

Vörösiszap-exponált civil lakossági csoport rákrizikó becslése citogenetikai biomarkerekkel

Dr. Gundy Sarolta Ph.D.,
Dr. Farkas Gyöngyi Ph.D.,
Székely Gábor,
Prof. Dr. Kásler Miklós D.Sc.

Kulcsszavak: vörösiszap, rákmegelőzés, biomarker, kromoszóma aberráció, mutagén érzékenység

A vörösiszap az alumíniumgyártáshoz elengedhetetlen timföldgyártás végterméke. Az ún. lúgos technológia alapján, a timföldet koncentrált NaOH-val oldják ki a bauxitból, így a folyamat végén megmaradó bázikus kémhatású és a már tározóba kerülő anyag a vörösiszap, ami kizárólag a kémhatás (pH =13) miatt minősül veszélyesnek. Ahol ezzel a módszerrel történik a timföld kinyerése, rövid- és hosszú távú környezeti- és egészségkárosodással csak akkor számolhatunk, ha a technológiai folyamatokat nem megfelelően alkalmazzák, vagy a marólúgot tartalmazó tárolt anyag kiáramlásának fennáll a veszélye. A példa nélküli magyarországi katasztrófa kapcsán felvetődik a késői genotoxikus és karcinogén hatás eshetősége is. Minthogy a prevenció szolgálatában különböző prediktív tesztek és szűrőprogramok állnak rendelkezésünkre, az egészségi kockázatok, így különösen a rákkockázat megállapításához az egyik legmegalapozottabb módszert, a szomatikus sejtek (perifériás vér limfociták) kromoszóma törékenységét, mint a rákkockázat biomarkerét vizsgáltuk 52 személynél. A kontaminációt követő 4-6 hét elmúltával sem a lúgégést elszenvedett 17 embernél, sem a sérülésmentes személyeknél a kromoszóma aberrációk nem emelkedtek (1,57 vs. kontroll 1,20 %). A kor, a nemi hovatartozás, a marólúg hatása, illetve a takarítás során a közvetlen expozíció szintén nem módosították eredményeinket az illesztett kontrollok értékeivel szemben ($r^2=0.23$). Megállapíthatjuk, hogy a vörösiszap közvetlen, azonnali géntoxikus hatása nem érvényesül a lakosokban. A takarításban résztvevőket azonban nemcsak az általános egészségügyi, hanem a genotoxicitási és a karcinogenitási későbbi kockázatok megállapításához is ajánlott követni, hiszen a vörösiszap kiszáradása után a szálló por tartalmazhat maradvány lúgot és ezzel az ultrafinom részecskék inhalációja speciális biológiai/genotoxikológiai következményekkel járhat.

A 2010. október 4-én bekövetkezett, mind-ezidáig legsúlyosabb hazai ipari szerencsétlenség az ajkai vörösiszap-katasztrófa címén vonul be havária-történelmünkbe. A több emberéletet követelő katasztrófa miatt az érintett területeken az élővilág jelentős része kipusztult egy időre, és emberek százai váltak földönfutóvá a környezet károsodása miatt.

A vörösiszap az alumíniumgyártáshoz elengedhetetlen timföldgyártás végterméke. Az ún. lúgos technológia alapján, a timföldet (alumínium oxid) koncentrált nátrium-hidroxiddal oldják ki a bauxitból, így a folyamat végén megmaradó bázikus kémhatású és a már tározóba kerülő anyag maga a vörösiszap, ami kizárólag az erősen lúgos (pH =13) kémhatás miatt minősül veszélyesnek. Önmagában ott, ahol nem lúgos technológiával történik a timföld kinyerése, a vörösiszap nem számít veszélyes hulladéknak [12]. Környezeti és egészség károsodással akkor számolhatunk, ha a technológiai folyamatokat nem megfelelően alkalmazzák, vagy a tárolás szabálytalanul történik.

