

AROMATICKÉ NITROSLOUČENINY: KONTAMINANTY ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ A POTENCIÁLNÍ KARCINOGENY PRO ČLOVĚKA

MARIE STIBOROVÁ

Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 40 Praha 2
e-mail: stiborov@natur. cuni. cz

Došlo dne 14.III.2002

Klíčová slova: aromatické nitroslooučeniny, polutanty, mechanismus působení, karcinogenese, aktivace a detoxikace karcinogenů

Obsah

1. Úvod
2. Nitroaromáty a lidské zdraví
 - 2.1. Molekulární mechanismus karcinogenese
 - 2.2. Metabolická aktivace karcinogenních nitroaromátů
 - 2.3. Mechanismus působení karcinogenního 2-nitroanisolu
3. Závěr

1. Úvod

Aromatické nitroslooučeniny jsou významnou skupinou toxických a karcinogenních kontaminantů životního prostředí představující značný rizikový faktor pro zdraví lidské populace. Již od konce 70. let je zřejmé, že jsou přítomny ve všech složkách životního prostředí¹⁻³. Nitroaromáty jsou významnou součástí výfukových plynů a vzdušných prachových částic, na jejichž povrch jsou adsorbovány^{1,4}. Byly rovněž detegovány v říčních sedimentech^{1,5}. Regionální znečištění těmito sloučeninami je spojeno s řadou procesů. Jejich obsah v životním prostředí vzrůstá především proto, že vznikají z oxidů dusíku produkovaných všemi vysokoteplotními procesy (spalování fosilních paliv, tepelná likvidace odpadů, zpracování kovů) a dalších vzdušných polutantů, polycyklických aromatických uhlovodíků^{6,7}; ty provázejí silnou automobilovou dopravu. V ovzduší se vyskytují až v koncentracích 10² ng.m⁻³, tedy v koncentracích o několik řádů nižších než aromatické uhlovodíky. Lokální znečištění aromatickými nitroslooučeninami je vyvoláno především úniky z technologií jejich zpracování². Přítomny jsou rovněž v cigaretovém kouři a vznikají i při úpravě některých potravin, např. masných výrobků grilováním^{1,2}. Nitrofurany a nitroimidazoly jsou používány jako léčiva⁸.

Aromatické nitroslooučeniny jsou někdy z hlediska vlivu na zdraví člověka považovány za jednotnou skupinu sloučenin. Jednotliví zástupci však vykazují speciální působení, které vyplývá z heterogenity jejich metabolismu a enzymů podílejících se na tomto procesu v organismech. Většina aro-

matických nitroslooučenin vykazuje mutagenní aktivitu v bakteriálních i savčích systémech a jsou karcinogeny vyvolávající nádorové procesy^{2,5}. Cílovými orgány jsou především játra, plíce a prsní žlázy. Ačkoliv jejich podíl na vývoji nádorových procesů v lidském organismu nebyl dosud jednoznačně prokázán, epidemiologické studie u pacientů trpících nádorovým onemocněním prsu⁹ a plic^{10,11} naznačují potenciální podíl těchto sloučenin na etiologii onemocnění u obyvatelstva žijícího v prostředí jimi kontaminovaném⁹⁻¹². Navíc pracovníci provozů chemického průmyslu vyrábějící a zpracovávající aromatické nitroslooučeniny a jejich redukční partnery (aromatické aminy) jsou též ohroženi nádorovým onemocněním močového měchýře, ledvin či močových cest obecně¹²⁻¹⁴.

2. Nitroaromáty a lidské zdraví

Za silně podezřelé z karcinogenity pro lidský organismus byly Národním toxikologickým programem USA označeny 2-nitroanisol, 1-nitropyren, 4-nitropyren, 1,6-dinitropyren, 1,8-dinitropyren, 6-nitrochrysen a nitrofen [(2,4-dichlorfenyl)(4-nitrofenyl)ether] (cit.¹⁵) (obr. 1). Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer, IARC) se sídlem v Lyonu uvádí ještě 2-nitrofluoren² (obr. 1). Z dalších fyziologicky účinných nitroaromátů je nutné zmínit rostlinné produkty aristolochové kyseliny a léčiva používaná v humánní a veterinární medicíně, nitrofurany a nitroimidazoly.

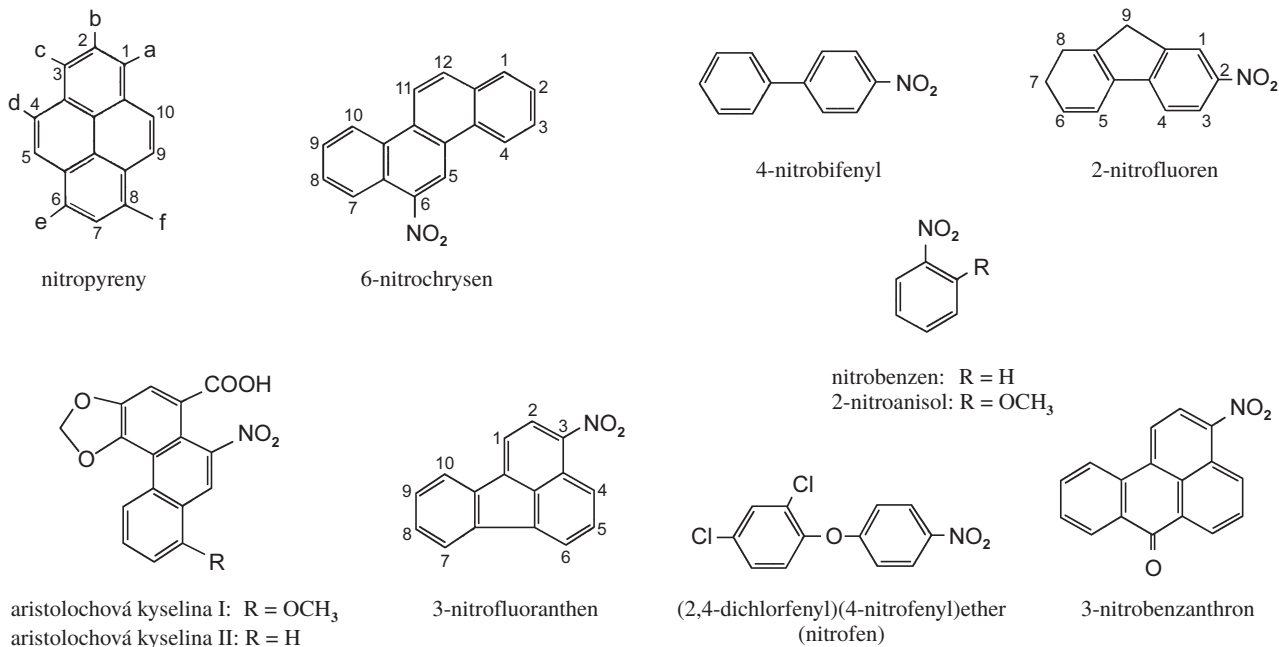
2-Nitroanisol (1-methoxy-2-nitrobenzen, obr. 1) je primárně používán jako prekurzor při výrobě *o*-anisidinu (2-methoxyanilinu) pro výrobu více než 100 různých azobarviv. Je rovněž používán ve farmaceutickém průmyslu jako meziprodukt při syntéze některých léčiv. Jeho toxické a karcinogenní účinky jsou detailně diskutovány v další části tohoto sdělení.

