

Βλάβες στο DNA και κάπνισμα: μια βιολογική προσέγγιση

Δελιμάρης Ιωάννης

Κλινικός Βιοχημικός, Dr. Med. Sc. (ClinBiochem), MSc (ClinChem), BSc (BiolSc), PGCE, QTS, ΕΚΠΑ, Αθήνα, Αττική

DOI: 10.5281/zenodo.4642675

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο ανθρώπινο κύτταρο το γενετικό υλικό εντοπίζεται στον πυρήνα (πυρηνικό DNA) και στα μιτοχόνδρια (μιτοχονδριακό DNA). Παρά το γεγονός ότι το DNA θεωρείται γενικά ως ένα σταθερό χημικό μόριο, υφίσταται ορισμένες βλάβες στη διαδρομή του χρόνου, κυρίως, εξαιτίας εξωτερικών περιβαλλοντικών παραγόντων (πχ. κάπνισμα), ο ρόλος των οποίων ως προς την πρόκληση βλαβών DNA δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως. Μια πληθώρα ερευνών έχουν διενεργηθεί αναφορικά με τις επιδράσεις του καπνίσματος σε διάφορα όργανα του σώματος (ευπάθεια για έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αγγειοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρκίνος των πνευμόνων κ.α.) Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύντομη (brief) βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη διερεύνηση της δυναμικής σχέσης μεταξύ των βλαβών DNA και του καπνίσματος. Το υλικό μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα, που βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και PubMed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: βλάβες DNA, κάπνισμα, καπνός, οξειδωτικό στρες, καθώς και ένα συνδυασμό αυτών. Ως κριτήρια ένταξης μελετών χρησιμοποιήθηκαν: α) μελέτες οποιασδήποτε χρονολογίας β) γλώσσα δημοσίευσης: αγγλική ή ελληνική. Ως κριτήρια αποκλεισμού μελετών χρησιμοποιήθηκαν: α) μελέτες σε άλλες γλώσσες εκτός της αγγλικής β) ελεύθερες ανακοινώσεις σε συνέδρια, επιστολές προς τον εκδότη και διπλωματικές εργασίες. Φαίνεται ότι τα άτομα που καπνίζουν έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA. Εντούτοις, απαιτούνται επιπρόσθετες καλά σχεδιασμένες έρευνες για την περαιτέρω αποσαφήνιση της σχέσης.

Λέξεις Κλειδιά: Βλάβες DNA, κάπνισμα, καπνός, οξειδωτικό στρες.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ιωάννης Δελιμάρης, E-mail: dr.i.delimaris@gmail.com

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklipiou" Journal

Volume 20, Issue 2 (April - June 2021)

SPECIAL ARTICLE

DNA damage and smoking: a biological approach

Delimaris Ioannis

Clinical Biochemist, Dr. Med. Sc. (ClinBiochem), MSc (ClinChem), BSc (BiolSc), PGCE, QTS, National & Kapodistrian University of Athens, Greece

DOI: 10.5281/zenodo.4642675

ABSTRACT

In the human cell, genetic material is found in the nucleus (nuclear DNA) and in mitochondria (mitochondrial DNA). Although DNA is generally regarded as a stable chemical molecule, the role of external environmental factors (eg smoking) in causing DNA damage has not been fully elucidated. Numerous researches have been done concerning the effects of smoking on various organs of the body (susceptibility to cerebral myocardium, peripheral angiopathy, chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer etc.). The aim of the present brief review study is to examine the potential relationship between DNA damage and smoking. The study material included articles on the topic found in international databases, such as Google Scholar and PubMed, using the appropriate keywords: DNA damage, smoking, tobacco, oxidative stress, and a combination of these. As criteria for including the studies were used: a) studies of any date b) publication language: English or Greek. Criteria for excluding studies were: (a) studies in languages other than English (b) free announcements at meetings, written submissions to the publisher, and theses. It seems that smokers are more likely to have increased levels of DNA damage. However, additional well-designed research is needed to further clarify the relationship.

Key words: DNA damage, smoking, tobacco, oxidative stress.

