

## **Παρακολούθηση και εκτίμηση της έκθεσης σε καρκινογόνες χημικές ουσίες, και των αντιστοίχων κινδύνων, στον εργασιακό χώρο**

*Σ. Κυρτόπουλος, Εργαστήριο Χημικής Καρκινογένεσης και Γενετικής Τοξικολογίας, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, Αθήνα 11635*

### Εισαγωγή

Αν και η ισχύουσα νομοθεσία ενθαρρύνει τον περιορισμό της χρήσης καρκινογόνων χημικών παραγόντων στους χώρους εργασίας, η παρουσία τέτοιων παραγόντων, στον βαθμό που παραμένει αναπόφευκτη, επιβάλλει αυξημένες απαιτήσεις σε ό,τι αφορά την εκτίμηση της έκθεσης σε αυτές καθώς και των κινδύνων υγείας που η έκθεση αυτή συνεπάγεται. Οι αυξημένες αυτές απαιτήσεις οφείλονται τόσο στην σοβαρότητα των συνεπειών για την υγεία των εργαζομένων όσο και στο γεγονός ότι οι συνέπειες αυτές συνήθως εμφανίζονται μόνο μετά από μακροχρόνια έκθεση.

Για την εκτίμηση της εργασιακής έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες μπορούν κατ' αρχήν να εφαρμοσθούν οι ίδιες μέθοδοι που εφαρμόζονται και για την παρακολούθηση της έκθεσης σε άλλου είδους τοξικούς παράγοντες, δηλαδή μέθοδοι ανάλυσης περιβαλλοντικών δειγμάτων προερχομένων είτε από περιβαλλοντική είτε από προσωπική δειγματοληψία. Στην πράξη αυτού του τύπου περιβαλλοντική παρακολούθηση μπορεί να αποδώσει αξιόπιστες πληροφορίες μόνο ως προς την έκθεση μέσω του εισπνεόμενου αέρα, ενώ η έκθεση μέσω των οδών της δερματικής απορρόφησης και της κατάποσης δύσκολα μπορεί να εκτιμηθεί αξιόπιστα. Για τον λόγο αυτό, η βιολογική παρακολούθηση της έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες μέσω της χρήσης "βιολογικών δεικτών", δηλαδή δεικτών που μετρούνται σε βιολογικά δείγματα, θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη αφού μπορεί να δώσει μιά περισσότερη ολοκληρωμένη εικόνα της έκθεσης του ατόμου μέσω όλως των δυνατών οδών. Κατά την διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες για την ανάπτυξη βιολογικών δεικτών έκθεσης σε καρκινογόνους χημικούς παράγοντες και έχει επιτευχθεί αξιόλογη πρόοδος ως προς την αξιοποίησή τους στην εκτίμηση της εργασιακής, αλλά και της γενικής περιβαλλοντικής, έκθεσης. Εκτός από την χρησιμότητά τους για την εκτίμηση της έκθεσης, ορισμένοι από τους βιολογικούς δείκτες που έχουν αναπτυχθεί παρουσιάζουν αξιόλογες προοπτικές αξιοποίησης και σαν δείκτες κινδύνου, δηλαδή σαν πρώιμοι δείκτες επιβλαβών επιδράσεων στην υγεία οι οποίοι εμφανίζονται πολύ πριν από την εμφάνιση κλινικά αναγνωρίσιμων συμπτωμάτων. Τέλος, σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί ως προς την ανάπτυξη βιολογικών δεικτών ατομικής ευαισθησίας οι οποίοι ενδέχεται να επιτρέπουν τον έγκαιρο εντοπισμό ατόμων με αυξημένη ευαισθησία στις επιβλαβείς επιδράσεις συγκεκριμένων ουσιών ή κατηγοριών ουσιών. Η συνδυασμένη αξιοποίηση των παραπάνω ειδών βιολογικών δεικτών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά οφέλη στον χώρο της υγεινής και ασφάλειας στον χώρο εργασίας αφού επιτρέπει

- περισσότερο ακριβή και εξατομικευμένη εκτίμηση της έκθεσης σε καρκινογόνους χημικούς παράγοντες,
- μείωση του χρόνου μεταξύ της έκθεσης και της ανίχνευσης βιολογικά σημαντικών επιδράσεων,
- αναγνώριση ατόμων ή ομάδων με αυξημένη ευαισθησία, κληρονομική (γενετικά προσδιορισμένη) ή επίκτητη.

