

ALICJA STACHELSKA

OBECNOŚĆ MUTAGENÓW I KANCEROGENÓW W ŻYWNOŚCI ORAZ ICH WPŁYW NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

Streszczenie

Artykuły żywnościowe, oprócz składników odżywczych, mogą zawierać potencjalne mutageny i kancerogeny. Przyczyną obecności tych związków w pożywieniu może być także niewłaściwie przeprowadzony proces technologiczny bądź kulinarna obróbka termiczna, jak również nieodpowiednie warunki przechowywania żywności.

W niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury dotyczącej obecności mutagenów i kancerogenów naturalnie występujących w żywności roślinnej, zwierzęcej oraz powstających podczas procesów technologicznych. Ponadto przedstawiono krótki opis procesu mutagenyzy i kancerogenyzy. Podano również przykłady wpływu potencjalnych mutagenów i kancerogenów na zdrowie człowieka.

Słowa kluczowe: mutageny, kancerogeny, mutageneza, kancerogeneza

Wprowadzenie

Stosowanie nieodpowiedniej diety zwiększa ryzyko powstawania chorób, w tym wielu odmian nowotworów [1, 7, 13]. Wśród składników żywności mogą występować także związki mutagenne lub kancerogenne [3, 6, 42, 46]. Niektóre z nich, np. heterocykliczne aminy aromatyczne, powstają podczas obróbki termicznej ryb i mięsa innych zwierząt, szczególnie wówczas, gdy temperatura smażenia lub pieczenia jest bardzo wysoka [8, 23, 26].

Inne, np. mikotoksyny, tworzą się podczas niewłaściwego przechowywania produktów żywnościowych, m.in. kukurydzy i orzechów [15, 20].

Mutageny, rozprzestrzeniając się w organizmach człowieka, powodują degradację kwasów nukleinowych oraz powstawanie nowych związków mutagennych i kancerogennych [42, 50]. W efekcie wielu kolejnych mutacji w tej samej komórce,

zmieniających komórkę normalną w nowotworową, może dochodzić do powstawania raka [2].

Celem niniejszego opracowania był przegląd informacji na temat występowania w żywności potencjalnych mutagenów i kancerogenów i ich wpływu na organizm człowieka. W skrócie przedstawiono opis procesu mutagenezy oraz możliwości ewentualnego tworzenia komórek nowotworowych w organizmie człowieka.

Mutageneza i kancerogeneza

Większość mutagenów chemicznych powstających w czasie pieczenia czy smażenia mięsa nad otwartym ogniem jest kancerogenna (np. wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne – WWA, czy heterocykliczne aminy – HCA) i powoduje powstawanie nowotworów [35]. Jednak wiele substancji genotoksycznych występujących w żywności nie ma właściwości mutagennych czy kancerogennych. Do ujawnienia tych cech w organizmie człowieka niezbędna jest aktywacja metaboliczna. Występujące w żywności mutageny ulegają aktywacji i detoksykacji dzięki enzymom endogenicznym [17], których rola polega na szybkim pozbywaniu się obcych związków z komórek. Niekiedy elektrofilowe pochodne związków mutagennych wiążą się z DNA, wiązanie to może zakończyć się błędnym kodowaniem w czasie replikacji DNA. Uszkodzony DNA może być źródłem przyszłych mutacji, o ile nie zostanie on naprawiony przez odpowiednie enzymy reperujące. Jeśli addukty DNA nie zostaną naprawione, proces ten może zakończyć się punktową mutacją, delecją, insercją czy anormalnym wzrostem chromosomów. Jeżeli rezultatem tego procesu jest nienormalny wzrost chromosomów, DNA może być naprawiany przez enzymy dostarczone przez białka, które opóźniają cykl komórkowy. Śmierć komórki następuje, jeśli uszkodzenia DNA się utrzymują. Oprócz efektów letalnych niezreperowane uszkodzenia DNA w komórkach powodują także różnego rodzaju mutacje genowe, chromosomalne, prowadzące do powstawania komórek nowotworowych i raka [16, 17].

