

ΧΗΜΙΚΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΧΗΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΙΟΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΟΥΣ ΧΩΡΟΥΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Χατζή Β.Ι., Τερζούδη Γ.Ι., Μακρόπουλος Β. και Παντελιάς Γ.Ε.

1. Εργαστήριο Ραδιοβιολογίας & Βιοδοσιμετρίας, Ι-ΡΡΠ, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», Αθήνα.

2. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Τομέας Βιομηχανικής και Επαγγελματικής Υγείας, Αθήνα.

Περίληψη

Τα δεδομένα σχετικά με τη μεταλλαξιγόνο και καρκινογενετική ικανότητα της συνδυασμένης δράσης χημικών και φυσικών (π.χ. ιονίζουσα ακτινοβολία) γονοτοξικών παραγόντων στους χώρους εργασίας δημιουργούν έντονο προβληματισμό. Τα επιβλαβή άμεσα και απώτερα αποτελέσματα των ιονιζουσών ακτινοβολιών στον άνθρωπο είναι εκτενώς μελετημένα, ωστόσο το ενδεχόμενο χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης ως αποτέλεσμα συνδυασμένης έκθεσης σε χημικούς παράγοντες και ιονίζουσες ακτινοβολίες προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία.

Δεδομένης της ευρείας χρήσης των χημικών παραγόντων υδροκινόνη και γλουταραλδεϋδη σε επαγγελματικό περιβάλλον (π.χ. ακτινολογικά εργαστήρια, νοσοκομεία), πραγματοποιήθηκαν *in vitro* κυτταρογενετικές μελέτες των χημικών αυτών παραγόντων τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό με ιονίζουσα ακτινοβολία.

Τα αποτελέσματα μέσω της εφαρμογής της μεθόδου G2-χρωμοσωματικής ακτινοευαισθησίας (G2-assay) έδειξαν πως μη-γονοτοξικές δόσεις τόσο υδροκινόνης όσο και γλουταραλδεϋδης ενισχύουν τη χρωμοσωματική ακτινοευαισθησία T-λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος υγιών δοτών. Ο εμπλεκόμενος μηχανισμός της παρατηρηθείσας αύξησης της χρωμοσωματικής βλάβης μετά από προηγούμενη έκθεση στους χημικούς αυτούς παράγοντες συγκριτικά με τη βλάβη που παρατηρείται μετά από έκθεση σε ακτινοβολία μόνο, διερευνήθηκε περεταίρω. Ειδικότερα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της πρόωρης χρωμοσωματικής συμπίκνωσης (PCC) τόσο μέσω χημικής επαγωγής με καλυκουλίνη-A, όσο και μέσω κυτταρικής σύντηξης λεμφοκυττάρων με μιτωτικά κύτταρα χάμστερ. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ένα διαφορετικό μηχανισμό δράσης της αύξησης της ακτινοευαισθησίας για κάθε χημικό παράγοντα. Συγκεκριμένα δείχθηκε ότι: (1) η γλουταραλδεϋδη ενισχύει την χρωμοσωματική ακτινοευαισθησία επιδρώντας στην αρχική χρωμοσωματική βλάβη που προκαλείται αμέσως μετά την ακτινοβολήση και (2) η υδροκινόνη επιδρά στη λειτουργικότητα του G2/M σημείου ελέγχου, και την εν μέρει απενεργοποίησή του, επιτρέποντας μεγαλύτερο αριθμό ακτινοβολημένων και αλλοιωμένων κυττάρων να μεταβαίνουν από τη G2-φάση στη μετάφαση.

Επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αυξημένη χρωμοσωματική ακτινοευαισθησία συσχετίζεται με προδιάθεση στην καρκινογένεση. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα της παρούσας *in vitro* μελέτης αναφερόμενα στη χημικά επαγόμενη ακτινοευαισθητοποίηση ανοίγουν νέα ερωτήματα αναφορικά με το καρκινογόνο προφίλ των υπό μελέτη χημικών παραγόντων.

1. Εισαγωγή

Η μεταλλαξιγόνος και καρκινογόνος δράση χημικών παραγόντων και ιονιζουσών ακτινοβολιών σε διάφορους εργασιακούς χώρους εντείνουν την ανάγκη για εφαρμογή μεθόδων ανίχνευσης και πρόγνωσης των επιπτώσεων έκθεσης του ανθρώπου στους παράγοντες αυτούς. Δεδομένου ότι ο κρίσιμος στόχος των γονοτοξικών παραγόντων είναι το γενετικό υλικό σωματικών και γεννητικών κυττάρων, η έκθεση του ανθρώπου σε αυτούς κλιμακώνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης [1-4]. Έντονο προβληματισμό δημιουργούν χημικοί παράγοντες του εργασιακού περιβάλλοντος οι οποίοι, αν και χρησιμοποιούνται ευρύτατα από τον άνθρωπο, τα δεδομένα αναφορικά με τη βλαπτική τους ικανότητα είναι περιορισμένα, ανεπαρκή ή αντιφατικά, ενώ χρησιμοποιούνται σε εργασιακούς χώρους όπου υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε πληθώρα άλλων επιβλαβών παραγόντων όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία.