Τα οφέλη αυτά προσφέρονται για αξιοποίηση σε διάφορα επίπεδα, όπως, για παράδειγμα, για την συγκριτική εκτίμηση της συνολικής έκθεσης που συνεπάγονται διαφορετικές εργασιακές πρακτικές ή συγκεκριμένοι χώροι εργασίας, την πρώιμη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας προστατευτικών παρεμβάσεων, και προσδιορισμό ανεκτών ορίων έκθεσης με μικρότερο βαθμό αβεβαιότητας.

### Μηχανισμός χημικής καρκινογένεσης και βιολογικοί δείκτες έκθεσης

Η χρησιμότητα των βιολογικών δεικτών έκθεσης σε καρκινογόνες ουσίες, και των δεικτών των αντιστοίχων κινδύνων υγείας, συναρτάται με την θέση που οι δείκτες αυτοί κατέχουν στα πλαίσια του μηχανισμού της χημικής καρκινογένεσης. Στο Σχήμα 1 παρουσιάζονται σχηματικά τα σημαντικότερα βήματα του μηχανισμού δράσης των χημικών καρκινογόνων ουσιών (τουλάχιστο της μεγάλης πλειοψηφίας τους). Στο κείμενο που ακολουθεί διάφοροι δείκτες έχουν αναπτυχθεί θα περιγραφούν συνοπτικά σε σχέση με την θέση τους στον μηχανισμό της καρκινογένεσης. Γενικά μπορεί κανείς να πει ότι όσο πιο κοντά βρίσκεται κάποιος δείκτης στα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης όπως αυτή περιγράφεται στο Σχήμα 1 τόσο πιο πολύ λειτουργεί σαν δείκτης έκθεσης, ενώ όσο πιο κοντά βρίσκεται προς τα όψιμα στάδια τόσο λειτουργεί σαν δείκτης κινδύνου.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1, μετά την απορρόφησή τους στον οργανισμό οι καρκινογόνες ουσίες αρχικά υφίστανται μεταβολισμό ο οποίος οδηγεί στην αδρανοποίησή τους και/ή την αποβολή τους (αποτοξίνωση) ή την μετατροπή τους σε βιολογικά ενεργούς μεταβολίτες (μεταβολική ενεργοποίηση). Η συγκέντρωση μιάς ουσίας, ή ενός μεταβολίτη της, στο αίμα ή τα ούρα αποτελεί ένα πρώιμο δείκτη της ποσότητας της ουσίας που εισήλθε στον οργανισμό ή, στην περίπτωση των μεταβολιτών, που υπέστη την αντίστοιχη μεταβολική μετατροπή στο συγκεκριμένο άτομο. Κατά συνέπεια αποτελεί ένα δείκτη της "εσωτερικής" δόσης ή έκθεσης του ατόμου που αντανακλά την συνολική έκθεση από όλες τις οδούς (αναπνοή, δερματική απορρόφηση, κατάποση) (Σχήμα 2). Τα επίπεδα του δείκτη αυτού αυξάνονται σύντομα μετά από την σχετική έκθεση, ενώ μειώνονται επίσης σχετικά γρήγορα (συνήθως σε διάστημα λίγων ωρών) μετά από την μείωση ή διακοπή της. Η γρήγορη ανταπόκριση του δείκτη αυτού στα επίπεδα έκθεσης τον καθιστά ακατάλληλο για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης έκθεσης, ενώ αντίθετα τον καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμο για την σύντομη εκτίμηση των επιπτώσεων στην έκθεση που προκύπτουν από κάποια παρέμβαση (π.χ. αλλαγές στην διαδικασία παραγωγής, εισαγωγή προστατευτικών μέτρων κλπ). Ένα παράδειγμα βιολογικού δείκτη της εσωτερικής δόσης που χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη επιτυχία στον χώρο της εργασιακής υγιεινής είναι το 1-υδροξυπυρένιο των ούρων, μεταβολίτης του πυρενίου ο οποίος χρησιμοποιείται σαν γενικός δείκτης της εσωτερικής έκθεσης στους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες.