Jakakolwiek grupa chorób, powstających w wyniku niekontrolowanego wzrostu i namnażania nienormalnych odmian komórek organizmu nosi nazwę nowotworu. Genetycznymi inicjatorami powstawania komórek kancerogennych są czynniki środowiskowe, szczególnie skażenie środowiska naturalnego, nieodpowiednia dieta, palenie papierosów i infekcja [11, 21]. Utajone geny nowotworowe, które są normalnie funkcjonującymi genami, mogą przekształcić się w efekcie mutacji w komórki nowotworowe, co prowadzi do niekontrolowanej ekspresji genów i ich namnażania. Wpływ mutagenów występujących w żywności na deformacje genów, powodujących tworzenie się komórek rakowych, może teoretycznie być modulowany przez enzymy łączące się z uszkodzonym DNA, różniące się funkcjami (metaboliczna aktywacja, detoksykacja, naprawa DNA, apoptoza, itp.) [18, 19]. Aktywacja metaboliczna i tworzenie adduktów z DNA zostały opisane przez Goldmana i Shieldsa [14]. Na

uwagę zasługuje fakt, że aktywowane głównie przez cytochrom P450 metabolity aflatoksyny B₁, WWA oraz HCA tworzą addukty z DNA oraz albuminą, ponadto metabolity aflatoksyny B₁ oraz WWA tworzą addukty z hemoglobiną oraz metabolitami urydyny, podczas gdy metabolity N-nitrozoamin tworzą addukty z O⁶-metyloguaniną i 7-metyloguaniną.

Kategorie mutagenów i kancerogenów w żywności

Żywność zawierająca substancje premutagenne, w zależności od spożytej ilości, może powodować wzrost ryzyka powstawania nowotworów [14, 30]. Mutageny te są szkodliwymi czynnikami mogącymi zmieniać strukturę molekularną genów lub odpowiednio jednego chromosomu w stosunku do drugiego. Promotorami kancerogenów są związki, które pobudzają rozprzestrzenianie komórek kancerogenów lub innych złośliwych komórek. Związki te stają się szkodliwe tylko wówczas, gdy ulegną chemicznym zmianom w procesie metabolizmu, wywołanym przez enzymy obecne w organach zwierząt. Szkodliwość wielu produktów pośrednich tych reakcji jest ograniczona, ale niektóre z nich wiążą się z DNA i stają się potencjalnymi związkami uszkadzającymi geny [20].

Potencjalne mutageny i kancerogeny występujące w żywności można podzielić na trzy grupy [46]: związki występujące naturalnie (toksyny roślinne), związki formowane w czasie smażenia lub pieczenia żywności (WWA, HCA) oraz związki tworzące się podczas przechowywania produktów spożywczych.

Mutageny i kancerogeny występujące naturalnie

Piacek-Lianes i Tannebaum [34] jako pierwsi odnotowali obecność azotowych prekursorów mutagenów w nasionach fasoli *Vicia fava*. Postulowali oni istnienie zależności pomiędzy zapadalnością na raka żołądka ludności Środkowej i Południowej Ameryki a spożyciem nasion fasoli zawierającej związki azotowe. Niektóre wyniki badań wskazują na możliwość ujawnienia aktywności mutagennej produktów z fermentowanych nasion [32, 48]. Diazotowe związki mutagenne zostały także wykryte w sosie sojowym i grzybach [32].

Naturalnie występujące prekursory mutagenów zostały wyizolowane z ziaren kawy [25, 29, 40, 43] i z kapusty chińskiej [49]. W 1994 IARC odnotowało obecność w świeżych ziemniakach akryloamidów, należących prawdopodobnie do karcenogenów ludzkich [19]. Natomiast w czerwonym mięsie, warzywach, produktach mlecznych oraz mięsie przetworzonym stwierdzono występowanie kwasu α -linolenowego, jednego z głównych nienasyconych kwasów tłuszczowych, mogącego powodować wzrost ryzyka występowania raka prostaty [7].