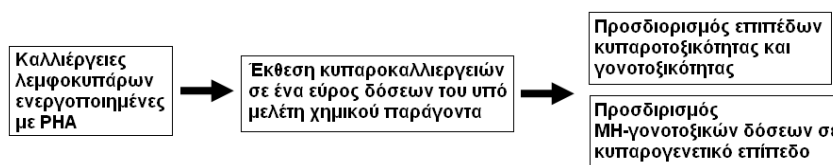
Τα επιβλαβή άμεσα και απώτερα αποτελέσματα της επίδρασης των ιονιζουσών ακτινοβολιών στον άνθρωπο (άμεσα ή στοχαστικά) είναι αρκετά μελετημένα ενώ είναι γνωστό ότι τα μέλη του πληθυσμού παρουσιάζουν διακύμανση στην χρωμοσωματική ευαισθησία τους στην ιονίζουσα ακτινοβολία (*ακτινοευαισθησία*) [5,6]. Η ακτινοευαισθησία εκφράζεται ως αυξημένη χρωμοσωματική ευθραυστότητα μετά από *in vitro* ακτινοβολήση στην ιδιαίτερα ευαίσθητη G2-φάση του κυτταρικού κύκλου μέσω της εφαρμογής ελέγχου G2-χρωμοσωματικής ακτινοευαισθησίας (G2-assay) [7-9]. Δεδομένου ότι η αυξημένη ακτινοευαισθησία συνδέεται με την προδιάθεση στην καρκινογένεση [8,10,9], το ενδεχόμενο εμφάνισης χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης ως αποτέλεσμα έκθεσης σε χημικούς παράγοντες και ιονίζουσες ακτινοβολίες προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία και ανοίγει νέα ερωτήματα αναφορικά με την επικινδυνότητα τους. Για το λόγο αυτό, απαιτείται η εφαρμογή μίας μεθοδολογίας για την εκτίμηση της χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης. Μία τέτοια μεθοδολογία, ανίχνευσης της χημικά επαγόμενης G2-χρωμοσωματικής ακτινοευαισθητοποίησης λεμφοκυττάρων από μη-γονοτοξικές δόσεις χημικού παράγοντα καθώς και μελέτη του μηχανισμού δράσης παρουσιάζεται στην παρούσα εργασία. Η προτεινόμενη μεθοδολογία αναδεικνύεται μέσω της διερεύνησης της χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης των παραγόντων υδροκινόνη και γλουταραλδεϋδη που χρησιμοποιούνται ευρύτατα στο επαγγελματικό περιβάλλον (π.χ. τεχνολογικά εργαστήρια επεξεργασίας φιλμ, ακτινολογικά εργαστήρια, νοσοκομεία) και η καρκινογόνος δράση τους δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Η περιγραφή της μεθοδολογίας, τα αποτελέσματα της χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης ως αποτέλεσμα *in vitro* έκθεσης λεμφοκυττάρων σε υδροκινόνη και γλουταραλδεϋδη καθώς και οι μηχανισμοί δράσης που κρύβονται πίσω από τη δράση αυτή, έχουν δημοσιευθεί τμηματικά σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά [11-13] και παρατίθενται στις ενότητες που ακολουθούν.

2. Προτεινόμενη μεθοδολογία ελέγχου χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης

Η προτεινόμενη μεθοδολογία [14], αποτελεί συνδυασμό ήδη γνωστών και ευρέως διαδεδομένων μεθόδων κυτταρογενετικής ανάλυσης όπως: (α) η κλασική κυτταρογενετική ανάλυση χρωμοσωματικών αλλοιώσεων στη μετάφαση, (β) η μέθοδος της G2-

χρωμοσωματικής ακτινοευαισθησίας (G2-assay) μετά από ακτινοβόληση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος στη G2-φάση του κυτταρικού κύκλου [9], (γ) η χημικά επαγόμενη μέθοδος της πρόωρης χρωμοσωματικής συμπίκνωσης (PCC, Premature Chromosome Condensation) μέσω καλκουλίνης-A [15] καθώς και (δ) η μέθοδος PCC μέσω κυτταρικής σύντηξης (cell fusion) λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος με μιτωτικά κύτταρα χάμστερ [16,17]. Η προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευση της χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης, μέσω της οποίας καθίσταται δυνατή και η διευκρίνιση του εμπλεκόμενου μηχανισμού δράσης, περιγράφεται σε τρία βασικά στάδια.

Το πρώτο στάδιο ανάλυσης (**Εικόνα 1**) περιλαμβάνει την εφαρμογή κλασικής κυτταρογενετικής ανάλυσης χρωμοσωματικών αλλοιώσεων σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος υγιών δοτών προκειμένου να προσδιοριστούν τα επίπεδα κυτταροτοξικότητας και γονοτοξικότητας και κυρίως να προσδιοριστούν οι μη-γονοτοξικές δόσεις του υπό μελέτη χημικού παράγοντα σε κυτταρογενετικό επίπεδο.



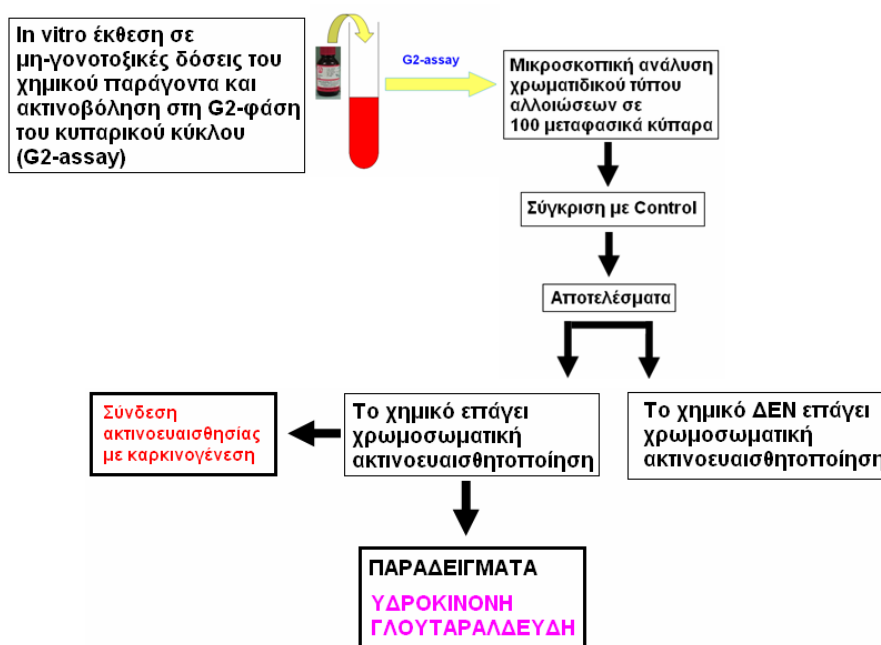
Εικόνα 1.