Μέσω της "μεταβολικής ενεργοποίησης" τα καρκινογόνα μετατρέπονται σε χημικά ενεργά (ηλεκτρονιόφιλα) ενδιάμεσα τα οποία είναι σε θέση να αντιδράσουν με τα κυτταρικά συστατικά και να σχηματίσουν με αυτά χημικά σταθερά σύμπλοκα. Ενώ τα σύμπλοκα με τις πρωτεΐνες δεν φαίνονται γενικά να έχουν κάποια επιβλαβή επίδραση στην λειτουργία του κυττάρου, τα σύμπλοκα με το DNA έχουν σαν συνέπεια την αλλοίωση της λειτουργίας του DNA (π.χ. μείωση της ακρίβειας με την οποία αντιγράφεται κατά την διάρκεια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού). Μεταξύ των συνεπειών τέτοιων αλλοιώσεων είναι η παραγωγή μεταλλάξεων, δηλαδή μόνιμων αλλαγών στην αλληλουχία των γονιδίων, πράγμα που, με την σειρά του, οδηγεί στην παραγωγή πρωτεϊνών με αλλοιωμένη λειτουργικότητα η οποία παίζει άμεσο ρόλο στην καρκινική εξαλλαγή του κυττάρου. Κατά συνέπεια τα σύμπλοκα των καρκινογόνων με το DNA μπορούν να θεωρηθούν σαν η πρώτη, βιολογικά κρίσιμη επίδραση των καρκινογόνων. Ο βαθμός στον οποίο σχηματίζονται σε κάποιο άτομο εξαρτάται από τα επίπεδα έκθεσής του καθώς και από την σχετική αποτελεσματικότητα με την οποία λειτουργούν στο άτομο αυτό οι διάφοροι μεταβολικοί (αποτοξινωτικοί και ενεργοποιητικοί) δρόμοι. Γιαυτό και τα σύμπλοκα καρκινογόνων-DNA θεωρούνται σαν δείκτες της "βιολογικά σημαντικής έκθεσης" σε ατομικό επίπεδο (Σχήμα 2). Λόγω όμως της θέσης τους στον μηχανισμό της καρκινογένεσης (άμεση εμπλοκή), παρουσιάζουν το ενδεχόμενο να λειτουργήσουν και σαν δείκτες κινδύνου. Πρόσφατα έχουν παρουσιασθεί οι πρώτες θετικές ενδείξεις για το ενδεχόμενο αυτό, από επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες έχουν δείξει ότι άτομα με αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA τους παρουσίασαν μακροπρόθεσμα αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου.