Nitropyreny jsou vzdušnými polutanty^{1,4}. 1-Nitropyren je jednou z hlavních mutagenních komponent výfukových plynů, zatímco dinitropyreny (substituované v polohách 1,3, 1,6 a 1,8) jsou složkami minoritními^{1,4}. Všechny mono- a dinitropyreny jsou pro experimentální zvířata karcinogenní^{9,13}. Z těchto sloučenin jsou nejnebezpečnější 1-nitropyren, který je dokonce spojován s vývojem nádorového onemocnění (plicní nádory) v lidském organismu^{10,11} a 6-nitrochrysen. Ten iniciuje v organismech experimentálních zvířat nádory plic, jater a prsních žláz^{16,17}. Z dalších silně karcinogenních nitroaromátů je třeba zmínit 2-nitrofluoren (obr. 1), dinitrofluoreny (2,5, 2,7) a 9-oxoderiváty nitrofluorenů. Jsou mutagenní a karcinogenní pro hlodavce¹⁸⁻²⁰.

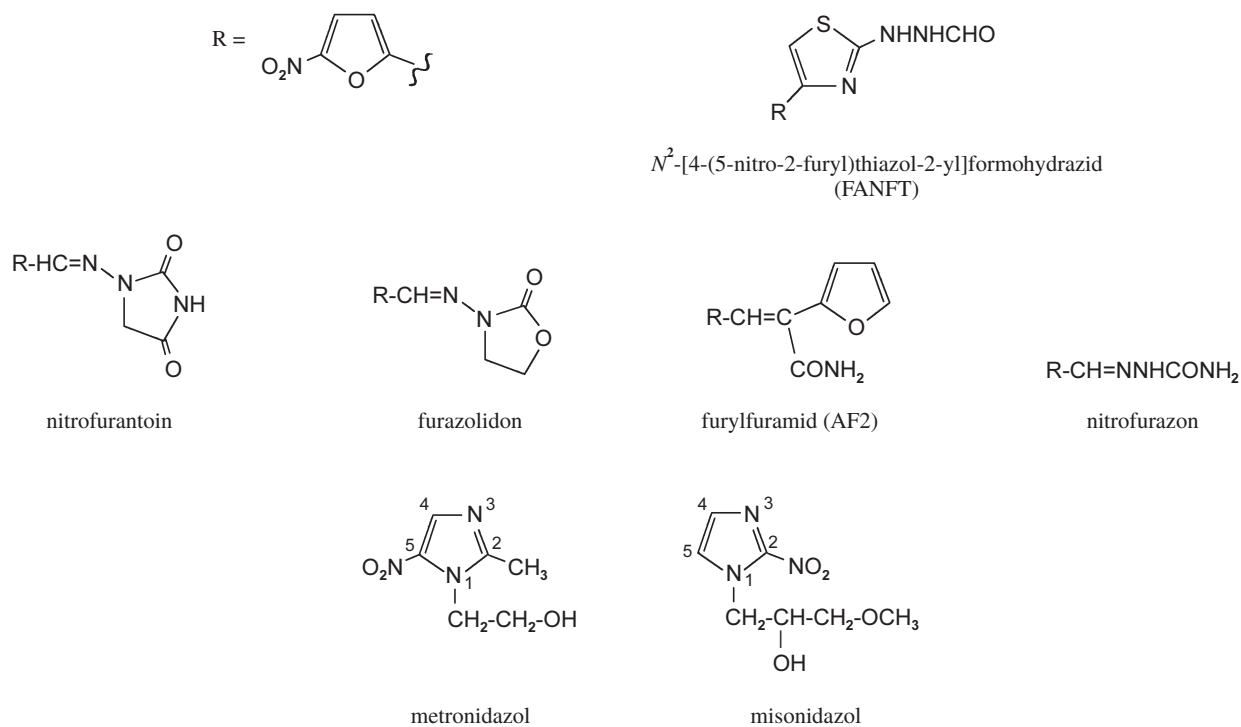
3-Nitrobenzanthron (obr. 1) je nově objevenou sloučeninou znečišťující životní prostředí jako součást výfukových plynů²¹. Patří mezi nejsilnější dosud nalezené mutageny²¹⁻²³. 4-Nitrobifenyl (obr. 1) a jeho redukční derivát, 4-aminobifenyl, jsou polutanty pracovního prostředí chemického průmyslu, které vyvolávají nádory močového měchýře^{24,25}. Nitrofen (obr. 1) byl dlouhodobě používán jako kontaktní herbicid v ochraně kulturních plodin, jako jsou rýže, květák, brokolice,

zelí, cibule, česnek a celer. Vzhledem k jeho hromadění v půdě, její kontaminaci a rovněž kontaminaci samotných zemědělských produktů a silným karcinogenním účinkům nitrofenů na experimentální zvířata bylo jeho používání zakázáno^{26,27}.

