

Hvordan forudsiger vi, om noget er  
kræftfremkaldende,  
-og hvordan beregner vi risikoen?  
Teorier for kræftudviklingsprocesser og risikovurderingsmodeller



Helle Buchardt Boyd, Seniortoksikolog, cand. brom.

[hbb@dhigroup.com](mailto:hbb@dhigroup.com)

September 2009

VAND • MILJØ • SUNDHED

## Forudsigelse af kræftrisiko



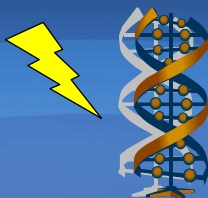
1. Nuværende metoder og deres betydning for risikovurdering
2. Udfordring af den fremherskende hypotese
3. Er genotoksikologiske undersøgelser spild af tid?

## Teori for kræftudviklingsprocesser

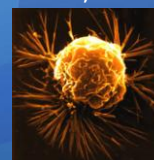


Hvordan virker et kræftfremkaldende stof?

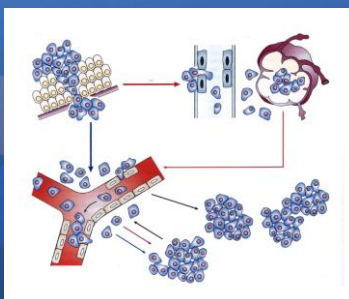
Initiator : carcinogen



Promotor: carcinogenet selv eller andet stof eller faktor, f.eks. Fedtsyrer, phenobarbital, fedme etc.



Spredning:

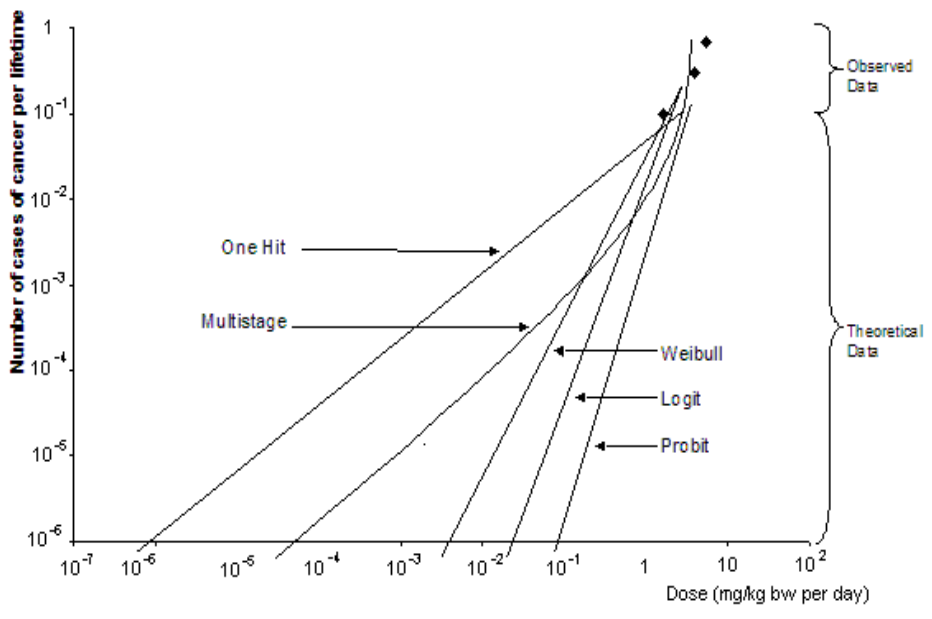


## Statistiske modeller til kvantificering af risikoen



Mekanistiske (stokastiske)	Tolerance distribution (empiriske)	Mechanistic Tolerance Distribution Time-to-Tumour (stochastic)
One Hit	Weibull	Log Normal Distribution
Multi Hit	Logit	Weibull Distribution
Armitage Doll	Log Probit	Hartly-Seilken
Linearised Multi Stage		MultiStage (adapted)
Multiplicative		
Two Stage Model with Clonal Expansion		

