

AGENȚII CHIMICI CANCERIGENI DIN FUMUL DE TUTUN

C. ȘTEFANI¹

¹Direcția Medicală a Ministerului Apărării Naționale

Cuvinte cheie: agenți cancerigeni, benzopiren, receptori Michael, compuși radioactivi

Keywords: cancerigen agents, benzopyrene, Michael receptors, radioactive compounds

Rezumat: Renunțarea la fumat este cea mai bună decizie și nu ar trebui să aibă alternative, spun oamenii de știință. Potrivit acestora, o singură țigară conține nu mai puțin de 70 de agenți cancerigeni. Chiar și expunerea la fumul de țigară poate avea efecte secundare imediate la nivelul organismului, putând cauza boli pe termen lung și chiar moartea. Riscul este mare chiar și atunci când se fumează doar ocazional. Conform unor rapoarte internaționale, țigara conține un amestec de peste 7.000 de substanțe, din care sute sunt toxice și cel puțin 70 sunt cancerigene. Fiecare expunere la fumul de țigară și prin urmare la aceste chimicale, afectează ADN-ul. În ceea ce privește expunerea regulată, fiecare nouă țigară zădărnicește eforturile organismului de a încerca să repare ceea ce s-a distrus. Substanțele cancerigene ajung cu fiecare "fun" inhalat în plămâni fumătorilor și a celor care fumează pasiv, efectele fiind imediate. Nu degeaba fumatul este vinovat de 85% dintre cazurile de cancer pulmonar, existând dovezi că este responsabil și de alte câteva tipuri de cancer.

Abstract: Giving up smoking is the best decision and there should be no other alternative. This is what science people say. According to them, one single cigarette contains not less than 70 cancer agents. Even the exposure to passive smoking may cause secondary effects that trigger long term diseases and even death. The risk is higher even with occasional smoking. According to some international reports, any cigarette contains a mixture of over 7,000 substances, out of which hundreds are toxic and less than 70 are cancer causing. Each exposure to the cigarette smoke and, therefore to these chemicals, affects the DNA. As for the regular exposure, each new cigarette shatters the efforts of the body to repair what has been destroyed. Cancer causing substances reach with each and every inhaled „puff” the smokers’ lungs and the lungs of those around them, with effects soon to be recorded. It is not without reason that we consider smoking, guilty of 85% of the pulmonary cancer cases. And there is clear evidence that smoking is also responsible for other types of cancer, too.

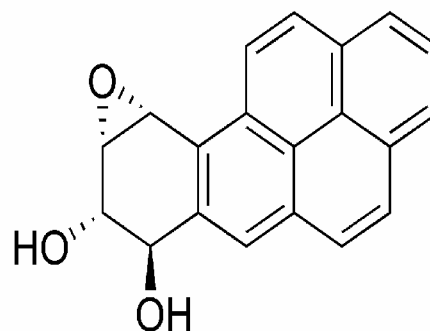
Fumul, sau orice materie organică arsă parțial, conține agenți cancerigeni. Potențialele efecte ale fumatului, cum ar fi cancerul pulmonar, pot apare și după 20 de ani prin manifestări clinice. Rata deceselor de cancer pulmonar la bărbați a scăzut în anul 1975 la aproximativ 20 de ani, după declinul inițial al consumului de țigări în rândul bărbaților. O scădere a consumului de țigări la femei a început tot în 1975, dar până în 1991 nu s-a înregistrat o scădere a mortalității la femei cauzate de cancerul pulmonar. (1)

Fumul de țigară conține câteva produse cancerigene pirolitice, care se combină cu ADN-ul și cauzează mutații genetice. În mod particular, un puternic agent cancerigen este reprezentat de hidrocarburile aromatice policiclice (PAH). Sunt cunoscuți peste 19 agenți cancerigeni, prezenți în fumul de țigară, dintre care cei mai puternici, sunt:

Hidrocarburile aromatice policiclice (PAH) - este categoria cea mai importantă de substanțe cancerigene din fumul de tutun. Ele iau naștere printr-un proces de combustie a tutunului și foitei în condiții speciale: aport de oxigen redus și temperaturi de 450-700°C. PAH sunt reținute în parte de gudronul rămas în filtru, dar aproximativ 3/4 din ele pot ajunge în plămâni. În fumul de tutun există cca. 150 de PAH. Primul PAH identificat ca agent cancerigen, în fumul de

tutun, a fost benzopirenul, (2) (figura nr. 1) care se leagă ireversibil de ADN, (3) (figura nr. 2) putând fie să distrugă celula, fie să producă o mutație genetică.