Corresponding Author: Ioannis Delimaris, E-mail: dr.i.delimaris@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε ανθρώπινο κύτταρο έχει ως γενετικό υλικό το DNA το οποίο βρίσκεται στον πυρήνα (πυρηνικό DNA) ή στα μιτοχόνδρια (μιτοχονδριακό DNA). Ορισμένα κύτταρα που δεν διαθέτουν πυρήνα, όπως τα ώριμα ερυθροκύτταρα, έχουν μόνο μιτοχονδριακό DNA. Το DNA παρά το γεγονός ότι είναι ένα σταθερό χημικό μόριο, στην πάροδο του χρόνου υφίσταται βλάβες. Οι βλάβες στο DNA (DNA damage) είναι δομικές μεταβολές του DNA οι οποίες έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν βλάβες στο κύτταρο και συμβαίνουν, κυρίως, ως αποτέλεσμα των βιοχημικών αντιδράσεων του ενδοκυττάρου μεταβολισμού ή υπό την επίδραση εξωγενών φυσικοχημικών παραγόντων.¹ Οι βλάβες στο DNA μπορεί να αφορούν θραύση στη μια αλυσίδα του δίκλωνου DNA, δημιουργία ζεύγους βάσεων οι οποίες δεν είναι συμπληρωματικές και βρίσκονται απέναντι στις αλυσίδες του DNA, τροποποίηση μιας βάσης με την προσθήκη νέων χημικών ομάδων, αφαίρεση μιας βάσης που αφήνει τη συμπληρωματική της αζευγάρωτη και ομοιοπολική σύνδεση των αλυσίδων του DNA.²

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας περισσότεροι από 4 εκατομμύρια θάνατοι που σημειώνονται ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο σχετίζονται με τις συνήθειες του καπνίσματος.³ Πολλές έρευνες έχουν διεξαχθεί αναφορικά με τις επιδράσεις

του καπνίσματος σε διάφορα όργανα του σώματος (ευπάθεια για έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αγγειοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρκίνος των πνευμόνων κ.α.),⁴ ωστόσο λίγα είναι γνωστά αναφορικά με την πιθανή σχέση των βλαβών DNA και του καπνίσματος. Ειδικά στην ελληνική βιβλιογραφία δεν υφίσταται προς το παρόν καμία αντίστοιχη ανασκοπική μελέτη.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση (brief review) για τη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης μεταξύ των βλαβών του DNA και του καπνίσματος. Το υλικό της μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα, τα οποία βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και PubMed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: DNA damage, smoking, tobacco, oxidative stress (βλάβες DNA, κάπνισμα, καπνός, οξειδωτικό στρες), καθώς και ένα συνδυασμό αυτών. Ως κριτήρια ένταξης μελετών χρησιμοποιήθηκαν: α) μελέτες οποιασδήποτε χρονολογίας β) γλώσσα δημοσίευσης: αγγλική ή ελληνική γ) εργασίες οι οποίες περιείχαν λέξεις-κλειδιά. Ως κριτήρια αποκλεισμού μελετών χρησιμοποιήθηκαν: α) μελέτες σε άλλες γλώσσες εκτός της αγγλικής β) ελεύθερες ανακοινώσεις σε συνέδρια, επιστολές προς τον εκδότη και διπλωματικές εργασίες.

ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟ DNA ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Στην έρευνα των Fraga et al.,⁵ το 1996, προσδιορίστηκαν οι βλάβες του DNA στα σπερματοζωάρια, καθώς και τα επίπεδα τοκοφερόλης και ασκορβικού οξέος σε καπνιστές και μη καπνιστές. Βρέθηκε ότι ο καπνός του τσιγάρου εμπεριέχει υψηλά επίπεδα οξειδωτικών και εξαντλεί τα αντιοξειδωτικά του πλάσματος και των ιστών, Επίσης, η 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη (8-OhdG), ένας χρήσιμος βιολογικός δείκτης των βλαβών στο DNA προσδιορίστηκε στο σπερματικό πλάσμα σε σημαντικώς υψηλότερα επίπεδα στους καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Επιπλέον, σύμφωνα με τη μελέτη των Pfeifer et al.,⁶ το 2002, οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 είναι συχνές σε σχετιζόμενους με το κάπνισμα καρκίνους, ενώ ο αριθμός των μεταλλάξεων είναι συχνά υψηλότερος σε καρκίνους καπνιστών συγκριτικά με καρκίνους μη καπνιστών. Ειδικά για τις περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 είναι διαφορετικές μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών, ενώ σε καρκίνους σχετιζόμενους με το κάπνισμα εμφανίζονται υψηλά επίπεδα αντικατάστασης νουκλεοτιδίων από γουανίνη σε θυμίνη. Συν τοις άλλοις, ιδιαίτερη σημασία έχει η έρευνα των Loft et al.,⁷ το 1992, οι οποίοι διερεύνησαν δυνητικούς παράγοντες

που ενέχονται στην έκκριση της 8-υδροξυδεγουανοσίνης (8-OhdG) κατά τη διάρκεια του 24 ώρου στα ούρα μέσω τυχαίας διαλογής υγιών ατόμων. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της 8-OhdG πραγματοποιήθηκε μέσω ανάλυσης HPLC με ηλεκτροχημική ανίχνευση. Από την ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης βρέθηκε ότι κάπνισμα αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της έκκρισης 8-OhdG, καθώς διαπιστώθηκε ότι οι καπνιστές είχαν έκκριση 8-OhdG στα ούρα σημαντικά αυξημένη σε σχέση με τους μη καπνιστές. Με άλλα λόγια, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το κάπνισμα αυξάνει σημαντικά τις βλάβες του DNA.