Κατά τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην ανάπτυξη ευαίσθητων αναλυτικών μεθόδων για την μέτρηση των συμπλόκων με το DNA μεγάλου αριθμού καρκινογόνων ουσιών που απαντώνται στο εργασιακό ή το γενικό περιβάλλον. Για την παρακολούθηση της ανθρώπινης έκθεσης τα σύμπλοκα αυτά μετρώνται συνήθως σε εύκολα προσβάσιμους ιστούς όπως τα κύτταρα του αίματος (λεμφοκύτταρα ή συνολικά λευκά αιμοσφαίρια). Μετά από έκθεση σε κάποια καρκινογόνο ουσία, τα επίπεδα των συμπλόκων με το DNA αυξάνονται σύντομα (ανάλογα με τον ρυθμό μεταβολισμού της ουσίας) ενώ, λόγω της λειτουργίας των μηχανισμών επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA, τα σύμπλοκα αυτά εξαφανίζονται με ρυθμό που συνήθως κυμαίνεται μεταξύ λίγων ημερών και λίγων εβδομάδων. Κατά συνέπεια η μέτρηση των συμπλόκων του DNA δίνει πληροφορίες σχετικά με την έκθεση του ατόμου κατά την διάρκεια της αντίστοιχης περιόδου.

Όπως και τα σύμπλοκα του DNA, τα σύμπλοκα των καρκινογόνων με τις πρωτεΐνες αποτελούν επίσης δείκτες έκθεσης, αφού και στην περίπτωση τους τα επίπεδα σχηματισμού τους εξαρτώνται από τα επίπεδα έκθεσης και την μεταβολική ικανότητα του ατόμου. Στην περίπτωση αυτή, όμως, η απουσία εμπλοκής τους στον μηχανισμό της καρκινογένεσης περιορίζει την χρησιμότητά τους σαν δεικτών κινδύνου (Σχήμα 2). Από την άλλη πλευρά, η απουσία ενεργού επιδιόρθωσής τους τα καθιστά περισσότερο μακρόβια, αφού η διάρκεια της ζωής του εξαρτάται από την χημική τους σταθερότητα και τον χρόνο ζωής της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Τα σύμπλοκα αυτά συνήθως μετρώνται στην αιμοσφαιρίνη ή την αλβουμίνη του ορρού, πρωτεΐνες εύκολα προσβάσιμες και με χρόνο ζωής που κυμαίνεται σε επίπεδα μερικών μηνών. Συνεπώς έχουν το πλεονέκτημα ότι προσφέρονται για την εκτίμηση της έκθεσης σε σχετικά μακροχρόνια κλίμακα. Όμως σημειώνεται ότι, αν και έχουν αναπτυχθεί εξαιρετικά ευαίσθητες μεθοδολογίες για την μέτρησή τους για σειρά καρκινογόνων περιβαλλοντικού ή εργασιακού ενδιαφέροντος, οι αντίστοιχες τεχνικές απαιτήσεις είναι σχετικά μεγάλες αφού συνήθως βασίζονται στην χρήση φασματογραφίας μάζας και μάλιστα ιδιαίτερα ύψηλης τεχνολογίας.

Οι δείκτες που αναφέρονται παραπάνω αποτελούν χημικούς δείκτες της παρουσίας των καρκινογόνων ή των μεταβολιτών τους σε βιολογικά υγρά ή σε βιολογικά μακρομόρια, και κατά συνέπεια μπορούν να δώσουν πληροφορίες σχετικά με την έκθεση στις αντίστοιχες, συγκεκριμένες χημικές ουσίες. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται παραδείγματα δεικτών έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες εργασιακού ενδιαφέροντος. Αν και η εφαρμογή σε ερευνητικό πλαίσιο των δεικτών αυτών έχει αποδείξει την χρησιμότητά τους, σημειώνεται ότι οι σχετικά μεγάλες τεχνικές απαιτήσεις για την μέτρησή τους έχει αποτρέψει μέχρι σήμερα την εφαρμογή τους για την εκτίμηση της έκθεσης, και των αντιστοιχών κινδύνων, στον εργασιακό χώρο σε επίπεδο ρουτίνας, με σημαντικότερο παράδειγμα εκτεταμένης και επιτυχούς εφαρμογής το 1-υδροξυπυρένιο των ούρων.