A katasztrófát elszenvedő lakosság sérüléseinek legfőbb oka, nemcsak a mechanikai akadályt nem ismerő, a tározóból kizúduló iszapáradat volt, hanem – és főleg - a magas pH értékű maró lúg, ami az emberi bőrfelülettel érintkezve roncsoló, az égéshez hasonló tüneteket okozott. Mind az iszapban lévő, mind az egyéb, külső forrásokban is fellelhető egyéb kémiai és biológiai anyagok hatását a magas pH-jú közeg módosíthatja, azt akár fel is erősítheti és ennek a komplexnek az egészségre gyakorolt közvetlen, közvetett és késői hatása a mai napig ismeretlen. A későbbiekben a kiszáradt vörösiszaptól származó szálló por belégzése, lenyelése, vagy a nyálkahártya-kontaktus szintén problémát jelenthet mind a rövid-, mind pedig a hosszú

távon jelentkező géntoxicitás, mutagenitás, és karcinogenitás viszonylatában.

A kockázatok esetleges veszélye miatt a környezeti következmények gondos felmérése, és emellett az egészségi paraméterek alapos megismerése azért fontos, mert ilyen jellegű katasztrófa sehol a világon nem történt. Hasonló kontaminációk kezeléséhez pedig egy komplett bioinformatikai adatbázis mindenki számára elérhetővé és példértékűvé válhat, amely egyik részeként az Országos Onkológiai Intézet genotoxicitási vizsgálatokat végzett.

Az egészségi kockázatok, így különösen a rákkockázat megállapításához különböző prediktív tesztek és szűrőprogramok léteznek [2, 9, 10, 15, 16, 18, 19, 20, 21]. Ezek alkalmazása kikerülhetetlenül fontos egy olyan országban, ahol a halálokok csaknem egynegyede a rosszindulatú daganatokhoz köthető [5, 14].

Minthogy a fejlődő országokban kétszer több daganatos haláleset regisztrálható, mint az iparilag fejlett államokban, a rákmorbiditási adatokat illetően az ezredfordulóhoz képest pedig 2020-ra 50 % növekedéssel, 15 millió új esetet várhatunk világszerte [4, 7, 13], így meggondolandó, hogy az életmód megváltoztatásával és különböző népegészségügyi prevenciós akciókkal ez a trend miként állítható meg. Ennek egyik eszköze a különböző biológiai markerek alkalmazása.

A betegség-kockázatot jelölő mutatók a biomarkerek, amelyek a normális, ill. a patológiai folyamatok közötti különbségek kimutatására szolgálnak az epidemiológiában vagy a toxikológiában, valamilyen celluláris vagy élettani funkció megváltozásának indikátoraként.

A rákkockázat biomarkereinek egyik csoportja a genotoxikológiai biomarkerek sora

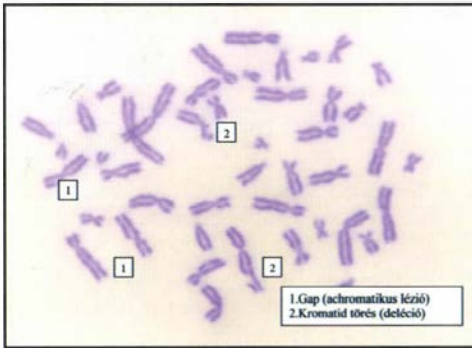
[11], amelyek sokszor már akkor jelzik a veszélyt, amikor a betegség még nem alakult ki és a kóros folyamatok még visszafordíthatók. Biomarker lehet egy külső környezeti forrás (pl. ionizáló sugárzás, kemikáliák, biológiai faktorok), vagy a külső környezeti tényezők hatására a szervezeten belüli sejt, illetve egyéb anyagcsere termékek változását kimutató marker-arszenál. Általában ismerünk expozíciós biomarkereket (külső expozíciók és belső dózisok markerei), valamint a hatás biomarkereit, amelyek az egészségkárosodás és a korai megbetegedések prekursorai. A biológiai markerekkel szemben szigorú követelményeknek kell teljesülni, amelyek közül a teljesség igénye nélkül néhány szempont: A validitást illetően nagy esetszámú mérések szükségesek, az inter-individuális variabilitás pedig kicsiny kell, hogy legyen. Az expozíció megszüntével a vizsgált folyamat ajánlatos, hogy reverzibilis legyen, de megfelelő idő is álljon rendelkezésre, hogy a biomarker változásának dinamikáját is jól követhessük (hetek, hónapok, évek). Az érzékenység, a jó reprodukálhatóság, a specificitás és a kis invazivitás, valamint az alacsony ráfordítási költség szintén a széles tudományos közeg által is elfogadható kritériumok közé kell, hogy tartozzék.