Προσδιορισμός εύρους γονοτοξικής δράσης υπό μελέτη χημικού παράγοντα.

Το δεύτερο στάδιο ανάλυσης (**Εικόνα 2**), το οποίο εφαρμόζεται για την ανίχνευση της χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης, περιλαμβάνει την έκθεση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος σε μη-γονοτοξικές δόσεις του υπό μελέτη χημικού παράγοντα, έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία (1 Gy) στη G2-φάση του κυτταρικού κύκλου (G2-assay) και μικροσκοπική παρατήρηση των επαγόμενων χρωματιδικού τύπου αλλοιώσεων στη μετάφαση [4].

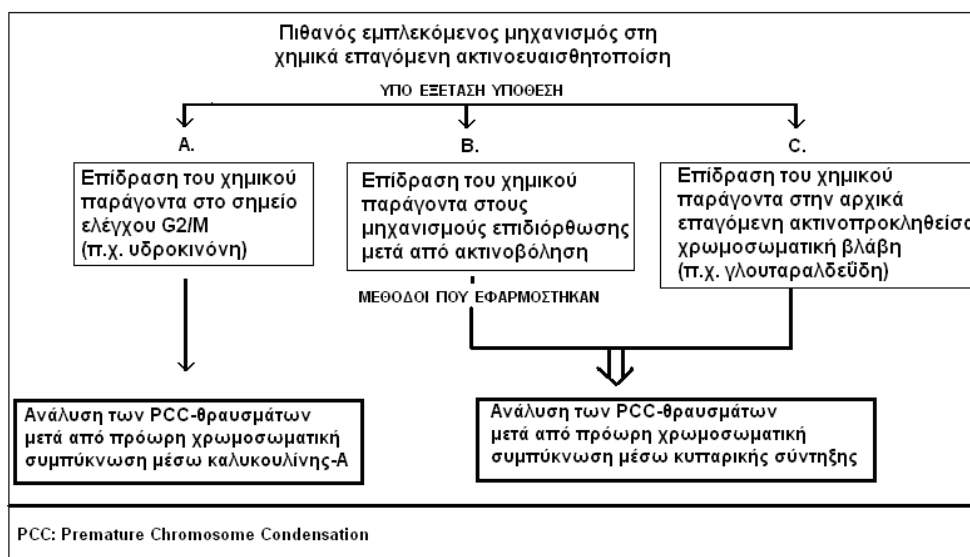
Οι πιθανοί μηχανισμοί στους οποίους μπορεί να οφείλεται η αυξημένη ακτινοπροκληθείσα χρωμοσωματική βλάβη μετά από έκθεση σε χημικό παράγοντα μπορεί να οφείλεται στην ικανότητα του χημικού παράγοντα να επιδρά με τρόπο ώστε: (1) να ευαισθητοποιεί τη χρωματίνη με αποτέλεσμα την αύξηση των αρχικά επαγόμενων χρωμοσωματικών βλαβών που προκύπτουν αμέσως μετά την έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, (2) να δυσχεραίνει την επιδιόρθωση των ακτινοπροκλητών βλαβών ή (3) να απενεργοποιεί τα σημεία ελέγχου (checkpoints) του κυτταρικού κύκλου ώστε μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων να μεταβαίνει στη μίτωση προτού πραγματοποιηθεί επιδιόρθωση των χρωμοσωματικών αλλοιώσεων [6,18]. Οι τρεις προαναφερθείσες υποθέσεις μπορούν να διερευνηθούν με τις μεθόδους που αναφέρονται στο τρίτο στάδιο ανάλυσης της προτεινόμενης μεθοδολογίας (**Εικόνα 3**). Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιείται εφαρμογή της μεθόδου της Πρόωρης Χρωμοσωματικής Συμπύκνωσης (PCC, Premature Chromosome Condensation) τόσο μέσω χημικής επαγωγής με καλκουλίνη-A (**Εικόνα 4**) όσο και μέσω κυτταρικής σύντηξης G0-λεμφοκυττάρων με μιτωτικά κύτταρα χάμστερ μέσω πολυεθυλενικής γλυκόλης (PEG, polyethylene glycol) (**Εικόνα 5**) [17,16,19,15]. Η μέθοδος PCC μέσω

κυτταρικής σύντηξης G0-λεμφοκυττάρων με μιτωτικά κύτταρα χάμστερ, επιτρέπει αφενός την άμεση ανάλυση της χρωμοσωματικής βλάβης αμέσως μετά την έκθεση σε γονοτοξικούς παράγοντες και αφετέρου την παρακολούθηση της επιδιόρθωσης της βλάβης αυτής [16,20]. Επιπλέον, η μέθοδος PCC μέσω καλυκουλίνης-A, επιτρέπει την ταξινόμηση και ανάλυση των κυττάρων σε άλλες φάσεις του κυτταρικού κύκλου (π.χ. G2 και S) πέραν της μετάφασης [17].



