

ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ A ZHOUBNÉ BUJENÍ

ENVIRONMENT AND CANCER

HRUBÁ, D.

ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, MASARYKOVA UNIVERSITA

Souhrn: K úmrtnosti na zhoubné nádory přispívá výživa a kouření sumárně asi 65 %, faktory životního prostředí se podílejí méně než 10 %. Mylné názory, že syntetické chemické látky vyráběné pro široké užívání v průmyslu a v zemědělství jsou významným etiologickým faktorem v karcinogenezi, jsou odvozeny z jejich experimentálního testování. Maximálně tolerovatelné dávky aplikované v pokusech mnohonásobně převyšují koncentrace vyskytující se v životním prostředí. Je pravděpodobné, že vyvolávají buněčnou proliferaci ve tkáních experimentálních zvířat. Tyto podmínky podporují karcinogenní proces a to i při testování látek, které se vyskytují v běžných potravinách. Je třeba detailněji poznávat mechanismy chemicky indukované karcinogeneze a případně změnit současné modely extrapolace experimentálních výsledků na reálné podmínky expozice člověka. Neuvážené stanovené bezpečnostní limity mohou neúměrně zatěžovat národní rozpočty a vyvolávat stresující chemofobii.

Klíčová slova: xenobiotika - karcinogeneze

Summary: While diet and smoking in total make about 65% contribution to the cancer death, environmental factors make only less than 10%. False opinion that the synthetic chemical substances manufactured for the wide use in the industry and agriculture are important aetiological factors in carcinogenesis are based on experimental testing. Maximum tolerated doses (MTD) applied in experiments exceed many times those present in the environment. It is possible that under these conditions substances cause cellular proliferation in the tissue of tested animals. Such experimental condition however, support carcinogenic process also for the chemicals common in natural food. It is necessary to study in detail mechanisms of chemically induced carcinogenesis and alter -if necessary- present model of experimental results extrapolation to the real conditions of human exposure. Secure limits determined in haste may exceedingly burden national budgets and cause stress from chemophobia.

Key words: xenobiotics - carcinogenesis

Dvacáté století bývá označováno jako **století chemie**. Syntéza nových chemických látek nabyla nepředstavitelných rozměrů. V roce 1990 evidovaly v Chemical Abstracts Services v katalogu 10 milionů chemicky definovatelných látek a uvádí se, že každoročně přibývá kolem 700 dalších. Více než půl milionu chemických látek je produkováno každoročně v tunových objemech a s těmi pak přichází do kontaktu většina lidské populace, často v toxikologicky významných dávkách po kumulaci v potravních řetězcích (22).

Zkoumání toxických účinků chemických látek má dlouhou historii, ale vědeckou systematičnost přineslo až 20. století. V jeho druhé polovině se započalo se zkoumáním dalších účinků chemických látek na živočišné organismy: jejich schopnost měnit základní kód deoxyribonukleínové kyseliny (DNA - mutagenita), vyvolat zhoubné bujení (karcinogenita), a nebo poškodit vývoj plodu v děloze (teratogenita). Výsledky prvních experimentů tohoto druhu vyvolaly bezprecedentní zájem veřejnosti o zdravotní účinky chemických látek (10). Vývoj laboratorních metod umožnil stanovení koncentrací chemických látek na úrovni ppm a poznání, že četné chemické kontaminanty jsou v životním prostředí ubikvitární.

Průmyslově užívané chemikálie a nově vyráběné syntetické chemické látky, které nekontrolovaně pronikly do životního prostředí, se staly příčinou **epidemií otrav**: nemoc Minamata vznikla po kontaminaci potravin v Japonsku organickými sloučeninami rtuti, nemoc ITAI-ITAI byla vyvolána expozicí kadmii, nemoci z rýžového oleje (Yusho a Yucheng) jsou v souvislosti s jeho kontaminací polychlorovanými bifenylly, nemoc Michiganská byla ovlivněna expozicí lidí polybromovaným bifenylům. Jsou známé havarijní úniky chemických látek do životního prostředí v italském Sevesu, i to, že američtí vojenští veteráni z Vietnamu spojují své obtíže s expozicí defoliantu Agent Orange: v obou případech působily polychlorované dioxiny.

