

Izveštaj/ Report

*Izveštaj sa naučnog skupa Akademije medicinskih
nauka srpskog lekarskog društva*
ŽIVOT SA KANCEROGENIMA

Correspondence to:

prof.dpejin@gmail.com

*Academy of medical sciences Serbian medical
society, Scientific meeting*

THE LIFE WITH CARCINOGENES

Dušan Pejcin

Na naučnom skupu AMN-SLD održanom u Vojvođanskom ogranku SANU u Novom Sadu, 22.maja 2009. godine pod nazivom *Život sa kancerogenima (The life with carcinogens)*, u organizaciji Prof. dr Dušana Pejina i Prof. dr Stevana Popovića, multidisciplinarno je prikazan aktuelni problem zagađenja životne sredine i njegov uticaj na zdravlje stanovništva i radnika. Na osnovu sopstvenih istraživanja učesnika naučnog skupa u šest referata posebno je istaknut kancerogeni značaj benzena. U pet referata panel diskusije, u kojima su uzeli učešće i predstavnici Ministarstva životne sredine i Pokrajinskog sekretarijata za zaštitu životne sredine, iznete su mogućnosti prevencije genotoksičnosti benzena i hemioprevencije oksidativnog stresa i predstavljene su zakonske mere o uspostavljanju državnog sistema za kontinuirani monitoring vazduha, predlog zakona o zaštiti vazduha i zakona o upravljanju otpadom.

U uvodnom predavanju Doc. dr Karmen Stankov izneta su nova saznanja o kancerogenezi. Istaknuto je da savremeni pristup ispitivanja maligniteta, kao kompleksnog multifaktorijskog oboljenja i višestepenog procesa kancerogeneze, podrazumeva analizu uticaja hemijskih, fizičkih i bioloških faktora spoljne sredine i njihovu interakciju sa endogenom genetskom predispozicijom. Kancerogeneza se može podeliti na tri odvojene faze: inicijaciju, promociju i progresiju (malignu konverziju), pri čemu njihovo proučavanje zahteva korišćenje novih tehnologija, usmerenih ka razvoju savremenih biomarkera izloženosti, predispozicije i odgovora na karcinogene. Ispitivanje uloge genetskih i epigenetskih varijacija i proteinskih nivoa u ćelijskim mehanizmima i biohemijskim putevima zaduženim za biotransformaciju, popravku deoksiribonukleinske kiseline (DNK), odgovor na stres, i za programiranu ćelijsku smrt, obezbeđuje identifikaciju i klasifikaciju karcinogena i njihovih bioloških efekata. Toksikogenomika je grana biomedicine koja se nezadrživo razvija, predstavlja spoj klasične toksikologije i funkcionalne genomike, a izučava sekvencu nukleotida, ekspresiju, strukturu i funkciju gena, kao i interakcije gena i njihovog uticaja na biološke puteve, mreže signalne transdukcije i ćelijsku fiziologiju, korišćenjem najsavremenijih dostignuća genomike, transkriptomike (profili genske ekspresije), proteomike i metabolomike. U uvodnom izlaganju je istaknuta i ocena SZO da je benzen kancerogen

prvog reda. Oksidativno oštećenje DNK pod dejstvom oslobođenih slobodnih kiseonikovih radikala (ROS) najčešće je u vidu 8-oxoG, koji predstavlja mutagenu leziju. Nastale mutacije DNK favorizuju kancerogenezu pošto utiču i na strukturu i aktivnost proteina neophodnih za popravku DNK ili tumor supresor proteina. Oksidativno oštećenje DNK 8-oxoG utiče i na specifične ćelijske puteve, dok njegovo nagomilavanje u genomu ima značajnu ulogu u nastanku embriopatija i u teratogenezi izazvanim ksenobiotcima i jonizujućim zračenjima.

