهد قوی در رابطه با اثبات مکانیسم‌های سرطان‌زایی آن‌ها در انسان وجود دارد). تاکنون ۱۰۸ عامل سرطان‌زا در این گروه شناخته شده است.

**گروه 2A:** موادی هستند که دارای اثرات احتمالی سرطان‌زایی برای انسان می‌باشند (شواهد محدود سرطان‌زایی آن‌ها برای انسان و شواهد کافی سرطان‌زایی آن‌ها در حیوان‌های آزمایشگاهی، و همچنین شواهد لازم برای اثبات مکانیسم‌های سرطان‌زایی آن‌ها در انسان وجود دارد). تاکنون ۶۶ عامل سرطان‌زا در این گروه شناخته شده است.

**گروه 2B:** موادی هستند که ممکن است برای انسان سرطان‌زا باشند (شواهد محدود برای سرطان‌زایی آن‌ها در انسان و حیوان‌های آزمایشگاهی وجود دارد). تاکنون ۲۴۸ عامل

سرطان‌زا در این گروه شناخته شده است.  
**گروه 3:** موادی هستند که به عنوان سرطان‌زای انسان طبقه‌بندی نمی‌شوند (شواهد کافی برای سرطان‌زایی آن‌ها در انسان و حیوان‌های آزمایشگاهی، و همچنین شواهد لازم برای اثبات مکانیسم‌های سرطان‌زایی آن‌ها در انسان وجود ندارد). تاکنون ۵۱۵ عامل سرطان‌زا در این گروه شناخته شده است.

**گروه 4:** موادی هستند که احتمالاً برای انسان سرطان‌زا نمی‌باشند (هیچ‌گونه شواهد نشان‌دهنده اثرات سرطان‌زایی آن وجود ندارد). در این گروه تنها یک ماده به نام کاپرولاکتام<sup>۱</sup> وجود دارد.

### ■ سرطان ریه

سرطان ریه مهم‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان، در سراسر جهان می‌باشد. میزان کشندگی این نوع سرطان بالا است و غربالگری موثری هم برای آن موجود نیست. در حال حاضر، سرطان ریه نزدیک به ۳۰ درصد مرگ‌های ناشی از سرطان را شامل می‌گردد. ۱۰-۵ درصد سرطان‌های ریه کشورهای صنعتی، ناشی از عوامل شغلی است. در جدول (۱) عوامل شناخته شده قطعی و احتمالی سرطان ریه براساس طبقه‌بندی IARC آورده شده است.

#### □ ترکیبات کروم شش ظرفیتی

طیف وسیعی از ترکیبات کروم شش ظرفیتی مثل کرومات آمونیوم، کرومات باریوم، کلرید کروم، کرومات سدیم، کرومات پتاسیم و ... در دسترس می‌باشد.

جدول ۱ - عوامل قطعی و احتمالی سرطان ریه براساس طبقه‌بندی IARC

عوامل با شواهد محدود در انسان	عوامل سرطان‌زا با شواهد کافی
میست‌های اسیدهای معدنی قوی	صنایع آلومینیوم‌سازی
صنعت شیشه‌گری	آرسنیک و ترکیبات معدنی آن
سوخت با منشا آلی (بیشتر چوب)	آزبست (تمام اشکال)
اختراق ناقص در خانه	بریلیم و ترکیبات آن
قیر، مواجهه شغلی با قیرهای اکسیده شده در حین	بیس (کلرو متیل) اتر؛ کلرو متیل متیل اتر
قیرگونی کردن بام‌ها	کادمیم و ترکیبات آن
قیر، مواجهه شغلی با قیرهای سفت و انتشار آن‌ها در حین	ترکیبات کروم شش ظرفیتی
آسفالت‌کاری	اختراق ناقص سوخت‌های فسیلی
ساخت الکتروود کربن	قطران زغال سنگ
تولوفن‌های $\alpha$ - کلرینه و بنزویل کلراید (مواجهه‌های مختلط)	تولید زغال کک
فلز کبالت همراه با کربید تنگستن	دود خارج شده از اگزوز موتور، دیزل
کرئوزوت‌ها (روغن‌های قطران)	معدن کاری سنگ آهن (زیرزمینی)
سوزاندن با درجه حرارت بالا	ریخته‌گری آهن و فولاد
حشره‌کش‌های فاقد آرسنیک (مواجهه‌های شغلی در حین اسپری)	MOPP (مخلوط Vincristine - پردنیزون - نیتروژن - موستارد - پروکاربازین)
صنعت چاپ	ترکیبات نیکل
۸،۷،۳،۲ - تترا کلرو دی بنزو پارا دی اکسین	پلوتونیوم
فیوم‌های جوشکاری	رادون - ۲۲۲ و محصولات حاصل از واپاشی
	تولید لاستیک
	گرد و غبار سیلیس، کریستالین
	دوده
	گاز خردل سولفور
	دود سیگار در محیط اطراف
	مصرف سیگار
	اشعه X، اشعه گاما

