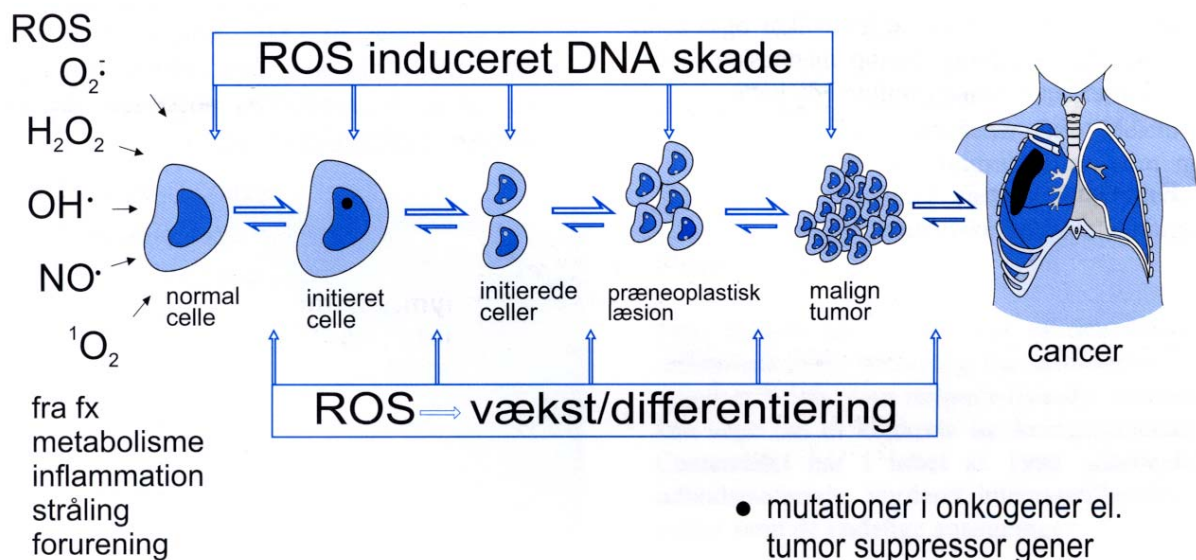


Miljøfaktorer og oksidativt stress

Af Steffen Loft, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Forskning i miljømedicin har til formål at dokumentere årsagerne til miljøbetinget sygdom og/eller funktionsforstyrrelse og i den forbindelse identificere muligheder for forebyggelse. I undersøgelser af eksponerede befolkningsgrupper er konkret dokumentation ofte vanskelig, fordi effekter først optræder efter lang tids påvirkning, eksponeringer er komplekse, interagerende og gerne uden store gradienter, mekanismer er dårligt belyst, og der er stor variation i individuel følsomhed samt mulige konkurrerende årsager. Samtidigt er regulering af farlige stoffer i dag overvejende baseret på dyreforsøg med enkelte stoffer, hvor man måler skader på organer. Rationel sundhedsfremme og forebyggelse af miljø-relateret sygdom kunne i højere grad bygge på forståelse af samvirkende mekanismer.

Celleskade forårsaget af reaktive iltforbindelser (ROS) kan være væsentlig for udvikling af kræft, hjertekarsygdom og andre aldersrelaterede lidelser. Iltforbindelserne dannes af kroppens celler, bl.a. fra deres stofskifte, omsætning af fremmedstoffer og inflammation. De virker ved at ilte DNA og andre molekyler i cellerne og ved at påvirke cellernes vækstregulering. De reaktive iltforbindelser kan således fremme alle trin i en kræftproces som vist i figur 1. Iltbetingede celledskader er gennemgående for væsentlige miljøfaktorer som luftforurening og kostens indhold af fedt og energi, mens sygdomsforebyggende effekter af indholdsstoffer i planter kan skyldes, at de forhindrer skaderne.