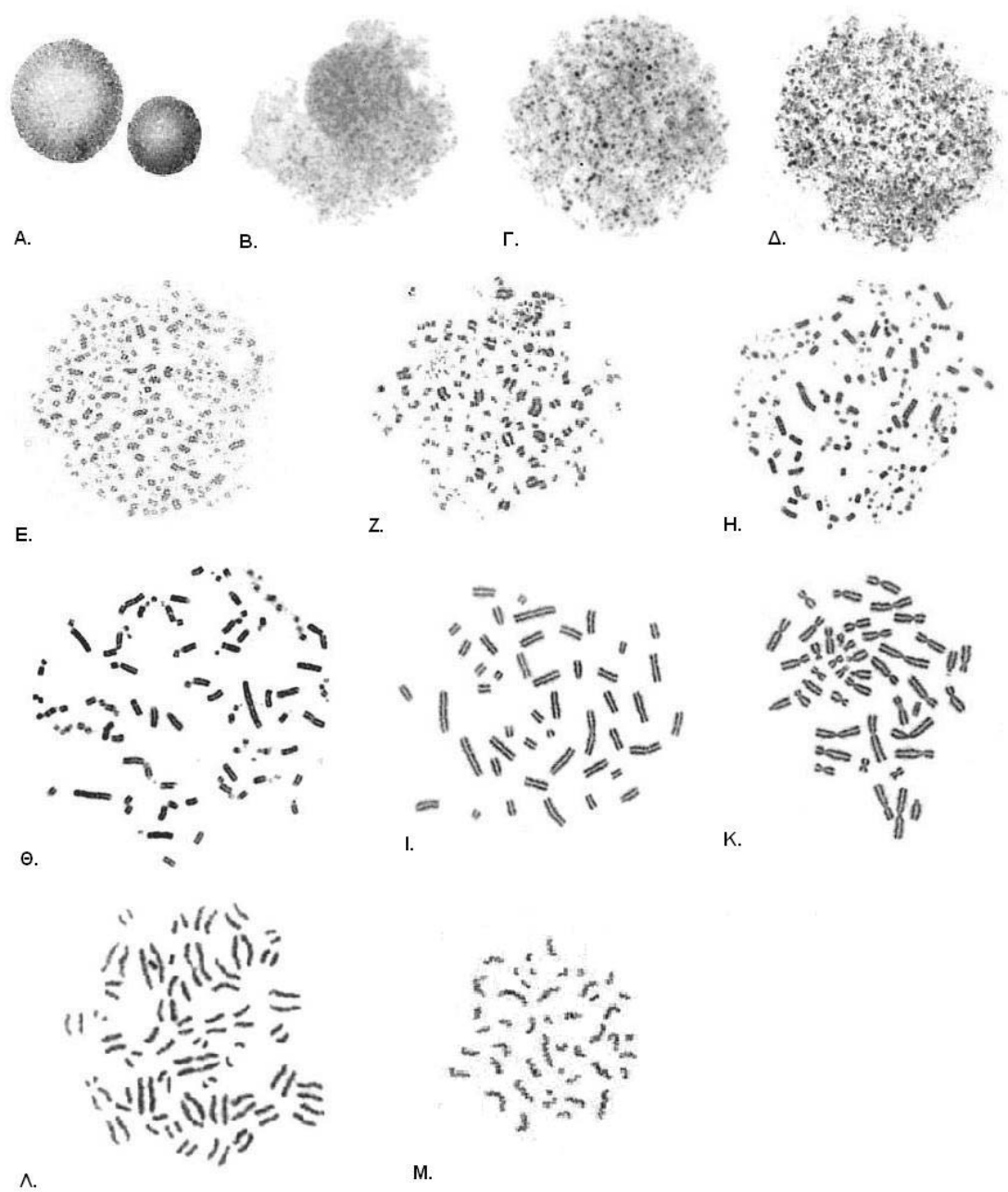
Εικόνα 2.

Μεθοδολογία προσδιορισμού χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης μέσω της εφαρμογής της μεθόδου της G2-χρωμοσωματικής ακτινοευαισθησίας (G2-assay).



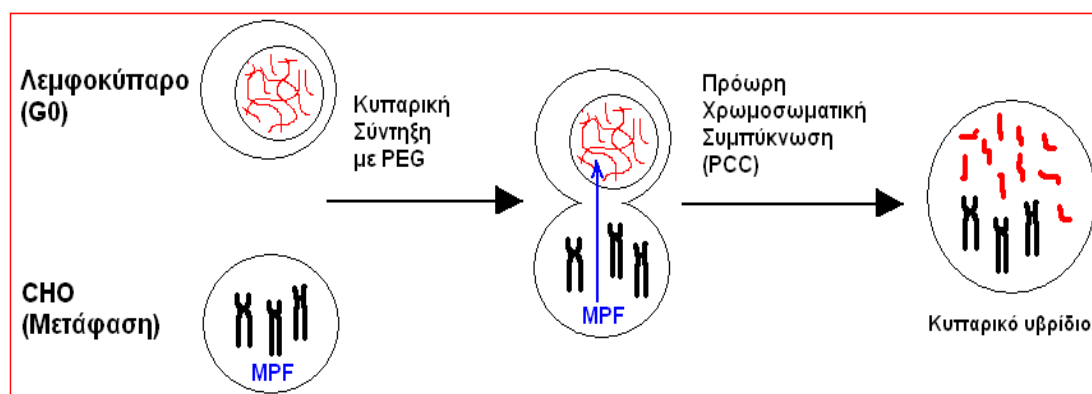
Εικόνα 3.

Μέθοδος διερεύνησης του πιθανού μηχανισμού δράσης της χημικά επαγόμενης ακτινοευαισθητοποίησης με εφαρμογή της μεθόδου της Πρόωρης Χρωμοσωματικής Συμπτύκνωσης (PCC) μέσω χημικής επαγωγής και κυτταρικής σύντηξης.