### Βιολογικοί δείκτες κινδύνου

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα σύμπλοκα των καρκινογόνων με το DNA οδηγούν στην παραγωγή μεταλλάξεων οι οποίες αποτελούν μόνιμες βιολογικές αλλοιώσεις. Μετά από έκθεση σε κάποια καρκινογόνο ουσία στα επίπεδα που συνήθως απαντώνται στο εργασιακό περιβάλλον παράγονται μερικές δεκάδες χιλιάδες σύμπλοκα ανά κύτταρο τα οποία εντοπίζονται σε διάφορα σημεία του γονιδιώματος, δηλαδή σε διάφορα γονίδια, στα οποία και τελικά προκαλούν μεταλλάξεις. Τέτοιου είδους αλλοιώσεις εμφανίζονται μέσα σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων από την έκθεση σε κάποιο καρκινογόνο, ενώ η διάρκεια της ζωής τους εξαρτάται από την διάρκεια ζωής των κυττάρων στα οποία βρίσκονται. Τείνουν να είναι σχετικά μακρόβιες (μήνες – χρόνια), και μάλιστα αν σχηματίστηκαν σε πρωτόγονα κύτταρα τότε πρέπει να θεωρηθούν σαν μόνιμες. Αν τα γονίδια στα οποία εντοπίζονται οι μεταλλάξεις αυτές είναι κρίσιμα για τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (π.χ. πρωτο-ογκογονίδια) τότε οι μεταλλάξεις μπορεί να παίζουν άμεσο ρόλο στην καρκινογένεση. Ακόμα όμως και δεν συμμετέχουν στον μηχανισμό της καρκινογένεσης, μπορούν να λειτουργήσουν σαν πρώιμοι δείκτες των μόνιμων βιολογικών επιδράσεων των καρκινογόνων (Σχήμα 2). Τέτοιοι δείκτες μπορούν να ανιχνευθούν με την μορφή γονιδιακών μεταλλάξεων σε συγκεκριμένα γονίδια (π.χ. στο γονίδιο HPRT), ή σαν ανωμαλίες ή μετακινήσεις γενετικού υλικού σε μεταφασικά χρωμοσώματα ή ενδοφασικούς πυρήνες (ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, μικροπυρήνες, κλπ). Οι αλλοιώσεις αυτές αποτελούν γενικούς (generic) δείκτες κυτταρικής αλλοίωσης ανεξάρτητα από την ουσία που τις προκάλεσε, δηλαδή σε αντίθεση με τους δείκτες που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν είναι ειδικό για συγκεκριμένες καρκινογόνες ουσίες. Μάλιστα σε προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχει δείχθει ότι η παρουσία αυξημένων επιπέδων χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε λεμφοκύτταρα αίματος συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου, πράγμα που υποδηλώνει ότι ο δείκτης αυτός μπορεί να λειτουργήσει σαν δείκτης κινδύνου.

### Δείκτες ατομικής ευαισθησίας

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μετά από την είσοδό τους στον οργανισμό οι καρκινογόνες ουσίες συνήθως υπόκεινται σε μεταβολισμό ο οποίος οδηγεί είτε στην αδρανοποίηση/ αποβολή τους είτε στην ενεργοποίησή τους και την μετατροπή τους σε ενδιάμεσα τα οποία σχηματίζουν σύμπλοκα με το DNA (την πρώτη βιολογικά σημαντική επίδραση των καρκινογόνων ουσιών). Η ικανότητα εκτέλεσης αυτών των μεταβολικών διεργασιών διαφέρει από άτομο σε άτομο και τα αίτια των παρατηρουμένων διακυμάνσεων δεν είναι γενικά κατανοητά. Μία αιτία που έχει αναγνωρισθεί σχετίζεται με την γενετική διαφορετικότητα, δηλαδή με την παρουσία διαφορών (συνήθως περιορισμένων σε ένα νουκλεοτίδιο) στην αλληλουχία των σχετικών γονιδίων μεταξύ διαφόρων ατόμων. Η παρουσία των γενετικών αυτών πολυμορφισμών σε γονίδια μεταβολισμού των καρκινογόνων έχει σαν συνέπεια παραγωγή διαφορετικών επιπέδων των κρίσιμων αλλοιώσεων του DNA μετά από όμοια έκθεση, πράγμα που πιστεύεται ότι συνεπάγεται διαφορετική ευαισθησία στις καρκινογόνες επιδράσεις των αντιστοιχών ουσιών. Ανάλογη διακύμανση στην ατομική ευαισθησία στα καρκινογόνα προκαλείται και από γενετικούς πολυμορφισμούς σε άλλα γονίδια που εμπλέκονται στην καρκινογένεση, όπως είναι τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, γονίδια ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης κλπ.