Nitrofurany a nitroimidazoly (obr. 2) jsou používány v lidské a veterinární medicíně vzhledem ke svým antibakteriálním účinkům²⁸. 5-Nitroimidazoly (např. metronidazol) jsou účinné proti *Trichomonas vaginalis* a jiným infekčním onemocněním



Obr. 1. **Struktura nitroaromátů rizikových pro lidský organismus**; pro nitropyreny: a je NO₂ a b–f jsou vodíky (H) pro 1-nitropyren, b je NO₂ a a–f jsou H pro 2-nitropyren, d je NO₂ a a–c, e a f jsou H pro 4-nitropyren, a a c jsou NO₂ a b a d–f jsou H pro 1,3-dinitropyren, a a e jsou NO₂ a b–d a f jsou H pro 1,6-dinitropyren, a a f jsou NO₂ a b–e jsou H pro 1,8-dinitropyren



Obr. 2. **Struktura nitrofuranů a nitroimidazolů**

člověka. Misonidazol (2-nitroimidazol, obr. 2) je využíván pro zvýšení účinnosti v radiační chemoterapii²⁹. Nitroimidazoly vykazují v bakteriálních testech mutagenní aktivitu, v savčích systémech je jejich mutagenita podstatně nižší.

Mezi velmi nebezpečné nitroaromáty patří i některé přírodní produkty. Aristolochové kyseliny (obr. 1), přítomné v listech a kořenech rodu *Aristolochia*, jsou jedním z příkladů^{29,31,32}. Jejich fatální použití v terapii nadváhy pomocí čínských bylin vedlo k vývoji ledvinového selhání a nádorů močových cest^{33–36}. Farmaceutické používání těchto látek bylo proto zakázáno³⁶.

Výše uvedené nitrosloučeny jsou předmětem enormního zájmu řady institucí. Vedle otázek, zda a za jakých koncentrací jsou nitroaromáty toxické a karcinogenní, jak jsou v organismech metabolizovány, jaká množství těchto látek a jejich metabolitů přetrvávají ve složkách životního prostředí (včetně organismů), zůstává otevřena ještě další otázka. Jde o poznání mechanismu toxicity a karcinogenicity uvedených sloučenin. Její vyřešení je důležité jak z teoretického, tak i praktického hlediska. Poznání mechanismu karcinogenicity nitroaromátů (ale i karcinogenů obecně) může totiž přispět k dalšímu objasnění příčin vývoje nádorových onemocnění, jejich úspěšné prevenci a efektivní terapii. Z teoretického hlediska pak přispívá k rozvoji biochemických a biomedicinských věd, a vzhledem ke komplexnosti této problematiky, i k interdisciplinárnímu přístupu v badatelské činnosti.

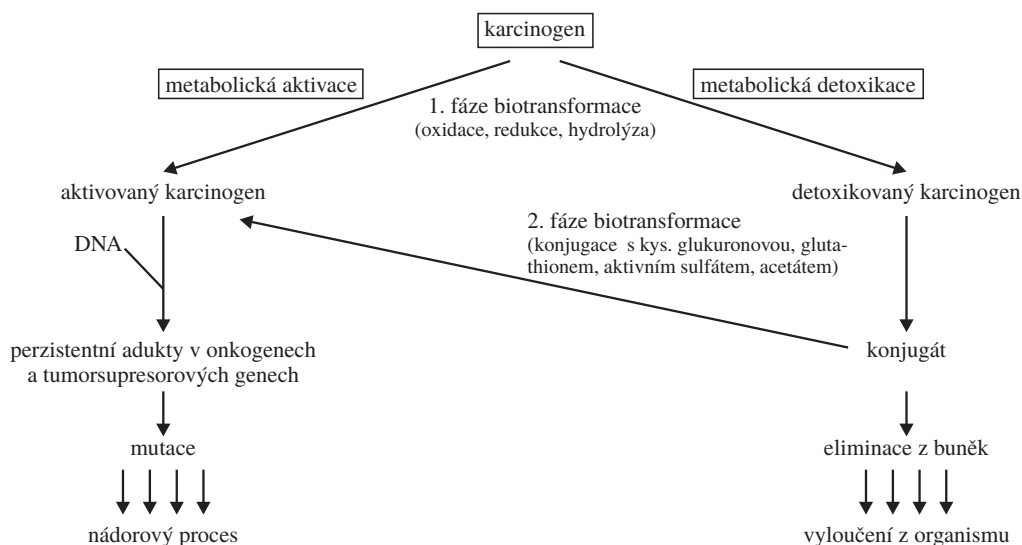
2.1. Molekulární mechanismus karcinogeneze

Za karcinogenesi (kancerogenesi) je považován proces maligní (zhoubné) transformace nenádorové buňky v nádorovou, následné dělení buněčného klonu, včetně další dediferenciace a zvyšování zhoubného (maligního) potenciálu dělicích se buněk^{37–41}. S rozvojem přírodních věd nabylo na významu několik teorií vysvětlujících příčiny nádorových procesů: chemická (vliv některých chemikálií, včetně výše zmíněných nitroaromátů), fyzikální (např. vliv ionizujícího záření, mechanické vlivy) a virová. Teorie o vnitřních faktorech staví do

popředí místní i celkovou dispozici (dědičnost, oslabení a poškození obranyschopnosti organismu).

Nádorové onemocnění je komplexní děj, na němž se podílejí faktory zevní (exogenní karcinogeny) a vnitřní (endogenní karcinogeny, dědičné mutace). Mezi nejvýznamnější zevní faktory vztahující se ke karcinogenesi patří právě faktory chemické (chemické karcinogeny). Podstata maligního zvratu tkví v genetických změnách (mutacích DNA) příslušné buňky prostřednictvím uvedených faktorů^{37–41}. Podstatné změny nacházíme v některých typických oblastech genomu^{42–44}. Geny, jejichž změny se mohou podílet na vzniku zhoubného bujení, nazýváme onkogeny. Onkogeny jsou geny kódující proteiny pozitivně regulující normální růst buňky, jejichž poruchy vedou ke ztrátě růstové kontroly a přeměně normální buňky v nádorovou. Nealterované buněčné onkogeny se nazývají protoonkogeny⁴⁵. Protoonkogeny jsou součástí větší skupiny genů, které se účastní řízení růstu a vývoje buňky. Podle funkce lze onkogeny dělit na *i*) geny pro růstové faktory, *ii*) geny pro receptory růstových faktorů a hormonů, *iii*) geny pro převaděče signálů a *iv*) geny pro transkripční faktory. Produkty onkogenů tedy zasahují do všech čtyř obecných funkcí kontroly buněčného růstu^{45,46}. Další skupinou nádorových genů jsou antionkogeny (nebo též tumorové supresorové geny)⁴⁷. Jsou to geny, jejichž produkty zasahují do buněčného růstu tak, že ruší účinky onkogenů. Můžeme je definovat jako geny s důležitou regulační úlohou v buněčné proliferaci, diferenciaci a jiných buněčných a systémových procesech, jejichž inaktivace má onkogenní účinky^{47,48}.