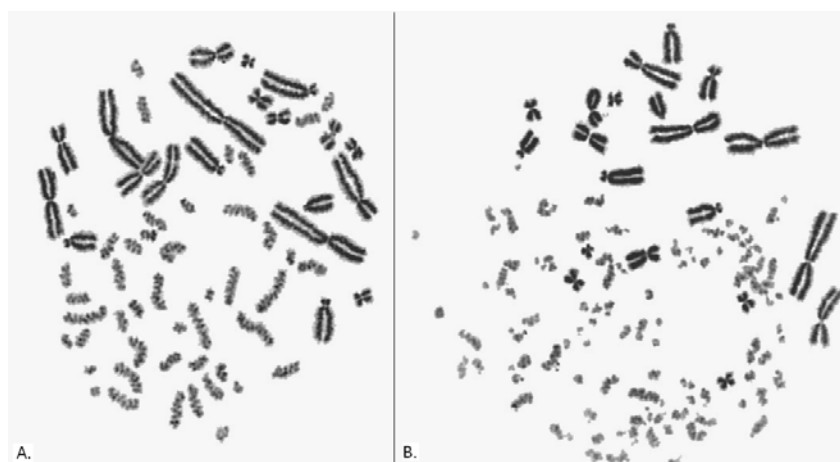


Εικόνα 4.

Φάσεις του κυτταρικού κύκλου μετά από εφαρμογή της μεθοδολογίας PCC μέσω καλυκουλίνης-A. (Α.) κλειστοί G0-πυρήνες (Β.) όψιμη G1-φάση, (Γ., Δ.) πρώιμη S-φάση, (Ε., Ζ., Η.) μέση S-φάση (Θ.) όψιμη S-φάση, (Ι.) G2-φάση, (Κ.) Μετάφαση, (Λ.) ανάφαση, (Μ.) G1-φάση [11].



I.



II.

Εικόνα 5.

(I) Σχηματική αναπαράσταση της μεθοδολογίας της Πρόωρης Χρωμοσωματικής Συμπύκνωσης (PCC) μέσω κυτταρικής σύντηξης μιτωτικών κυττάρων χάμστερ (CHO) και G0-λεμφοκυττάρων με τη χρήση της ουσίας PEG (polyethyleneglycol). Κατά την κυτταρική σύντηξη παράγοντες που προωθούν τη μίτωση (MPF, Mitosis Promoting Factors) προερχόμενοι από τα μιτωτικά CHO κύτταρα επιδρούν στα G0-λεμφοκύτταρα, συμπυκνώνοντας πρόωρα τα χρωμοσώματά τους και επιτρέποντας την άμεση ανάλυση της βλάβης.

(II) Επαγωγή πρόωρης χρωμοσωματικής συμπύκνωσης με τη μέθοδο της κυτταρικής σύντηξης G0-λεμφοκυττάρων και μιτωτικών της σειράς CHO. (Α.) Τα φυσιολογικά G0-λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα έχουν 46 μονοχρωματιδικά χρωμοσώματα. (Β.) Μετά από έκθεση των λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος σε γονοτοξικούς παράγοντες παρατηρούνται εμφανείς χρωμοσωματικές αλλοιώσεις οι οποίες γίνονται ορατές στο οπτικό μικροσκόπιο ως επιπλέον των 46 χρωμοσωματικών θραυσμάτων (Μικροσκόπιο Nikon Eclipse E-400).

3. Αποτελέσματα και συζήτηση

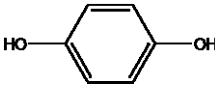
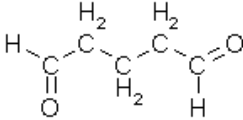
Μέσω εφαρμογής ελέγχου της G2-χρωμοσωματικής ακτινοευαισθησίας δείχθηκε για πρώτη φορά πως μη-γονοτοξικές δόσεις χημικών παραγόντων του επαγγελματικού περιβάλλοντος όπως είναι η υδροκινόνη και η γλουταραλδεϋδη (Πίνακας 1) όταν συνδυαστούν με ιονίζουσα ακτινοβολία, αυξάνουν την ακτινοπροκληθείσα χρωμοσωματική

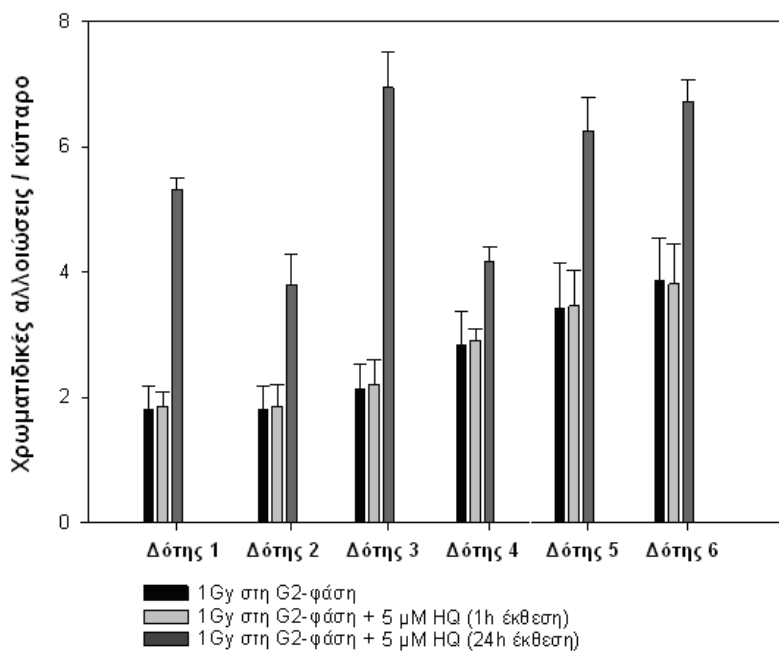
βλάβη (**Εικόνα 6, Εικόνα 7**) [11]. Η ενδογενής όσο και η επίκτητη αυξημένη χρωμοσωματική βλάβη (ευθραυστότητα) συσχετίζονται με προδιάθεση στην καρκινογένεση [8,10]. Συνεπώς, χημικοί παράγοντες που έχουν την ικανότητα να ενισχύουν τη χρωμοσωματική βλάβη μετά από συνδυασμένη έκθεση με άλλους γονοτοξικούς παράγοντες (π.χ. ιονίζουσα ακτινοβολία) μπορούν να θεωρηθούν ως δυνητικά καρκινογόνοι.

