

# Individuel kræftrisiko

- biomarkører kan måske give os svaret

AF JENS LYKKESFELDT, STEFFEN LOFT OG HENRIK E. POULSEN

En af hovedvanskelighederne i vor tids kræftforskning og befolkningsundersøgelser er, at det tager lang tid, ofte 20 til 30 år, for en kræftsygdom at udvikle sig og til symptomerne bliver konstateret. Det kan derfor være vanskeligt om ikke umuligt at kortlægge, hvilke miljø- og kostmæssige faktorer, der i sin tid kan have forårsaget sygdommens udvikling. I nogle tilfælde, når den gruppe mennesker, man undersøger, har en meget ensartet baggrund, kan det være muligt at pege på en sandsynlig årsag til et fælles sygdomsforløb, men i bredere befolkningsundersøgelser drukner informationerne oftest i den almindelige biologiske variation. Det er nødvendigt, at man langt hurtigere end idag kan få en ide om, hvorvidt små grupper eller ideelt set den enkelte person har særlig risiko for at udvikle kræft. I den forbindelse må man dog ikke glemme, at øget viden om enkeltindividets kræftrisiko også kan misbruges, hvorfor behandlingen af disse data må inkluderes i vores samfundsregler.

Menneskets enzymapparat omsætter et væld af stoffer. Fx skal der opbygges energimolekyler til hjerne og muskler, neurotransmittere til nervesystemet, hormoner og meget andet. Beskadiges disse processer kan sygdom opstå. En anden del af enzymapparatet koncentrerer sig om at nedbryde maden vi spiser til nyttige bestanddele, omdanne stoffer, der ikke længere er brug for til andre, som der er umiddelbart brug for og ikke mindst, nedbryde fremmedstoffer til uskadelige stoffer. Stort set alle de enkelte enzymer har højt specialiserede funktioner. I nogle tilfælde har enzymer høj specificitet, dvs. reagerer kun med et specielt stof. Dette gælder

## Hvordan opstår kræft ?

Der er almindelig enighed om, at langt de fleste kræftformer i det væsentligste opstår som følge af påvirkninger fra kræftfremkaldende stoffer, der, ofte via en omdannelse i kroppen, aktiveres til en tilstand, hvor de kan gøre skade på arvematerialet. Når arvematerialet, også kaldet DNA, kommer i kontakt med reaktive stoffer, kan der dannes såkaldte addukter ved, at de reaktive stoffer kobler sig fast til DNA'et. Hvis addukterne stadig er til stede ved næste celledeling kan de forårsage en mutation, som er en ændring i den genetiske kode. Ændringer i denne kode, der bruges som skabelon for hele celleapparatet, kan forårsage en ændring i den cellebestanddel, hvis gen er blevet muteret. For eksempel kan et enzym blive inaktivt eller have nedsat eller øget aktivitet i forhold til tidligere. Det afgørende er, at cellens hårfine balance forstyrres. Man kan sige, at en kræftcelle er en normal celle i ubalance. Og denne ødelagte balance har vi endnu ikke metoder til at genoprette. Mange celler, som indeholder mutationer i deres DNA vil dø, fordi mutationerne har ramt et livsvigtigt gen. Men nogle vil 'bare' have fået ændret egenskaber til fx. at dele sig hurtigere. Disse celler kan således være på vej til at udvikle sig til kræftceller.

Der er generel enighed om, at mange uheldige mutationer skal falde sammen, for at man udvikler kræft. Udviklingen går formodentligt trinvis og kan gå i stå mange steder for så senere måske at fortsætte. Det vil også sige, at man normalt skal udsættes for eksponering af carcinogener mange gange og sikkert også for forskellige carcinogener før én celle har opnået alle de egenskaber, som er nødvendige for at kunne udvikle en kræftsvulst (figur 1).

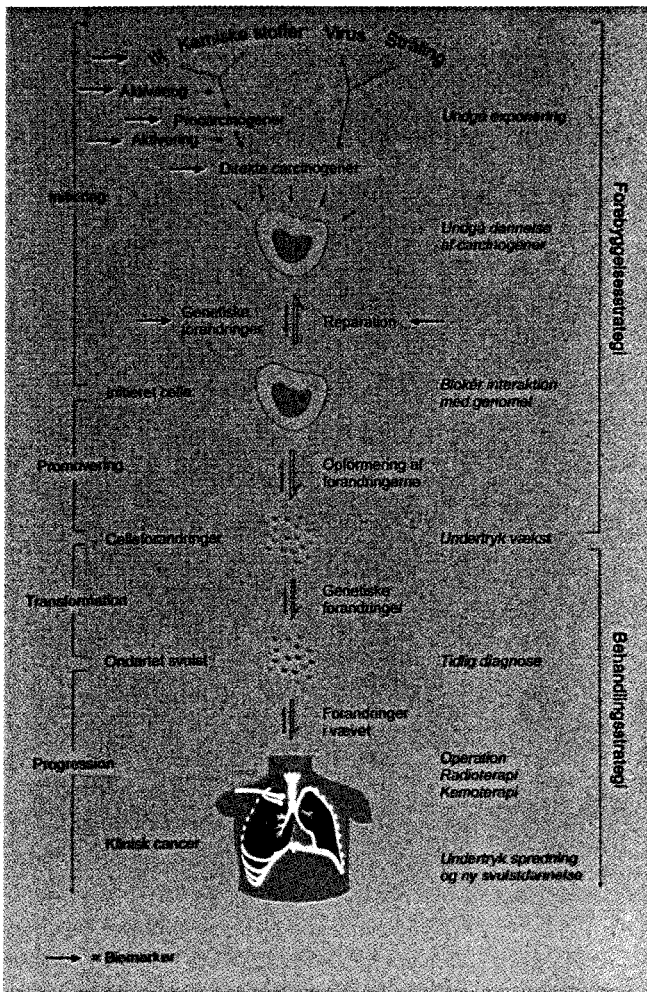


Fig.1. Fra dyreforsøg og katastrofer med udslip af giftstoffer og radioaktivitet ved man, at et enkelt kemisk stof kan fremkalde kræft hos både dyr og mennesker. Udsættelse for et enkelt stof i høj koncentration en enkelt gang i et menneskes liv kan dog ikke forklare, at kræft er så hyppig en sygdom.

