

Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) oraz nowotwory: metody wykrywania, wgląd epidemiologiczny, potencjalne mechanizmy rakotwórcze oraz perspektywy na przyszłość

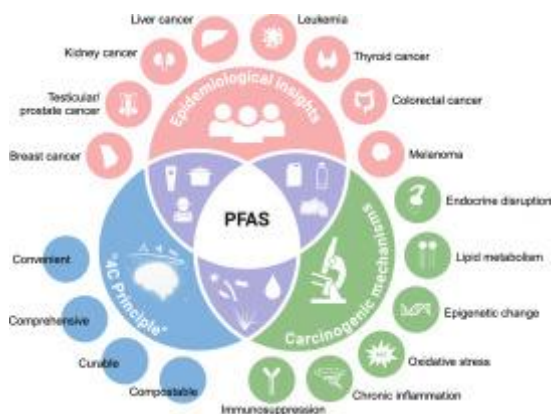
Najważniejsze momenty

- Przedstawiono najnowsze badania epidemiologiczne dotyczące związku PFAS z nowotworami.
- Podejścia oparte na LC-MS są szeroko stosowane w ilościowej identyfikacji PFAS w badaniach kohortowych.
- Szczegółowo omawiane są potencjalne mechanizmy rakotwórcze PFAS.
- W przeglądzie zaproponowano "Zasady 4C" dla przyszłych kierunków badań nad PFAS.

Streszczenie

Substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS), znane jako "chemikalia wieczne", to syntetyczne substancje stosowane od lat 40. XX wieku. Ze względu na swoją niezwykłą termostabilność i stabilność chemiczną, PFAS były szeroko stosowane w produktach komercyjnych, w tym w tekstyliach, surfaktantach, opakowaniach spożywczych, powłokach nieprzywierających oraz pianach przeciwpożarowych. Dlatego PFAS są szeroko rozpowszechnione na całym świecie i wykryte w ludzkim moczu, krwi, mleku matki, tkankach i innych substancjach. Rosnące obawy dotyczące ryzyka PFAS, w tym ich toksyczności i rakotwórczości, przyciągają uwagę ludzi. Najnowsze przeglądy w dużej mierze podkreślały postępy w wykrywaniu, adsorpcji i degradacji PFAS poprzez ich struktury chemiczne i toksyczne właściwości; jednak potrzebna jest dalsza analiza literatury, aby określić związek między narażeniem na PFAS a ryzykiem nowotworowym. Wprowadziliśmy tam różne metody wykrywania PFAS oparte na czujnikach oraz chromatografii cieczowej – spektrometrii mas (LC-MS). Następnie omówiliśmy badania epidemiologiczne dotyczące poziomów PFAS i ryzyka nowotworów w ostatnich latach, a także mechanizmy leżące u podstaw karcynogenezy. Na koniec zaproponowaliśmy "zasady 4C" dla ciągłych badań i udoskonalania w tej dziedzinie. Niniejszy przegląd podkreśla powiązania PFAS z rakiem, aby wypełnić luki w wiedzy i dostarczyć opartych na dowodach strategii dla przyszłych badań.

Streszczenie graficzne



1. [Pobieranie: Pobierz obraz wysokiej rozdzielczości \(208KB\)](#)

2. [Pobierz: Pobierz obraz w pełnym rozmiarze](#)

Wprowadzenie

Substancje *per-* i polifluoroalkilowe (PFAS) to grupa sztucznych zanieczyszczeń o charakterze alifatycznym i zawierającym łańcuchy organiczne (rozgałęzione i liniowe) z $-C_nF_{2n+1}$ moiety (Lyu i in., 2022). PFAS to amfipatyczne składniki zawierające fluorowane łańcuchy alkilowe oraz grupy głowicowe polarne (grupy karboksylowe i kwasowe sulfonowe) (rys. 1). Ze względu na ich