Μέσω της εφαρμογής των μεθόδων PCC δείχθηκε για πρώτη φορά πως η χημική ουσία γλουταραλδεΐδη ασκεί τη δράση της επιδρώντας στη χρωμοσωματική βλάβη που προκαλείται αμέσως μετά την ακτινοβόληση χωρίς να επηρεάζει την κινητική του κυτταρικού κύκλου αλλά ούτε και το ρυθμό επιδιόρθωσης της βλάβης αυτής [12]. Στην περίπτωση της υδροκινόνης, δείχθηκε ότι η χημικά επαγόμενη ενίσχυση της ακτινοπροκληθείσας χρωμοσωματικής βλάβης προέρχεται από την επίδραση της ουσίας στη λειτουργικότητα του G2/M σημείου ελέγχου (G2/M checkpoint), και την εν μέρει απενεργοποίησή του, επιτρέποντας μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων να μεταβαίνει από τη G2-φάση στη μετάφαση προτού πραγματοποιηθεί επιδιόρθωση των χρωμοσωματικών αλλοιώσεων [13]. Δεδομένου ότι η αυξημένη χρωμοσωματική βλάβη και η ανεπαρκής λειτουργία των σημείων ελέγχου έχουν συσχετιστεί με γενετικές ασθένειες όπως και με διάφορες μορφές καρκίνου, τα αποτελέσματα αυτά, ενισχύουν τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορούν την καρκινογενετική δράση των ουσιών αυτών [21-24].

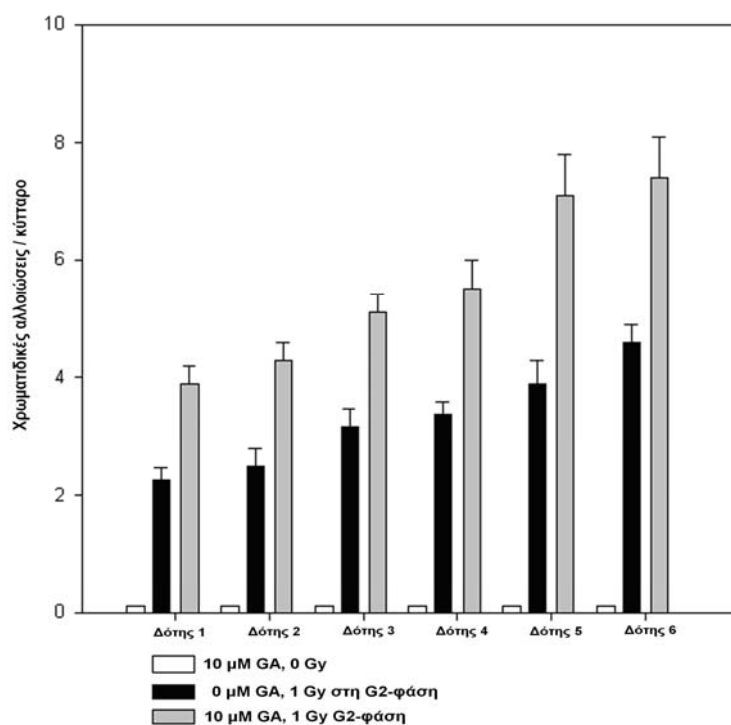
Πίνακας 1

Φυσικοχημικές ιδιότητες της υδροκινόνης και γλουταραλδεΐδης [25].

Κοινή Ονομασία CAS Μοριακός-Στερεοχημικός Τύπος	Υδροκινόνη 123-31-9 $C_6H_4(OH)_2$	Γλουταραλδεΐδη 111-30-8 $C_5H_8O_2$
		
Μοριακό Βάρος	110.11	100.13
Φυσική κατάσταση	Στερεή, κρυσταλλική	Υγρό
Χρώμα	Λευκό	Διάφανο, υποκίτρινο
Σημείο Βρασμού	287 °C	200,9 °C
Διαλυτότητα	H ₂ O, PBS, οργανικοί διαλύτες	H ₂ O, αλκοόλες, αιθέρες



(I)