Citogenetikai markerek

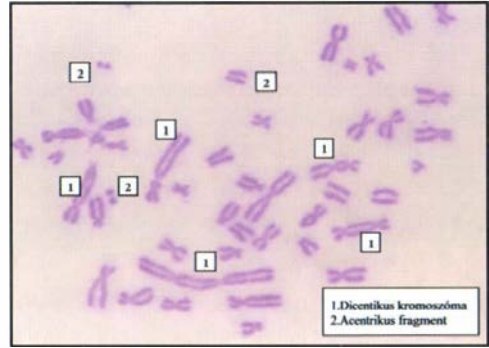
Az egészségügyi vizsgálatok között részünkről egy olyan elterjedt biomarkert alkalmaztunk, ami a szervezet testi sejteinek genetikai állományát érinti. A testi sejtek genetikai anyagának változása a karcinogenezis egyik kiinduló pontja lehet, ezért a genotoxikus hatás, vagyis az expozíciót követő felmérés mindenképpen a betegség kialakulásának megelőzését szolgálja.

A vörösiszap katasztrófa esetleges genotoxikus hatásaként az expozíciót kö-

vető 1-1,5 hónapon belül a perifériás vér limfociták kromoszómaiban törések, átrendeződések, számbeli eltérések emelkedése valószínűsítheti a katasztrófa szignifikáns hatását. E módszer alkalmazására azért esett a választásunk, mert a vizsgálat objektumaként szolgáló fehérvérsejt-fajta, a limfociták, kis invazitással, egyszerű vérvétellel könnyen hozzáférhetőek és helyettesítő szövetként (surrogate tissue) a szervezet egyéb sejtjeiben kialakult DNS változásokat (mutációkat) is jól tükrözik. Néhány köbcenti vérből több millió sejt, azokból pedig több ezer metafázisos kromoszóma nyerhető. Az is ismert, hogy a limfociták a véráramban normális körülmények között nem osztódnak. Ha viszont *in vitro* eljárással valamilyen sejtosztódást elősegítő mitogén (rendszerint phytohemagglutinin alkaloida) jelenlétében stimuláljuk őket, úgy a nyugvó sejtek mesterségesen osztódásra serkenthetőek. Tehát az osztódásra készített sejt kromoszómái azt az állapotot fogják tükrözni, ami a genotoxikus anyaggal történt találkozás pillanatában közvetlenül érte őket, továbbá az egyéb endogén hatásokra, és/vagy az egyén genetikai sajátosságainak következtében (pl. a károsodások gyors vagy lassú eliminálását követően) alakultak ki. Előny az is, hogy a limfociták hosszú életidejű sejtek. Néhány fajtájuk az esetleges expozíciót átlagosan 3-5, de akár 20 évig is „tárolhatja”, ami lehetővé teszi, hogy a károsodások kinetikáját, időbeni „lecsengését” is vizsgálni tudjuk. A spontán kromoszóma aberráció (CA) a genotoxikus és/vagy karcinogén hatás korai biomarkere. A limfociták emelkedett CA-ja a genom instabilitás korai fázisát jelöli, továbbá szoros kapcsolat áll fenn a CA gyakoriság és a rák későbbi kialakulása között. A genom instabilitás pedig predisponáló tényező a daganat kialakulásában.