Mezi lidmi, zvláště v průmyslově vyspělých zemích, se šíří hysterická obava z chemických látek - **chemofobie**. Více než účinků toxických se lidé obávají poškození teratogenních a karcinogenních. Panické reakce vyvolaly výsledky experimentálních testování pesticidu DDT, umělého sladidla SACHARINU, konzervační látky D-LIMONENU, impregnantu TRIS, a jiných: všechny tyto látky byly v experimentech karcinogenní pro hlodavce. Obavy z exploze zhoubných nádorů mezi exponovanou populací však byly plané (1, 2, 19). Je nesporné, že určité chemické látky jsou skutečně spojeny s vývojem zhoubného bujení u člověka a proto od poloviny 60. let je rozvíjen intenzivní **výzkumný skríningový program**, jehož výsledky jsou soustřeďovány do databází (16). K hodnocení karcinogenních účinků jsou používány experimenty na zvířatech, krátkodobé testy genotoxicity, klinická pozorování, epidemiologické studie, výzkum geneticky podmíněných rozdílů v metabolické transformaci, a výzkum onkogenů a supresorových genů.

Klasický model testování účinků chemických látek je založen na experimentu se zvířaty, nejčastěji hlodavci: téměř všechny známé humánní karcinogeny jsou karcinogenní i pro hlodavce. Mnohé látky testované na hlodavcích předpověděly karcinogenní riziko pro člověka (vinylchlorid monomer, aflatoxin, 4-aminobifenyl, dietylstilbestrol).

Pokusy jsou založeny na aplikaci dávek, které nenarušují normální vývoj a růst zvířete, ale mohou vyvolat středně těžké projevy otrav (tzv. **maximální tolerovatelné dávky - MTD**). Model neodpovídá skutečné expozici člověka (s výjimkou případů průmyslových či ekologických havárií), umožňuje však použít minimální počet zvířat, tj. 50 samců a 50 samic (17). Z těchto testů vyplývá, že pozitivní chemické karcinogeny se mohou významně lišit svojí indukční potencí (16). Výsledky pokusů se pak podle teoretických matematických modelů - nejčastěji lineárních - extrapolují na obvykle nesrovnatelně

nižší dávky, kterým je vystavena lidská populace. Poté jsou formulována politicko-technická opatření ve formě nejvyšší přípustných koncentrací látky v životním prostředí tak, aby po celoživotní expozici jednoho milionu lidí vznikl maximálně jeden přídatný zhoubný nádor (5, 22).

Tento postup, zdánlivě velmi bezpečný, má tu nevýhodu, že **navržená opatření** k dodržení takto stanovených hygienických limitů **jsou extrémně nákladná a současně odvádějí pozornost od reálných rizikových faktorů**. Proto se tento model testování chemických látek stal začátkem 90. let předmětem ostré kritiky skupiny významných toxikologů a genetiků (3,4,6,7): tvrdí, že současné principy hodnocení karcinogenního rizika jsou založeny na filosofii 70. let. Tu je možno lapidárně vyjádřit postulátem „dávka dělá jed“ a teorií, že každá genetická mutace může za určitých okolností vyvolat klinický tumor.

Základem kritiky jsou tři hlavní argumenty:

- model nezohledňuje úlohu faktoru buněčné proliferace vyvolané subtoxickými dávkami při experimentálním testování,
- jsou ignorována endogenně iniciovaná masivní mutagenní poškození DNA,
- mnohé přírodní chemické látky, které člověk přijímá v nesrovnatelně vyšších dávkách zejména v potravinách, jsou v experimentech také mutagenní a karcinogenní.

Dnes je obecně uznáván význam chronické **mitogenese a buněčné proliferace** u mnoha, ne-li většiny zámých příčin rakoviny člověka. Faktory zvyšující mitogenesi jsou např.: hormony (u rakoviny prsu), virus hepatitidy B a alkohol (u primárních hepatomů), kuchyňská sůl a kampylobakteriální infekce (u rakoviny žaludku), papiloma virus (u rakoviny děložního čípku), virus Epstein-Barrové (u lymfomů B buněk), vysoký přívod živočišných tuků (u rakoviny tlustého střeva), azbest (u rakoviny plic). Nezdá se, že by mitogenese měla dominantní úlohu ve všech případech zhoubného bujení (25): zatím nebyly popsány korelace mezi indexem mitogenese a proliferací a incidencí rakoviny v konkrétních tkáních (20). Mitogenese má spíše zásadní význam pro vznik první mutace (4) a zvyšuje šanci na účinnost každého dalšího mutagenního a karcinogenního kroku (7).