Mutageny tworzone podczas technologicznej obróbki i przechowywania żywności

Niektórzy badacze sugerują, że spożywanie pieczonej lub smażonej żywności wpływa na wzrost ryzyka zachorowalności na raka krtani [4]. Szczególnie żywność smażona zawiera substancje premutagenne, które mogą być metabolizowane przez enzymy naturalnie występujące w tkankach. W czasie procesów kulinarnych, smażenia, grilowania i pieczenia na ruszcie oraz innego rodzaju długotrwałej obróbki w wysokiej temperaturze, mogą powstawać w dużym stężeniu aminy heterocykliczne [10, 38, 40, 45] oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne [14, 31, 32, 33]. Natomiast krótki czas obróbki kulinarnej nie sprzyja powstawaniu amin w produktach [24, 27]. Aminy heterocykliczne powstają w temp. powyżej 125°C [9]. Wzrost temperatury efektywnego pieczenia mięsa wołowego z 200 do 250°C powoduje około 6–7 krotny wzrost aktywności mutagennej związków [3, 41]. Zmiany kancerogenne i mutagenne wywołane przez te związki chemiczne są potencjalną przyczyną powstawania nowotworów u ludzi i zwierząt [12, 45, 47]. Bosetti i wsp. [4] zasugerowali, że konsumpcja pieczonej żywności (np. mięsa wołowego, ryb oraz jaj), niezależnie od jej obróbki termicznej, zwiększa ryzyko zachorowalności na raka krtani. Zaobserwowano także związek pomiędzy bogatą w białka smażoną żywnością a powstawaniem raka układu trawiennego, wywołanego obecnością genotoksycznych, mutagennych HCA powstających w czasie pieczenia żywności w wysokiej temperaturze [10, 37]. Sugimura [45] zauważył, że specyficzna aktywność mutagenna MeIQx (2-amino-3,8-dimetyloimidazo[4,5-f]chinoksalina) oraz IQx (2-amino-3-metylimidazo[4,5-f]chinoksalina) izolowanych z sardynek i świeżej wołowiny, pieczonych nad otwartym ogniem, jest większa niż w przypadku wędzenia mięsa. Natomiast Gunter i wsp. [16] stwierdzili, że pieczone czerwone mięso jest głównym źródłem HCA, podczas gdy mięso grilowane lub opiekane na rożnie zawiera znaczne ilości benzo[a]pirenu [BP], przy czym BP powoduje większe ryzyko powstawania komórek nowotworowych niż HCA. Bosetti i wsp [5] stwierdzili, że szczególnie wpływ na powstawanie raka krtani ma kilkakrotne używanie tych samych olejów do smażenia. Ponadto, oleje bogate w kwasy polienowe n-6 mogą być bezpośrednio włączone w aktywność mutageną heterocyklicznych amin (HCA), co może spotęgować efekt promowania powstawania nowotworów [52] bardziej niż w przypadku monoenuowych kwasów występujących w oliwie z oliwek [51].

Spleśniała żywność, np. orzechy, ziarna zbóż lub kukurydzy, może zawierać mikotoksyny. Na przykład aflatoksyna B₁, mająca właściwości mutagenne i kancerogenne [15], wytwarzana jest przez pleśnie: *Aspergillus*, *Penicillium* i *Fusarium* [36]. Spożywanie aflatoksyn może powodować wzrost ryzyka powstawania raka żołądka, wątroby lub nerek.