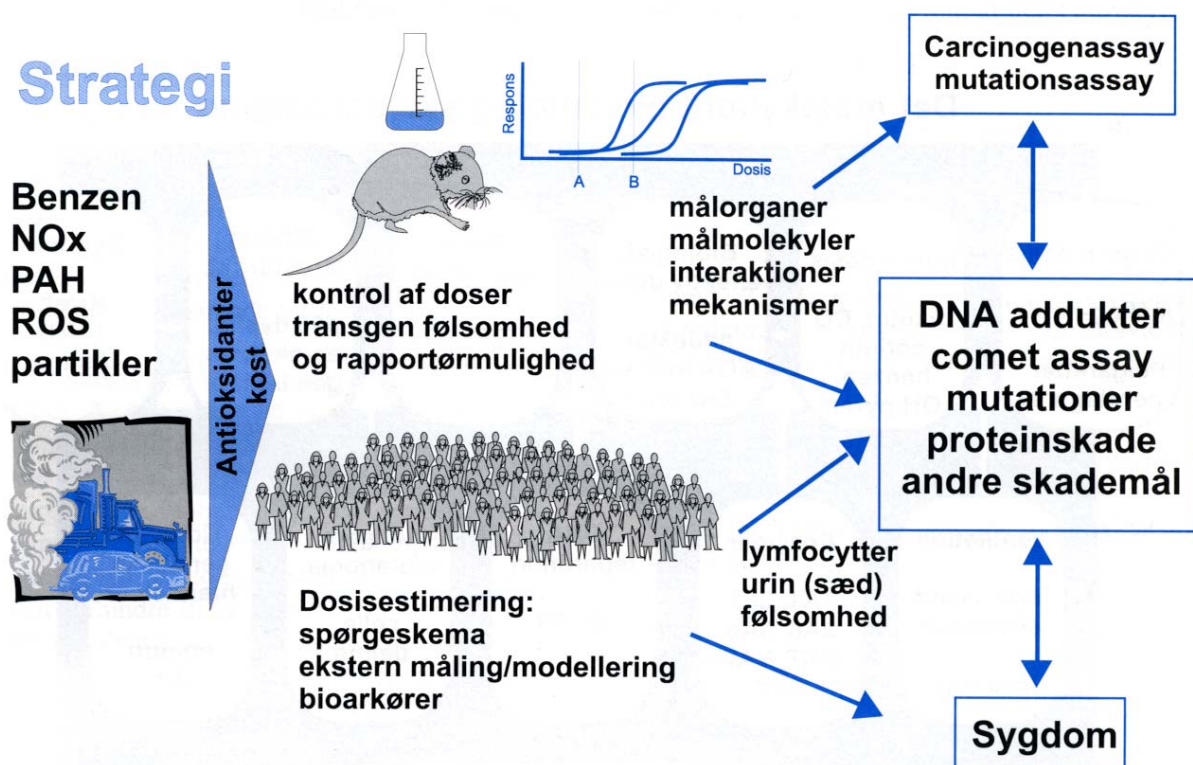


Figur 1. ROS induceret DNA skade.

Den internationale udvikling i miljømedicinsk forskning er præget af en integreret og tværfaglig indsats med forening af de epidemiologiske, toksikologiske, molekylærbioologiske metoder og undersøgelser, godt hjulpet af de hastige fremskridt inden for teori og måleteknikker. Karakteristisk for dette forsknings-område er, at problemstillinger undersøges ud fra teorien om, at sygdomsrisiko er betinget af den individuelle evne til interaktion med miljøfaktorer. Således vil sammenhænge mellem eksponering og effekt være lettest at påvise hos særligt følsomme individer, og effekter belyses ved biokemiske mål.

I dyre- og reagensglasforsøg er det muligt at belyse de toksiske mekanismer i målorganer og