Zvýšená mitogenese může být vyvolána především cytotoxickými dávkami chemických látek, které část buněk usmrtí a ve tkáni následně nastane reparační obnova. Ke zvýšené mitogenesi dochází také po chemicky indukovaném narušení mezibuněčné komunikace nebo po chemické aktivaci receptorů kontrolujících buněčné dělení. Tyto účinky bývají obvykle spojeny s vyšší expoziční dávkou, ale jsou i případy, kdy mitogenese se projeví i při absolutní absenci cytotoxických účinků. Existují „superkarcinogeny“, které dokáží být účinné i v dávkách 100 krát nižších než MTD (např. 1,3- butadien, cyklofosamid) (4, 7, 11, 24). Buněčná proliferace a mitogenese je samostatný pozoruhodný jev, jehož znalost pomůže ozřejmit problém existence či absence **bezpečné prahové dávky** chemického karcinogenu. Je pravděpodobné, že genotoxické chemické látky nemají práh pro interakci s DNA, ale až při jejich vyšších dávkách se připojuje jejich synergní vliv na buněčnou proliferaci a teprve toto spojení se projeví následným epidemiologicky průkazným zvýšením klinicky se manifestujících tumorů. Cytotoxicita a mitogenese se mohou uplatnit i u epigenetických chemických karcinogenů a také u nich podmiňovat existenci bezpečné podprahové expozice. Je-li předpoklad o významu mitogenese v procesu karcinogenese správný, pak potlačování mitogenese by mohlo přispět k prevenci zhoubných nádorů. Experimentální i klinická pozorování ukazují, že např. hladovění snižuje incidenci zhoubných nádorů. I když se tento jev nejčastěji vysvětluje příznivým snížením vzniku volných radikálů, lipidových peroxidů a ovlivněním biochemických pochodů

na buněčných membránách, není vyloučeno, že snížený přívod stravy také snižuje mitotickou a proliferační aktivitu buněk. V posledních letech se rozšířil mezi lidmi názor, že příroda je laskavá a poskytuje možnosti harmonického soužití s člověkem, které narušují věci uměle produkovány. Všechny tyto nostalgické úvahy jsou povídáním o časech, které nikdy neexistovaly: ve skutečnosti byl život přírodních lidí špinavý, brutální, naplněný nemocemi a podvýživou. Celá historie zemědělství je provázána neustálým bojem s rostlinnými škůdci, který lidé prohrávají dokonce i v tomto století (1).

Přírodní svět představuje nesmírný objem chemických látek, patřících do mnoha chemických skupin. Rostliny produkují své vlastní toxiny, aby se ochránily před cizopasnými houbami, hmyzem a animálními predátory. Každý druh dosud analyzovaných plodin obsahuje své vlastní sety několika tuctů toxinů. Pokud jsou rostliny „ve stresu“, jak tomu bývá při hromadných atakách jejich škůdců, mohou významně zvyšovat hladiny svých přírodních pesticidů až na hodnoty, které mohou být toxické i pro člověka.

Odhaduje se, že v normální lidské stravě je obsaženo 5 až 10 tisíc různých přírodních chemických látek v koncentracích asi tisíckrát až stotisíckrát vyšších než jsou rezidua syntetických pesticidů používaných v zemědělství. Některé z nich mají v testování na hlodavcích i karcinogenní účinky. Je pozoruhodné, že podíl pozitivních výsledků testování karcinogenity je pro přírodní i syntetické chemické látky téměř shodný - kolem 50 %.

Chemické látky vykazující karcinogenní účinky v pokusech na hlodavcích se vyskytují v koncentracích převyšujících 10 ppm v kořeni (anýz, kmín, bazalka, hřebíček, hořčice, pepř, kopr aj.), ovoci (jablka, hrušky, švestky, třešně, pomeranče, grapefruit, hroznové víno aj.), zelenině (celer, květák, mrkev, petržel, hlávkový salát, křen, zeli, brambory), také v kávě, čaji, medu, houbách. Koncentrace o něco nižší jsou v četných dalších potravinách rostlinného původu, které jsou běžnou součástí našeho jídelníčku.