Chemické karcinogeny lze podle mechanismu jejich působení rozdělit do dvou základních skupin. Genotoxické karcinogeny se vážou na DNA kovalentní vazbou, tvoří tedy kovalentní adukty. Epigenetické karcinogeny modifikují molekuly DNA nekovalentně. Nejvýznamnější karcinogeny této skupiny jsou sloučeniny schopné vmezerit se do dvoušroubovicové struktury DNA za vzniku interkalátů a karcinogeny měnící obecně strukturu DNA. Poškozují DNA za vzniku jedno- a dvouřetězových zlomů (single- a double-strand break) nebo dokonce křížového propojení molekul (cross-linking) v jedné molekule DNA (intramolekulární zesítnění), mezi dvě-



Obr. 3. Schéma mechanismu působení chemických karcinogenů

ma molekulami DNA (intermolekulární zesítnění) i mezi DNA a proteinem⁴⁹.

Z hlediska karcinogeneze je za nejzávažnější modifikaci DNA považována tvorba kovalentních aduktů. Více než 90 % sloučenin prokázanych jako karcinogeny pro člověka totiž iniciuje nádorové procesy právě kovalentními vazbami na DNA (cit.^{38,49}). Ačkoliv většina aduktů je z DNA eliminována opravnými mechanismy, některé perzistentní adukty způsobují permanentní mutace ve výše uvedených důležitých genech kontrolujících růst a diferenciaci buněk. Výsledkem je aberantní buněčný vývoj a nádorové procesy⁴²⁻⁴⁴ (obr. 3).

2.2. Metabolická aktivace karcinogenních nitroaromátů

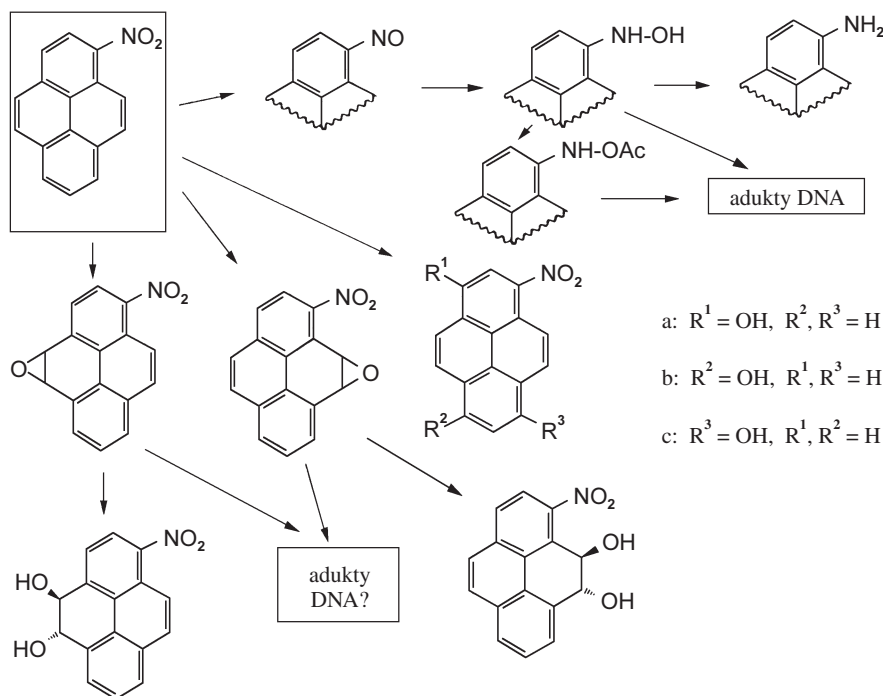
Základem pro karcinogenní působení sloučeniny je její dostatečná afinita k nukleofilním centrům v DNA a blízkost k cílovým molekulám. Většina karcinogenů pro to, aby mohla tvořit adukty s DNA, vyžaduje metabolickou aktivaci^{38,39}. Z tzv. pro-karcinogenních forem jsou přeměňovány na formy reaktivní (ultimate carcinogens), které jsou silnými elektrofilními vlastními adukty s DNA (obr. 3).

Metabolická aktivace karcinogenů probíhá v průběhu jejich biotransformace v organismu. Je vedlejší, negativní cestou metabolismu, který je jinak nutný pro vyloučení karcinogenních sloučenin z organismu. Aktivace probíhá především oxidačními, popřípadě redukčními nebo hydrolytickými reakcemi v průběhu tzv. první fáze biotransformace karcinogenních látek. Druhá fáze biotransformace, konjugace s endogenními sloučeninami (např. kyselinou glukuronovou, glutathionem, aktivním sulfátem či acetátem), je ve většině případů fází detoxikační. Konjugace některých karcinogenů s aktivním sulfátem nebo acetátem je však rovněž reakcí aktivační (obr. 3).

Klíčovými místem metabolické aktivace aromatických ni-

trosloučenin je nitroskupina^{8,50-53}. Její redukcí vzniká hydroxylamin, který je nestabilní a ochotně tvoří nitreniový ion, který buď sám či přeměněný na karbeniový ion reaguje s nukleofilními centry molekul DNA za tvorby aduktů^{51,54}. Tvorbu nitreniového (následně i karbeniového ionu) zvyšuje konjugace hydroxylaminového derivátu s aktivním sulfátem nebo acetátem. Tyto konjugáty jsou totiž velmi nestabilní a rozpadají se na nitreniové ionty ochotněji než samotné hydroxylaminové deriváty^{50,51,54}. K aktivaci nitroaromátů v některých případech také přispívá jejich oxidační metabolismus (tvorba epoxidů, obr. 4 a 5), avšak v mnohem menší míře než redukce⁸. Oxidace těchto sloučenin vede spíše k jejich detoxikaci. Jako příklad shrnující aktivaci nitroaromátů je na obrázku 4 uveden metabolismus 1-nitropyrenu. Cílovými místy pro kovalentní vazbu aktivovaných nitroaromátů v DNA jsou především purinové báze adenin a guanin^{8,50,51,54,55}. Nitreniové a karbeniové ionty tvořené redukcí karcinogenních nitroaromátů jsou vázány především na exocyklickou aminoskupinu obou purinových bází. Dalším místem ataku je atom uhlíku v poloze 8 guaninových zbytků v DNA (cit.^{8,50,51,55}, obr. 5).