Prof. dr Dušan Pejcin i dr. sci. med Dušica Lazarov istakli su u svom referatu *Benzen najznačajniji leukemogeni čini-lac* da je benzen toksin koji ima najznačajniju ulogu u oštećenju hematopoeze. Hematotoksični efekat se ispoljava citopenijama, aplastičnom anemijom ili genotoksičnim dejstvom sa nastankom mijelodisplazije i hemoblastoza. Najčešća posledica je akutna mijeloblastna leukemija (AML). Nema sigurne koncentracije benzena i ne postoji tolerancija, a osetljivost je individualna. Benzen dospeva u organizam najčešće inhalacijom. Razgradnjom benzena oslobađaju SKR koji oštećuju DNK, dovode do mutacije gena i maligne alteracije.

Po standardima u SAD koncentracija benzena u vazduhu na radnom mestu ne sme da pređe za 8h rada 1ppm, odnosno 5ppm u toku 15 minuta. I pri ovoj ekspoziciji postoji rizik od AML 5:1000. Maksimalan nivo benzena u vodi za piće je 5ppb, dok je u hrani zabranjen. U Evropi je dozvoljena srednja godišnja koncentracija benzena u ambijetalnom vazduhu svedena na vrednost do 5 g/m³. Naši propisi su od 2006g. usklađeni sa evropskim. Neophodno je istaći da nema dozvoljene koncentracije benzena u vazduhu za ovaj kancerogen prve kategorije. Srednja godišnja koncentracija benzena u ambijetalnom vazduhu predstavlja ustupak države privredi, a na štetu zdravlja stanovnika, pošto dozvoljava i vrlo visoke koncentracije benzena u toku nekoliko časova. Upravo ove zanemarene intermitentne visoke koncentracije benzena u toku nekoliko časova povećavaju toksičnost kumulativne doze benzena i predstavljaju rizik za genotoksične promene.

Prema evidenciji lečenih bolesnika sa AML na Klinici za hematologiju u Novom Sadu, koja je Centar za lečenje akutnih leukemija u Vojvodini postoji stalni porast AML, pri

čemu je 75% bolesnika iz Bačke, a 23.6% iz Novog Sada. Ova nesrazmera sa brojem stanovnika može se objasniti većom ekspozicijom benzenu iz različitih izvora. To su rafinerije nafte, petrohemijska industrija, intenzivan saobraćaj i široka primena pesticida rastvorenih u benzenu u poljoprivredi.

Dr sci. med. Gordana Bogdanović, Damir Jakimov spec. med. genetike, dr. sci. biol. Jasminka Mrdanović i dr. Slavica Šolajić, u radu *Biomarkeri genotoksičnosti kod osoba profesionalno izloženih genotoksičnim supstancijama* prezentovali su rezultate svojih istraživanja u okviru studije čiji je osnovni cilj bio da se ispita potencijalno genotoksično oštećenje kod radnika profesionalno izloženih isparenjima nafte i naftnih derivata pomoću testa izmene sestrinskih hromatida (SCE). Ispitan je i uticaj pola, životne dobi, dužine ekspozicionog radnog staža i navike pušenja cigareta na učestalost SCE. Na manjem uzorku ispitana su dva biomarkera genetičkog oštećenja (mikronukleusi i izmene sestrinskih hromatida), kao i doprinos katrana iz cigareta na učestalost SCE. Istraživanje je izvedeno u Zavodu za eksperimentalnu onkologiju, Instituta za onkologiju Vojvodine. Biomarkeri genotoksičnosti ispitani su kod 313 radnika zaposlenih na različitim poslovima u pogonima Rafinerije nafte u Novom Sadu. Dve trećine ispitanika su muškarci, 86% ispitanika je starije od 40 godina, a većina je sa radnim stažom dužim od 20 godina. Stošezdesetšest radnika bilo je u direktnom kontaktu sa naftom i naftnim derivatima, a dve trećine ispitanika su nepušači. Svim ispitanicima je urađena analiza izmene sestrinskih hromatida, a manjem broju i test mikronukleusa na limfocitima periferne krvi. Pre testiranja ispitanici su popunjavali anamnestički upitnik iz koga smo koristili podatke relevantne za analizu dobijenih rezultata. Razlike između ispitivanih grupa testirane su Student t testom, Wilcoxon testom sume rangova i Kruskal-Walison testom.