Podle údajů z USA přijme průměrně se živící obyvatel denně asi 1500 mg biologicky aktivních přírodních chemických látek (hlodavčích karcinogenů) a dalších asi 2000 mg látek vzniká při nevhodné kulinářské úpravě stravy (pečení, smažení, grilování, uzení). Ve srovnání s tímto kalkulovaným denním příjmem 3500 mg kontrastuje odhadovaný příjem zhruba 0.09 mg zbytků syntetických pesticidů, z nichž polovina vykazuje karcinogenní účinky v pokusech na hlodavcích. Jeden šálek kávy představuje zdroj chemických látek ekvivalentní celoročnímu přívodu syntetických chemických pesticidů (1, 3, 8, 14).

Obávané dioxiny uplatňují svůj vliv vazbou na Ah receptory a indukci mikrosomálních enzymů komplexu P 450, katalyzujících chemické pochody I. fáze metabolické transformace. Obdobnými mechanismy se uplatňují různé flavonoidy a další látky v rostlinných potravinách. I když je vazebná afinita i indukční potenciál těchto „přírodních dioxinů“ slabší než nejvýznamnější syntetické látky (tetrachlor-dibenzo-p-dioxin, TCDD), představuje např. jedna porce kvěťáku asi 20 milionů-krát větší potenciál než povolená femtogramová množství imisí TCDD. Nejsou známy žádné důvody proč hodnotit stejné účinky (indukci mikrosomálních enzymů komplexu P 450) jednoznačně příznivě jako protirakovinovou ochranu v případě, že ji vyvolává přírodní exogenní zdroj (brokolice, květák) a jednoznačně negativně jako kokarcinogenní působení syntetické látky (TCDD, PCB). Naopak je asi vhodné přijmout teorii, že mnohé chemické látky mohou být „situačními“ karcinogeny a vyvolávat zhoubné bujení za určitých okolností a ne za jiných (26).

Někdy se vyskytují námitky, že rostlinné chemické látky byly **součástí evoluční adaptace člověka**, která se nemohla uplatnit při jeho kontaktu s novodobými syntetickými chemikáliemi. Ovšem řada přírodních látek si ponechala svoji karcinogenní potenci i pro mnoho živočichů i člověka (mykotoxiny, těžké kovy) a to i v případech, kdy v nízkých koncentracích jsou esenciální (selen, chrom). S řadou potravních zdrojů a tedy i přírodních chemických látek se lidé setkali z pohledu

evolučních časových měřítek teprve nedávno: výživa lidí se dramaticky měnila v posledních několika stoletích (vlivem cestování, migrace, importu a exportu potravin). Je nepředstavitelné, že člověk jako species by si mohl v tak krátké době vyvinout specifickou ochranu proti široké škále chemických látek obsažených v osvojených potravních zdrojích. Také poukazování na nízkou biodegradaci skupin syntetických látek a jejich následnou kumulaci v životním prostředí a v potravních řetězcích není plně opodstatněné, protože i některé přírodní toxiny se mohou kumulovat (např. solanin, solanidin a chaconin v bramborách).

Mylný je také názor, že syntetické polycyklické halogenované uhlovodíky nemají v přírodě obdobu: chemické analytické metody odhalují množství chlorovaných, jodovaných a bromovaných látek produkovaných v mořské i suchozemské flóře a fauně (15, 23). Ačkoliv lidé konzumují mnohem více přírodních než syntetických chemických látek, nebyly přírodní látky nikdy systematicky testovány. Nevíme, zda tato expozice má nějaký význam v tzv. spontánním výskytu zhoubných nádorů. Pokud by se příspěvek přírodních karcinogenů k incidenci rakoviny ukázal jako významný, pak by bylo vhodné přirozené pesticidy z potravin eliminovat a především významně změnit technologii kulinářské úpravy (14).