Είναι αξιοπρόσεκτο ότι στη μελέτη των Wiencke et al.,⁸ το 1999, διερευνήθηκε ο ρόλος των συμπλόκων ή «πρόσθετων» με το DNA (DNA adducts, συντομογραφικά ΣΠ-DNA) που σχηματίζονται ως συνέπεια της έκθεσης σε καπνό τσιγάρων, δεδομένου ότι τα ΣΠ-DNA (ως μια μορφή βλαβών DNA), τα οποία δεν αφαιρούνται από το κύτταρο, μπορούν να προκαλέσουν μετάλλαξη. Οι ερευνητές προσδιόρισαν τα επίπεδα ΣΠ-DNA σε μη καρκινικούς ιστούς πνεύμονα, καθώς και σε μονοπύρηννα κύτταρα αίματος από ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Από την πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση παρατηρήθηκε μια στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ΣΠ-DNA εντός των μονοπύρηννων κυττάρων του

αίματος και των επιπέδων ΣΠ-DNA του πνευμονικού ιστού. Ας σημειωθεί ακόμη ότι στην ενδιαφέρουσα μελέτη των Piperakis et al.,⁹ το 1998, παρατηρήθηκε ότι το κάπνισμα ήταν ο κύριος παράγοντας που είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη συσσώρευση βλαβών DNA σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Εκτός αυτού καθοριστική αξία έχει η έρευνα των Asami et al.,¹⁰ το 1996, στην οποία προκειμένου να διερευνηθεί το οξειδωτικό στρες που επάγεται από το κάπνισμα, προσδιόρισαν τα επίπεδα της 8-OhdG σε λευκοκύτταρα από καπνιστές, πρώην καπνιστές και εντελώς μη-καπνιστές. Το μέσο επίπεδο συγκέντρωσης της 8-OhdG ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο στους καπνιστές συγκριτικά με τους εντελώς μη-καπνιστές. Επίσης, στην έρευνα των Shen et al.,¹¹ το 1997, η οποία αποσκοπούσε στην εκτίμηση των βλαβών του DNA στο ανθρώπινο σπέρμα υγιών ατόμων, παρατηρήθηκε ότι το DNA από το σπέρμα των καπνιστών εμπεριείχε μια σημαντικώς υψηλότερη συγκέντρωση 8-OhdG συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Τα ευρήματα της έρευνας υποδεικνύουν ότι το κάπνισμα συντελεί στην αύξηση των βλαβών του DNA στο ανθρώπινο σπέρμα.

Εξάλλου, οι Potts et al.,¹² το 1999, διερεύνησαν τα αποτελέσματα του καπνίσματος στο DNA ανθρώπινου σπέρματος χρησιμοποιώντας μια μέθοδο η οποία μετράει την ευαισθησία του DNA του

σπέρματος σε αποδιάταξη επαγόμενη από οξύ. Το DNA από τα άτομα που κάπνιζαν ήταν σημαντικά πιο ευαίσθητο σε αποδιάταξη από οξύ συγκριτικά με τα άτομα που δεν κάπνιζαν. Σύμφωνα, λοιπόν με τους Potts et al.,¹² το κάπνισμα μπορεί να καταστρέψει τη δομή της χρωματίνης στο ανθρώπινο σπέρμα. Επιπρόσθετα, είναι αναγκαίο, επίσης, να τονιστεί η σημασία της έρευνας των Reddy Thavanati et al.,¹³ το 2008, οι οποίοι μελετώντας ένα δείγμα υγιών ανδρών εθελοντών παρατήρησαν ότι υφίσταται αύξηση των βλαβών του DNA και ελάττωση των αντιοξειδωτικών του αίματος όσο αυξάνεται η ηλικία. Επίσης, οι ερευνητές βρήκαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και των επιπέδων του οξειδωτικού στρες. Παράλληλα, είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι ο καπνός του τσιγάρου σύμφωνα με τον Hecht,¹⁴ το 2012, είναι ένα σύνθετο μίγμα χημικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων καρκινογόνων ουσιών που δρουν στους πνεύμονες των καπνιστών (lung carcinogens). Ο καπνός του τσιγάρου, όπως αναφέρει ο Phillips,¹⁵ το 2002, εμπεριέχει πολλές καρκινογόνες χημικές ενώσεις οι οποίες ασκούν τα ανθυγιεινά βιολογικά τους αποτελέσματα μέσω αλληλεπίδρασης με το DNA προς σχηματισμό ΣΠ-DNA. Οι ίδιες καρκινογόνες ηλεκτρονιόφιλες ενώσεις αντιδρούν και με κυτταρικές πρωτεΐνες. Με άλλα λόγια, τα αποτελέσματα του

καπνίσματος είναι εμφανή από την ανίχνευση αυξημένων επιπέδων καρκινογόνων ΣΠ-DNA σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς, καθώς και καρκινογόνων πρωτεϊνικών συμπλόκων στο αίμα.