در نساجی، رنگ‌سازی، تهیه مرکب و جوهر پلاستیک‌سازی، تولید ترکیبات ضدزنگ، تولید مواد نگهدارنده چوب، آبکاری فلزات و دباغی چرم اشاره کرد. این ترکیبات می‌توانند در طول عملیات

بیشتر ترکیبات کروم شش ظرفیتی در طبیعت وجود ندارند و محصول صنایع تولیدی هستند که به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، می‌توان به کاربرد این ترکیبات

صورت خارج سلولی اتفاق بیافتد به عنوان سم‌زایی در نظر گرفته می‌شود. زیرا غشا سلول تقریباً یک مانع نفوذناپذیر برای کروم سه ظرفیتی است اما اگر این فرآیند در داخل سلول انجام شود، در حین احیا  $Cr^{+6}$  به  $Cr^{+3}$ ، واسطه‌های فعال و نیز DNA و پروتئین اداکت ایجاد می‌شود. در خون  $Cr^{+6}$  به داخل سلول‌های قرمز خون رفته، احیا و سپس به پروتئین‌ها باند می‌شود.

پس از مواجهه به صورت استنشاقی، دفع عمدتاً از طریق ادرار است.

چندین مکانیسم برای ایجاد سرطان ناشی از  $Cr^{+6}$  وجود دارد که شامل القا آسیب DNA، ایجاد استرس اکسیداتیو و ترانسفورماسیون ناشی از آنیوپلوئیدی می‌باشد.

تعداد زیادی مطالعه Cohort وجود دارد که نشان‌دهنده افزایش خطر سرطان ریه در میان کارگران مواجه با کروم شش ظرفیتی مخصوصاً کارگران صنایع تولید کرومات، تولید رنگدانه کرومات و آبکاری کروم است. برخی از گزارش‌های موردی، Cohort و شاهد - موردی نیز وجود دارد که نشان‌دهنده امکان ایجاد سرطان حفره بینی و سینوس‌ها در میان این کارگران است. به همین دلیل، این ترکیبات به عنوان سرطان‌زای قطعی ریه و سرطان‌زای احتمالی بینی و سینوس در نظر

ریخته‌گیری، جوشکاری و برش (به عنوان مثال فولاد ضدزنگ) نیز ایجاد شوند.

دود توتون و تنباکو نیز حاوی کروم شش ظرفیتی است. هوای حاوی دود سیگار در یک ساختمان می‌تواند حاوی متادیر زیادی کروم شش ظرفیتی در مقایسه با هوای خارج از ساختمان باشد. استنشاق گرد و غبار، میست یا فیوم، و تماس پوستی با محصولات حاوی کروم، مسیرهای اصلی مواجهه شغلی هستند.

در انسان جذب، ذخیره و حذف ترکیبات کروم پس از مواجهه استنشاقی، به حلالیت و اندازه ذره‌ای ترکیب استنشاق شده بستگی دارد و ممکن است چند ساعت تا چند هفته به طول بیانجامد. کروم شش ظرفیتی استنشاق شده به سرعت از مجاری تنفسی جذب می‌شود. میزان جذب به خصوصیات فیزیکی و شیمیایی ذرات (اندازه و حلالیت) و میزان احیای فرم شش ظرفیتی به کروم سه ظرفیتی بستگی دارد. کروم شش ظرفیتی قادر است به مقدار اندک از طریق تماس پوستی نیز جذب شود. پس از جذب نیز تقریباً در همه بافت‌ها توزیع و بالاترین غلظت آن در کلیه، کبد و استخوان یافت می‌شود.