Podczas peklowania mięsa, wędzenia ryb oraz produkcji sosu sojowego i wywaru piwowskiego powstają N-nitrozoaminy. Doniesienia wskazują na związek

występujących w diecie N-nitrozoamin z powstawaniem raka jelita grubego [28]. Odnotowano zmniejszanie ilości kancerogennych N-nitrozoamin podczas obróbki żywności prowadzonej z dodatkiem przeciwutleniaczy (witamin C i E) [2, 44]. Nagano i wsp. [29] zaobserwowali, że wyciąg z prażonych nasion kawy jest genotoksyczny (badania *in vitro*), jednak badania prowadzone na zwierzętach *in vivo* nie potwierdziły tego spostrzeżenia [39, 43].

Podsumowanie

Żywność stanowi istotny element środowiska człowieka. Oprócz substancji odżywczych może zawierać ona wiele potencjalnych premutagenów i kancerogenów, promotorów komórek nowotworowych. Promotorami kancerogenów są związki, które ulegają chemicznym zmianom w procesie metabolizmu zwierząt i pobudzają rozprzestrzenianie komórek nowotworowych. Źródłem wielu kancerogenów występujących w żywności jest obróbka termiczna żywności bogatej w białko (np. mięsa czerwonego czy ryb, o dużej zawartości tłuszczów) oraz niewłaściwe przechowywanie artykułów żywnościowych.

Literatura

- [1] American Institute for Cancer Research. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (eds.). Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, DC 1997.
- [2] Ames B.N.: Food constituents as a source of mutagens, carcinogens, and anticarcinogens. In: Genetic Toxicology of the diet. Alan R. Liss Inc., New York 1986, pp. 3-32.
- [3] Bieldanes L.F., Morris M.M., Timourian H., Hatch F.T.: Effects of meat composition and cooking conditions on mutagen formation in fried ground beef. *J. Agr. Food. Chem.*, 1983, **31**, 18-21.
- [4] Bosetti C., La Vecchia C., Talamini R., Negri E., Levi F., Dal Maso L., Franceschi S.: Food groups and laryngeal cancer risk: A case-control study from Italy Switzerland. *Int. J. Cancer*, 2002, **100**, 355-360.
- [5] Bosetti C., Talamini R., Levi F., Negri E., Franceschi S., Airoldi L., La Vecchia C.: Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *British J. Cancer*, 2002, **87**, 1230-1233.
- [6] De Serres F.J., Zeiger E., Hatch F.T. Future directions and research priorities for food mutagens. *Environmental Health Perspectives*, 1986, **67**, 153-157.
- [7] De Stéfani E., Denco-Pellegrini H., Boffetta P., Ronco A., Mendilaharsu M.: α -Linolenic acid and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2000, **9**, 335-338.
- [8] Dolara P., Commoner B., Vithayathil A., Cuca G., Tuley E., Madyastha P., Nair S., Kriebel D.: The effect of temperature on the formation of mutagens in heated beef stock and cooked beef. *Mutant Res.*, 1979, **60**, 231-237.
- [9] Felton J., Knize M.G.: Food mutagens: the role of cooked food in genetic changes. *Sci. Technol. Rev.*, 1995, **7**, 6-25.