Vývoj nádorových procesů vyvolaných nitroaromáty však nemusí vyplývat pouze z tvorby kovalentních aduktů cílových onkogenů či tumorových supresorových genů. Předpokládá se, že mohou působit i jako epigenetické karcinogeny, prostřednictvím iniciace radikálových procesů. Jejich výsledkem jsou hydroxylované deriváty purinových bází DNA, např. 8-hydroxyguanin. Pozorován byl i nárůst jednořetězových i dvouřetězových zlomů v DNA (cit.⁸). Shrnutí metabolické aktivace nejvýznamnějších nitroaromátů diskutovaných v tomto článku je uvedeno na obrázku 5. Všechny procesy aktivace nitroaromátů jsou v organismech zprostředkovány enzymově katalyzovanými reakcemi. Reduktasami aktivujícími nitroaromáty v organismech jsou především cytoplasmatické enzymy xanthinoxidasa, DT-diaforasa a aldehydoxidasa, dále



Obr. 4. Metabolismus 1-nitropyrenu

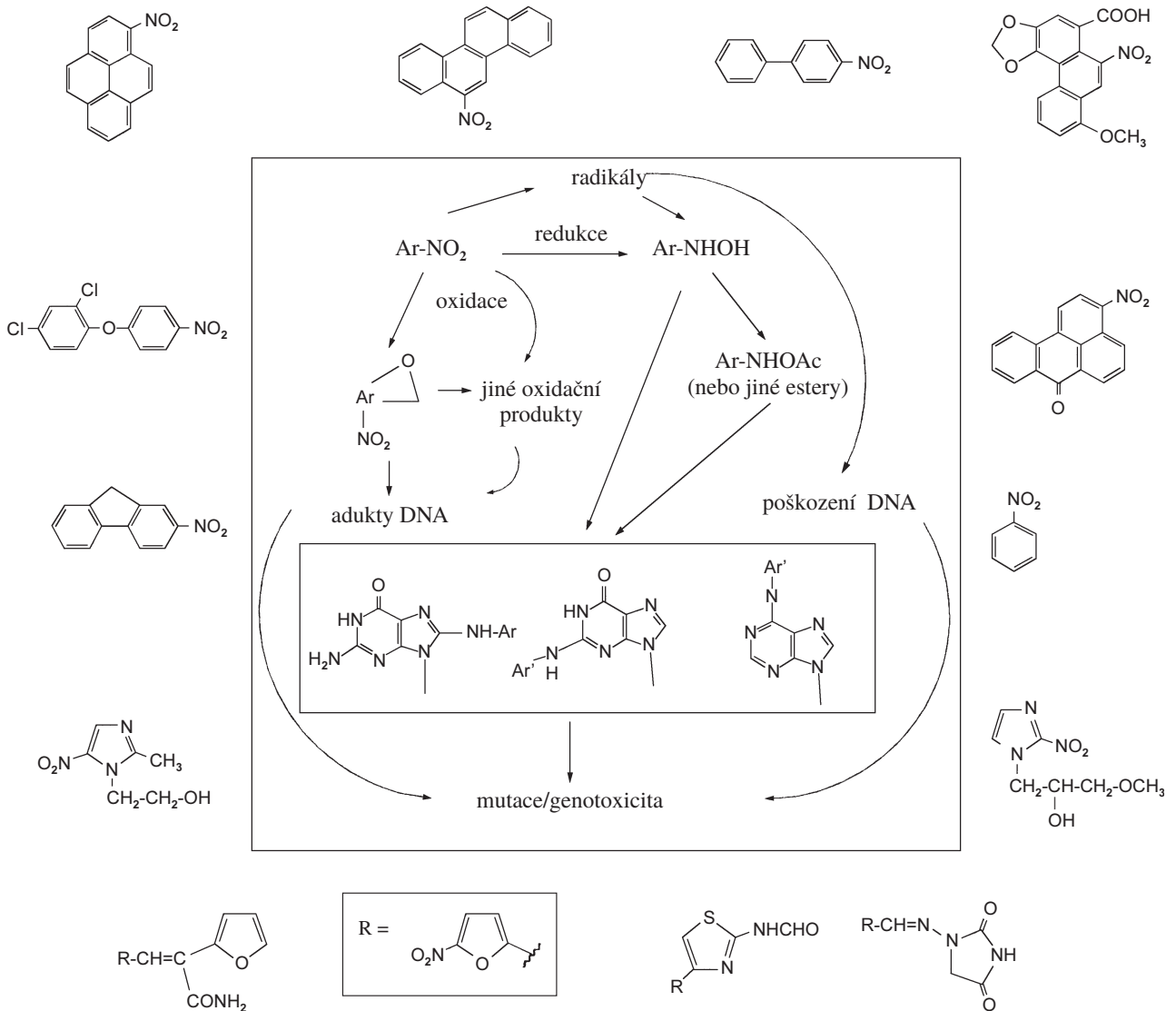
pak NADPH:cytochrom P450 reduktasa přítomná v membránách endoplazmatického retikula^{50,56-58}, nebo cytochromy P450 této buněčné organely^{8,50,59}. Na detoxikačních reakcích (hydroxylace atomů uhlíku nitroaromátů) participují rovněž cytochromy P450 a enzymy konjugující metabolity na sloučeniny vylučované z organismu močí a výkaly^{8,60} (obr. 3).

2.3. Mechanismus působení karcinogenního 2-nitroanisolu

Přesto, že poznatky o aktivaci nitroaromátů v živočišných organismech jsou již rozsáhlé, detailní znalost metabolismu a mechanismů vedoucích k iniciaci nádorových procesů většiny nitroaromátů v lidském organismu však dosud chybí. Příkladem karcinogenní nitrosloučeny, jejíž mechanismus působení nebyl donedávna znám dokonce ani pro živočišný systém, je 2-nitroanisol (cit.⁶¹). Zájem mnoha vědeckých pracovišť o tento karcinogen byl vyvolán v roce 1993 havárií ve

firmě Hoechst v Německu, při níž došlo k masivnímu úniku uvedené látky a k významnému lokálnímu (resp. regionálnímu) znečištění⁶².