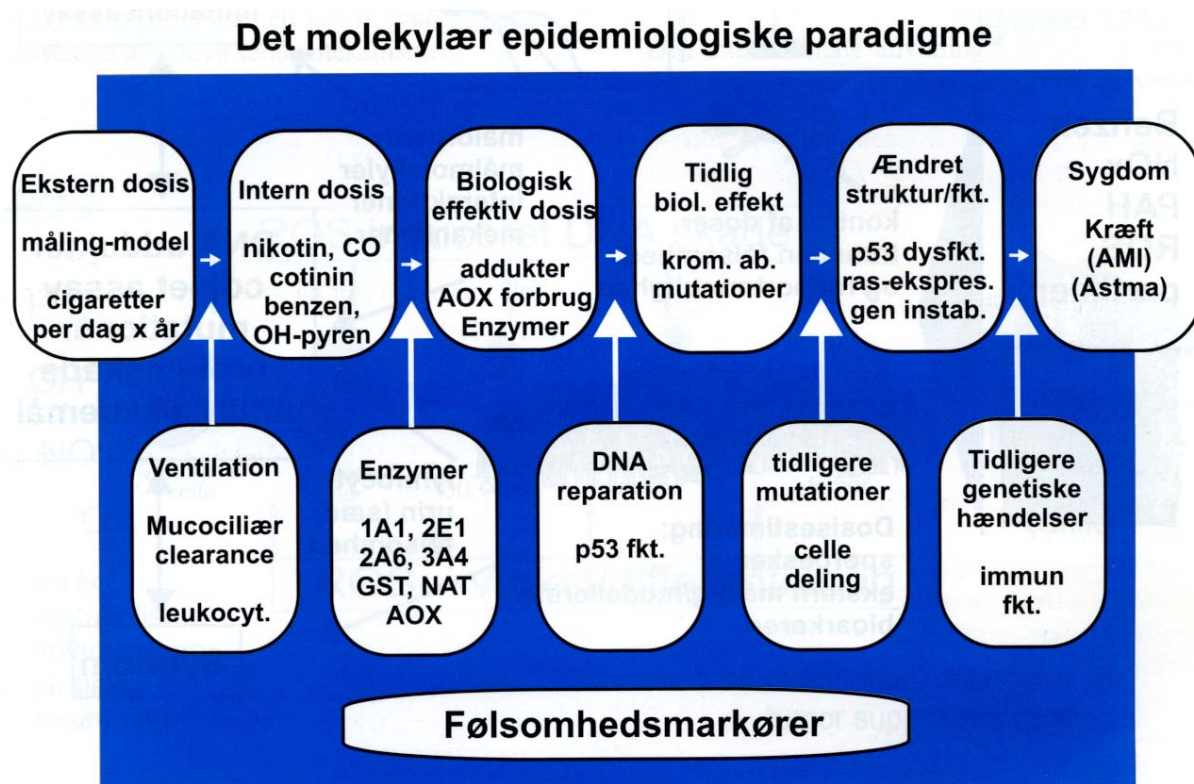
celler, sammenhænge mellem dosis og effekt samt interaktioner mellem samvirkende miljøfaktorer. Ved genteknologi er der frembragt forsøgsdyr med udtryk af f.eks. rapportørgener for mutagene effekter i målorganer og humane kræftrelaterede gener. Tilsvarende er udtryk af f.eks. afgiftningszymer fjernet i såkaldte knockout dyr, således at man kan studere deres betydning og drage paralleller til genetisk betinget individuel følsomhed. Biomarkører, som kan anvendes som effektmål hos mennesker i form af f.eks. blod-, sæd- og urinprøver, kan således valideres i forhold til målorganeffekter i forsøgsdyrene. En samlet strategi for integreret molekylærepidemiologisk og dyreeksperimentel forskning er afbildet i figur 2.



Figur 2. Strategi for integreret molekylærepidemiologisk og dyreeksperimentel forskning.

Det molekylærepidemiologiske forskningsparadigme, afbildet i figur 3, søger ved hjælp af biomarkører at belyse hændelserne mellem eksponering og sygdom, især relateret til individuel følsomhed og biokemiske effektmål. Her er luftforurening fra tobaksrygning og/eller trafik og den trinvise udvikling af kræft benyttet som eksempel. Den eksterne dosis af forureningskomponenter kan vurderes ved f.eks. spørgeskemadata og/eller måling eller modellering af luftforurening, mens den optagne (interne) dosis kræver måling af komponenter eller metabolitter i biologiske væsker. Den væsentligste forskel i individuel følsomhed er betinget af genetiske forskelle i de enzymer, der omsætter forureningskomponenterne. Der vil være en balance mellem enzymer, der aktiverer disse stoffer til reaktive metabolitter eller genererer reaktive iltforbindelser, som en række medlemmer af cytokrom P450 familien (1A1, 1A2, 2E1, 3A4) på den ene side og de