Markeri genotoksičnosti SCE i MN povećani su kod radnika koji su direktno izloženi nafti i naftnim derivatima u poređenju sa radnicima koji primarno obavljaju administrativne poslove. Pušenje cigareta doprinosi većoj učestalosti SCE: u svim ispitivanim grupama učestalost SCE je veća kod pušača u poređenju sa nepušačima i značajno raste sa dnevnim količinom katrana unetog sa duvanskim dimom. Učestalost SCE bila je uvek veća kod žena nego kod muškaraca, bez obzira na vrstu posla, starosnu dob, dužinu ekspozicije ili navike pušenja. Učestalost MN je takođe bila veća kod žena nego kod muškaraca. Analizom vrednosti SCE u odnosu na životnu dob i dužinu ekspozicije utvrdili smo da na nivou cele grupe postoji trend porasta vrednosti SCE sa godinama života i dužim radnim stažom, ali se učestalost SCE ne razlikuje značajno.

Rezultati dobijeni u ovoj studiji pokazali su da je kod osoba koje su profesionalno izložene nafti i naftnim derivatima značajno veća učestalost SCE u poređenju sa radnicima koji obavljaju administrativne poslove. Pušenje cigareta doprinosi većoj učestalosti SCE u svim ispitivanim grupama i u direktnoj je korelaciji sa dnevnim količinom katrana unetog duvanskim dimom. Uticaj drugih faktora, prvenstveno dužine profesionalne ekpozicije na povećanu učestalost SCE zahteva složeniju statističku analizu.

Prof. dr. Nada Mačvanin i mr. sci. Jan Sudi, toksikolog, prezentovali su u radu *Značaj biološkog monitoringa kao pokazatelja ekspozicije aerozagadenju kod stanovnika*

naselja "Šangaj" svoja originalna istraživanja kod stanovnika ovog naselja u neposrednoj blizini rafinerije nafte u Novom Sadu. U toksikološkoj laboratoriji Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika u Novom Sadu određivan je u urinu stanovnika i u kontrolnoj grupi nivo 8-hidroksi-2'-deoksi-gvanozina (8-OHdG), prekursora oksidativnog oštećenja DNK pri ekspoziciji benzenu. Takođe je određivan i metabolit benzena hipurna kiselina. Rezultati merenja su pokazali statistički značajno više vrednosti 8-OHdG i hipurne kiseline kod stanovnika "Šangaja" nego u kontrolnoj grupi. Vrednosti su najviše kod starijih osoba, kao i kod stanovnika koji duži vremenski period žive u ovom naselju u neposrednoj blizini rafinerije.