wiązanie C-F, które jest jednym z najtrudniejszych do zerwania, PFAS są uważane za "chemikalia na zawsze" (Buck i in., 2011). Chemiczna "rodzina" PFAS jest duża i zawiera >4700 różnych związków fluorowych (Meegoda i in., 2020). PFAS zostały po raz pierwszy zsintetyzowane pod koniec lat 30. XX wieku i od lat 50. powszechnie stosowane do produkcji środków gaśniczych, kosmetyków i herbicydów ze względu na wysoką odporność na chemikalia i ciepło (Blake i Fenton, 2020). Świadomość wpływu PFAS na zdrowie można przypisać badaniom zawodowym z lat 70., które wykrywały PFAS we krwi narażonych pracowników. Następnie w latach 90. XX wieku odkryto krew ogólnej populacji ludzkiej na całym świecie. Od początku lat 2000. występowanie PFAS w środowisku jest aktywnym obszarem badań, a niektóre PFAS są zgłaszane w szerokiej gamie macierzy (Panieri i in., 2022). Pomimo że kwas perfluorooktanowy (PFOA) i perfluorooktanowy kwas sulfonowy (PFOS) nie były produkowane przez amerykańskich producentów odpowiednio od 2002 i 2015 roku, >90% kobiet w ciąży w USA nadal jest narażonych na te PFAS (Gaber i in., 2023). Tymczasem krótkołańcuchowe PFAS lub te z substytutami fluoroeterowymi, takimi jak kwas undekafluoro-2-metylo-3-oksaheksanowy (GenX) oraz 4,8-dioksa-3H-perfluoronanoowy kwas (ADONA), są stosowane jako zamienniki ze względu na ich niższą trwałość i toksyczność (Jane i in., 2022). Jednak nie można pominąć, że PFAS stanowią istotne zagrożenie środowiskowe i zdrowotne ze względu na swoją uporczywą uporczywość (Evich i in., 2022).

Konwencja sztokholmska zdefiniowała kwas perfluorooktanowy sulfonowy (PFOS), kwas perfluorooktanowy (PFOA) oraz kwas perfluoroheksanowy sulfonowy (PFHxS) jako trwałe zanieczyszczenia organiczne (POPs) (Wang i in., 2023). Ze względu na różnorodny charakter i wyzwania wykrywania PFAS, istnieją istotne przeszkody regulacyjne i administracyjne. Osoby mieszkające w pobliżu miejsc skażenia oraz osoby narażone zawodowo mają stężenia PFOA w surowicy odpowiednio do 1,2 μ M i 7,2 μ M (Zheng i in., 2023). Zwalczanie i usuwanie PFAS ze środowiska wymaga znacznych zasobów finansowych i technicznych, o czym świadczy zobowiązanie rządu USA do przekroczenia 10 miliardów dolarów na przeciwdziałanie zanieczyszczeniu PFAS w wodzie pitnej społeczności. Problemy zdrowotne spowodowane PFAS zwiększyły obciążenie systemu zdrowia publicznego i oceniły związane z tym koszty leczenia. Do tych problemów zdrowotnych należą śmiertelny rak, choroby wątroby i serca oraz uszkodzenia układu odpornościowego i rozwojowe u niemowląt i dzieci (Hall i Braun, 2023).

Ryzyko nowotworów związane z długotrwałą ekspozycją na PFAS jest pilnym problemem (Garg i in., 2020; Temkin i in., 2020). Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem sklasyfikowała PFOA jako Grupę 1, a PFOS jako Grupę 2B jako rakotwórczą w 2016 roku (Zahm i in., 2024). Rosnące dowody sugerują, że PFAS przyczynia się do rozwoju i postępu określonych typów nowotworów, takich jak rak nerek i jąder związanych z ekspozycją na PFOA, rak piersi związany z perfluorooktanowym sulfonamidem (PFOSA) oraz rak prostaty związany z PFOA (Barry i in.,

2013; Vieira i in., 2013; Hardell i in., 2014). Badania epidemiologiczne te podkreślają, że PFAS może zakłócać funkcje endokrynologiczne, wywoływać stres oksydacyjny i uszkadzać DNA, co sprzyja karcynogenezie. Ponadto zasugerowano, że ekspozycja na PFAS prowadziła do zmian w ekspresji genów oraz modyfikacji epigenetycznych związanych z postępem nowotworu (Fenton i in., 2020; Goodrich i in., 2022). Dlatego niezbędne jest dokładne przeanalizowanie najnowszej literatury epidemiologicznej, aby zbadać związek między narażeniem na PFAS a ryzykiem nowotworów w ciągu lat, a także określić potencjalne mechanizmy rakotwórcze z perspektywy globalnej.