Τα κυριότερα γονίδια των οποίων οι πολυμορφισμοί έχουν μελετηθεί ως δείκτες ατομικής ευαισθησίας στα καρκινογόνα του εργασιακού χώρου είναι τα γονίδια μεταβολισμού φάσης I που ανήκουν στην οικογένεια του κυττοχρώματος P450, όπως το CYP1A1, CYP1B1, CYP2D6, CYP2E1 κλπ, καθώς και γονίδια μεταβολισμού φάσης II όπως η N-ακετυλοτρανσφεράση NAT2 και οι τρανσφεράσες της γλουταθειόνης GSTμ, GSTπ και GSTθ, κλπ. Σε πολλές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ότι άτομα με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς, ή συνδυασμούς πολυμορφισμών σε διαφορετικά γονίδια (π.χ. CYP1A1/GSTμ) παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα συμπλόκων του DNA, αλλά και αυξημένη πιθανότητα καρκινογένεσης. Ο βαθμός αύξησης του κινδύνου που έχουν μέχρι σήμερα συσχετισθεί με τους πολυμορφισμούς αυτούς είναι σχετικά μικρός (συνήθως

λιγότερο από διπλασιασμός). Αν όμως ληφθεί υπόψη η μεγάλη συχνότητα παρουσίας πολυμορφισμών στο ανθρώπινο γονιδίωμα (υπολογίζεται μέση συχνότητα μιάς μετάλλαξης κάθε 1500 νουκλεοτίδια), τότε μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι ο κατάλληλος συνδυασμός μεταλλάξεων σε σειρά γονιδίων τα οποία λειτουργούν σε συνεργασία στα πλαίσια του μηχανισμού της καρκινογένεσης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της ατομικής ευαισθησίας. Με δεδομένη την ταχύτατη εξέλιξη της τεχνολογίας ανίχνευσης γενετικών διακυμάνσεων μπορεί κανείς βάσιμα να προβλέψει ότι η ανακάλυψη τέτοιων συνδυασμών πολυμορφισμών οι οποίοι σε συνέργεια οδηγούν στην διαμόρφωση σημαντικά αυξημένης ατομικής ευαισθησίας είναι θέμα χρόνου, προοπτική με μεγάλη σπουδαιότητα σε ό,τι αφορά την πρόληψη του καρκίνου, η οποία ταυτόχρονα θέτει και σημαντικά ηθικά, πολιτικά και κοινωνικά ερωτήματα.

### Συμπεράσματα

Διάφοροι βιολογικοί δείκτες επιτρέπουν την παρακολούθηση, σε ατομικό επίπεδο, της εργασιακής έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες. Ορισμένοι από του δείκτες αυτούς (βλάβες DNA) προσφέρουν την προοπτική λειτουργίας και σαν δείκτες κινδύνου μελλοντικής νόσησης.