afgiftende enzymer glutation-S-transferaser (GST) og antioxidanter (AOX), inkl. enzymer, på den anden side. Mange af disse enzymer udviser genetisk polymorfi eller er i sig selv påvirkelige af miljøfaktorer. Resultanten af balance mellem de metaboliserende enzymer kan som biologisk effektiv dosis vurderes ved f.eks. addukter til DNA eller protein, dvs. koblingsprodukter til reaktive metabolitter eller iltforbindelser. DNA-addukter vil føre til mutation, hvis de ikke repareres før celledeling. Forbrug af antioxidanter eller ændringer af enzymaktiviteter kan ligeledes være effektmål. Tidlige biologiske effekter omfatter bl.a. kromosomaberrationer og mutationer, hvor evnen til DNA reparation er afgørende. Ændret struktur eller funktion omfatter især kræft-relevante gener, d.v.s. onkogen aktivering og inaktivering af tumorsuppressorgener samt genomisk instabilitet.



Figur 3. Det molekylære epidemiologiske paradigme.

Endnu mangler biomarkører som effektmål at blive valideret som prædikator for sygdomsrisiko, hvilket nok kun kan ske ved nede case-referent undersøgelser med brug af biobankmateriale fra store kohortestudier. Derimod har især genetisk betingede følsomhedsmarkører vist sig at være risikofaktorer for mange cancerformer i et stort antal case-referent undersøgelser.

Nyere mekanistiske og molekylærepidemiologiske studier tyder som anført på, at oksidative skader, ikke mindst på DNA, er involveret i udvikling af kræft og andre aldersbetingede lidelser. Vi har især arbejdet med oxidativ DNA skade som følge af luftforurening, herunder fra tobak og trafik, i forskellige populationer, og enkeltkomponenter i *in vitro*- og dyreforsøg. Dette arbejde fortsætter i samarbejde med bl.a. Danmarks Miljøundersøgelser og finansieret af Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter og Det Strategiske Miljøforskningsprogram m.h.p. validering af intern og biologisk effektiv dosis i forhold til modellering af eksponeringsdata, som skal danne et detaljeret elektronisk luftforureningskort over Danmark. Dette kort vil være særdeles værdifuldt til epidemiologiske undersøgelser af helbredseffekter og regulatoriske tiltag vedrørende luftforurening.

Vi forsøger at vise, at markører for oksidative DNA skader i form af reparationsprodukter i urinen er risikofaktorer for udvikling af cancer ved at undersøge prøver fra en række europæiske biobanker. I en serie *in vitro*, dyreeksperimentelle og humane undersøgelser har vi vist, at komponenter fra kogt rosenkål kan forhindre disse skader, mens traditionelle antioxidanter som C-vitamin ikke har nogen gunstig effekt. Arbejdet fortsætter med at belyse mekanismerne for effekten af rosenkål og identificere de aktive komponenter. Desuden arbejder vi med en hypotese om at skadelige effekter af østrogene stoffer kan medieres via oksidative skader på DNA. I fremtidige dyreforsøg vil vi forsøge at belyse mere komplicerede interaktioner mellem bl.a. dieselpartikler, benzen, energiindhold i kosten og mulige beskyt-

tende plantestoffer. Vi vil forsøge at følge kæder af effekter i form af oksidative skader på DNA og andre molekyler, cellulære signaler for celledød, vækst og differentiering, mutation og neoplasi samt inflammations rolle. Genetisk manipulerede forsøgsdyr er her et vigtigt redskab.

Professoratet i miljømedicin er tilknyttet afdelingen for miljø og arbejdsmedicin ved Institut for Folkesundhedsvidenskab. I afdelingen er der desuden en lektor og stor erfaring med epidemiologiske undersøgelser af arbejdsrelaterede lidelser, mens endnu et lektorat og et adjunktur, der sigter på molekylær epidemiologi, er under besættelse.