Najnowsze przeglądy koncentrowały się głównie na postępach w wykrywaniu, adsorpcji i degradacji PFAS, a także na ich toksykologicznych skutkach na zdrowie ludzi (Cui i in., 2020; Guo i in., 2022; Podder i in., 2021; Qi i in., 2022; Ryu i in., 2021). Jednak w literaturze zauważalna jest luka dotycząca badań epidemiologicznych dotyczących PFAS i ryzyka nowotworów. Steenland i in. przeanalizowali badania kohortowe i przypadko-kontrolne dotyczące PFAS i nowotworów przed 2020 rokiem, wykazując, że narażenie na PFAS oraz częstość występowania nowotworów jąder i nerek były silnie skorelowane (Steenland i Winqvist, 2021). Biorąc pod uwagę niepożądane działanie PFAS na wiele ludzkich organów oraz rosnącą liczbę badań epidemiologicznych dotyczących PFAS (Lyu i in., 2022), pilnie potrzebne jest zbadanie mechanizmów rakotwórczych na podstawie najnowszych odkryć epidemiologicznych. Boyd i in. poinformowali, że trzy główne szlaki lub właściwości PFAS (metabolizm, zaburzenia hormonalne i zaburzenia epigenetyczne) mogą wyjaśniać większość mechanizmów rakotwórczości. Koncepcja ta została potwierdzona jedynie przez epidemiologiczne badania nowotworów jąder i prostaty (Boyd i in., 2022). Pomimo tych ustaleń, inne typy nowotworów i mechanizmy wpływane przez ekspozycję na PFAS pozostają niedostatecznie zbadane.

Niniejszy przegląd ma na celu wypełnienie tych luk poprzez aktualizację najnowszych dowodów uzyskanych na temat powiązań między ekspozycją na PFAS a nowotworem z najnowszych badań epidemiologicznych (2019–2024), wykraczając poza powszechnie badane nowotwory jąder i nerek. Następnie ten przegląd kompleksowo zbada dodatkowe mechanizmy, takie jak stres oksydacyjny, immunosupresja i przewlekłe zapalenie, a także zaburzenia hormonalne, metabolizm lipidów oraz zmiany epigenetyczne. Ponadto przegląd przedstawi strategie oparte na dowodach, tzw. "zasady 4C", dotyczące zapobiegania nowotworom i interwencji w kontekście ekspozycji na PFAS. Ogólnie rzecz biorąc, przegląd ten podsumował związek między PFAS a nowotworami oraz dostarczył kompleksowej wiedzy do dalszych badań.

Fragmenty sekcji

Metody wykrywania PFAS

Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (EPA) ustaliła poziom zaleceń zdrowotny na poziomie 70 ng/L dla dożywotniego narażenia na PFOS i PFOA (EPA, 2016). Dlatego wrażliwe wykrywanie PFAS w różnych macierzach środowiskowych jest niezwykle ważne. Opracowano różne metody analityczne, w tym oparte na spektrometrii sensorów i mas (MS) (Concellon i in., 2023; Mattila i in., 2024; Munoz i in., 2023; Zhang i in., 2024) (rys. 2). Preferowane są pomiary osocza/surowicy

Nowotwory związane z PFAS

PFAS zyskują coraz większą uwagę ze względu na swoją szeroką obecność w różnych produktach środowiskowych i konsumenckich oraz potencjalną rolę w rozwoju/progresji nowotworów (Pelch i in., 2019). PFAS, znane jako substancje zakłócające funkcjonowanie hormonów (EDC), mogą zakłócać homeostazę estrogenu, androgenów i hormonów tarczycy; w związku z tym PFAS potencjalnie przyczyniają się do rakotwórczości różnych nowotworów, takich jak rak piersi, jąder oraz prostaty i nerek (Kahn i in., 2020). (

Potencjalne mechanizmy karcynogenezy PFAS

Istnieje wiele badań epidemiologicznych dotyczących związku PFAS z nowotworami, jednak mechanizmy leżące u podstaw rakotwórczości PFAS nie zostały w pełni wyjaśnione. Wyjaśnienie mechanizmów jest kluczowe dla zrozumienia początku, postępu i leczenia pokrewnych nowotworów, ponieważ nowotwory nie rozwijają się w ciągu jednego dnia. Przeanalizowaliśmy, że kluczowe szlaki leżące u podstaw raka pośredniczonego przez PFAS obejmują zaburzenia hormonalne, metabolizm lipidów, zmiany epigenetyczne, stres oksydacyjny, przewlekły