2-Nitroanisol je toxickou sloučeninou vyvolávající anemii a methemoglobinemii. Onemocnění je charakterizováno vzrůstající koncentrací methemoglobinu, derivátu krevního barviva hemoglobinu, jehož železo v oxidačním stupni +3 není schopno vázat kyslík. Výsledkem jsou poruchy dýchání a urychlená destrukce erytrocytů⁶¹. 2-Nitroanisol vyvolává i poškození kůže. Mezi dětskou populací, žijící 1,5 roku po havárii v oblasti nehody, byl zaznamenán nárůst výskytu atopického ekzému⁶³. 2-Nitroanisol je karcinogenem indukujícím tvorbu nádorů močového měchýře, v menší míře i nádorů ledvin, sleziny a jater u potkanů a myši. V Amesově testu je 2-nitroanisol pouze slabým mutagenem pro jeden kmen *Salmonella typhimurium* (kmen T100). Mutagenní aktivita však nebyla prokázána u dalších kmenů (TA97, TA98, TA1535, TA1537) (cit.⁶¹). Uvedená sloučenina také projevuje nízkou aktivitu



Obr. 5. Přehled metabolismu aromatických nitrosloučenin a jimi vyvolaného poškození DNA

v cytogenetických testech, kdy pouze za vysokých koncentrací indukuje nepatrný nárůst chromosomových abarací a sesterských chromatidových výměn (sister chromatid exchange)⁶¹. Tyto výsledky, spolu se známým silným karcinogenním účinkem 2-nitroanisolu, vyvolávají otázku, jakým mechanismem se uvedená sloučenina uplatňuje v procesu karcinogeneze, zda je karcinogenem genotoxickým nebo epigenetickým a jaké fáze karcinogeneze (iniciační, promoční, progresní) se vlastně účastní.

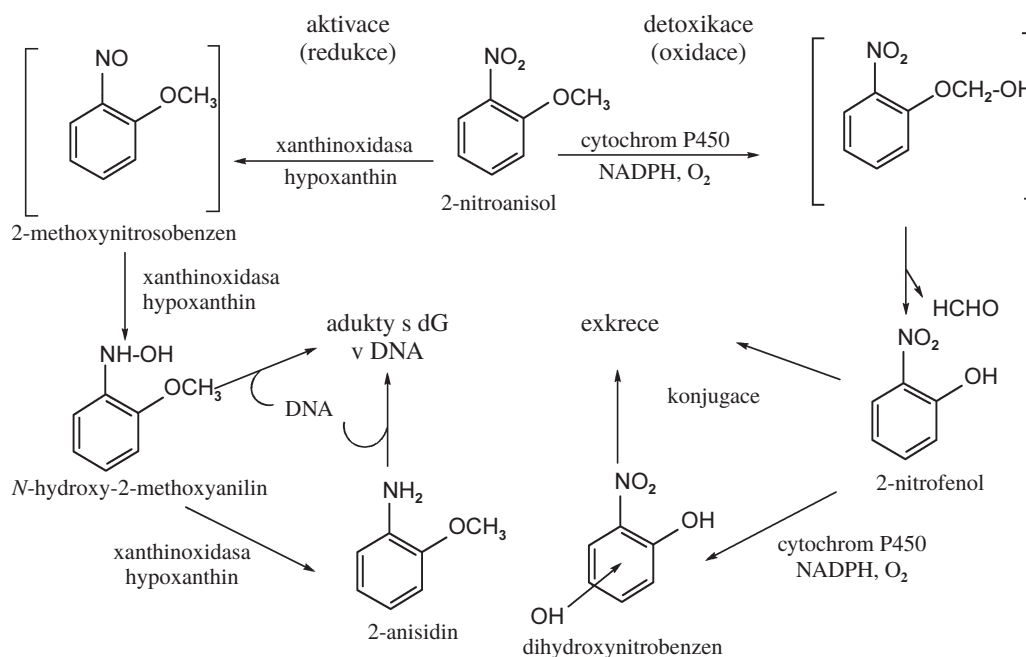
U požárníků pracujících na místě nehody, a tedy vystavených zvýšené koncentraci 2-nitroanisolu, byl pozorován nárůst jednořetězových a dvouřetězových zlomů v DNA. Ten po třech měsících od nehody poklesl na normální hladinu, pravděpodobně díky opravným mechanismům poškozené DNA (cit.⁶⁴). To mluví pro epigenetický charakter karcinogenu. Zda je 2-nitroanisol zodpovědný za tvorbu perzistentních kovalentních aduktů v DNA u obyvatelstva postižené oblasti, dosud sledováno nebylo. Je tomu tak proto, že detekce potenciálně tvořených kovalentních aduktů v DNA nebyla donedávna experimentálně zvládnuta. Interdisciplinárním přístupem k řešení problematiky mechanismu karcinogenity 2-nitroanisolu, zabezpečeným účastí biochemiků, chemiků a lékařů, se v rámci grantového projektu podporovaného Grantovou agenturou ČR (grant 203/99/1003) a Německým centrem výzkumu rakoviny v Heidelbergu podařilo nejen rozluštit mechanismus působení této látky, ale i vyvinout citlivou metodu pro určování kovalentní modifikace DNA sledovaným karcinogenem.

Biochemické studie přispěly k určení enzymů metabolizujících 2-nitroanisol (obr. 6). Cytochromy P450 podrodiny 2B a cytochrom P450 2E1 jsou nejefektivnější enzymy oxidující 2-nitroanisol v živočišných modelech (potkan, králík)^{65,66}. Xanthinoxidasa pak účinně studovaný karcinogen redukuje⁶². Pomocí těchto enzymů byly určeny detoxikační i aktivační metabolity 2-nitroanisolu. K určení struktury metabolitů přispěly výsledky práce organických chemiků, syntetiků a fyz-