در داخل بدن، کروم شش ظرفیتی به شکل پایدار کروم سه ظرفیتی احیا می‌گردد. اگر این فرآیند به

جدول ۲ - عوامل قطعی و احتمالی مزوتلیوما (سرطان پلور و صفاق) براساس طبقه‌بندی IARC

عوامل سرطان‌زا با شواهد کافی	عوامل با شواهد محدود در انسان
آزبست (تمام اشکال) Erionite	-

گرفته می‌شوند. البته، شواهد کمی هم وجود دارد که مواجهه با  $Cr^{+6}$  موجب سرطان معده یا برخی دیگر از انواع سرطان می‌شود.

#### □ مزوتلیوما

مزوتلیومای بدخیم نوعی تومور است که از سلول‌های مزوتلیال پوشاننده حفرات بلور (جنب) منشا می‌گیرد. این تومور نادر و پیشرفت بالینی آن در اغلب موارد کشنده است. این سرطان با درد شدید قفسه سینه همراه است که ممکن است به شانه و بازوی سمت مبتلا انتشار یابد. تنگی نفس فعالیتی، سرفه خشک و کاهش وزن از علائم شایع هستند. در جدول (۲) عوامل شناخته شده قطعی و احتمالی مزوتلیوما (سرطان پلور و صفاق) براساس طبقه‌بندی IARC آورده شده است.

#### □ آزیست

آزیست نام ژنریک گروهی از الیاف سیلیکات معدنی از سری سرپنتین و آمفیبول است که به طور طبیعی وجود دارند. سیلیکات معدنی ممکن است به شکل فیبری یا غیر فیبری باشد اما اصطلاح آزیست تنها اشاره به آن دسته از سیلیکات‌های معدنی دارد که فیبرهای با قطر نسبتاً کوچک و طول زیاد و بسیار انعطاف‌پذیر دارند. آزیست دارای خواص فیزیکی و شیمیایی متعددی است که از آن جمله می‌توان به استحکام کششی بالا، انعطاف‌پذیری، مقاومت در برابر حرارت (عایق حرارتی)، مقاومت در برابر مواد شیمیایی خورنده و تخریب بیولوژیکی و ... اشاره نمود. بر همین اساس از آزیست برای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های صنعتی استفاده می‌گردد که می‌توان

به عایق حرارتی و الکتریکی، لنت ترمز، منسوجات کفپوش، لوله‌ها و ورق‌های سیمانی و ... اشاره کرد. استنشاق و بلع، راه‌های اولیه مواجهه با آزیست است. مواجهه پوستی راه اصلی مواجهه نیست ولیکن ممکن است منجر به مواجهه ثانویه از طریق بلع یا استنشاق مجدد بشود. درجه نفوذ الیاف در ریه، از طریق قطر آئرودینامیک آن‌ها تعیین می‌شود که تابعی از شکل هندسی، نسبت ابعاد و دانسیته است. هر قدر الیاف نازک‌تر باشند، پتانسیل رسوب آن‌ها در عمق ریه افزایش می‌یابد.

الیاف با قطر کمتر معمولاً در آئوتول‌ها رسوب می‌کنند و توسط ماکروفاژهای آئوتولی فاگوسیته می‌شوند. طول فیبر یک عامل محدودکننده در کلیرانس توسط ماکروفاژ می‌باشد. فیبرهای کوتاه کاملاً بلعیده و حذف می‌شوند اما الیاف بلندتر از قطر ماکروفاژهای آئوتولی انسانی (حدود  $25-14 \mu m$ )، با احتمال کمتر پاکسازی می‌شوند چون به طور کامل بلعیده نمی‌شوند. در ضمن الیاف ممکن است با سلول‌های اپی‌تلیال ریه واکنش داده، به بافت بینابینی نفوذ و به جنب و صفاق یا محل‌های دوردست‌تر مثل تخمدان رفته و در آن‌جا تجمع پیدا کنند.