Kræft er en ændring af normale celler karakteriseret ved tab af den oprindelige funktion, uhæmmet vækst og udsæd (metastase) til andre steder i kroppen. Ændringen af en normal celle til en kræftcelle opdeles i en række stadier. Figuren viser denne udvikling fra den oprindelige eksponering til fuldt udviklet cancer. I dag ved vi ikke, hvilke trin der er vigtigst, eller hvilke vi kan påvirke, især med henblik på forebyggelse. De røde pile angiver de processer og omdannelser (i daglig tale kaldet biomarkører), som vi i vort laboratorium koncentrerer os om. Vi måler stofomdannelse, som beskriver hyppigheden af reaktioner, der kan starte kræftcelledannelsen.

især enzymer, der deltager i opbygningen af veldefinerede molekyler. Andre enzymer er mindre specifikke og skal altså kunne reagere med mange forskellige stoffer for at udfylde deres specielle funktion. Til denne gruppe af enzymer hører bl.a. de, der

omdanner fremmedstoffer. Det ville være alt for 'kostbart' for organismen, hvis hvert enkelt fremmedstof skulle bruge sit enzym og desuden ville kroppen i så fald ikke have et forsvar mod hidtil ukendte stoffer.

Alle processer i kroppen er evolutionsmæssigt blevet udviklet med henblik på at undgå fejltagelser. I det følgende vil vi beskæftige os med nogle af de processer i kroppen, som så at sige 'går galt' eller i det mindste er utilsigtede. Vi vil også vise, hvordan vi bruger biomarkører til at måle fejltagelserne, hvilken betydning processerne har og ikke mindst, hvordan kroppen udbedrer fejltagelser.

### DNA-skade og -reparation

I hver eneste af kroppens celler findes arvemassen i form af DNA, som består af dobbelte strenge af nukleinsyrer. Ved celledeling kopieres cellens DNA således, at hver ny celle indeholder det samme arvemateriale som den oprindelige. DNA'et er dog ikke uforanderligt. Det udsættes konstant for angreb af reaktive molekyler og kan på denne måde blive modificeret. Herved kan informationen i arvemassen blive ændret eller ødelagt. En hyppig beskadigelse af DNA'et er oxidation af én af de fire baser (guanosin), som danner den genetiske kode. Dette sker som følge af tilstedeværelsen af forskellige såkaldte ultradikaler. Radikaler (også kaldet frie radikaler) er den kemiske betegnelse for stoffer, som har en uparret elektron i den yderste elektronskal. Elektroner findes så vidt muligt parvis, da det giver mere stabile molekyler. Radikaler er altså mere ustabile og i kemiens verden følges ustabilitet oftest ad med reaktivitet. Denne type stoffer er da også normalt kendetegnet ved at være yderst reaktive. Mange af dem er så reaktive, at det ikke er nødvendigt for enzymer at katalysere kemisk reaktion med et andet stof. De reagerer derfor ofte med det første og bedste molekyle i nærheden. Denne type radikalreaktioner er derfor fuldstændig ukontrollerede og kan anrette betydelig skade i organismen.

Tilstedeværelsen af de oxiderede guanosiner i DNA'et forhindrer korrekt oversættelse af den genetiske kode til RNA og siden til de rette funktioner. Det er derfor alvorligt, når DNA'et bliver modificeret. Hyppigheden af disse forandringer er imponerende: Hver eneste celle i kroppen får 10.000 - 100.000 gange oxideret en guaninrest eller andre