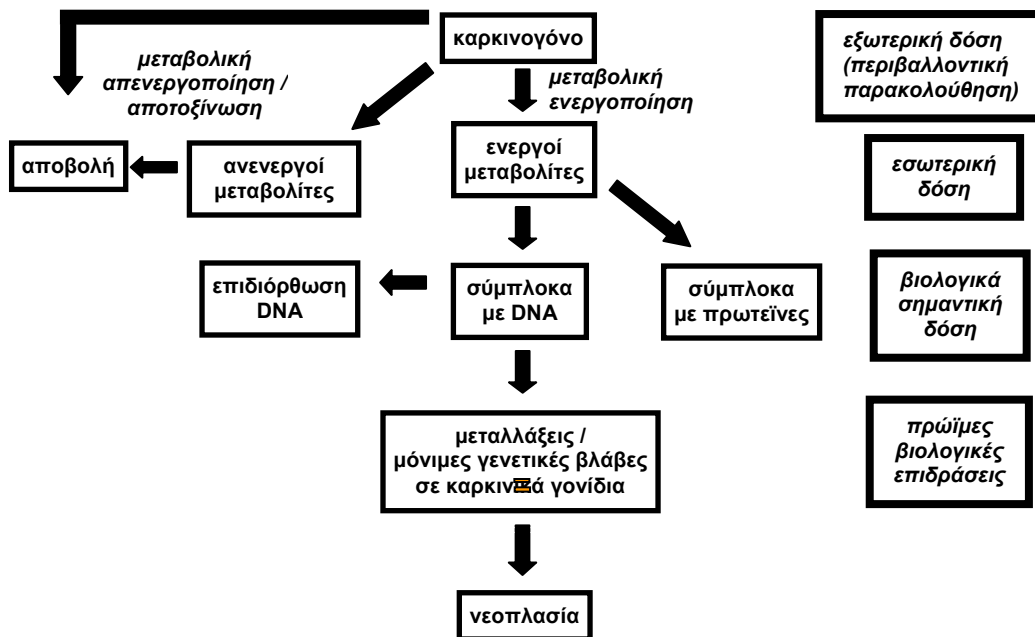
Σε επίπεδο κανονιστικό, η απουσία επαρκώς στοιχειοθετημένων πληροφοριών για τις δοσολογικές σχέσεις μεταξύ δεικτών και επιπτώσεων υγείας δεν επιτρέπει ακόμα τον καθορισμό ορίων για τους βιολογικούς δείκτες των καρκινογόνων ουσιών. Όμως οι ήδη διαθέσιμοι δείκτες μπορούν να αξιοποιηθούν για την παρακολούθηση της χρονικής και τοπικής διακύμανσης της έκθεσης καθώς και της αποτελεσματικότητας προστατευτικών και προληπτικών παρεμβάσεων.

Τέλος, οι τεχνολογικές εξελίξεις προδιαγράφουν την προοπτική δυνατότητας ανίχνευσης ατόμων με αυξημένη γενετική ευαισθησία σε τοξικούς χημικούς παράγοντες. Οι ηθικές, νομικές και κοινωνικές προκτάσεις των εξελίξεων αυτών είναι σημαντικές.