از عوامل عمده سمیت آزیست، شکل و اندازه الیاف، خصوصیات سطحی و مقاومت زیستی آن است. پتانسیل بیماری‌زایی آزیست به نسبت ابعاد و اندازه فیبر بستگی دارد. به نظر می‌رسد نقش نسبت ابعاد و اندازه، برای سه بیماری عمده مربوط به آزیست (یعنی آزیستوزیس، مزوتلیوما و سرطان ریه) متفاوت باشد. به طوری که سازمان NIOSH

هیدروژن در مولکول‌های زیستی  
آزبستوزیس (فیبروز ریوی حاد) ممکن است به  
واسطه آغاز ناگهانی توالی‌ای از رخدادهای التهابی  
و یا به واسطه ایجاد تغییراتی که نهایتاً منجر به  
آغاز یا تکثیر و برانگیزش فرآیندهای کارسینوژنیک  
می‌شوند، ایجاد گردد.

در سال ۲۰۰۹ سازمان NIOSH اعلام کرد که  
هیچ جهشی در اونکوژن‌ها<sup>۱</sup> یا تومور ساپرسور  
ژن‌ها<sup>۲</sup> به‌طور مستقیم به مواجهه با فیبرهای  
آزبست مرتبط نمی‌شود.

مدارک کافی از سرطان‌زایی تمام اشکال آزبست  
در انسان وجود دارد. آزبست موجب مزوتلیوما  
سرطان ریه، حنجره و تخمدان می‌شود. در ضمن  
ارتباطات مثبتی میان مواجهه با تمام اشکال آزبست  
و سرطان حلق، معده و کولورکتوم مشاهده شده  
است. به همین دلیل استفاده از محصولات آزبست  
در اول ثانویه سال ۲۰۰۵ در تمامی کشورهای عضو  
اتحادیه اروپا ممنوع شد.

در سال ۲۰۰۹ اعلام کرد:

۱- آزبستوزیس، بیشترین ارتباط را با مساحت  
سطح الیاف ذخیره شده، دارد؛ اگرچه فیبروزیس  
نیز با الیاف به طول بیش از  $2\ \mu\text{m}$  مرتبط است.

۲- مزوتلیوما بیشتر به تعداد الیاف طویل‌تر از  
 $5\ \mu\text{m}$  و نازک‌تر از  $0.1\ \mu\text{m}$  مرتبط است.

۳- سرطان ریه نیز با الیاف طویل‌تر از  $10\ \mu\text{m}$   
و ضخیم‌تر از  $0.15\ \mu\text{m}$  مرتبط است.

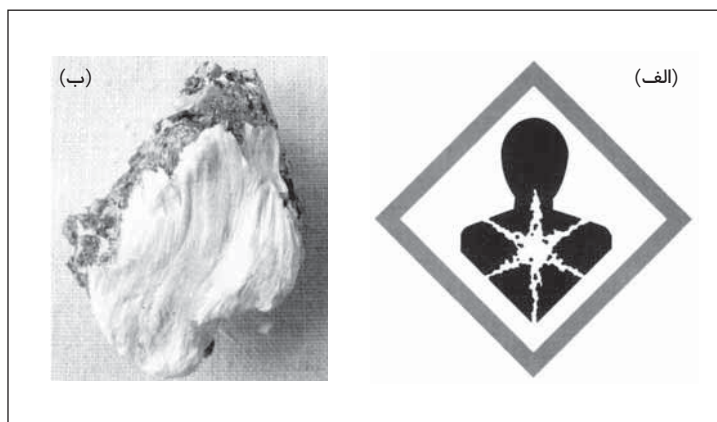
علاوه بر شکل و اندازه الیاف، واکنش‌پذیری  
سطحی نیز نقش مهمی در بیماری‌زایی انواع  
مختلف آزبست دارد. از این میان، آزادسازی  
رادیکال‌های آزاد، عامل تعیین‌کننده در نظر گرفته  
شده است.

سه مکانیسم مختلف تولید رادیکال‌های آزاد  
ممکن است در سطح الیاف آزبست رخ بدهد:

۱- واکنش فنتون

۲- چرخه هابر - وایس

۳- تخریب همولیتیک یک پیوند کربن -



شکل ۱- الف) نماد مواد شیمیایی کارسینوژن (ب) الیاف پنبه کوهی (آزبست)

## ■ سرطان خون

سرطان خون یا لوسمی، بیماری پیشرونده و بدخیم اعضای خون ساز بدن است. این بیماری در اثر تکثیر و تکامل ناقص گلبول های سفید خون و پیش سازهای آن در خون و مغز استخوان ایجاد می شود. لوسمی براساس نوع گلبول سفید خون که دچار ترانس ژن و سرطان می شود به دو دسته تقسیم می گردد:

۱ - **لنفوییدی:** این نوع لوسمی، سلول های لنفاوی یا لنفوسیت های سازنده بافت های لنفاوی را تحت تاثیر قرار می دهد.