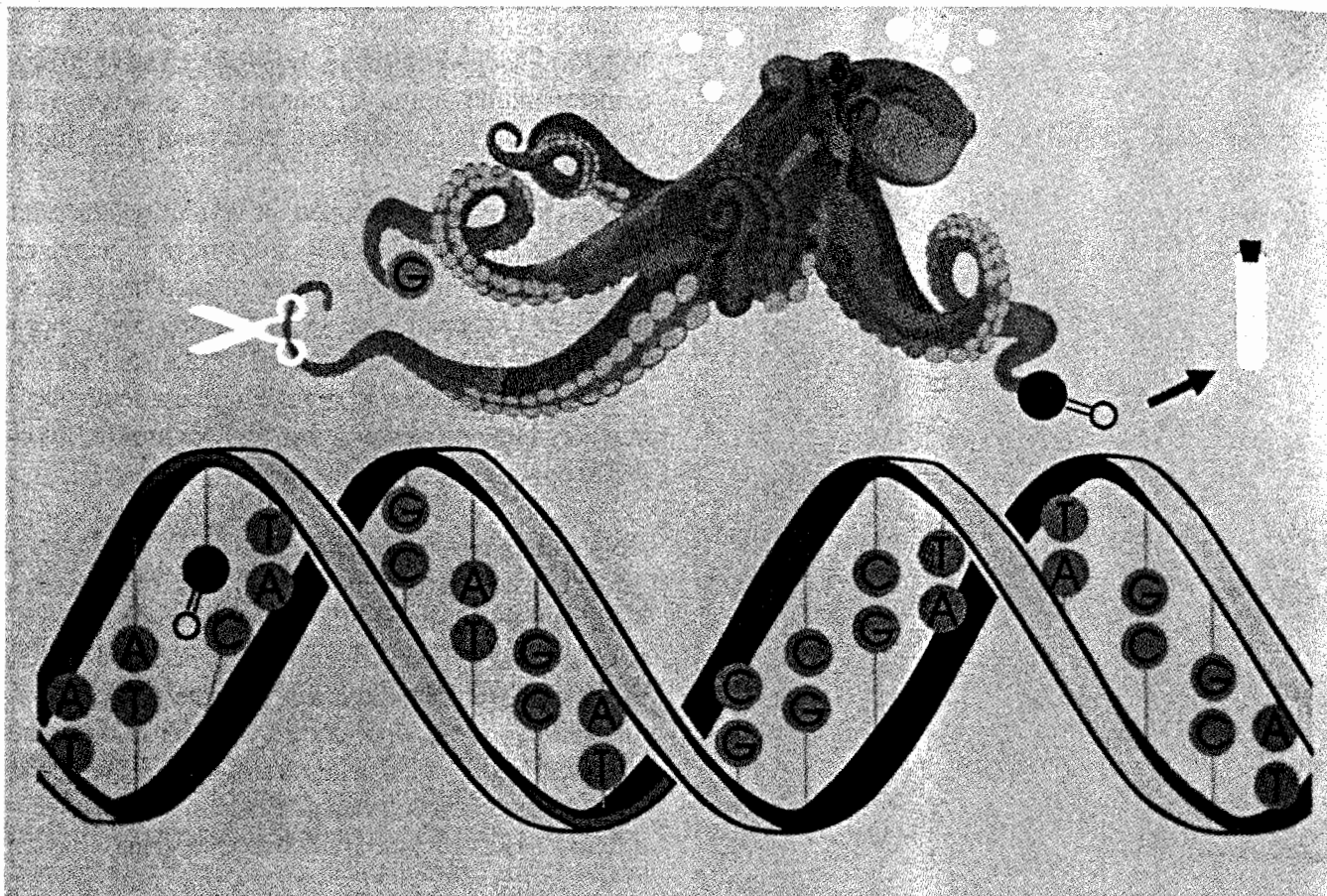


Fig. 2. Blæksprutten symboliserer et af flere multienzymsystemer, som foretager DNA-reparation. Når en modificeret base (fx  $G=O$ ) identificeres vil enzymkomplekset fastgøre sig til DNA-strengen i nærheden af den ændrede base. Et stykke af DNA-strengen indeholdende denne base klippes derpå ud og erstattes, hvorefter enzymkomplekset slipper DNA-strengen og søger efter den næste fejl. Den modificerede og nu frigjorte base udskilles (som nucleosid) uændret i urinen, hvor vi kan måle koncentrationen af den. Hvis den modificerede base ikke bliver opdaget og rettet inden DNA'et bliver kopieret i forbindelse med celledeling, kan der opstå en mutation på stedet. Dette kan i yderste konsekvens føre til, at der opstår kræft.

dele af sit DNA hver dag. Det siger sig selv, at hvis der ikke blev gjort noget ved det, ville et menneske kun overleve kort tid. Til at tage sig af dette problem har cellen et effektivt og kompliceret DNA-reparationssystem, der kan detektere fejl i DNA-koden og rette dem (se figur 2).

Fejlene rettes ved at reparationssystemet først opdager den beskadigede base, dernæst skærer den ud af DNA-strengen og til sidst indsætter den korrekte base. De modificerede guanosinbaser udskilles uændret (som nucleosider) med urinen. Med en yderst følsom analysemetode kan vi på denne måde i laboratoriet kvantificere mængden af dette oxiderede guanosin ved hjælp af en urinprøve fra vores forsøgs-

personer. Mængden af stoffet bruges som et mål for personens oxidative stressniveau eller med andre ord, hvor mange iltradikaler personens DNA påvirkes af.

Mange miljømæssige påvirkninger formodes at kunne give anledning til et forhøjet oxidativt stress. Rygning forøger også det oxidative stressniveau, idet det er vist, at ud over de 43 kendte mutagener (stoffer, der direkte forårsager DNA-forandringer) i tobaksrøg, giver rygning også anledning til dannelsen af iltradikaler. Vi har målt, at rygere har 50% flere oxiderede guanosinmolekyler i urinen end ikke-rygere. Det forhøjede oxidative stressniveau kan altså være en af grundene til rygeres udvikling

