

ARBETSMILJÖ FONDENS SAMMANFATTNINGAR

1138

Genetisk disposition för cell- och genskador. Studier av transferrin C2 som riskfaktor vid skador orsakade av fria syreradikaler

För innehållet i sammanfattningen svarar Lars Beckman, Umeå universitet, Medicinsk genetik, 901 87 Umeå, tel 090-16 55 73.

Pnr 85-0247 Kemiska problemområden, allmänt (10)

Februari 1988

Bakgrund

Genetiska och andra skador uppkomna genom en samverkan mellan exponering och genetiskt betingad ökad känslighet. Ett välbekant exempel är betydelsen av ärftlig α_1 -antitrypsinbrist för uppkomst av obstruktiv lungsjukdom till följd av exponering för lungretande ämnen.

Bakgrunden till detta projekt var tidigare observerade samband mellan den ärftliga transferrinvarianten C2 och

- spontan abort
- prematuritet (mycket låg födelsevikt)
- fototoxiskt eksem

Dessa observationer sammantagna och särskilt den sistnämnda pekade på att transferrin C2 särskilt i homozygot kombination (två C2-gener) skulle kunna öka risken för skador på både könsceller och vanliga kroppsceller. En mekanism skulle kunna

vara att transferrin C2 verkar som en promotor vid bildning av hydroxylradikaler genom en ökad deposition av järn i cellerna.

Cell- och kromosomskador orsakade av fria radikaler har uppmärksamats alltmer under senare år. Fria radikaler bildas både vid exponering för joniserande strålning och en rad olika kemikalier, och man har sannolikt hittills underskattat betydelsen av toxisk påverkan via radikaler i arbetsmiljösammanhang. Det finns ett skydd mot skador genom fria radikaler (oxidative damage) i form av ett antal enzymer med förmåga att motverka bildningar av radikaler.

Bildning av den mycket skadliga hydroxylradikalen (OH) katalyseras av järn. En ökad järnnivå i kroppens celler medför därför en ökad risk för cell- och kromosomskador. Ett exempel på detta är den ärftliga sjukdomen hemochromatos med en ökad förekomst av bl a cancer, diabetes och led-

sjukdom sannolikt orsakad av fria radikaler.

Bland 120 arbetare vid Fläktfabriken i Holmsund, vilka exponerats på ett likartat sätt för fotoaktiva substanser i pulverfärg, fick 73 eksem medan 47 inte fick några besvär. Arbetare med och utan eksemreaktion visade inga skillnader med avseende på genetiska marköregenskaper relaterade till immunförsvaret (HLA och komplementfaktorer), men däremot påträffades ett starkt samband mellan eksemreaktion och transferrinvarianten C2. Dessa resultat tolkades så att transferrin C2 antogs öka risken för skador genom radikalbildning.

Uppläggning av undersökningen

Undersökningen har omfattat dels

- a) sambandet mellan transferrin C2 och strålningsinducerade kromosomskador i korttidsodlade lymfocyter dels
- b) studier av transferrin C2 i relation till lungcancer, reumatoid artrit, ålder och födelsevikt.

En huvuddel av resurserna har satsats på studier av kromosomskador.

Undersökningen av transferrintyper och kromosomskador utfördes på blodceller från anställda vid den tidigare omnämnda fläktfabriken. Cellerna bestrålades med 1 Gy och odlades i 48 respektive 72 timmar. Kromosomskadorna studerades på kodade preparat, och frekvensen celler med kromosomskador beräknades med bakgrunden från icke bestrålade kontroller subtraherad.

Transferrin C2 undersöktes vid lungcancer och reumatoid artrit (ledgångsreumatisk). Vidare studerades sambandet med födelsevikt och frekvensförändringar i befolkningen med ålder.

Strålningsinducerade kromosomskador

I cellkulturer odlade i 72 timmar observerades en statistiskt signifikant ökning av celler med strålningsinducerade kromosomskador hos individer med transferrintypen C2 jämfört med individer med typ C1.

I cellkulturer odlade i 48 timmar fanns en liknande tendens, men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. Det fanns inga skillnader mellan individer med olika trans-

ferrintyp med avseende på bakgrunds nivå av kromosomskador.

Lungcancer

Bland patienter med lungcancer var frekvensen av C2-genen och av C2-homozygoter något högre än bland kontroller (blodgivare). Skillnaden med avseende på C2-homozygoter var signifikant ($P < 0,05$).

Reumatoid artrit (RA)

Frekvensen C2-homozygoter visade en signifikant ökning bland patienter med RA ($P < 0,025$). Skillnaden var än mer markerad bland manliga patienter, speciellt de med familjärt förekommande RA ($P < 0,005$).

Födelsevikt

I ett material av 390 nyfödda från Umeå, observerades inget samband med födelsevikt och transferrintyp.

Ålder

I ett material av friska personer med en medelålder av ca 70 år observerades en lägre frekvens av C2-genen ($P < 0,01$) jämfört med nyfödda.