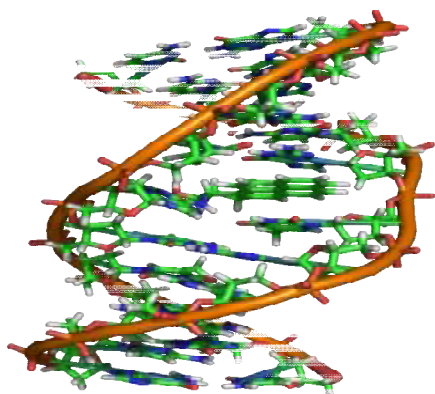
Figura nr. 1. Structura chimică a benzopirenului



Dacă mutația inhibă moartea programată a celulei, celula poate supraviețui, devenind o celulă canceroasă. Benzopirenul este de 50.000 de ori mai puternic, ca și cancerigen, decât sacarina, căreia i s-a acordat o mare atenție în acest sens. (4)

¹Autor Corespondent: Constantin Ștefani, Direcția Medicală a Ministerului Apărării Naționale, Str. Bogdan Ghe. Tudor, Nr. 7, Bl.21, Sc.A, Ap.14, Sector 3 București, 031925, România, e-mail: cristianstefani@yahoo.com, tel +4072.7221.995
Articol intrat în redacție în 28.10.2011 și acceptat spre publicare în 31.01.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2012; 2(1)114-116

Figura nr. 2. Benzopirenul un agent mutagen major prin legarea acestuia de ADN



ADN-ul conține informații despre funcționarea celulei. În practică, el conține ingredientele pentru sinteza proteinei. Dacă mutația inhibă moartea programată a celulei, aceasta poate supraviețui devenind o celulă canceroasă, o celulă care nu funcționează ca una normală. Carcinogeneza este radiomimetică, de exemplu este similară cu cea produsă de ionizarea produsă de radiația nucleară. Fabricanții de tutun au experimentat, cu ajutorul tehnologiei pe bază de vapori fără combustie, consumul de țigări fără benzopiren. Aceste produse nu au devenit populare.

a) *Acroleina* este un produs de piroliză, predominant în fumul de țigară, care îi conferă fumului un miros înțepător și un efect iritant, lacrimogen. Contribuie major la efectul cancerigen. La fel ca PAH, acroleina este de asemenea, un agent alcalin electrophilic, care se unește permanent cu guanina, din structura ADN-ului, determinând formarea unei structuri ciclice de tip hemiamină. Legătura acrolein-guaninică induce mutații în timpul copierii ADN-ului, iar acest lucru determină cancer în mod similar celor produse de PAH. Oricum, acroleina este de 1000 de ori mai abundentă în fumul de țigară, comparativ cu PAH și este capabilă să acționeze individual, fără activare metabolică. Acroleina s-a demonstrat a fi un agent mutagen și cancerigen în celulele umane. Carcinogeneza acroleinei a fost dificil de studiat prin experimente cu animale, datorită toxicității sale care ucide animalele înainte de apariția cancerului. (5) În general compușii capabili să reacționeze prin legături conjugate electrophile (așa-numiții *receptori Michael* - după reacția lui Michael) sunt toxici și cancerigeni, pentru că permanent pot alchila ADN-ul, în mod similar cu gazele toxice sau aflatoxina. Receptorii lui Michael contribuie în procesele inflamatorii cronice în

cadrul bolilor cauzate de tutun. (6)