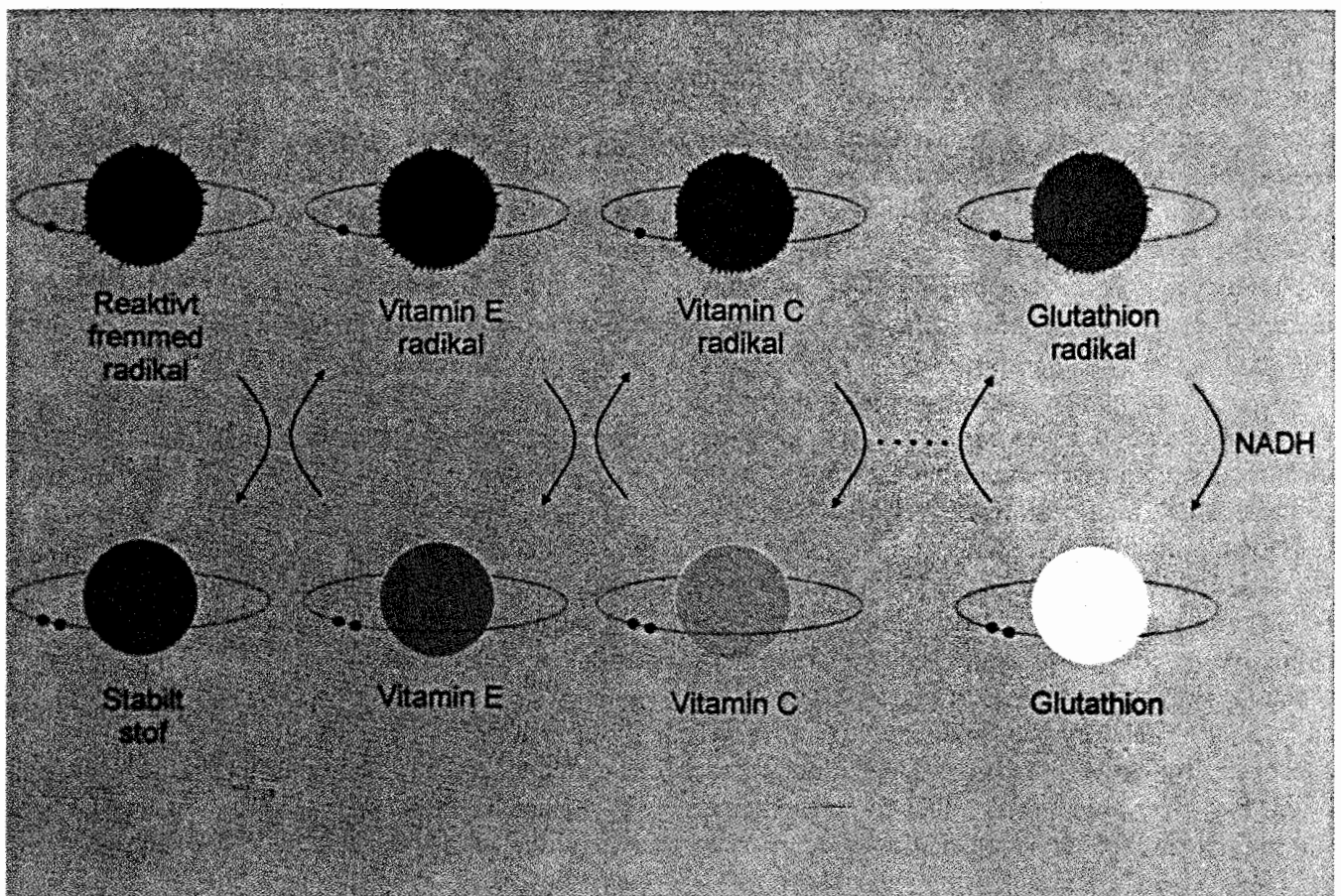


Fig. 3. Menneskets celler udsættes konstant for angreb af radikaler. Radikaler har en uparret elektron i deres yderste elektronskal. Inaktivering af fremmede radikaler sker gradvist. Figuren viser et eksempel på, hvor et reaktivt fremmed radikal kunne blive inaktiveret af kroppens antioxidantforsvar. Det fremmede radikal får først doneret en elektron fra vitamin E. Det fremmede stof bliver herved betydeligt mindre reaktivt og dermed mindre skadeligt, da det ikke længere er et radikal og stoffet vil blive udskilt af de normale kanaler. Vitamin E er til gengæld blevet til et vitamin E radikal. Vitamin E kan dog blive gendannet ved at få en elektron fra vitamin C. Således fortsættes dannelsen af mindre og mindre reaktive radikaler indtil glutathion radikalalet til sidst bliver deaktiveret af NADH, som er en basal elektrontransportør. På denne måde sikres det, at de livsnødvendige vitaminer ikke hurtigt forbruges, men hele tiden gendannes. Derfor er det kun nødvendigt at tilføre små mængder gennem føden.

af lungekræft og andre sygdomme, specielt åreforkalkning. Nu er det ikke kun indlysende forurening, der kan forårsage DNA-skade. En anden mere paradoksal kilde til oxidativ DNA-skade er ilt. Som alle ved, er mennesket afhængig af ilt i indåndingsluften for at få kroppens processer til at fungere. Atmosfæren indeholder ca. 21% ilt. Denne iltkoncentration er menneskets lunger indstillet til at indånde. Der er tale om en meget fin balance og både for meget og for lidt ilt er skadeligt. Hver enkelt persons iltoptagelse afhænger bl.a. af dennes stofskifte. Et højere stofskifte giver en højere iltoptagelse. Ved fysisk aktivitet øges iltoptagelsen til hjerne og muskler også i forhold til basisniveauet. Denne øgede iltkoncentra-

tion giver flere iltradikaler og vi har vist, at man ved meget kraftig fysisk aktivitet kan måle en øget DNA-skade. Det betyder selvfølgelig ikke, at man skal afholde sig fra at motionere. Der er jo mange positive sider ved motion, og de positive sider overskygger langt denne negative, måske lige med undtagelse af meget langvarig og hård træning. Tilbage står dog paradokset: Ilt er en livsnødvendighed, men samtidigt en cellegift.

### Antioxidanter

Udover DNA-reparation har kroppen endnu et væsentligt forsvar mod de reaktive radikaler, nemlig antioxidanterne. Kroppen indeholder et nøje afstemt

batteri af antioxidanter, som i fællesskab deaktiverer de reaktive radikaler. De vigtigste antioxidanter er bl.a.  $\alpha$ -tocopherol (vitamin E), ascorbinsyre (vitamin C), coenzym Q<sub>10</sub> og betacaroten. Herudover findes nogle meget vigtige antioxidative enzymer, superoxiddismutase (SOD), glutathion-S-transferase (GST) og catalase. De førstnævnte lavmolekylære antioxidanter er ernæringsmæssigt dog de mest interessante, da de i de fleste tilfælde er en del af kosten.

Antioxidanter virker, som navnet angiver, ved at modvirke oxidation. Dette gør dem også til naturlige tilsætningsstoffer i fødevarer, da oxidation er en af de væsentligste årsager til fordærvelse af disse.

Radikaler mangler som omtalt en elektron i yderste skal. Antioxidanter kan donere den elektron som radikalerne mangler og herved uskadeliggøre dem (figur 3). Antioxidantforsvaret er altså præventivt, idet antioxidanterne forsøger at inaktivere skadelige stoffer, før de kan gøre skade.

Konstateringen af antioxidanternes beskyttende effekt har givet anledning til mange spekulationer om muligheden for via kosttilskud med antioxidanter enten at helbrede eller forebygge cancer. Den mulige forbindelse til cancer er bl.a. blevet understreget af, at fx rygere har fået konstateret et generelt lavere antioxidantniveau sammenlignet med ikke-rygere. I undersøgelsen, hvor man fulgte personerne i mange år efter den oprindelige dataindsamling, havde de, der sidenhen udviklede kræft oftest lav indtagelse af antioxidanter eller lav antioxidantkoncentration i blodet. Denne effekt er også vist i dyreforsøg.