Εκτός αυτού, σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη των Fraga et al.,¹⁶ το 1991, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της 8-OhdG και του ασκορβικού οξέος (η συγκέντρωση του οποίου εξαρτάται από τη διατροφή) στο σπερματικό πλάσμα υγιών εθελοντών. Τα υψηλά επίπεδα της 8-OhdG συσχετίστηκαν με χαμηλά επίπεδα ασκορβικού οξέος πλάσματος. Επίσης, όταν τα επίπεδα του διαιτητικώς προσλαμβανόμενου ασκορβικού οξέος αυξάνονταν, αντίστοιχα τα επίπεδα της 8-OhdG μειώνονταν, ενώ η συγκέντρωση του ασκορβικού οξέος στο σπερματικό πλάσμα αυξάνονταν. Τα αποτελέσματα, λοιπόν, έδειξαν ότι το ασκορβικό οξύ ίσως προστατεύει έναντι των βλαβών του DNA στο ανθρώπινο σπέρμα, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάζουν την ποιότητα του σπέρματος, ιδιαίτερα στους καπνιστές, οι οποίοι όπως αναφέρουν οι Fraga et al.,¹⁶ εμφανίζουν χαμηλές συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος πλάσματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα άτομα που καπνίζουν έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA. Ιδιάζουσα σημασία έχει το γεγονός ότι

τα ΣΠ-DNA, ως μια μορφή βλαβών DNA, σχηματίζονται ως συνέπεια της έκθεσης του οργανισμού σε καπνό τσιγάρων. Πιθανότατα, το οξειδωτικό στρες που επάγεται από το κάπνισμα να είναι μια από τις κύριες αιτίες των βλαβών του DNA. Εντούτοις, απαιτούνται επιπρόσθετες καλά σχεδιασμένες έρευνες για την περαιτέρω αποσαφήνιση της σχέσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Delimaris I. DNA damage in obesity: a short review. *E-Journal of Science and Technology* 2019;14(5), 23-27.
2. Delimaris I. Investigation of the clinicobiological features of the relationship between DNA damage and depression. *Scientific Chronicles* 2019; 24(4): 454-459.
3. Baska T, Warren WC, Baskova M, Jones RN. Prevalence of youth cigarette smoking and selected social factors in 25 European countries: findings from the global youth Tobacco Survey. *Int J Public Health* 2009; 54:439-445.
4. Office of the Surgeon General (US), Office on Smoking and Health (US). *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA):Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
5. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, & Ames BN. Smoking and

- low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1996; 351(2):199-203.
6. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, & Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene* 2002; 21(48):7435.
 7. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjønneland A, Overvad K, & Poulsen HE. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992;13(12):2241-224.
 8. Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, Varkonyi A, Wain JC, Mark EJ, & Christiani D C. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91(7): 614-619.
 9. Piperakis SM, Visvardis EE, Sagnou M, & Tassiou AM. Effects of smoking and aging on oxidative DNA damage of human lymphocytes. *Carcinogenesis* 1998;19(4):695-698.
 10. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, Tomioka Y, Itoh H, & Kasai H. Increase of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxyguanine, and its repair activity in human leukocytes by cigarette smoking. *Cancer Research* 1996;56(11):2546-2549.
 11. Shen HM, Chia SE, Ni ZY, New, AL, Lee BL, & Ong CN. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and the association with cigarette smoking. *Reproductive toxicology* 1997;11(5): 675-680.
 12. Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, Notarianni LJ, & Jefferies TM. Sperm chromatin damage associated with male smoking. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1999; 423(1-2):103-111.
 13. Reddy Thavanati PK, Kanala KR, De Dios AE, & Cantu Garza JM. Age-related correlation between antioxidant enzymes and DNA damage with smoking and body mass index. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2008; 63(4):360-364.
 14. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *International Journal Of Cancer* 2012; 131(12):2724-2732.
 15. Phillips DH. Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues. *Carcinogenesis* 2002;23(12):1979-2004.

16. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, & Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. Proceedings of the National Academy of Sciences 1991; 88(24):11003-11006.