1. ábra: Kromatid típusú aberrációk



2. ábra: Kromoszóma típusú aberrációk

A testi sejtek kromoszóma aberrációinak értelmezése

A kromoszóma törések létrejöttéhez mindenképpen a DNS molekula mindkét szálának törése szükséges. A mikroszkóp alatt ezek a törések kromoszóma aberrációként detektálhatók. Amíg az ionizáló sugárzások zömmel azonnal egy- és kétszálú DNS töréseket hoznak létre, addig a kémiai mutagének általában a bázisokat károsítják, majd ezek alakulnak át enzimatis folyamatok során előbb egy-, majd kétszálú törésekké. Tehát a sejt más mechanizmus révén jut „aberrált” állapotba az egyik vagy a másik mutagén hatására, amit még tovább bonyolíthat, hogy a kémiai mutagének anyagcsere termékei is több áttétlen keresztül hathatnak és dominóelv szerint egy mutációs kaszkádot hoznak létre. Ha a károsodások száma emelkedett, a genotoxikus hatás megerősítést nyert. Ez azt is jelenti, hogy a szervezet javító mechanizmusai még nem eléggé aktívak a hibák kijavítására, de pl. antioxidánsok hatására ez a folyamat reverzibilissé tehető, és ekkor már el is érjük célunkat a megelőzéssel, a kockázat csökkentésével.

Ugyanakkor a különleges mechanizmusok sokasága miatt, a nem kimutatható kro-

moszóma mutációk esetén is bekövetkezhetett expozíció. Ilyenkor viszont más tesztek (DNS addukt mérés, repair szintézis mérése, génmutációk, enzim polimorfizmusok kimutatása), vagy az ún. biomarker panel alkalmazása dönthetik el az expozíció tényét. Mondhatnánk, hogy a kromoszóma analízis egy előszűrő modell, ahol a kromoszóma aberrációk megjelenése számos génmutációt takar. *In vivo* körülmények között a kromoszóma törések a sejt pusztulásához vezetnek, de a háttérben a mutációk halmozódását is jelezhetik.

Ha a kromoszóma egyik karjára (kromatidjára) lokalizálódik a károsodás, akkor kromatid-típusú (1. ábra), ha pedig mindkét karra, akkor kromoszóma-típusú aberrációkról beszélünk (2. ábra). Az előbbieket főleg kémiai mutagének hatására jönnek létre, az utóbbiakat többnyire az ionizáló sugárzások indukálják. A kromoszóma típusú elváltozások monitorozásakor komplikáltabb a két vagy több kromoszóma közötti, kicserélődési mechanizmussal keletkezett di- és policentrikus kromoszóma, valamint a ring (gyűrű) alakzat, amelyek főleg az ionizáló sugárhatás termékei. Tehát nem ismert expozíciók hatásának elemzésekor az exponáló tényező fizikai vagy kémiai eredetét is jó eséllyel becsülhetjük.

Vizsgálati szempontok		Vizsgált személyek N %)		Kor (év) Átlag±SD
Nem	Férfi	27	51,9	45,1±15,5
	Nő	25	48,1	48,9±12,9
	Összesen	52	100	46,9±14,3
Dohányzás	Igen	15	28,8	37,7±10,4
	Nem	37	71,2	50,7±10,4
Lúgsérülés	Igen	17	32,7	46,5±17,4
	Nem	35	67,3	47,2±12,8
Életkor (év)	<35	14	26,9	30,2±4,0
	35-50	14	26,9	41,6±4,5
	>50	24	46,2	59,8±8,5
Mentesítésben eltöltött idő (h)	0	13	25,0	50,2±15,8
	9-84	18	34,6	46,8±14,5
	>84	21	40,4	45,0±13,4

I. táblázat: A vörösiszap expozíciónak kitett személyek demográfiai adatai

Anyag és módszer

Vizsgált személyek

A vizsgált személyek anamnézisének felvétele, és az expozíció körülményeinek leírása és a vérvétel az ÁNTSZ Közép-Dunántúli Regionális Intézet és a helyi családorvosi szolgálat munkatársainak közreműködésével történt. Az 52 személy főbb demográfiai adatait az I. táblázatban foglaltuk össze. A táblázat adataiból kitűnik, hogy a nemi és a kormegoszlási csoportok a szignifikancia vizsgálatokhoz nagyjából megfelelő esetszámokkal reprezentálhatók. A 35 év feletti lakosok a kohorsz 2/3-át tették ki. A mentesítésben (a takarításban) eltöltött időtartamot 0 és 6 teljes nap, valamint az afeletti időtartamban határoztuk meg, a sérültek között pedig ha a testfelület >6 % -ára kiterjedő lúgmarás volt, akkor azt a sérültek csoportjában vizsgáltuk. A dohányzók száma kevesebb, mint az összes vizsgált személy 1/3-a volt.