Forhåbningerne om at kunne standse cancerudvikling ved hjælp af store mængder antioxidanter er dog ikke så optimistiske som før, idet en nyligt offentliggjort finsk undersøgelse gav overraskende resultater. 29000 finske mænd, alle over 50 og storrygere gennem mange år, blev behandlet med vitamin E og betacaroten i fem til otte år. Blandt de, som havde fået betacaroten, fik 18% flere lungecancer sammenlignet med kontrolgruppen, og de, som havde fået vitamin E, fik 50% flere fatale hjerteanfald. Hermed skal man ikke tro, at det pludselig er blevet skadeligt at få dækket sit antioxidantbehov. Der er trods alt mange tidligere studier, som har vist en positiv effekt, og det nok naivt at tro, at man pludselig skulle kunne annullere effekten af mange års ryg-

ning ved i elvte time at indtage antioxidanter. En lungecancer er, efter hvad man ved, 20 til 30 år om at udvikle sig, og konklusionen må derfor være, at tilførslen af antioxidanter skal sættes ind langt tidligere, hvis der skal være mulighed for at opnå en effekt. Det kommer dog til at vare år, før vi ved dette med sikkerhed.

En anden hovedtendens i øjeblikkets syn på kosttilskud er, at det ikke er nok at spise et stort antal forskellige kosttilskud for at råde bod på en iøvrigt ensidig fedtholdig kost. Med andre ord kan man ikke sone flæskestegen eller grillbøfferne fem gange om ugen med en ekstra vitaminpille. Frugt og grønt indeholder i modsætning til kød mange sunde stoffer, som i fællesskab synes at yde en bedre beskyttelse mod sygdomme end enkelte isolerede tilskud. Det gamle råd gælder altså stadig: Spis grønt, fedtfattigt og varieret!

### Cytokrom P450-enzymet

Et andet paradoks i menneskets optimerede biologiske apparat er gemt i det ellers nøje tilpassede enzymsystem. Kroppen indeholder en gruppe enzymer, som betegnes cytokrom P450. Disse enzymer har som hovedopgave dels at afgifte kroppen for fremmedstoffer dels at deltage i opbygningen af komplicerede molekyler som fx steroidhormonerne. Cytokrom P450-enzymet er en såkaldt superfamilie med mange undergrupper. Enzymerne navngives efter, hvor ens de er, først med et tal for de som er mere end 40% ens, siden med et bogstav for de grupper blandt disse, som er mere end 60% ens og tilsidst med et tal som er specifikt for det enkelte enzym, fx cytokrom P450 1A2. Der er i dag identificeret flere hundrede forskellige cytokrom P450 enzymer.

Et menneske kommer dagligt i kontakt med mere end 1000 forskellige kemiske stoffer. Dette sker primært via kosten, men også ved indånding og berøring. Nogle af disse, kulhydrater, proteiner, vitaminer osv., er nødvendige for kroppens stofskifte og energibalance, mens andre er affaldsstoffer, lægemidler, giftstoffer o.l. - kort sagt uønskede fremmedstoffer. Af disse stoffer vil de vandopløselige normalt blive udskilt relativt hurtigt gennem urinen. De fedtopløselige fremmedstoffer, som lettere ophober sig i kroppen skal også udskilles for at undgå forgiftning, og her kommer leverens cytokrom P450-