۲ - **میلویدی:** این نوع لوسمی، سلول های مغز استخوانی را تحت تاثیر قرار می دهد.

همچنین هر دو دسته لوسمی، به دو نوع حاد و مزمن تقسیم می شوند.

دو شکل اصلی لوسمی مرتبط با مشاغل عبارتند از: لوسمی غیرلنفوسیتیک حاد<sup>۱۱</sup> (ANLL) و لوسمی میلوژنوس مزمن<sup>۱۲</sup> (CML). در جدول (۳) عوامل قطعی و احتمالی سرطان خون بر اساس طبقه بندی IARC آورده شده است.

### □ بنزن

بنزن یک مایع قابل اشتعال، شفاف و فرار است که به مقدار کمی در آب حل می شود. از زمان های گذشته، بنزن به عنوان جزیی از جوهر در صنعت چاپ، حلال مواد آلی، ماده اولیه و واسطه صنایع شیمیایی و دارویی (ساخت لاستیک، روان کننده ها رنگ ها، دترژنت ها، آفت کش ها و ...) و به عنوان یک افزودنی به بنزین بدون سرب استفاده می شده است.

امروزه بیشترین استفاده بنزن در ساخت مواد شیمیایی آلی مثل استایرن، فنل، آنیلین و ... است. بنزن به طور طبیعی در فرآورده های نفتی ایجاد و همچنین به خاطر خصوصیات افزایش دهنده اکتان و ضدضربه آن، به بنزین بدون سرب اضافه می شود. مواجهه شغلی بنزن از طریق استنشاق یا جذب پوستی حلال های موجود در صنایع لاستیک سازی رنگ، تولید قطعات و همچنین در طول تصفیه نفت خام و ساخت مواد شیمیایی رخ می دهد.

کارگران پمپ بنزین، رفتگران، رانندگان تاکسی و تمام کسانی که در محل های کاری خود با دود آگروز وسایل نقلیه موتوری مواجهه دارند، نیز در معرض بنزن می باشند.

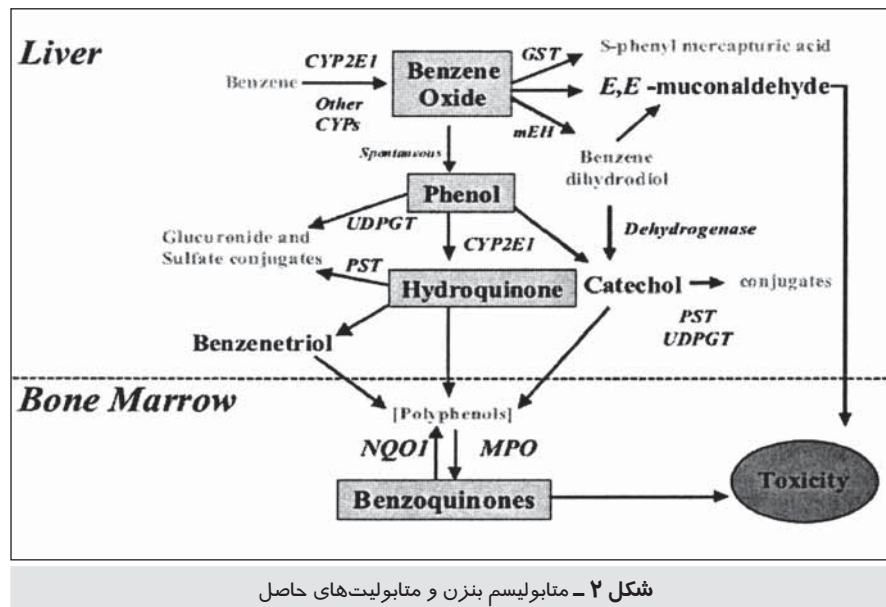
شواهد کافی از سرطان زایی بنزن در انسان وجود دارد. بنزن به طور قطع، موجب لوسمی غیرلنفوسیتی حاد می شود. همچنین ارتباط مثبتی بین مواجهه با بنزن و لوسمی لنفوسیتی حاد لوسمی لنفوسیتی مزمن، مالتیپل میلوما و لنفوما غیر هوچکین مشاهده شده است.