b) *Nitrosaminele* reprezintă un grup de compuși cancerigeni aflat în fumul de țigară, dar nu în frunzele de tutun netratate. Nitrosaminele se formează pe frunzele de tutun în timpul procesului de tratare a acestora, printr-o reacție chimică dintre nicotină și alți compuși conținuți în frunză, precum și cu diverși oxizi de hidrogen din toate gazele de combustie. Prin arderea liberă a țigării s-a demonstrat o reducere a nivelurilor de nitrosamină la mai puțin de 0,1 părți la milion. (7) Unele nitrosamine se prezintă sub formă de gaze volatile (dietilnitrosamina = 0,01-0,171 μg). Cele mai multe sunt însă nevolatile: N-nitrosornicotina (0,14 - 3,70 μg/țigară), N-nitrosotabina, N-nitrosodietanolamina, nitrosopiperidina etc.

Folosind determinarea prin chemiluminiscență, D. Hoffmann a găsit mari diferențe ale conținutului de nitrosamine din țigări, în funcție de conținutul lor de nitrați, de curentul de fum din care s-a recoltat prin aspirație (curentul primar sau secundar), țigara lăsată în pauză etc. (8) (tabelul nr. 1).

c) *Aza-arenele* sau *hidrocarburile heterociclice*, sunt reprezentate de dibenz (a, h) acridina, dibenz (a, j) acridina și dibenz (c, g) carbazol, recunoscute ca fiind substanțe cancerigene. La acestea se adaugă alte substanțe cu rol mutagen: quinolina, benzo (f) quinidina, benzo (h) quinolina și fenantridina. Concentrațiile acestor substanțe sunt de ordinul nanogramelor, de 10-20 de ori mai ridicate în fumul emis de țigara lăsată în pauză.

d) *Nitrilii* sunt cunoscuți în număr de 33 în fumul de tutun, majoritatea fiind aromatici. (9)

e) *Aminele aromatice*, ca beta-naftilamina, 4-aminodifenilul și ortotoluidina, sunt prezente în concentrații infime (1-3 ng/țigaretă), ce pot crește mult în fumul țigării lăsată în repaus (de exemplu: ortotoluidina atinge concentrații de 100-200 ng/țigară în fumul inhalat și 2000-3000 ng/țigară în fumul țigării în repaus).

f) *Alți compuși ai azotului*. Se estimează că în fumul de tutun se găsesc mai mult de 600 de compuși ai azotului din care unii sunt cancerigeni: nitrofenolii, unele nitrohidrocarburi aromatice și alifatiche, acetoneitrilul, amine alifatiche și aromatice (metilamina, anilina, pirolidina). Unii pot fi precursori ai nitrosaminelor, cum ar fi uretanul, precum și hidrazinele, provenite din hidrazida maleică folosită în tratarea culturilor de tutun pentru combaterea formării de ramuri laterale pentru buna dezvoltare a frunzelor. Hidrazina se găsește în cantități de 20-40 μg/țigară, iar 1,1-dimetilhidrazina și uretanul se găsesc în cantități de ordinul zecilor de nanograme.

Tabelul nr. 1 - Nitrosaminele din fumul unor țigări (μg/țigară)

Felul țigării	Nitroso-dimetilamina	Nitroso-etilmetilamina	Nitroso-dietilamina	Nitroso-pirolidină	Nitroso-nornicotina
Comună (1,1g) prin aspirație, ardere liberă, în pauză	13 6800	1,8 9,4	1,5 53	11 300	250 -
De foi, mică (1,1g) prin aspirație, ardere liberă, în pauză	30 1770	3,1 75	- 29	20 610	550 -
De foi, Columbia (6,8g) prin aspirație, ardere liberă, în pauză	370 2350	52 75	21 -	61 640	1690 13100
De foi, comună (7,5g) prin aspirație	70	10	-	10	890