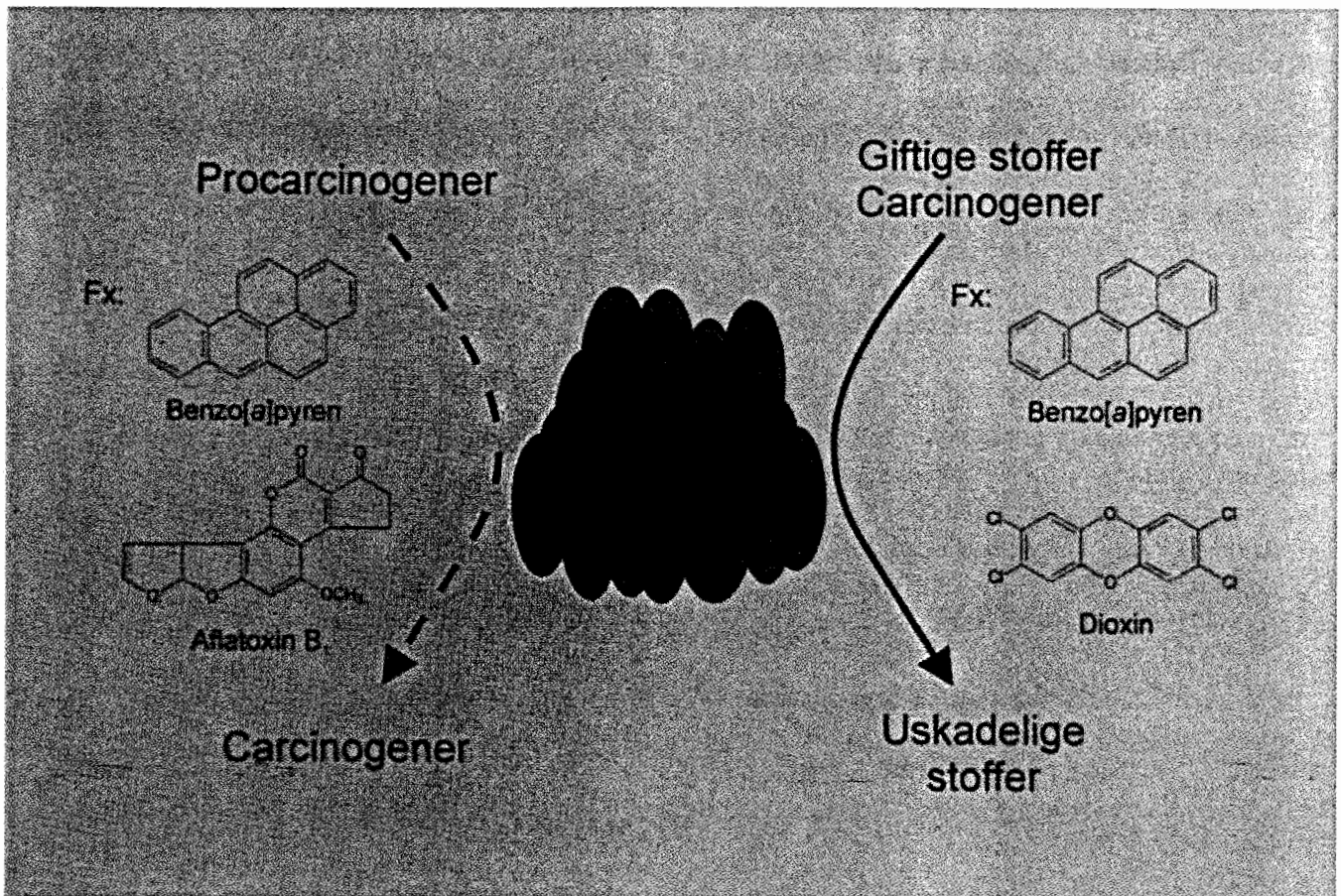


Fig. 4. Et af de tvæeggede sværd i kroppens komplicerede forsvar mod fremmedstoffer er cytokrom P450-enzymene. Disse enzymer er effektive i afgiftningen af store mængder giftige og kræftfremkaldende stoffer hovedsageligt i leveren, men er uheldigvis også i stand til at gøre tilsyneladende uskadelige eller i det mindste ikke kræftfremkaldende stoffer kræftfremkaldende. Måske kan forskellene i disse enzyms aktivitet være en af forklaringerne på, hvorfor nogle mennesker er disponeret for kræft, mens andre ikke er det. Bemærk at fx benzo[a]pyren kan blive afgiftet, men også aktiveret til et endnu kraftigere carcinogen ved hjælp af forskellige cytokrom P450-enzymmer.

enzymen ind i billedet. Disse enzymer har en bred substratspecificitet (kan reagere med mange forskellige stoffer) og modificerer stofferne, så de bliver mere vandopløselige. Herved opnås, at de fedtopløselige stoffer, som ellers ville blive ophobet og forgifte kroppen, også kan blive udskilt via urinen. Cytokrom P450-enzymene er altså meget vigtige, ja faktisk hjørnesteinen i kroppens forsvar mod fremmedstoffer. Blandt de kræftfremkaldende stoffer som på denne måde er fx benzo[a]pyren (findes i tobaksrøg og grillstegt kød) samt polyklorerede bifenyl og dioxin (biprodukter ved forbrænding).

Der er imidlertid også en uheldig side af disse enzymer (figur 4). Enzymerne kan selvfølgelig ikke overskue konsekvenserne af deres kemiske modifikationer og i nogle tilfælde omdannes umiddelbart

uskadelige stoffer til kraftige carcinogener! Disse uskadelige stoffer kaldes procancerogener, da de umiddelbart 'kun' er potentielt giftige, men omtales i hverdagen også som carcinogener, da de fungerer som sådanne, når enzymerne ved en fejlagtig omdannelse har aktiveret dem.

En anden tvetydighed i forbindelse med cytokrom P450-enzymene er forskellige stoffers evne til at inducere (udløse) eller undertrykke produktion af enten flere eller individuelle cytokrom P450-enzymmer. Disse stoffer er fx visse lægemidler, alkohol, visse stoffer i fødevarer og tobaksrøg. Mærkeligt nok er der tilsyneladende ikke altid en sammenhæng mellem stoffernes evne til at påvirke enzymproduktionen og deres kemiske struktur.

Der er eksempler på, at denne kemiske induktion

er blevet højt udviklet i naturen. Mange planter producerer stoffer, som er giftige for insekter. Således danner plantefamilierne Apiaceae (fx gulerødder og persille) og Rutaceae (fx citrus træer) stoffet xanthotoxin, et stof, der er giftigt for de fleste insekter, som ellers ville spise af planterne. Der findes dog en sommerfugleart (*Papilo polyxenes*), som gerne spiser af dem (figur 5). Larven får sig et næringsrigt måltid, som de fleste andre insekter ville dø af. Det har nemlig vist sig, at xanthotoxin inducerer dannelsen af cytokrom P450 6B1 i larven. Dette P450-enzym, som xanthotoxin altså fremmer dannelsen af, katalyserer tilfældigvis også den oxidative destruktions af: ja, xanthotoxin. Jo mere larven spiser af giften, jo bedre bliver den til at afgifte sig selv. Man kan altså næsten sige, at gifstoffet underskriver sin egen dødsdom og dermed efterlader larven upåvirket.

De fleste kendte følger af den kemiske induktion af cytokrom P450-enzym er dog negative. Førnævnte dioxin er kendt som et stærkt kræftfremkaldende stof i mus. Samtidigt er det blevet vist, at dioxin også er en af de kraftigste inducere af cytokrom P450 1A1. Det kunne altså tyde på, at der i nogen tilfælde er en sammenhæng mellem cytokrom P450-aktivitet og cancer. Dette arbejder vi med i laboratoriet, hvor vi bl.a. udvikler metoder til at måle aktiviteten af de individuelle cytokrom P450-enzym og dernæst anvender metoderne til at kortlægge udvalgte befolkningsgruppers enzymaktivitet (figur 6). Ved såkaldte case-kontrol undersøgelser sammenligner vi mennesker, som har udviklet en given kræftsygdom, med en gruppe sammenlignelige og tilfældigt udvalgte kontrolpersoner. Derpå analyserer vi forsøgsresultaterne statistisk for at finde signifikante forskelle i case-gruppens biomarkørtal sammenlignet med kontrolgruppens. Det betyder, at vi kan sandsynliggøre en sammenhæng mellem forskellene i biomarkørtal og den udviklede kræftsygdom, hvis en sådan findes.