Az exponáltakkal szemben a kontrollcsoport vizsgálata az érintettekkel egy időben, de nem több, mint fél éven belül történt. Ezt a csoportot nem exponált egészségügyi dolgozók alkották, akik mint új belépők az Országos Onkológiai Intézet kötelező munkaegészségügyi szűrővizsgálatain vettek részt. A kontrollok nemre, korra és dohányzási szokások tekintetében kerültek illesztésre. A résztvevők beleegyező aláírásukkal igazolták, hogy a vizsgálatokban részt kívánunk venni.

A sejtek tenyésztésének és preparálásának körülményei

Az expozíciós körülményekhez különböző módon kapcsolódó férfiak és nők könyökhajlatból 10 ml vénás vérmintát kaptunk litium-heparinos alvadást gátló vakuténerekben, amelyeket a levétel után 4°C-on tárolva szállítottak. A vérmintákat 12 órán belül feldolgoztuk. A limfocita tenyésztések RPMI-1640 (Gibco), 15 % főtális borjúszarvával és 0.2 ml Phytohemagglutinin-M -mel

Csoportok Vizsgált személyek száma (N)	Életkor Átlag±SD	Kromoszóma aberrációk (n ; % ± SE)													
		Aneuploid		Gap		Kromatid törés		Kromoszóma törés		Dicentrikus + Ring		Aberráns sejt		Összes aberráció	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Vörösizap exponáltak (52)	46,9±14,3	33	0,63 ±0,10	96,5	1,86 ±0,23	71,5	1,38 ±0,19	14	0,27 ±0,09	4	0,08 ±0,03	81,5	1,57 ±0,20	89,5	1,72 ±0,22
Kontroll (52)	46,8±13,7	105	2,02 ±0,21	102	1,96 ±0,22	51	0,98 ±0,19	15	0,29 ±0,10	3	0,06 ±0,03	66	1,27 ±0,20	69	1,33 ±0,21
Szignifikancia (p)		S p<0,0010		NS		NS		NS		NS		NS		NS	

*S - szignifikáns *NS - nem szignifikáns (p≥0,05)

II. táblázat: A vörösizap expozíció citogenetikai hatásának eset-kontroll vizsgálata (Numerikus és strukturális kromoszóma aberrációk)

(Gibco) komplettált tápfolyadékban történt az első osztódások megjelenéséig, vagyis 48-50 óráig. A metafázisok blokkolása 0.1 ml kolcemiddel (Gibco) történt. A sejteket ezt követően 0.075 Molos KCl oldatban hypotonizáltuk 15'-ig, majd metanol-ecet-sav 3:1 arányú keverékében többszörös fixálást végeztünk.

A folyamatos centrifugálás után a sejteket reszuszpendáltuk, majd 4-5 fixálást követően a metafázisokat hideg vizes tárgylemezen terítettük. Ezt követően konvencionális Giemsa festést alkalmaztunk, majd száradás után a lemezeket euparallal és fedőlemezzel fedtük.

A kromoszóma aberrációk vizsgálata

Személyenként összesen 100 X 46, vagy szükség szerint 200 X 46 kromoszóma számolása történt meg fénymikroszkóposan, 2000x-es nagyítás mellett. Az értékelés alapján százalékos megoszlásban a következő kromoszóma aberrációkat különítettük el:

1./ számbeli eltérések, aneuploidiák: 46 ±2 kromoszóma/sejt

2./ strukturális, szerkezeti eltérések:

a./ szubkromatid típusú törések (gapek) és kromatid-típusú törések (deléciók), valamint kromatid átrendeződések (exchangek),

b./ kromoszóma típusú törések és átrendeződések (páros fragment, dicentrikus, ring, transzlokáció).