Prof. dr. Aleksandar Savić o *Mijelodisplaznom sindromu kao preleukemijskom stanju nastalom najčešće pod uticajem benzena* istakao je da Mijelodisplastični sindrom (MDS) predstavlja heterogenu grupu stečenih klonskih hematoloških bolesti, koju karakterišu poremećaji proliferacije, diferencijacije i procesa apoptoze, sa visokim rizikom od progresije u akutnu nelimfoblastnu leukemiju. Incidencija MDS je 3- 4.9 slučajeva godišnje na 100.000 stanovnika. Ne postoje jasni dokazi o povećanju incidencije MDS. Medijska životna doba je oko 70 godina, a bolest je češća kod muškaraca (1,5 : 1 u korist muškaraca). Povišen rizik za nastanak MDS se povezuje sa izlaganjem jonizujućem zračenju, ekspoziciji benzenu, bojama za kosu, organskim rastvaračima, pesticidima, teškim metalima, kao i određenim polimorfizmom gena enzima GST M1, GST theta 1, i NAD(P)H kinon oksidoreduktaze-NQO1 povezanih sa metabolizmom i detoksikacijom organskih jedinjenja. Retko je MDS povezan sa naslednim oboljenjima ili postoji porodična pojava bolesti. Pri postavljanju dijagnoze koristi se klasifikacija SZO kojom je postavljen kriterijum od 20 % blasta za razlikovanje akutne nelimfoblastne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma, i koja u grupu MDS stavlja sledeće entitete: 1. refrakterna anemija sa prstenastim sideroblastima (RARS); 2. refrakterne citopenije sa jedolinijskom displazijom; 3. 5q- sindrom, 4. refrakterna citopenija sa multilinijskom displazijom (RCMD); 5. refrakterna anemija sa ekscerom blasta (RAEB1 i RAEB 2); 6. neklasifikovani MDS. Hronična mijelomonocitna leukemija je svrstana u grupu mijeloproliferativnih/mijelodisplastičnih oboljenja. Internacionalni prognostički model - IPSS je jedan od najvažnijih činilaca za odluku o lečenju, pored životnog doba, opšteg stanja i pratećih bolesti. Radi procene efekta lečenja prihvaćeni su kriterijumi odgovora Internacionalne radne grupe. Lečenje bolesnika nižeg rizika sa prisutnom anemijom se zasniva na primeni eritropoetina kada je njegov nivo ispod 200/500 MU/mL. Imunosupresivna terapija primenom antitimocitnog globulina ili ciklosporina A se preporučuje kod bolesnika nižeg rizika, posebno mlađih i sa prisutnim hipoplastičnim MDS, HLA-DR15 antigenom i odsustvom citogenetskih promena. Imunomodulatorni lek lenalidomid pokazuje izuzetan efekat kod bolesnika sa 5q-sindromom. Alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze je indikovana kod bolesnika mlađih od 55 godina (stariji, 65-70 godina su za transplantaciju redukovano intenziteta kondicioniranja) intermedijernog I do visokog rizika prema IPSS. Polihemioterapija se preporučuje kod bolesnika višeg rizika. Kod obolelih bez odgovarajućeg davanja moguće je nakon postizanja kompletne remisije polihemioterapijom primeniti autolognu transplantaciju

matičnih ćelija hematopoeze. Demetilacijska (epigenetska terapija): azacitidinom, decitabinom i inhibitorima histon-deacetilaze se primenjuje kod bolesnika višeg rizika, posebno kod onih koji nisu kandidati za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze i kod bolesnika sa nepovoljnim citogenetskim promenama. I pored napretka u lečenju većina obolelih od mijelodisplastičnog sindroma prima samo suportivnu terapiju.

Prof.dr Stevan Popović je u svom radu *Molekulske osnove akutne nelimfoblastne leukemije* istakao da su istraživanja ANLL na molekulskom nivou značajno doprinela boljem poznavanju njene patogenetske suštine, što je izmenilo dosadašnju podelu, prognozu stratifikaciju i standardne terapijske stavove i stvorila realne osnove za individualizaciju terapije. Najznačajnija posledica molekulskih istraživanja jeste izrada lekova koji deluju ciljano na molekulskom nivou i strogo su specifični za pojedine genske mutacije i rearanžmane. Terapija ANLL će u bliskoj budućnosti biti individualizovana i započinjaće se određivanjem individualnog genskog profila, što će omogućiti preciznu prognozu i primenu specifične molekulske terapije kod većine bolesnika. Zbog manje mijelotoksičnosti molekulska terapija će biti naročito korisna kod starijih bolesnika i grupi ANLL sa lošom prognozom. Kontinuirano praćenje minimalne rezidualne bolesti omogućuje merenje dubine remisije, kao i ranu detekciju relapsa, što omogućava njegovu prevenciju ili rano lečenje. Molekulska dijagnostika i terapija će doprineti da većina ANLL, bez obzira na starost bolesnika i druge prognozne činioce, bude u većini slučajeva izlečiva bolest. Primer revolucionarnog preokreta u terapiji malignih neoplazmi je akutna promijelocitna leukemija, koja je molekulskom dijagnostikom i terapijom, iz ANLL sa najlošijom prognozom prevedena u akutnu leukemiju sa vrlo velikom šansom za izlečenje bolesnika. Očekuje se sličan i skori preokret i u lečenju drugih tipova ANLL.