### Polymorfi

Der behøver ikke altid at ligge induktion fra fremmedstoffer til grund for forskellig enzymaktivitet blandt forskellige befolkningsgrupper. Begrebet polymorfi dækker over forekomsten af forskellige typer af arveanlæg i befolkningen (figur 7). Et af de mest iøjnefaldende eksempler på polymorfi blev



Fig. 5. Larven af *Papilio polyxenes* kan på grund af evnen til at danne cytokrom P4506B1 leve af planter, som indeholder stoffet xanthotoxin. For de fleste andre insekter er dette stof giftigt. Ikke overraskende foretrækker larven faktisk planter, som indeholder gifstoffet. Så behøver den jo ikke at dele føden med andre. Foto: M. Thacher, Photo Researchers Inc.

oprindeligt opdaget af danske forskere. Polymorfien gælder NAT-enzymet (N-acetyltransferase), der bl.a. deltager i omdannelsen af cykliske aminer. Heterocykliske aminer er kræftfremkaldende stoffer, der fx dannes ved kraftig stegning, hvorfor man normalt bare kalder dem stegemutagener, mens andre cykliske aminer findes i fx cigaretrøg. Den danske befolkning kan opdeles i to ca. lige store grupper. Den ene har en mutation i NAT-genet, som medfører et mindre effektivt enzym, de såkaldte 'langsomme acetylatorer', mens den anden halvdel af befolkningen har det 'rigtige' enzym, der er mere effektivt, de såkaldte 'hurtige acetylatorer'. Hvilken enzymtype man har vil bl.a. være med til at afgøre, hvilke orga-

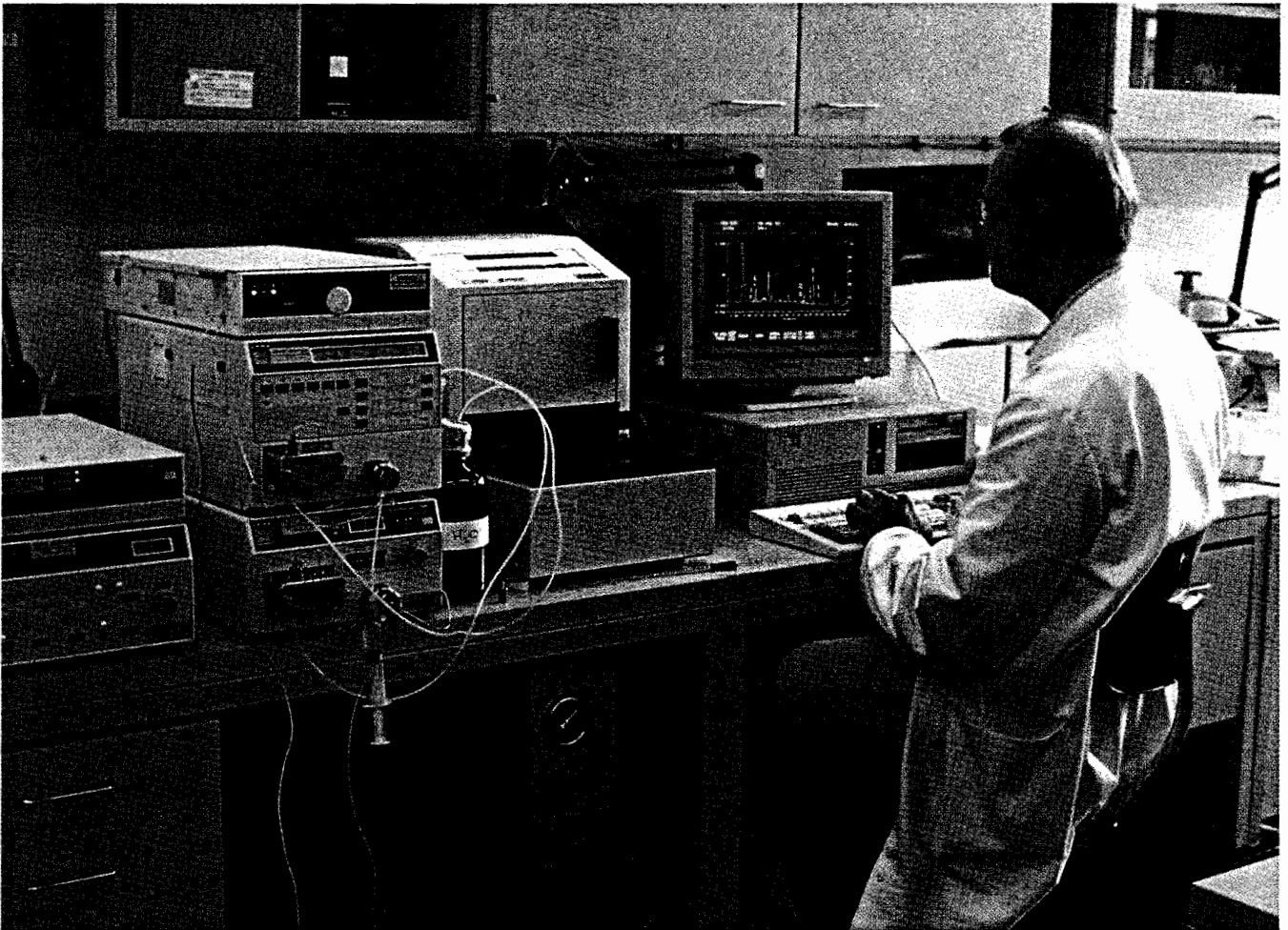


Fig. 6. Til de fleste af vores analyser anvender vi HPLC (high-performance liquid chromatography), som er en teknik, hvor man udnytter fx stoffers forskellige vandopløselighed til at separere dem fra hinanden. Man kan ved de rigtige betingelser med denne teknik separere netop de stoffer, man er interesseret i, fra resten af en kompliceret stofblanding som fx en urinprøve, der som kroppens 'kloakudløb' kan indeholde flere tusinde forskellige stoffer. Samtidigt er følsomheden imponerende; man kan alt efter detektionsmetoden kvantificere stoffer i mængder ned til picogram (0,000000000001 gram), og dette er sommetider nødvendigt.

ner i kroppen, som bliver udsat for cykliske aminers carcinogene effekt. Således mener man, at omdannelsen langsom som følge af mutationen i NAT-genet, vil udsættelse for aminerne forøge risikoen for at udvikle blærecancer, mens i de tilfælde, hvor omdannelsen er hurtig i kraft af det normale enzyms tilstedeværelse, vil udsættelse for stegemutagener i stedet forøge risikoen for at udvikle tyktarmscancer.