A transzlokációk a kromoszóma-típusú, az exchange pedig a kromatid-típusú törések között került összegezésre az összes aberráció megjelenítésében.

Statisztika

Az adatok statisztikai feldolgozása Student-féle t-próbával, χ^2 -tesztel, valamint regresszió-analízissel történt, a kontrollal szembeni 95 %-os konfidencia intervallum figyelembe vételével. Az adatok elemzéséhez „GraphPad Software, InStat guide to choosing and interpreting statistical tests, 1998, GraphPad Software, Inc., San Diego California USA” programcsomagot használtuk.

Eredmények és megbeszélés

A II. táblázatban az összes exponáltra vonatkozóan végeztünk eset-kontroll összehasonlítást. A számbeli aneuploidiák a

Csoportok (N)	Vörösizap exponált			Sznifikancia	Illesztett kontroll			Sznifikancia Exponált vs Kontroll I.	
	Vizsgált sejtek száma	Aberráns sejtek			Vizsgált sejtek száma	Aberráns sejtek			Sznifikancia
		n	%±SE*			n	%±SE		
Összes exponált (52)	5 200	81,5	1,57 ±0,20		5 200	66	1,27 ±0,20		NS
Dohányzók (15)	1 500	23	1,53 ±0,36	*NS	1 500	25	1,67 ±0,48	NS	NS
Nemdohányzók (37)	3 700	58,5	1,58 ±0,24		3 700	41	1,11 ±0,19		NS
<35 év (14)	1 400	20	1,43 ±0,42	NS	1 400	17,5	1,25 ±0,36	NS	NS
35-50 év (14)	1 400	24	1,71 ±0,42		1 400	17,5	1,25 ±0,51		NS
>50 év (24)	2 400	37,5	1,56 ±0,27		2 400	31	1,29 ±0,24		NS

% ±SE* -100 sejtben a kromoszóma aberrációk aránya, NS – nem szignifikáns

III. táblázat: A vörösizap expozíció hatásának összehasonlító vizsgálata a dohányzási szokások és a korcsoportok tekintetében, illesztett kontrollokkal szemben (Aberráns sejtek)

Csoportok (N)		Vizsgált sejtek száma	Aberráns sejtek		Sznifikancia
			n	%±SE	
Lúgsérültek	Igen (17)	1 700	18,5	1,09 ±0,28	NS p≥0,05
	Nem (35)	3 500	63	1,80 ±0,25	
Mentesítés időtartama 0 ^h (13)		1 300	13	1,00 ±0,32	NS p≥0,05
9-84 ^h (18)		1 800	31	1,72 ±0,33	
120-336 ^h (21)		2 100	37,5	1,79 ±0,34	

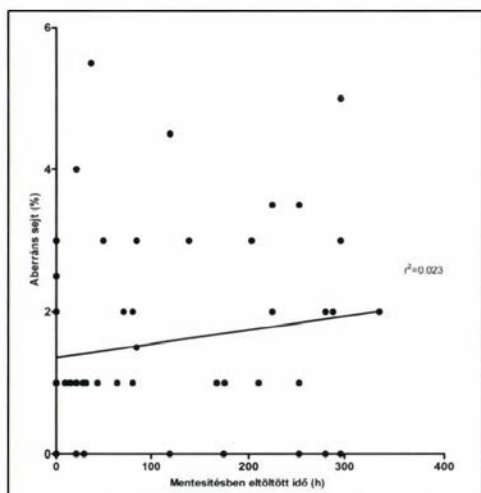
IV. táblázat: A vörösizap expozíció citogenetikai hatásának vizsgálata a marólúg sérülés és a mentesítésben eltöltött idő függvényében

kontrollban magasabbak voltak, a struktúrális eltérések között viszont nem volt szignifikáns különbség (p≥0.05).