REFERATE

- g) *Agenții radioactivi.* În plus față de agenții chimici cancerigeni nonradioactivi, tutunul și fumul de tutun conține mici cantități de Pb^{210} și Po^{210} , ambii fiind agenți cancerigeni radioactivi. Prezența Po^{210} în fumul de țigară a fost măsurată experimental la niveluri de 0,0263-0,036 pCi (0,97-1,33 mBq), ceea ce este echivalent cu aproximativ 0,1 pCi/mg de fum (4 mBq/mg); sau aproximativ 0,81 pCi $^{210}Pb/g$ de fum uscat condensat (30 Bq/kg).
- Cercetarea efectuată de radiochimistul Ed Martell a arătat faptul că substanțele radioactive din fumul de țigară sunt depozitate în locurile fierbinți unde se despart bronhiile. De când gudronul din fumul de țigară este rezistent la dizolvare, sub acțiunea fluidului din plămâni, compușii radioactivi au suficient timp pentru a trece prin mucoasă înainte de a fi curățați în mod natural. În interior, acești compuși radioactivi persistă în fumatul pasiv și, de aceea, are loc o mare expunere atunci când aceștia sunt inhalați în timpul inspirației normale, ceea ce este mai profund și mai îndelungat decât atunci când sunt inhalați din țigări. Distrugerile cauzate de fum, la nivelul țesutului epitelial protector, cresc retenția de Po^{210} insolubil, compus produs prin arderea tutunului. Martell a estimat că o doză de radiație carcinogenică de 80-100 razi este eliberată în țesutul pulmonar de majoritatea fumătorilor care mor de cancer pulmonar. (10) Ideea conform căreia Po^{210} este responsabil de multe cazuri de cancer în rândul fumătorilor, este acceptată de cel puțin un cercetător. (11, 12)
- Pentru a evidenția efectele cauzate de Po^{210} din fumul de țigară, se poate face o comparație cu ceea ce se întâmplă în cazul razelor X utilizate în radiografia toracică obișnuită. (13) Astfel, o radiografie toracică modernă comportă o doză de 0,034 mSv/radiografie, prin urmare, un fumător de 20 țigarete/zi primește în decurs de un an, o doză de radiații echivalentă cu 300 de radiografii toracice. (13)
10. Martell EA, Alpha-Radiation dose at bronchial bifurcations of smokers from indoor exposure to radon progeny [Online]. 1983 (cited 2009 Aug.29); Available from URL:<http://www.pnas.org/content/80/5/1285.abstract>.
 11. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(14):1194–210.
 12. Hecht SS. Approaches to Chemoprevention of Lung Cancer Based on Carcinogens in Tobacco Smoke [Online]. 1997 [cited 2009 Aug.30]; Available from URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1470048/>.
 13. Zaga V, Gattavecchia E. Probleme de combatere a fumatului – Poloniul: ucigașul radioactiv din fumul de tutun, *Pneumologia*. 2008;LVII;4:253.

BIBLIOGRAFIE

1. Jones M, Fosbery R, Taylor D, Answers to self-assessment questions, Cambridge Advanced Sciences. *Biology*. 1;2000:250.
2. Chemical structure of Benzopyrene diol epoxide [Online]. 2005 July 03 (cited 2009 Aug.11); Available from URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Benzo\[a\]pyrene_diol_epoxide_chemical_structure.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Benzo[a]pyrene_diol_epoxide_chemical_structure.png).
3. Benzopyrene DNA adduct [Online]. 2007 June 20 (cited 2009 Aug.11); Available from URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Benzo\[a\]pyrene_DNA_adduct_1JJDG.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Benzo[a]pyrene_DNA_adduct_1JJDG.png).
4. Moyer D, The Tobacco Reference Guide, UICC GLOBAL inc. 2000.
5. Feng Z, Hu W, Hu Y, Tang M, Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(42):15404–409.
6. Facchinetti F, Amadei F, Geppetti P, Tarantini F, Di Serio C, Dragotto A et al, Beta-Unsaturated Aldehydes in Cigarette Smoke Release Inflammatory Mediators from Human Macrophages,. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2007;37(5):617.
7. “Safer” Cigarettes: A History [Online]. 2001 Febr.10 (cited 2009 Aug.19); Available from URL: <http://www.pbs.org/wgbh/nova/body/safer-cigarettes-history.html>.
8. Hoffmann D, Rathkamp G, Lin YY, I.A.R.C. Scientific Publication 1974;9:159-65.
9. Păun R, *Tratat de medicină internă*, Ed. Medicală, București. 1983; I:201-4, 239-40, 262-6, 615-6, 864-5.