U panel diskusiji *Mere i mogućnosti prevencije genotoksičnosti i kancerogeneze* Tihomir Popović, dipl. meteorolog u Ministarstvu životne sredine, upoznao je skup sa *Ocnom kvaliteta vazduha u Republici Srbiji i sa uspostavljanjem državnog sistema za monitoring kvaliteta vazduha*. Ocena kvaliteta vazduha je data na osnovu vrednosti dnevnih imisionih koncentracija SO₂, NO₂ i čađi tokom 2007. godine. Zasnovana je na učestalosti prekoračenja GVI i na vrednostima privremenog indeksa kvaliteta vazduha AQI_S_07. Operativna harmonizacija domaće prakse sa regulativom EU, u domenu monitoringa stanja životne sredine u Republici Srbiji, ogleda se i u uspostavljanju Državnog sistema za automatski monitoring kvaliteta vazduha. Daju se osnovne karakteristike i stepen realizacije projekta u kome će se automatski detektovane vrednosti parametara kvaliteta vazduha iz mreže AMSKV dostavljati on-line u centar za prijem podataka u Agenciji za zaštitu životne sredine gde će se vršiti i hemijska analiza uzoraka sa mernih mesta. Svi raspoloživi podaci biće javno dostupni, a koristiće se za izveštavanje na nacionalnom nivou i za razmenu podataka sa EEA i ispunjavanje međunarodnih obaveza.

Prof.dr Dušan Pejin je u svom izlaganju *Mogućnosti prevencije genotoksičnog dejstva benzena* istakao da je problem zagađenja benzenom globalnog karaktera, ali se mora rešavati na nivou države, kao i na lokanom planu. Iako živimo u eri intenzivnog korišćenja fosilnih goriva zagađenje životne sredine benzenom se može smanjiti

donošenjem odgovarajućih zakona koji su u skladu sa evropskim, stalnom kontrolom emisije benzena i drugih genotoksičnih materija, primenom čistih, oksigenisanih goriva za motore, (bioetanol i biodizela), korišćenjem biofertilizatora i biopesticida u poljoprivredi, kao i nizom zaštitnih mera, uz edukaciju stanovnika o leukemogenom dejstvu benzena i borbom protiv pušenja. Ekološko ponašanje i odgovornost doprineće značajnom smanjenju pojave akutne leukemije i drugih malignih oboljenja. Naš zadatak je da pokrenemo inicijativu da se primenom navedenih mera kancerogeno dejstvo benzena svede na najmanju meru, a time da se smanji i incidencija AML. Na ovaj način, primenjena prevencija AML i drugih hemoblastoza imaće izuzetno dobar efekat, koji je od individualnog i društvenog značaja.

Dr sci. med. Gordana Bogdanović u izlaganju *Hemio-prevencija oksidativnog stresa* ukazala je na mogućnost profilakse prirodnim i sintetskim antioksidantima. Prednost se daje prirodnim antioksidantima kao što su vitamini i biljni polifenoli (flavonoidi) u povrću i voću.

Autori iz Ministarstva životne sredine i prostornog planiranja dr sci. Miladin Avramov, dr sci. Danica Bačanović, mr sci Dušica Radović i Sonja Ružin u svom radu dali su prikaz *Zakona o zaštiti vazduha* i ukazali su na potrebu njegovog donošenja u cilju celovitog uređivanja ove oblasti i usklađivanja domaće zakonodavstva sa direktivama Evropske Unije. Ukazano je na neke od mera zaštite vazduha u cilju očuvanja zdravlja stanovništva, sa posebnim osvrtom na potrebu pravovremenog informisanja građana, sadržaja i načina prezentovanja informacija, kao i na neophodnost edukacije stanovništva.