□ **متابولیسم بنزن و وابستگی آن به سرطان زایی**  
بنزن باید متابولیزه شود تا سرطان زا گردد. متابولیسم آن در شکل (۲) به صورت خلاصه آورده شده است.

مرحله متابولیک اولیه شامل سیتوکروم P450 وابسته به اکسیداسیون، و تولید اکسید بنزن است که در یک تعادلی با توتومر Oxepin خودش وجود دارد. عمده اکسید بنزن به طور خودبه خود، به فنل تبدیل می شود که یا دفع یا به هیدروکینون و ۱ و ۴ - بنزوکینون متابولیزه می گردد. اکسید بنزن



جدول ۳ - عوامل قطعی و احتمالی سرطان خون براساس طبقه‌بندی IARC	
عوامل سرطان‌زا با شواهد کافی	عوامل با شواهد محدود در انسان
<p>آزاتیوپرین (Azathioprine)</p> <p>بنزن</p> <p>بوسولفان (Busulfan)</p> <p>۱ و ۳ - بوتادی آن</p> <p>کلرامبوسیل (Chlorambucil)</p> <p>سیکلوفسامید</p> <p>سیکلوسپورین</p> <p>ویروس Epstein-Barr</p> <p>Etoposide همراه با سیس پلاتین و بلئومایسین</p> <p>(Bleomycin)</p> <p>محصولات شکافت هسته‌ای، شامل استرانتیوم - ۹۰ فرمالدئید</p> <p>هلیکوباکتر پیلوری</p> <p>ویروس هپاتیت C</p> <p>HIV نوع ۱</p> <p>ویروس Human T-cell lymphotropic نوع ۱</p> <p>ویروس Kaposi sarcoma herpes</p> <p>Melphalan</p> <p>MOPP (مخلوط Vincristine - پردنیزون - نیتروژن - موستارد - پروکاربازین)</p> <p>فسفر - ۳۲</p> <p>صنعت تولید لاستیک</p> <p>Semustine (متیل - CCNU)</p> <p>Thiotepa</p> <p>توریم - ۲۳۲ و محصولات حاصل از واپاشی</p> <p>مصرف سیگار</p> <p>Treosulfan</p> <p>اشعه X، اشعه گاما</p>	<p>بیس کلرو اتیل نیتروز اوره (BCNU)</p> <p>کلرامفیکل</p> <p>اتیلن اکساید</p> <p>Etoposide</p> <p>ویروس هپاتیت B</p> <p>میدان‌های مغناطیسی، فرکانس خیلی پایین (لوسمی طفولیت)</p> <p>میتوزانترون (Mitoxantrone)</p> <p>نیتروژن موستارد</p> <p>پالایش نفت (مواجهه‌های شغلی)</p> <p>پلی کلروفنل‌ها یا نمک‌های سدیم آن‌ها (مواجهات مختلط)</p> <p>Radioiodine ها، شامل ید - ۱۳۱</p> <p>رادون - ۲۲۲ و محصولات حاصل از واپاشی</p> <p>استایرن</p> <p>Teniposide</p> <p>تری کلرو اتیلن</p> <p>۸،۷،۳،۲ - تترا کلرو دی بنزو پارا دی اکسین</p> <p>مصرف سیگار (لوسمی طفولیت در کودکان سیگاری)</p> <p>مالاریا (به علت عفونی شدن با پلاسمودیوم فالسیپاروم)</p>



اما تشکیل بنزو کینون از هیدرو کینون از طریق میلوپراکسیدازهای مغز استخوان، به عنوان یک گام کلیدی پیشنهاد شده است. به تازگی نشان داده شده که به احتمال زیاد بنزن در ابتدا از طریق دو مسیر آنزیمی سیتوکروم به فنل و ترانس ترانس موکونیک اسید متابولیز می‌شود. CYP 2A13 و CYP 2F1 آنزیم‌هایی هستند که در سطوح محیطی مواجهه کمتر از 1ppm فعال هستند. این CYPs به مقدار زیادی در ریه انسان بیان می‌شود و CYP 2E1 آنزیم مسؤوَل متابولیسم بنزن پستانداران، در سطوح بالاتر مواجهه است. اخیراً یک نقش هم برای گیرنده آریل - هیدروکربن (Ahr)، در سمیت خونی بنزن مشخص شده است. این گیرنده عمدتاً به عنوان یک میانجی برای سیمت زنبیوتیک‌های خاص