- [10] Felton J.S., Knize M.G., Shen N.H., Anderson B.D., Bjeldanes L.F., Hatch F.: Identification of the mutagens in cooked beef. *Environmental Health Perspectives*, 1986, **67**, 17-24.
- [11] Finn Holm FoodGroup Denmark (eds.). *New functional food ingredients cancers and oxidative degradations*. INRA. Paris 2003.
- [12] *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Washington 1997.
- [13] Giovannucci E., Rimm E.B., Colditz G.A., Stampfer M.J., Chute C.C., Willett W.C.: A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993, **86**, 1571-1579.
- [14] Goldman R. and Shields P.G.: Food mutagens. *J. Nutr. Suppl.*, 2003, 965S-973S.
- [15] Gropman J.D. and Kensler T.W.: The light at the end of the tunnel for chemical-specific biomarkers: daylight headlight? *Carcinogenesis*, 1999, **20**, 1-11.
- [16] Gunter J.M., Probst-Hensch M.P., Cortessis V.K., Kulldorff M., Haile R., Sinha R.: Meat intake, cooking-related mutagens and risk of colorectal adenoma in a sigmoidoscopy-based case-control study. *Carcinogenesis*, 2005, **26**, 637-2005.
- [17] Harris C.C.: Interindividual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DNA repair. *Carcinogenesis*, 1989, **10**, 1563-1566.
- [18] Hayes K.C.: Medium – chain triacylglycerols may not raise cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, **72**, 1583-1593.
- [19] IARC. *Some industrial chemicals*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 60. IARC. Lyon 1994.
- [20] IARC. *Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 56. IARC. Lyon 1993.
- [21] IARC. *Tobacco smoking*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 38. IARC. Lyon 1986.
- [22] Kasai H., Yamaizumi Z., Nishimura S., Wakabayashi K., Nagao M., Sugimura T., Springarn N.E., Weisburger J.H., Yokoyama S., Miyazawa T.: A potent mutagen in broiled fish. Part 1. 2-Amino-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoline. *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1981, 2290-2293.
- [23] Kasai H., Yamaizumi Z., Wakabayashi K., Nagao M., Sugimura T., Yokoyama S., Miyazawa T., Springarn N.E., Weisburger J.H., Nishimura S.: Potent novel mutagens produced by broiling fish under normal conditions. *Proc. Japan. Acad.*, 1980, **56B**, 278-283.
- [24] Knize M.G., Sinha R., Brown E.D., Salomon C.P., Levander O.A., Felton J.S., Rothman N.: Heterocyclic amine content in restaurant-cooked hamburgers, steaks, ribs and chicken. *J. Agric. Food Chem.*, 1998, **46**, 4648-4651.
- [25] Kosugi A., Nagano M., Suwa Y., Wakabayashi K., Sugimura T.: Roasting coffee beans produces compounds that induce prophage γ in *E. coli* and are mutagenic in *E. coli* and *S. typhimurium*. *Mutant. Res.*, 1983, **116**, 179-184.
- [26] Layton D.W., Bogen K.T., Knize M.G., Hatch F.T., Johnson V.M., Felton J.S.: Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis*, 1995, **16**, 39-52.
- [27] Machowska, S., Skibniewska K.A., Mozolewski W., Smoczyński S.S.: Wartość zdrowotna produktów typu „fast-food”. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2003, **1 (34)**S, 114-126.
- [28] Mirvish S.S.: Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.*, 1995, **93**, 17-48.