Az illesztési szempontok az exponáltakkal szemben teljes mértékben megegyeztek, ezeket az értékeket a 3. táblázatban tüntettük fel. A dohányzás és a kormegoszlás tekintetében a dohányzók és nemdohányzók, továbbá a különböző korcsoportok aberrációi nem befolyásolták a vizsgált paramétereket, sem egy adott csoporton be-

lül, sem pedig a kontrollokkal szemben. Ez igen kedvező adat, ugyanis más humán populációkban a dohányzás mutagén hatása általában kimutatható, sőt az idősebb kor általában magasabb aberráns sejt aránnyal párosulhat [1, 6, 17].

A lúgmarás okozta sérüléseknek 17 áldozata volt, akiknek testfelülete 6-70 %-ban szenvedett vegyi égést. Bár az aberrációt hordozó sejtek átlaga a sérültek között meglepően alacsonyabb volt, mint a nem sérülteknél,



3 ábra: Az aberráns sejtek gyakorisága és a mentesítésben eltöltött idő közötti korreláció

ez a különbség azonban nem volt szignifikáns (IV. táblázat).

A szakirodalom nagyon körültekintő áttanulmányozása során sem a lúg okozta børsérülések genotoxikus következményeire, sem pedig egyéb égésekből származó genetikai sérülésekre nem találtunk adatot. Minthogy kizárólag saját adatainkra tudunk csak hivatkozni, megállapíthatjuk, hogy a lúgmarásnak – szerencsére – nem volt kedvezőtlen genotoxikus hatása. Igaz, hogy humán megfigyelések valószínűleg csak limitált számban fordulhattak mind-ezidáig elő, kísérletesen lúgsérülést imitálni pedig számos állatvédelmi és etikai szabályt kellene áthágni, ezért még csak empirikus adatok sem léteznek a fellelhető irodalomban az alkalikus expozíció géntoxicitására vonatkozóan.

Regressziós analízissel (3. ábra) a takarítással eltöltött időtartam és a kromoszóma fragilitás közötti korrelációt is vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy az expozíció általunk

vizsgált körülményei az időtartam függvényében sem befolyásolták a kromoszómák törékenységet.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a vörösiszap katasztrófa civil áldozatainál a géntoxikus hatás igen nagy valószínűséggel kizárható.

IRODALOM

- [1] Bender, M. A., Preston, R. J., Leonard, R. C., et al.: Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample II. Extension of age range. *Mutat. Res.*, 1989, 212: 149-154.
- [2] Bonassi, S., Znaor, A., Norppa, H., Hagmar, L.: Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans, An epidemiological perspective. *Cytogenet. Genome. Res.*, 2004, 104: 376-82.
- [3] Bonassi, S., Norppa, H., Ceppi, M., et al.: Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: Results from a Pooled Cohort Study of 22,358 Subjects in 11 Countries. *Carcinogenesis*, 2008, 6: 1178-83.
- [4] Coleman, M. P., Quaresma, M., Berrino, F., et al.: CONCORD Working Group: Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) *Lancet Oncol.*, 2008, 9: 730-56.
- [5] Demográfiai évkönyvek kötetei, KSH, Budapest 1975-2010.
- [6] El-Zein, R., Abdel-Rahman, S. Z., Conforti-Froes, N., et al.: Chromosome aberrations as a predictor of clinical outcome for smoking associated lung cancer. *Cancer. Lett.*, 2000, 158: 65-71.
- [7] Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., et al.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann. Oncol.*, 2007, 18: 581-592.
- [8] Garcia-Sagredo, J. M.: Fifty years of cytogenetics: A parallel view of the evolution of cytogenetics and genotoxicology. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, 1779: 363-375.
- [9] Iarmarcovai, G., Ceppi, M., Botta, A., Orsière, T., Bonassi, S.: Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of cancer patients: A meta-analysis. *Mutat. Res.*, 2008, 659: 274-283.