ikálních chemiků (spektrální studie). Detoxikační reakce 2-nitroanisolu vedou k jeho demethylaci na 2-nitrofenol, popř. následně hydroxylaci uhlíků aromatického kruhu a po konjugaci se sulfátem nebo kyselinou glukuronovou k vyloučení z organismu⁶⁶ (obr. 6). Aktivační cestou je redukce jeho nitroskupiny na *N*-(2-methoxyfenyl)hydroxylamin (cit.^{62,66}) (obr. 6), prekursor tvorby kovalentních aduktů s deoxyguanosinovými zbytky v DNA (cit.⁶⁷). Pro detekci aduktů tvořených z 2-nitroanisolu byla naším pracovištěm ve spolupráci s Německým centrem výzkumu rakoviny vyvinuta originální metoda. Jde o modifikovanou metodu, poprvé popsanou K. Randerathem, využívající odlišných chromatografických vlastností aduktů s karcinogeny od vlastností nemodifikovaných nukleotidů DNA (cit.⁴⁹). Použitím této metody byly v cílových orgánech karcinogenního působení 2-nitroanisolu (močový měchýř, ledviny, játra) laboratorního potkana uvedené adukty poprvé detegovány⁶⁷. Tyto výsledky prokazují genotoxický charakter 2-nitroanisolu. Použitím nové metody lze sledovat míru poškození DNA, a tím i riziko, které únik daného karcinogenu v lidském organismu vyvolává. Metoda si tedy zaslouží využití při biomonitorování obyvatelstva postižené oblasti. Stěžejním úkolem budoucího výzkumu bude poznání, které enzymy z rodiny cytochromů P450 detoxikují 2-nitroanisol a které reduktasy aktivují sledovaný karcinogen v lidském organismu. Využitím takových poznatků lze určit skupiny lidí náchylných k toxickému (karcinogennímu) působení 2-nitroanisolu, zavést účinnou terapii ke snížení hladin aduktů v DNA, a tím zabránit karcinogenním procesům. Proto výzkum této problematiky pokračuje.

3. Závěr

Výsledky získané výše uvedenou studií, ke kterým přispěly metody chemické, biochemické a biomedicínální, jsou pří-



Obr. 6. Metabolická aktivace a detoxikace 2-nitroanisolu v organismu potkana

kladem toho, že rozvoj chemických oborů využitelných v lékařství je nezbytný. Je zřejmé, že choroby způsobené intoxikací lidské populace ze znečištěného životního prostředí lze „léčit“ nejen až po jejich propuknutí v plné síle klasickými přístupy. Využitím metod vyvinutých v chemických a biochemických laboratořích a diagnostikujících změny v lidském organismu již na molekulární úrovni, lze zabránit prvotním fázím poškození organismu. Takové obory zasluhují, aby byly rozvíjeny, a ne zatracovány. Výsledky prezentované v tomto článku jsou pobídkou k zahájení veřejné diskuse, která by přispěla k vyvrácení nesprávného názoru o negativní úloze „chemie“ a k ocenění její pozitivní úlohy.

Problematika tohoto výzkumu je podporována Německým centrem výzkumu rakoviny, GA ČR (grantem 203/99/1003) a MŠMT ČR (grantem MSM 1131 00001).

LITERATURA

- Rosenkranz H. S., Mermelstein R: *Mutat. Res.* 114, 217 (1983).
- IARC: *Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes* (Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans), sv. 46. IARC, Lyon 1989.
- Tokiwa H., Ohnishi Y.: *Crit. Rev. Toxicol.* 17, 23 (1986).
- Rosenkranz H.S., Mermelstein R: *J. Environ. Sci. Health, Part C* 3, 221 (1985).
- Moller L.: *Environ. Health Perspect.* 102 (Suppl. 4), 139 (1994).
- Pitts Jr. J. N., van Cauwenberghe K. A., Grosjean D., Schmidt J. P., Fitz D. R., Belser Jr. W. L., Knudson G. B., Hynds P. M.: *Science* 202, 515 (1978).
- Jager J.: *J. Chromatogr.* 152, 574 (1978).
- Purohit V., Basu A.: *Chem. Res. Toxicol.* 13, 673 (2000).
- El-Bayoumy K.: *Chem. Res. Toxicol.* 5, 585 (1992).
- Tokiwa H., Sera N., Horikawa K., Nakanishi Y., Shigematu N.: *Carcinogenesis* 14, 1933, (1993).
- National Toxicology Program*, Toxicology Publication 34. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C. 1996.
- Silverman D. T., Levin L. I., Hoover R. N., Hartge P.: *J. Natl. Cancer Inst.* 81, 1472 (1989).
- El-Bayoumy K., Rivenson A., Johnson B., DiBello J., Little P., Hecht S. S.: *Cancer Res.* 48, 4256 (1988).
- Stiborová M., Mikšanová M., Havlíček V., Schmeiser H. H., Frei E.: *Mutat. Res., Fund. Molecular Mech. Mutagenesis* 500, 49 (2002).
- Eight Report on Carcinogens*. National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C. 1998.
- El-Bayoumy K., Shiue G., Hecht S. S.: *Carcinogenesis* 10, 369 (1989).
- El-Bayoumy K., Shiue G., Amin S., Hecht S. S.: *Carcinogenesis* 10, 1685 (1989).
- Cui X.-S., Torodal U.-B., Eriksson L. C., Moller L.: *Carcinogenesis* 16, 2135 (1985).
- Cui X. S., Bergman J., Moller L.: *Mutat. Res.* 369, 147 (1996).
- Kitchin R. M., Bechtold W. E., Brooks A. L.: *Mutat. Res.* 206, 367 (1988).
- Enya T., Suzuki T., Watanabe T., Hirayama T., Hisamatsu Y.: *Environ. Sci. Technol.* 31, 2772 (1997).
- Bieler C. A., Wiessler M., Erdinger L., Suzuki H., Enya T., Schmeiser H. H.: *Mutat. Res.* 439, 307 (1999).
- Arlt V. M., Bieler C. A., Mier W., Wiessler M., Schmeiser H. H.: *Int. J. Cancer* 93, 450 (2001).
- Shirai T., Fysh J. M., Lee M. S., Vaught J. B., King C. M.: *Cancer Res.* 41, 4346 (1981).
- Deichman W. B., MacDonald W. M., Coplan M. M., Woods F. M., Anderson W. A. D.: *Ind. Med. Surg.* 27, 634 (1958).
- Costlov R. D., Manson J. M.: *Toxicology* 26, 11 (1983).
- Milman H. A., Ward J. M., Chu K. C.: *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1, 829 (1978).
- Cohen S. M., v knize: *Carcinogenesis* (Bryan G. T., ed.), sv. 4, str. 171. Raven Press, New York 1978.
- Wiessler M., v knize: *DNA Adducts: Identification and Biological Significance* (IARC Scientific Publication 125) (Hemminki K., Dipple A., Shuker D. E. G., Kadlubar F. F., Segerback D., Bartsch H., ed.), str. 165. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1994.
- Voogd C. E.: *Mutat. Res.* 86, 243 (1981).
- Stiborová M., Fernando R. C., Schmeiser H. H., Frei E., Pfau W., Wiessler M.: *Carcinogenesis* 15, 1187 (1994).
- Schmeiser H. H., Frei E., Wiessler M., Stiborová M.: *Carcinogenesis* 18, 1055 (1997).
- Schmeiser H. H., Bieler C. A., Wiessler M., van Ypersele de Strihou C., Cosyns J.-P.: *Cancer Res.* 56, 2025 (1996).
- Bieler C. A., Stiborová M., Wiessler M., Cosyns J.-P., van Ypersele de Strihou C., Schmeiser H. H.: *Carcinogenesis* 18, 1063 (1997).
- Nortier J. L., Muniz Martinez M. C., Schmeiser H. H., Arlt V. M., Bieler C. A., Petein M., Depierreux M. F., De Pauw L., Abramowicz D., Vereerstraeten P., Vanherweghem J. L.: *New Engl. J. Med.* 342, 1686 (2000).
- Stiborová M., Frei E., Schmeiser H. H.: *Chem. Listy* 94, 186 (2000).
- Doll R., Peto R.: *J. Natl. Cancer Inst.* 66, 1191 (1981).
- IARC: *Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Overall Evaluations of Carcinogenicity* (Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Suppl. 7), str. 224. IARC, Lyon 1987.
- Miller E. C., Miller J. A.: *Cancer (Philadelphia)* 47, 2327 (1981).
- Hemminki K.: *Arch. Toxicol.* 52, 249 (1983).
- Beach A. C., Gupta R. C.: *Carcinogenesis* 13, 1053 (1992).
- Bishop J.: *Cell* 64, 235 (1991).
- Harris C.: *Cancer Res.* 51, 5023 (1991).
- Aaronson S.: *Science* (Washington, D.C.) 254, 1146 (1991).
- Balmain A., Brown K.: *Cancer Res.* 51, 147 (1988).
- Arlt V. M., Wiessler M., Schmeiser H. H.: *Carcinogenesis* 21, 235 (2000).
- Hussain S. P., Harris C. C.: *Cancer Res.* 58, 4023 (1998).
- Arlt V. M., Schmeiser H. H., Pfeifer G. P.: *Carcinogenesis* 22, 133 (2001).
- Stiborová M., Frei E., Bieler C. A., Schmeiser H. H.: *Chem. Listy* 92, 661 (1998).
- Fu P. P.: *Drug Metab. Rev.* 22, 209 (1990).
- Beland F. A., Marques M. M.: *DNA Adducts of Nitropolylicyclic Aromatic Hydrocarbons* (IARC Scientific Pub-