- [29] Nagao M., Fujita Y., Wakabayashi K., Nukaya H., Kosuge T., Sugimura T.: Mutagens in coffee and other beverages. *Environmental Health Perspectives*, 1986, **67**, 89-91.
- [30] National Research Council. Diet, nutrition, and cancer. National Academy Press. Washington, DC 1982.
- [31] Nishimura S.: Chemistry of mutagens and cancirogens in broiled food. *Environmental Health Perspectives*, 1986, **67**, 11-16.
- [32] Ochiai M., Wakabayashi K., Nagano M., Sugimura T.: Tyramine is a major mutagen by nitrite. *Gann*, 1984, **75**, 1-3.
- [33] Peto J.: Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*, 2001, **411**, 390-395.
- [34] Piacek-Lianes B.G., Tannenbaum S.R.: Formation of an activated N-nitroso compound in nitrite-treated fava beans (*Vicia faba*). *Carcinogenesis*, 1982, **3**, 1379-1384.
- [35] Robbana-Barnat S, Rabache M., Riolland E., Fradin J.: Heterocyclic amines: occurrence and prevention in cooked food. *Environ. Health Perspect.*, 1996, **104**, 280-288.
- [36] A Scientific Status Summary by the Institute of Food Technologists' Expert Panel Safety and Nutrition: The risk/benefit concept as applied to food. *Food Technol.*, 1988, **42**, 119
- [37] Sinha R.: An epidemiologic approach to studying heterocyclic amines. *Mutant Res.*, 2002, **506-507**, 197-204.
- [38] Sinha R., Chow W.H., Kulldorff M. Denobile J., Butler J., Garcia-Closas M., Weil R., Hoover R.N., Rothman N.: Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Research*, 1999, **59**, 4320-4324.
- [39] Sivak A.: Chronic experimental animal studies with coffee. *Banbury Report*, 1984, **17**, 231-240.
- [40] Skog K., Eneroth A., Svanberg M.: Effects of different cooking methods on the formation of food mutagens in meat. *International J. Food Sci. Technol.*, 2003, **38**, 313-323.
- [41] Skog K.I., Johansson M.A.E., Jägerstad M.I.: Carcinogenic heterocyclic amines in model system and cooked foods: a review on formation, occurrence, and intake. *Food. Chem. Toxicol.*, 1998, **36**, 879-896.
- [42] Stachelska A., Wiczorek Z., Bednarski W.: Technologiczne i żywieniowe aspekty obecności kwasów nukleinowych w żywności. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2003, **1 (34)S**, 72-83.
- [43] Stalder R., Luginbühl H., Bexter A., Würzler H.-P.: Preliminary findings of carcinogen bioassay of coffee in mice. *Banbury Report*, 1984, **17**, 79-1984.
- [44] Steineck G., Hagman U., Gerhardsson M., Norell S.E.: Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm, 1985-87. *Int. J. Cancer*, 1990, **45**, 1006-1011.
- [45] Sugimura T.: Past, present, and future of mutagens in cooked foods. *Environmental Health Perspectives*, 1986, **67**, 5-10.
- [46] Sugimura T., Sato S.: Mutagens – cancirogens in foods. *Cancer Res. Suppl.*, 1983, **43**, 2415-2421.
- [47] Sugimura T., Sato S., Nagano M., Yahagi T., Matsushima T., Seino Y., Takeuchi M., Kawachi T.: Overlapping of carcinogens and mutagens. In: *Fundamentals in Cancer Prevention*. P.N. Magee, S. Takayama, T. Sugimura, and T. Matsushima, Eds., Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1983, pp. 191-215
- [48] Wakabayashi K., Ochiai M., Saitö H., Tsuda M., Suwa Y., Nagao M., Sugimura T.: Presence of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acid, a precursor of mutagenic nitroso compound, in soy sauce. *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.)*, 1983, **80**, 2912-2916.
- [49] Wakabayashi K., Nagano M., Ochiai M., Tahira T., Yamaizumi Z., Sugimura T.: A mutagen precursor in Chinese cabbage, indole-3-acetonitrile, which becomes mutagenic on nitrite treatment. *Mutat. Res. Letters*, 1985, **143**, 17-21.
- [50] Wakabayashi K., Sugimura T., Nagano M.: Mutagens in foods. In: *Genetic toxicology*, pp. 303-308. Londyn. Caldwell: The Telford Press 1991.

- [51] Weisburger J.H.: Approaches for chronic disease prevention based on current understanding and underlying mechanisms. *Am. J. Nutr.*, 2000, **71**, 1710S-1714S.
- [52] Wu A. H., Shibata D., Yu M.C., Lai M.-Y., Ross R. K.: Dietary heterocyclic amines and microsatellite instability in colon adenocarcinomas. *Carcinogenesis*, 2001, **22**, 1681-1684.

PRESENCE OF MUTAGENS AND CARCINOGENS IN FOOD AND ITS INFLUENCE ON CONSUMERS HEALTH

S u m m a r y

Food products except nutritive components may contain potential mutagens and carcinogens. Main reasons for presence of those components in foods are improper technological and thermal process as well as bad storage of foods. A review of papers concerning informations about mutagens and carcinogens naturally existents in plants foods, animals foods, and formed during technological processes. The short description of mutagenesis and carcinogenesis processes is also reviewed. The examples of influence of potential mutagens and carcinogens on the health of people are also showed.

Key words: mutagens, carcinogens, mutagenesis, carcinogenesis ☒