Dalsze perspektywy badawcze – "Zasady 4C"

Na podstawie istniejącej wiedzy zaproponowaliśmy "zasady 4C" jako fundament przyszłych badań i optymalizacji, podkreślając ciągłą potrzebę dalszego badania i udoskonalania tej dziedziny (rys. 5). Pierwszym krokiem jest uczynienie wykrywania PFAS bardziej "wygodnym". Uniknięcie PFAS w codziennych czynnościach jest niemal niemożliwe ze względu na jego długotrwały charakter. Dlatego możliwość dokładnego wykrywania PFAS jest pomocna w unikaniu przyszłego narażenia na nadmierne działanie PFAS w środowisku. Chociaż wiele

Ograniczenia przeglądu

Pomimo kompleksowego charakteru tej recenzji, należy uwzględnić kilka potencjalnych ograniczeń. Ograniczenia metodologiczne zawarte w przeglądzie mogą wpływać na wiarygodność i trafność wyników. Ograniczona czułość wykrywania stanowi istotny problem, ponieważ PFAS wykryto w <30% próbek w niektórych badaniach kohortowych, co stanowi wyzwanie dla przeprowadzania solidnych analiz statystycznych. Ponadto potencjalne uprzedzenia są częściowo przypisywane stosowanym metodom statystycznym lub

Podsumowanie

Przegląd ten krótko przedstawił metody wykrywania PFAS oparte na technikach sensorowych i LC-MS, koncentrując się głównie na najnowszych badaniach epidemiologicznych (2019–2024), które badały powiązania między PFAS a pokrewnymi nowotworami, w tym rakami piersi, jąder, prostaty, nerek, wątroby, białaczki, tarczycy, jelita grubego i czerniaka. Nasze badanie literatury wykazało, że zaburzenia hormonalne, metabolizm lipidów, zmiany epigenetyczne, stres oksydacyjny, immunosupresja oraz przewlekłe zaburzenia hormonalne.

Bibliografia (137)

1. E.M. Bell i inni. Ekspozycja, skutki zdrowotne, wykrywanie i usuwanie nowych zanieczyszczeń PFAS – wyzwania naukowe i potencjalne kierunki badań Nauka ścisła. Całkowite środowisko.(2021)

2. O. Berhanu i in. Przegląd degradacji mikrobiologicznej substancji per- i polifluoroalkilowych (PFAS): drogi biotransformacji i enzymy *Nauka ścisła. Całkowite środowisko.* (2023)
3. B.E. Blake i in. Wczesna ekspozycja na substancje per- i polifluoroalkilowe (PFAS) oraz utajone skutki zdrowotne: przegląd obejmujący łożysko jako tkankę docelową i możliwy czynnik wywołujący skutki około- i poporodowe *Toksykologia* (2020)
4. A.L. Brantsaeter i in. Determinanty stężenia substancji perfluoroalkilowych w osoczu u norweskich kobiet w ciąży *Okolica. Int.* (2013)
5. L. Cao i in. Stężenia substancji per-/polifluoroalkilowych w ludzkim serum i ich powiązania z rakiem wątroby *Chemosfera* (2022)
6. J.C. Chen i in. Powiązania substancji per- i polifluoroalkilowych, polichlorowanych bifenyli, pestycydów organochlorowych oraz polibromowanych eterów difenyłowych z markerami stresu oksydacyjnego: przegląd systematyczny i metaanaliza *Okolica. Res.* (2023)
7. B.A. Cohn i in. Ekspozycja w łonie matki na substancje poli- i perfluoroalkilowe (PFAS) oraz późniejszy rak piersi *Reprod. Toxicol.* (2020)
8. J. Cui i in. Powiązania narażenia na mieszaninę substancji per- i polifluoroalkilowych z liczbą węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem jelita grubego *Okolica. Res.* (2024)
9. Y. Feng i in. Narażenie na substancje perfluoroalkilowe w osoczu i ryzyko występowania raka piersi: Badanie kohortowe w kohorcie Dongfeng-Tongji *Okolica. Zanieczyszczenia.* (2022)
10. T. Fletcher i in. Powiązania między PFOA, PFOS a zmianami w ekspresji genów zaangażowanych w metabolizm cholesterolu u ludzi *Okolica. Int.* (2013)

Materia pochodzi ze strony:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969724063149>