- lication 125), str. 229. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1994.
52. Kedderis G. L., Miwa G. T.: *Drug Metab. Rev.* 19, 33 (1988).
 53. Howard P. C., Beland F. A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 104, 727 (1982).
 54. Stiborová M., Mikšanová M., Martínek V., Frei E.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 297 (2000).
 55. Beland F. A., Kadlubar F. F., v knize: *Handbook on Experimental Pharmacology* (Cooper C. S., Grover P. L., ed.), sv. 94/1, str. 267. Springer-Verlag, Berlin 1990.
 56. Stiborová M., Hájek M., Vošmiková H., Frei E., Schmeiser H. H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 66, 959 (2001).
 57. Stiborová M., Frei E., Sopko B., Wiessler M., Schmeiser H. H.: *Carcinogenesis* 23, 617 (2002).
 58. Stiborová M., Hájek M., Frei E., Schmeiser H. H.: *Gen. Physiol. Biophys.* 20, 375 (2001).
 59. Stiborová M., Frei E., Wiessler M., Schmeiser H. H.: *Chem. Res. Toxicol.* 14, 1128 (2001).
 60. Chae Y.-H., Thomas T., Guengerich F. P., Fu P. P., El-Bayoumy K.: *Cancer Res.* 59, 1473 (1999).
 61. Anonym: *Toxicology and Carcinogenesis. Studies of o-Nitroanisole* (NTP Technical Report). National Institute of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C. 1991.
 62. Stiborová M., Schmeiser H. H., Frei E.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 857 (1998).
 63. Traupe H., Menge G., Kandt I., Karmaus W.: *Dermatology* 195, 112 (1997).
 64. Hengstler J. G., Fuchs J., Bolmaudorff U., Meyer S., Oesch F.: *Scand. J. Work Environ. Health* 21, 36 (1995).
 65. Stiborová M., Mikšanová M., Frei E.: *Chem. Listy* 94, 1063 (2000).
 66. Stiborová M., Mikšanová M., Schmeiser H. H., Wiessler M., Frei E.: *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 127, S31 (2001).
 67. Stiborová M.: *Závěrečná zpráva projektu GA ČR 203/99/1003*. Grantová agentura ČR, Praha 2002.

M. Stiborová (*Department of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague*): **Nitroaromatic Compounds: Environmental Pollutants with Carcinogenic Potential for Humans**

Nitroaromatic compounds, ubiquitous in nature, are potent mutagens and carcinogens for humans. Exposure to nitroaromatic compounds occurs in a variety of ways. Polycyclic aromatic hydrocarbons react with nitrogen oxides to form nitroaromatics under the conditions that might be expected in polluted air and in combustion processes. As a result, nitroaromatic compounds are present in many mixtures such as cigarette smoke, fly ash and diesel exhaust. One or more nitro groups in aromatics profoundly influence their binding to DNA, and thus their carcinogenic potential. For most compounds, reduction of nitro groups plays a major role in mutagenesis and carcinogenesis, while the role of ring hydroxylation seems to be mainly detoxification or it is still unclear. This review describes details concerning carcinogenicity of 2-nitroanisole, the mechanism of which has not yet been explained. This compound continues to pose a threat to human health in the contaminated area in Germany due to an accident in the Hoechst company in 1993. Therefore, future studies should employ specific metabolites and DNA adducts as markers for risk assessment, which will provide useful data for epidemiological studies. Specific 2-nitroanisole metabolites were found and a novel method for sensitive detection of adducts of DNA and 2-nitroanisole *in vivo* was developed.