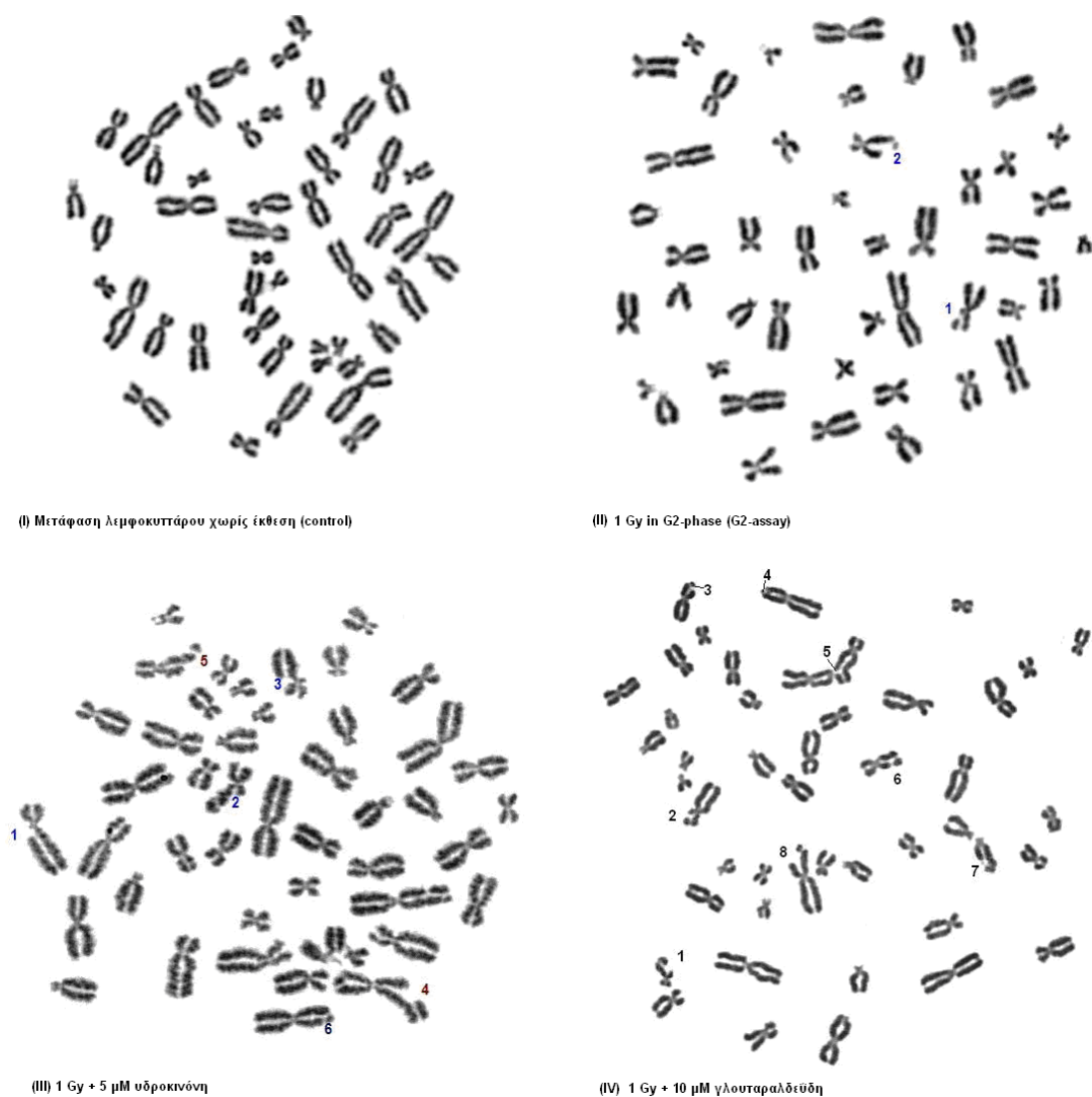
(II)

Εικόνα 6

(I) Χρωματιδικές αλλοιώσεων ανά κύτταρο μετά από συνδυασμένη έκθεση 5 μM υδροκινόνης (για 1h και 24h) και 1 Gy ιονίζουσας ακτινοβολίας στη G2-φάση σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος έξι υγιών δοτών. Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική αύξηση των μέσω τιμών των χρωματιδικού τύπου αλλοιώσεων μετά από έκθεση σε 5 μM HQ για 24 h και 1 Gy γ-ακτινοβολία ως προς τη μέση τιμή των δειγμάτων που εκτέθηκαν σε ιονίζουσα ακτινοβολία μόνο. [11,13].

(II) Χρωματιδικές αλλοιώσεων ανά κύτταρο μετά από συνδυασμένη δράση 10 μM γλουταραλδεΐδης (για 24h) και 1 Gy γ-ακτινοβολίας στη G2-φάση του κυτταρικού κύκλου σε καλλιέργειες 72 h σε έξι υγιείς δότες.

Οι τυπικές αποκλίσεις (SD) των μέσω τιμών από τρία ανεξάρτητα πειράματα υπολογίστηκαν για κάθε πειραματικό σημείο [26].



Εικόνα 7

Χρωματιδικές αλλοιώσεις σε μεταφάσεις λεμφοκυττάρων: (I) Δείγμα μάρτυρας (control), (II) Μετά από έκθεση σε 1 Gy ιονίζουσας ακτινοβολίας στη G2-φάση (G2-assay) (2 χρωματιδικές αλλοιώσεις), (III) Μετά από έκθεση σε υδροκινόνη (5 μ M, 24 h) και 1 Gy ιονίζουσας ακτινοβολίας στη G2-φάση (6 χρωματιδικές αλλοιώσεις), (IV) Μετά από έκθεση σε γλουταραλδεΐδη (10 μ M, 24 h) και 1 Gy ιονίζουσας ακτινοβολίας στη G2-φάση (8 χρωματιδικές αλλοιώσεις).

Με την εφαρμογή της προτεινόμενης μεθοδολογίας [11-14], δείχθηκε για πρώτη φορά πως χαμηλές μη-γονοτοξικές δόσεις χημικών παραγόντων (υδροκινόνη και γλουταραλδεΐδη) του επαγγελματικού περιβάλλοντος επάγουν *in vitro* ευαισθητοποίηση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων στις ιονίζουσες ακτινοβολίες και διευκρινίστηκε για κάθε περίπτωση ο μηχανισμός μέσω του οποίου η δράση αυτή ασκείται. Δεδομένου ότι η αυξημένη ακτινοευαισθησία έχει συσχετιστεί με προδιάθεση στην καρκινογένεση [8,10], σε εργασιακό περιβάλλον όπου υπάρχει κίνδυνος συνδυασμένης δράσης ιονίζουσας ακτινοβολίας και χημικών παραγόντων, ο κίνδυνος καρκινογένεσης πιθανά αυξάνεται [24]. Η ενδεχόμενη

αύξηση της ακτινοπροκληθείσας χρωμοσωματικής βλάβης ως αποτέλεσμα έκθεσης σε χημικούς παράγοντες (και ειδικότερα σε μη-γονοτοξικές δόσεις αυτών) ανοίγει νέα ερωτήματα αναφορικά με την επικινδυνότητα τους και το καρκινογόνο προφίλ τους. Με την εφαρμογή της προτεινόμενης μεθοδολογίας, περεταίρω μελέτες αναφορικά με τη χημικά επαγόμενη ακτινοευαισθητοποίηση παραγόντων του επαγγελματικού περιβάλλοντος αναμένεται να αποσαφηνίζουν το δυνητικά καρκινογόνο προφίλ τους.