- [10] *Khanna, K. K., Jackson, S. P.*: DNA double-strand breaks, signaling, repair and the cancer connection. *Nature Genet.*, 2001, 27: 247-54.
- [11] *Knudsen, L. E., Hansen, A. M.*: Biomarkers of intermediate endpoints in environmental and occupational health. *Int. J. Hy. Environ. Health*, 2007, 210: 461-470.
- [12] Korm. Rendelet 98/2001. (VI. 15.) A veszélyes hulladékkal kapcsolatos evékenységek végzésének feltételeiről.
- [13] *La Vecchia, C., Bosetti, C., Lucchini, F., et al.*: Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann. Oncol.*, 2010, 21: 1323-60.
- [14] *Ottó Sz., Kásler M.*: A rosszindulatú daganatok morbiditási és mortalitási helyzete. *MOTESZ Magazin*, 2007, 2: 14-21.
- [15] *Raimondi, S., Boffetta, P., Anttila, S., et al.*: Metabolic gene polymorphisms and lung cancer risk in non-smokers. An update of the GSEC study. *Mutat. Res.*, 2005, 592: 45-57.
- [16] *Rosner, P., Boffetta, P., Ceppi, M., et al.*: Chromosomal aberration in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer. *Environ. Health. Persp.*, 2005, 113: 517-20.
- [17] *Rupa, D. S., Reddy, P.P., Reddi, O. S.*: Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton fields. *Mutat. Res.*, 1989, 222: 37-41.
- [18] *Suárez, S., Sueiro, R. A., Araujo, M., Pet al.*: Increased frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes of subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Mutat. Res.*, 2007, 626: 162-70.
- [19] *Van Leeuwenen, I. M. M., Zonneveld, C.*: From exposure to effect: a comparison of modeling approaches to chemical carcinogenesis. *Mutat. Res.*, 2001, 489: 17-45.
- [20] *Weiss, J. M., Goode, E. L., Ladiges, W. C., Ulrich, C. M.*: Polymorphic variation in hOGG1 and risk of cancer: a review of the functional and epidemiologic literature. *Mol. Carcinog.*, 2005, 42: 127-141.
- [21] *Williams, G. M.*: Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology*, 2001, 166: 3-10.

**Sarolta Gundy Ph.D.,
Gyöngyi Farkas Ph.D.,
G. Székely,
Prof. M. Kásler M.D., D.Sc.**

Cancer risk assessment by cytogenetic biomarkers of Hungarian civil residents exposed in the red mud catastrophe

Red mud is an industrial waste produced in the process of alumina (Al_2O_3) extraction from bauxite with concentrated NaOH. Environmental and health hazards may occur during these technologic procedures, and storage of the sludge, due to its caustic nature. When the reservoir burst catastrophe took place in Hungary in October 2010, the most serious health risk was thought to be caused by highly alkaline properties (pH =13) of the flood of red sludge, and inhalation of fine fugitive dust of desiccated mud when residents contacted with it. While the waste is being cleaned up the contamination may cause serious problems and anxiety regarding short-, and long-term health effects including possible genotoxic and carcinogenic hazards too. There are different phenotypic markers that integrate the impact of environmental and genetic factors in exposed populations when cancer risk assessment is recommended. To date, the strongest mechanistic and epidemiological evidence for such markers is available for chromosome aberrations (CAs) of somatic cells. Cytogenetic studies were undertaken on 52 civil residents within 4-6 weeks following the exposure to the red mud, either on those with severe burns (17 persons) or without such kind of alkaline exposure (35 persons). Spontaneous rate of CAs (1.57 % vs.1.20 %) showed no elevated rates when even age, sex, smoking habits, caustic exposure and duration of exposure ($r^2=0.023$) were compared with those of unexposed matched controls. It seems that

the red mud does not appear to pose an immediate genotoxic hazard on residents when measured with cytogenetic methods. We recommend, however, that those involved in clean-up activities should be followed closely not only for overall health-, but also for genotoxic risk assessment, since the effects of fugitive dust from dried red mud may contain residual NaOH and other

ultrafine mineral particles which may have unique biological consequences.

Key-words: red mud, cancer prevention, biomarker, chromosomal aberrations, mutagen sensitivity

Dr. Gundy Sarolta Ph.D.

1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.