باقیمانده نیز یا هیدرولیز می‌شود که در این صورت تولید بنزن ۱ و ۲ - دی هیدرو دیول (کاتکول) می‌کند که آن هم بیشتر به ۱ و ۲ - بنزو کینون اکسیده شده، یا این که با گلو تاتیون واکنش داده و تولید S - فنیل مرکاپتوریک اسید می‌کند. متابولیسم Oxepin نیز از طریق باز کردن حلقه آروماتیک است که محصول آن موکونالدییدهای فعال و E,E - موکونیک اسید می‌باشد. اکسید بنزن، بنزو کینون‌ها، موکونالدییدها و بنزن دی هیدرو دیول اپوکسیدها، الکتروفیل‌هایی هستند که به سهولت با پپتیدها، پروتئین‌ها و DNA واکنش می‌دهند و در نتیجه، می‌توانند در عملکرد سلولی تداخل ایجاد کنند. هنوز معلوم نیست که این متابولیت‌های مختلف چه نقشی در سرطان‌زایی بنزن ایفا می‌کنند

شواهد قوی وجود دارد که متابولیت‌های بنزن، به تنهایی یا به صورت سینرژیک منجر به تغییرات کروموزومی ایجادکننده سرطان خون می‌شوند. مطالعات مختلف انجام شده در محیط‌های کاری جوامع مختلف نشان‌دهنده انواع تغییرات ژنوتوکسیک، از جمله ناهنجاری‌های کروموزومی در لنفوسیت‌های کارگران در معرض بنزن، می‌باشد.

شناخته می‌شود. با این حال، این فاکتور رونویسی عملکردهای بیولوژیکی بسیار مهمی دارد و مدارک موجود نشان می‌دهد که این گیرنده نقش قابل توجهی در تنظیم سلول‌های خون‌ساز بدن بر عهده دارد. فقدان AhR، سلول‌های بنیادی خون‌ساز را از حالت خاموش و سکون، خارج و آن‌ها را مستعد پذیرش آسیب DNA ناشی از مواجهه بنزن و به دنبال آن مرگ سلولی از طریق آپوپتوز می‌کند.

#### زیرنویس‌ها

1. Chemical carcinogen (IARC)
2. Initiation
3. Promotion
4. Progression
5. Initiator cells
6. Mutation
7. International Agency for Research on Cancer
8. Caprolactam
9. Oncogene
10. Tumor Suppressor Gene (TSGs)
11. Acute nonlymphocyticleukaemia
12. Chronic myelogenousleukaemia

#### منابع

1. Valavanidis A. Vlachogianni T. Carcinogenic Chemicals: Classification and Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans by International Organizations and the European Union. Science Adv Environ Toxicol Ecotoxicol 2010; 1:12
2. Paula A. Oliveir A. Aura Cola CO. Chemical carcinogenesis. Ann Brazil Acad Sci 2007; 79(4): 593-616.
3. IARC. Preamble to the IARC Monographs and Related Publications (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currenta1background0706.php>)
4. Lawrence A. Loe B. Curtis C. Harri S. Advances in Chemical Carcinogenesis: A Historical Review and Prospective. Cancer Res 2008; 68(17): 6863-6872.
5. Samuel M. Cohen L. Chemical Carcinogenesis. Toxicological Sci 2011; 120(S1), S76-S92.
6. Gerald N. Woga N. Environmental and Chemil carcinogenesis. Seminars in Cancer Biology 14: 473-486
7. Cutris D, Klaassen. Casarett and doull's toxicology: the basic science of poisons. sixth edition, McGraw-Hill; 2001.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vols 1-100F (until 2013). IARC publications, Lyon, France (<http://monographs.iarc.fr>).
9. Williams PH. James R. Roberts S. Principles of toxicolog environmental and Industrial Applications, Second edition, John wiley & sons; 2000.