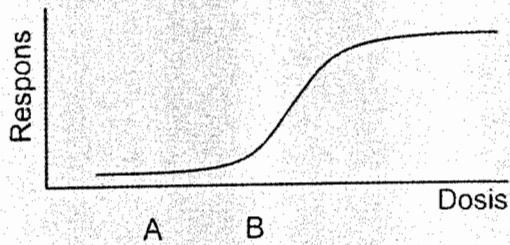
Et andet eksempel er cytokrom P450 2D6, der ligeledes udviser polymorfi. Blandt den vesteuropæiske befolkning mangler 7% det gen, der koder for enzymet, mens de resterende 93% har det. Det betyder, at personer uden dette gen, de "dårlige om-

dannere", mangler eller har nedsat evnen til at omdanne stoffer, der ellers ville blive oxideret af P450 2D6. Dette kan bl.a. medføre alvorlig forgiftning af lægemidler, som udskilles af denne vej. Således er man da også meget opmærksom på kendte polymorfier, når nye lægemidler skal godkendes.

Vores interesse i polymorfi er primært knyttet til muligheden for at finde genetisk betingede årsager til cancer. Viden om polymorfier kan altså bruges til at afgøre, hvorvidt en fundet sammenhæng mellem P450-enzymaktivitet og cancer skyldes arvelighed eller miljø. Den opnåede viden om polymorfier bliver endnu mere interessant, når man ser på folk med kombinationer af gendefekter. Man formoder, at den



## Teori: Lille forskel i individuel følsomhed



## Praksis: Stor forskel i individuel følsomhed

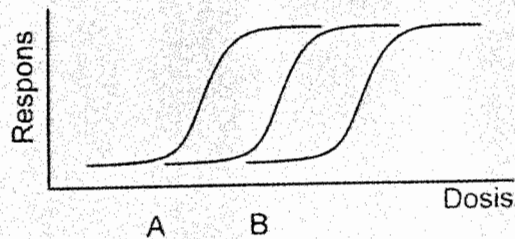


Fig. 7. I simplificerede beregninger betragter man normalt dosis-responskurven som ens for hele populationen. Man går således ud fra, at alle genetiske set er ens og gør det samme på det samme tidspunkt. I virkeligheden er vi jo forskellige. Der er unge og gamle, forskellige racer, høj og lav. Derfor er dosis-responskurverne også mangfoldige. Det betyder, at en lille forskel i dosis kan have stor effekt for den enkelte person. Ser man på dosis B, ser det på den generelle kurve ud til, at der næsten ingen respons er. På de individuelle kurver derimod ses det, at en af de tre personer har maksimal respons ved denne dosis, mens de to andre ingen respons har. Det betyder fx, at hvad der kunne se ud som en fornuftig grænseværdi, kan give store problemer for de mest følsomme. Ved mere detaljerede kortlægning kunne man altså finde frem til den mere realistiske grænseværdi A.

tilsyneladende arvelighed af visse kræftformer kan skyldes, at særlige kombinationer af gendefekter. Disse vil statistisk set forekomme af og til og kan væsentligt forøge, ja i nogle tilfælde mangedoble, risikoen for at udvikle disse kræftformer.

## Konklusion

Vi tror at brug af biomarkører til inddeling efter individuel risiko eller til måling af tidlige effekter vil muliggøre kortlægning af miljøbetingede årsager til og mekanismer for kræft i befolkningsundersøgelser. Man kan således forebygge på et langt mere rationelt grundlag fx luftforurenings- og arbejdsmiljømæssigt, men også på det mere personlige plan. Ved man allerede fra barneårene, at man har forøget risiko for at udvikle lungecancer, er det vigtigt at samfundet kan stille foranstaltninger op til at begrænse udsættelsen, og indtil da kan man selv gøre en ekstra indsats for at holde sig fra særligt luftforurenede områder, rygning og andre risikofaktorer. Med en sådan kortlægning og identifikation af risikogrupper vil det også være muligt at definere nogle mere realistiske grænseværdier for carcinogene stoffer, som yder en effektiv beskyttelse for de mest følsomme mennesker i stedet for et gennemsnit af befolkningen.

De bedste intentioner til trods er der dog altid en risiko for at ny viden kan blive misbrugt. Et skræmmebillede kunne være virksomheder, der nægter at ansætte personer med øget risiko for at udvikle cancer i stedet for at forbedre arbejdsmiljøet. Også forsikringsselskaber kunne tænkes at ønske tests af kræftisiko i forbindelse med tegning af livsforsikringer. Frygten for dette er dog nok ubegrundet. Fx har hudlæger de sidste 15 år kunnet identificere personer med stor risiko for kontakteksem, uden at der har været tale om et sådant misbrug. Ydermere er der stram lovgivning på vej på dette område. Der er derfor ingen grund til at frygten for misbrug af den nye viden skal komme til at stå i vejen for kampen mod kræft.

Det er vores forhåbning, at vi ved hjælp af biomarkørerne, dvs. målingen af oxidativ DNA-modifikation, antioxidantniveauer og aktiviteten af de vigtigste cytokrom P450-enzym, vil kunne komme et væsentligt skridt nærmere årsagen til og forebyggelsen af kræft.

De her omtalte forskningsprojekter oppebærer økonomisk støtte fra Det Strategiske Miljøforskningsprogram og Kræftens Bekæmpelse. Ud over forfatterne omfatter forskningsgruppen i øjeblikket også Kirsten Vistisen, Helene Priemé, Mikael Thomsen, Tuo Jingsheng, Lise Lotte Ringby, Christina Leman, Hanne Fenger, Anna Hansen, Merete Nielsen og Birgit Lindquist.