Βιβλιογραφία

1. Walmsley RM (2005) Genotoxicity screening: The slow march to the future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 1 (2):261-268
2. Brambilla G, Martelli A (2007) Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug-nitrite interaction products. *Mutat Res* 635 (1):17-52
3. Tucker JD, Preston RJ (1996) Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. *Mutat Res* 365 (1-3):147-159
4. Scott D, Spreadborough AR, Jones LA, Roberts SA, Moore CJ (1996) Chromosomal radiosensitivity in G2-phase lymphocytes as an indicator of cancer predisposition. *Radiat Res* 145 (1):3-16
5. Luch A (2002) Cell cycle control and cell division: Implications for chemically induced carcinogenesis. *Chembiochem* 3 (6):506-516
6. Scott D, Galloway SM, Marshall RR, Ishidate M, Jr., Brusick D, Ashby J, Myhr BC (1991) International commission for protection against environmental mutagens and carcinogens. Genotoxicity under extreme culture conditions. A report from icpenc task group 9. *Mutat Res* 257 (2):147-205
7. Distel LV, Neubauer S, Keller U, Sprung CN, Sauer R, Grabenbauer GG (2006) Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer and cancer susceptibility syndrome patients. *Radiother Oncol*
8. Terzoudi GI, Jung T, Hain J, Vrouvas J, Margaritis K, Donta-Bakoyianni C, Makropoulos V, Angelakis P, Pantelias GE (2000) Increased G2 chromosomal radiosensitivity in cancer patients: The role of cdk1/cyclin-b activity level in the mechanisms involved. *Int J Radiat Biol* 76 (5):607-615
9. Terzoudi GI, Hatzi VI, Barszczewska K, Manola KN, Stavropoulou C, Angelakis P, Pantelias GE (2009) G2-checkpoint abrogation in irradiated lymphocytes: A new cytogenetic approach to assess individual radiosensitivity and predisposition to cancer. *Int J Oncol* 35 (5):1223-1230
10. Terzoudi GI, Pantelias GE (2006) Cytogenetic methods for biodosimetry and risk individualisation after exposure to ionising radiation. *Radiat Prot Dosimetry* 122 (1-4):513-520
11. Hatzi VI (2008) Study of genotoxic effects of selected chemicals found in occupational environment in peripheral blood lymphocyte cultures *in vitro*. Phd thesis. PhD Thesis, National & Kapodestrian University of Athens, Athens, 2008
12. Hatzi VI, Terzoudi GI, Makropoulos V, Maravelias C, Pantelias GE (2008) Pre-irradiation exposure of peripheral blood lymphocytes to glutaraldehyde induces radiosensitization by increasing the initial yield of radiation-induced chromosomal aberrations. *Mutagenesis* 23 (2):101-109
13. Hatzi VI, Terzoudi GI, Pantelias GE, Spiliopoulou C, Makropoulos V (2007) The benzene metabolite hydroquinone enhances G2-chromosomal radiosensitivity by inducing a less-efficient G2-m-checkpoint in irradiated lymphocytes. *Int J Oncol* 31 (1):145-152
14. Hatzi V.I. TGI, Makropoulos V., Pantelias G.E. (2009) A cytogenetic methodology to evaluate in vitro the G2-chromosomal radiosensitization induced by chemicals at non-clastogenic doses. *Journal of Genetics* 88 (3): (In Press)
15. Terzoudi GI, Malik SI, Pantelias GE, Margaritis K, Manola K, Makropoulos W (2003) A new cytogenetic approach for the evaluation of mutagenic potential of chemicals that induce cell cycle arrest in the G2 phase. *Mutagenesis* 18 (6):539-543
16. Pantelias GE, Maillie HD (1983) A simple method for premature chromosome condensation induction in primary human and rodent cells using polyethylene glycol. *Somatic Cell Genet* 9 (5):533-547

17. Hatzi VI, Terzoudi GI, Paraskevopoulou C, Makropoulos V, Matthopoulos DP, Pantelias GE (2006) The use of premature chromosome condensation to study in interphase cells the influence of environmental factors on human genetic material. *ScientificWorldJournal* 6:1174-1190
18. Tucker JD, Ramsey MJ, Lee DA, Minkler JL (1993) Validation of chromosome painting as a biodosimeter in human peripheral lymphocytes following acute exposure to ionizing radiation in vitro. *Int J Radiat Biol* 64 (1):27-37
19. Pantelias GE (1986) Radiation-induced cytogenetic damage in relation to changes in interphase chromosome conformation. *Radiat Res* 105 (3):341-350
20. Pantelias GE, Maillie HD (1985) The measurement of immediate and persistent radiation-induced chromosome damage in rodent primary cells using premature chromosome condensation. *Health Phys* 49 (3):425-433
21. Whysner J, Verna L, English JC, Williams GM (1995) Analysis of studies related to tumorigenicity induced by hydroquinone. *Regul Toxicol Pharmacol* 21 (1):158-176
22. Lindsey RH, Bender RP, Osheroff N (2005) Stimulation of topoisomerase ii-mediated DNA cleavage by benzene metabolites. *Chem Biol Interact* 153-154:197-205
23. Van Miller JP, Hermansky SJ, Losco PE, Ballantyne B (2002) Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of fischer 344 rats. *Toxicology* 175 (1-3):177-189
24. Makropoulos V, Alexopoulos EC (2006) Case report: Hydroquinone and/or glutaraldehyde induced acute myeloid leukaemia? *J Occup Med Toxicol* 1:19
25. Takigawa T, Endo Y (2006) Effects of glutaraldehyde exposure on human health. *J Occup Health* 48 (2):75-87
26. Hatzi VI, Terzoudi GI, Makropoulos V, Maravelias C, Pantelias GE (2008) Pre-irradiation exposure of peripheral blood lymphocytes to glutaraldehyde induces radiosensitization by increasing the initial yield of radiation-induced chromosomal aberrations. *Mutagenesis*