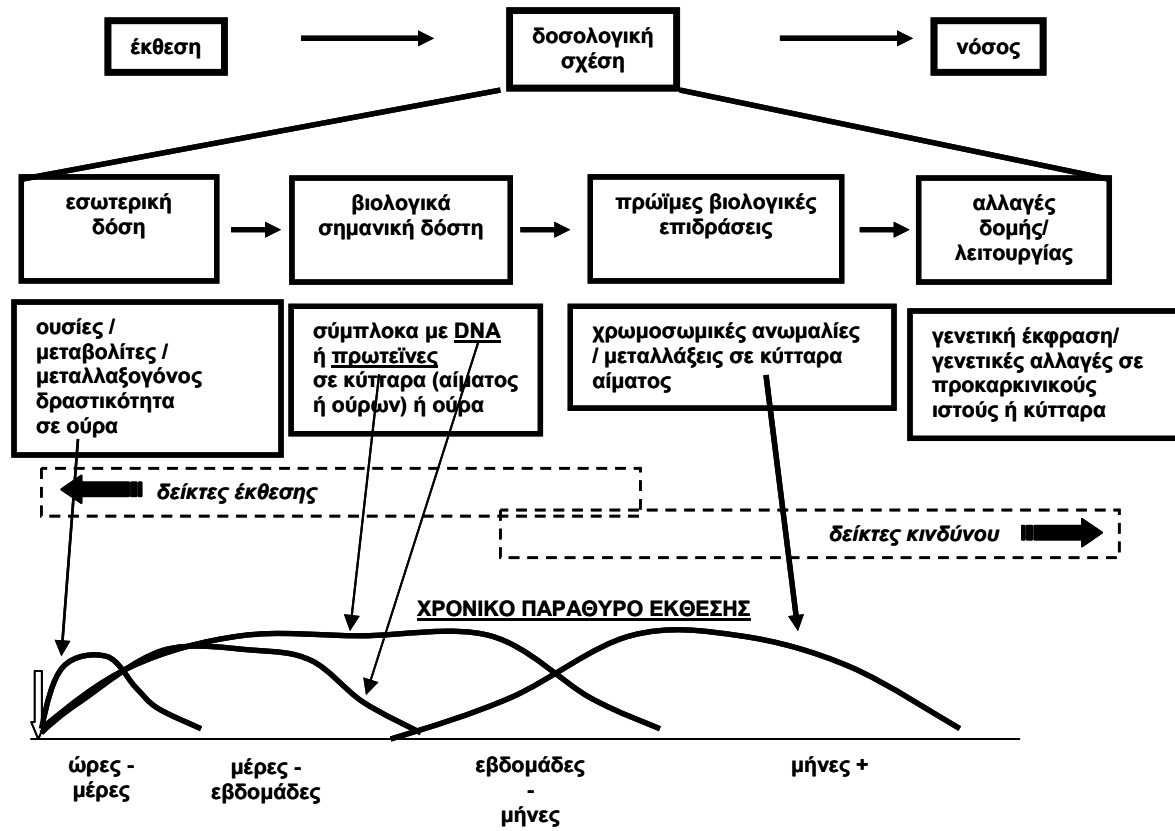
### Βιβλιογραφία

1. A. Mutti, Biological monitoring in occupational and environmental toxicology. Toxicol. Lett. 108 (1999) 77-89.
2. G. Talaska, A. Maier, S. Henn, A. Booth-Jones, Y. Tsuneoka, R. Vermeulen and B. L. Schumann, Carcinogen biomonitoring in human exposures and laboratory research: validation and application to human occupational exposures. Toxicol. Lett. 134 (2002) 39-49.
3. F.J. Jongeneelen, Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Ann. Occup. Hyg. 45 (2001) 3-13.

**Σχήμα 1: Μηχανισμός χημικής καρκινογένεσης και βιολογικοί δείκτες**



**Σχήμα 2: Βιολογικοί δείκτες στην εκτίμηση κινδύνων από καρκινογόνους παράγοντες**



**Πίνακας 1: Βιολογικοί δείκτες έκθεσης και κινδύνου για  
καρκινογόνους παράγοντες του εργασιακού χώρου**

βενζόλιο	S-φαινομερκαππουρικό οξύ ούρων / σύμπλοκα αιμοσφαιρίνης
αιθυλενοξειδίο	σύμπλοκα αιμοσφαιρίνης & DNA
1,3-βουταδιένιο	σύμπλοκα αιμοσφαιρίνης & DNA
βενζιδίνη	σύμπλοκα αιμοσφαιρίνης & DNA
4-αμινοδιφαινύλιο	σύμπλοκα αιμοσφαιρίνης & DNA
πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (ΠΑΥ) (πίσσα, ατελής καύση)	1-υδροξυπυρένιο ούρων σύμπλοκα αλβουμίνης, αιμοσφαιρίνης & DNA