Diskussion

Ett samband mellan transferrin C2 och en ökad risk för strålningsinducerade kromosomskador observerades. Detta var i enlighet med förväntan och ger alltså visst stöd för hypotesen att C2 medför en ökad risk för genetiska skador. Emellertid var resultaten inte statistiskt signifikanta i experimenten med 48 timmar cellodling, endast vid odling 72 timmar. Vidare kan experimenten endast visa skillnader i strålningskänslighet mellan lymfocyter från individer med olika transferrinvarianter. För att belysa mekanismen krävs studier av järntransport och järnnivå i relation till transferrintyp. Pågående undersökningar pekar på att det inte finns något klart samband mellan C2 och en förhöjd järnnivå. Vi föreslog tidigare som en hypotes att C2 skulle kunna bero på en höjd järnnivå som i sin tur skulle öka risken för bildning av hydroxylradikaler. Så

behöver dock inte vara fallet; C2 kan verka på annat sätt.

Vi hade en förväntan att transferrin C2, särskilt homozygoter, skulle visa ett samband med cancer. Bland lungcancerpatienter fann vi en ökning av C2-homozygoter med en marginell statistisk signifikans ($P < 0,05$). Även om resultaten både beträffande kromosombrott och cancer var i överensstämmelse med förväntan, krävs ytterligare undersökningar innan man kan konkludera att transferrin C2 ökar risken för genetiska skador.

Resultaten när det gäller reumatoid artrit (RA) har ett något större bevisvärde. Det finns en hel del data som pekar på att fria syreradikaler (superoxid- och hydroxylradikalerna) är av betydelse för sjukdomsförloppet vid RA. Resultaten från våra studier av RA antyder rätt klart att homozygoter för C2 löper en större risk för RA och kanske också andra inflammatoriskt-celldes-truktiva sjukdomar.

I den tidigare studien har det påvisats ett starkt samband mellan homozygoter för C2 och prematuritet. Det rörde sig dock om extremt prematura barn, och vi ansåg därför att det vore av värde att studera relationen mellan C2 och födelsevikt i en mindre extrem population av nyfödda. Vi fann inget samband mellan transferrin C2 och normala födelseviktsvariationer. Det är naturligtvis fortfarande möjligt att det existerar ett samband mellan C2 och extrem prematuritet. Det är angeläget att dessa resultat konfirmeras.

Om det förhåller sig så att C2 ökar risken för ett stort antal vanligt förekommande sjukdomar, bör man vänta sig att individer, som är friska och har uppnått hög ålder, har lägre frekvens av C2-genen och av C2-typen. En sådan effekt observerades också vid jämförelse av nyfödda och friska personer med en medelålder av 70 år.

Sammantaget kan man säga att det finns en rad observationer som visar på ett samband mellan transferrin C2 och såväl somatiska som reproduktiva skador (Beckman och Beckman, 1986). Förutom hos människor har samband mellan transferrintyper och abort observerats hos flera andra arter som mus, gris och häst. Våra resultat är

förenliga med hypotesen att transferrin C2 ökar risken för genetiska skador, men ytterligare konfirmerande undersökningar behövs.

Resultaten från studierna av fototoxiskt eksem och reumatoid artrit har en högre statistisk signifikansnivå och är mera entydiga. Möjligen kan detta tyda på att transferrin C2 medför en större risk för skador på cellmembraner än på kromosomer. Fortsätta undersökningar av hyperreaktivitet och skador på hud och lunga är därför angelägna.

Ur forskningssynpunkt är det angeläget att fortsätta studierna av transferrin C2 som en tänkbar förstärkare av risker för cell- och genskador vid olika typer av exponering för skadliga ämnen i miljön.

Sammanfattning och rekommendationer

I tidigare undersökningar har transferrin C2 visat ett samband med spontan abort, prematuritet och fototoxiskt eksem. I detta projekt observerades samband mellan transferrin C2 och

- 1) strålningsinducerade kromosomskador
- 2) lungcancer
- 3) reumatoid artrit

Dessutom påvisades en signifikant minskning av transferrin C2 bland friska 70-åringar, vilket utgör ett indirekt "bevis" för ett samband med olika sjukdomar. Transferrin C2 visade inget samband med födelsevikt inom det "normala" variationsområdet.

De samlade observationerna är förenliga med hypotesen att transferrin C2 ökar risken för skador genom fria radikaler. Mekanismen är dock inte utredd. Det är angeläget att de fortsatta undersökningarna inriktas på hyperreaktivitet i lunga och hud bl a reaktioner vid bildskärmsarbete.

Relativt höga risksiffror har i några fall observerats för C2 homozygoter t ex 12 vid fototoxiskt eksem. Det är dock på detta grundläggande stadium för tidigt att föreslå några rekommendationer för praktiska åtgärder i arbetsmiljösammanhang.

Rapporten

Genetisk disposition för cyto- och genotoxiska skador. Epidemiologiska och mekanistiska studier av transferrin C2 som risk-

faktor vid oxidativ stress (8 sid) kan beställas från Umeå universitet, inst för medicinsk genetik, 901 87 Umeå, tel 090-1655 73.

Arbetsmiljöfonden

Box 1122, 111 81 Stockholm
Tel 08-796 47 00 (vx)