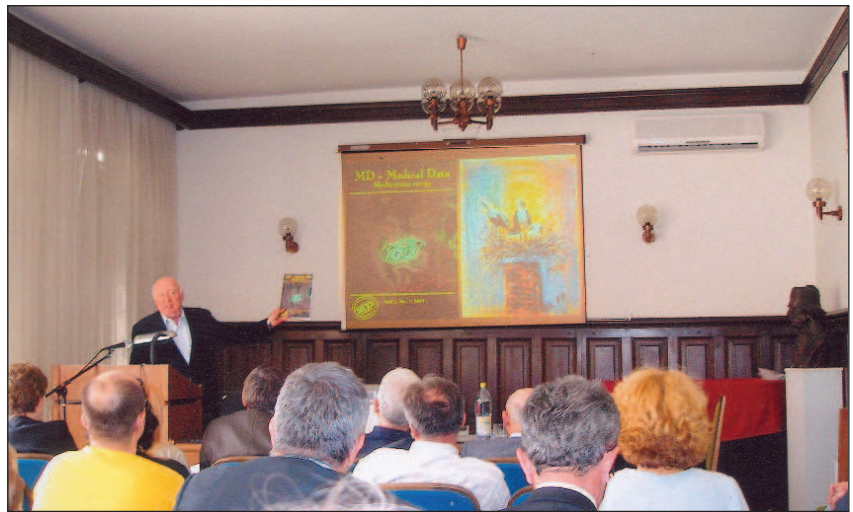
Na osnovu Zakona o zaštiti vazduha Vlada RS donela je *Uredbu o uslovima za monitoring i zahtevima kvaliteta vazduha*, koja sadrži i kriterijume za ocenjivanje koncentracije benzena u vazduhu, koje čine *granična srednja godišnja vrednost* od 5 g m³ od 2010g, kao i *granica tolerancije* koja će se smanjivati od 2017g godišnje za 1 g m³, da bi 2021g bila na 0. (Primedba autora izveštaja).

Dipl. ing. Mirjana Kastratović, dipl. ing. Branislav Galešev, dipl. ing. Zoran Tešić, dipl. ing. Radmila Šerović, dipl. ing. Maja Stojičević i dipl. ing. Marina Milojević iz Pokrajinskog sekretarijata za zaštitu životne sredine prezentovali su rad *Upravljanje posebnim tokovima otpada sa osvrtom na novi Zakon o upravljanju otpadom*. Novim Zakonom o upravljanju otpadom jedna grupa otpada je posebno izdvojena kao posebni tokovi otpada i detaljnije definisana, od mesta nastajanja, preko sakupljanja, transporta, tretmana, do odlaganja na deponiju. Reč je o raznolikoj grupi otpada koji su deo našeg svakodnevnog komfora, koji nisu uvek opasni po zdravlje ljudi i životnu sredinu ali mogu biti opasni kod neadekvatne primene. U ovom radu su prikazani odredbe zakona i pravilnici koji se odnose na upravljanje posebnim tokovima otpada, a koji bliže definišu sve obaveze u cilju zaštite zdravlja i zaštite životne sredine, kao i stanje po pitanju ove grupe otpada u Srbiji. U diskusiji je dat posebni osvrt na medicinski otpad, koji takođe spada u opasne otpade.

Uvođenje sistema upravljanja medicinskim otpadom započeto je nabavkom opreme za tretman infektivnog medicinskog otpada. U planu je povezivanje medicinskih ustanova sa teritorije Republike u jedinstven sistem sa adekvatnim metodama razdvajanja, obeležavanja, pakovanja, transporta i tretmana infektivnog medicinskog otpada. Za ostale vrste

medicinskog otpada, kao što su patoanatomski, farmaceutski sa citostatskim i drugi, tek treba da se uspostavi jedinstven sistem. .

Po završetku stručnog dela Naučnog skupa AMN promovisan je novi medicinski časopis *MD Medical Data*. Učesnicima se obratio Prof. dr Petar Spasić, glavni i odgovorni urednik, koji je prezentovao prvi broj, izneo karakteristike ovog stručno-naučnog časopisa, međunarodnog uređivačkog odbora, i pozvao je prisutne na saradnju.



Promocija prvog broja MD Medical Data