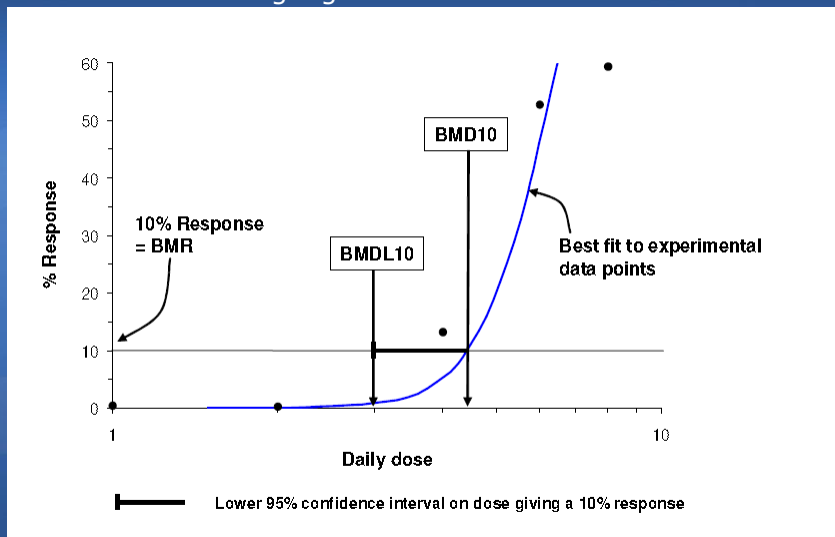
## Samme datasæt udsat for forskellige modeller



## EFSA's seneste metode



Bench Mark Dose fremgangsmåden:



Margen of exposure: skal være mindst 10.000 og gerne højere

## EFSAs alternative metode



T25: den dosis, der giver 25% ekstra af dyrene tumorer  
(sammenlignet med kontrollen)

Bruges hvis data ikke muliggør beregning af BMDL10.

T25 er mindre konservativ end BMDL of Margin of Exposure (MoE)  
bør derfor også være større.

Størrelsesordenen af MoE er i princippet et politisk anliggende.

## Tests for genotoxicitet (eksempler)



Bacterial gene mutation test (Ames test) (OECD guideline 471)

Mouse lymphoma assay (viser både genmutationer og  
chromosomaberrationer) (OECD guideline 476)

*in vitro* micronucleus assay (OECD guideline 487)

*In vitro* chromosomal aberration test (OECD guideline 473)



Professor, Michigan State University

“Genotoxicity testing is a waste of time and misleading”

Trosko JE: Review Paper: Cancer stem cells and cancer nonstem cells: From adult stem cells or from reprogramming of differentiated somatic cells. *Vet. Pathol.* 46, 176-193 (2009).

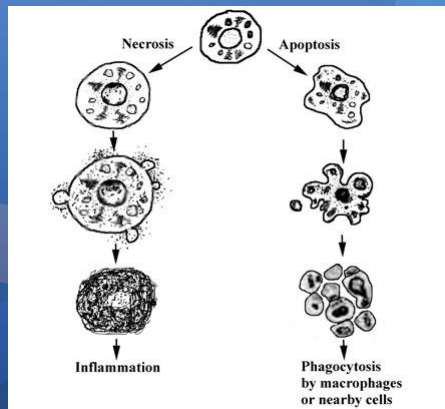
Trosko JE and Upham BL. Commentary: The emperor wears no clothes in the field of carcinogen risk assessment: ignored concepts in cancer risk assessment. *Mutagenesis*, 20, 2, 81-92 (2005).

## Cancer-stamcelleteorien



Cancer-stamcellers oprindelse er stamceller og ikke reprogrammerede somatiske differentierede celler.

Kræftfremkaldende stoffer virker ved at fremselekttere eksisterende celler med mutationer (snarere end at inducere oncomutationer)



## Kræftudviklingens kompleksitet



Alle væv indeholder tre slags celler:

Nogle få voksne stamceller  
*Finite-limited progenitor cells*  
Endeligt differentierede celler

Hypotesen: det er de få voksne stamceller der er målceller for kræftudviklingen.

### Selekterende faktorer:

Epigenetiske effekter på allerede muterede celler, som derved bliver initierede (undvigelse af tumor-suppressor gen)

Hæmning af celle-til-cellekommunikation (*Gap junctional intercellular communication*)

Vedvarende eksponering med non-genotoksiske stoffer over en vis tærskelværdi

Fravær af antitumor promotere

Arts-, køns- og udviklingstrins-specificitet

## Hvordan kan så teste risikoen?



Troskos svar:

Det bedste vi kan stille op:

*In vitro* tests på organkulturer, der indeholder alle tre celletyper.

Enten på connexin32-knock-out muselever eller på organkulturer, der er initieret v.h.a. ioniserende bestråling, eller UV-bestråling for hudkulturer.

## Opsummering



Forståelsen af mekanismerne bag kræftudvikling er under udfordring

- og dette vil have betydning for hvordan vi udfører fare- og risikovurderinger i fremtiden.
- Det vil også have betydning for hvordan vi forebygger kræft.
- Vi bliver nødt til at udvikle nye testmetoder, for at kunne foretage en mere realistisk risikovurdering.