Expozice člověka chemickým přírodním látkám byla součástí jeho evoluční minulosti a pomohla mu vytvořit účinné **obecné obranné mechanismy**:

- trvalé odumírání buněk na slizničním a kožním povrchu vstupních cest a jejich permanentní náhrada novou tkání vyrůstající z bazálních vrstev
- škála chemických detoxikačních pochodů
- obrovské reparační schopnosti DNA opravovat vzniklé mutagenní změny (1, 9).

Poté, co jsme se naučili identifikovat mutagenní buněčné změny, se vytvořilo zdání, že za mutace jsou odpovědné různé exogenní faktory, nejčastěji syntetické chemické látky. Pravdou však je, že většina mutací vzniká vlivem endogenních procesů, jako jsou oxidace, depurinace, deaminace, metylace, chybná polymerace DNA. Tyto endogenní mutace se mohou projevit v takové frekvenci, která převyšuje reparace DNA, přestože u člověka je reparační kapacita neobyčejně velká. Následky těchto mutačních změn nejsou jen zhoubné nádory, ale obecně degenerativní onemocnění stárí, k nimž patří nemoci srdce a cév, dysfunkce mozku, poruchy vidění i sluchu, pravděpodobně i poškození tvorby a zrání spermií, vrozené vývojové vady.

Oxidativní poruchy DNA dnes umíme kvantitativně hodnotit, neboť poškození DNA se reparují pomocí enzymů, které jsou pak vylučovány močí (thyminglykol, thymidinglykol, hydroxymetyluracil). Za normálních okolností člověk exkretuje asi 100 nmol těchto látek, což odpovídá asi 10³ oxidovaným thyminovým adduktům pro každou ze 6 x 10¹³ buněk těla (1, 8, 9).

Pokud by jediná osamocená spontánní mutace mohla být základem klinického nádoru, pak by spontánní mutace produkovaly během života miliony rakovinových buněk. Alternativa, že ke vzniku klinického nádoru může dojít až za přítomnosti dvou dominantních mutací na různých genech stejné buňky, vytváří pravděpodobnost vzniku jednoho nádoru mezi 100 jedinci (18). Ve skutečnosti se nádor vyvíjí při současném výskytu kompletní sady kritických mutací, a ještě je významné, zda k nim dochází v onkogenech nebo v supresorových genech (21). K tomu musí ještě přispět řada dalších okolností zasahujících do ostatních stádií karcinogeneze.

Dnes je již také dostatek důkazů o významu genetické výbavy každého jedince ovlivňující enzymatickou katalýzu metabolismu chemických látek s jejich následnou biologickou deaktivací nebo aktivací.

Zdrojem oxidativního stresu organismu je především naše běžná strava, zejména metabolismus přijatých živočišných tuků. Takto vzniklé poruchy DNA z endogenních zdrojů jsou tak četné, že zevní mutageny se mohou jen obtížně uplatnit

významnějším podílem v celkovém objemu mutagenese. Výjimkou je kouření, profesionální expozice a nebo významné chemické havárie (13).

Obranu proti oxidativnímu poškození je možno cíleně podpořit: četní odborníci se vzácně shodují v tom, že potraviny s vysokým obsahem vitaminů A, E a C a některých minerálů (selen, zinek) mají významný ochranný účinek v prevenci nádorů plic, dutiny ústní, hltnu, jícnu, žaludku, střev a konečníku, slinivky břišní, děložního čípku, vaječníků a močového měchýře. Obdobný příznivý účinek má konzumace ovoce a zeleniny v prevenci nemocí srdce a cév a mozkové mrtvice (1, 8).

Výskyt přirozených i syntetických pesticidů v rostlinných potravinách, z nichž by snad některé mohly mít nepříznivé účinky, je bohatě vyvážen obsahem látek s antioxidantním účinkem. Ovoce a zelenina jsou v současnosti pokládány na nenahraditelné přírodní zdroje látek s protinádorovými a protidegenerativními účinky.

Pokud by hysterické kampaně proti používání syntetických prostředků ochrany rostlin vedly k politickým opatřením, jejichž důsledkem by byl plošný zákaz jejich používání, došlo by zákonitě ke snížení produkce těchto rostlinných potravin, zvýšení jejich cenové hladiny a tím ke snížení jejich dostupnosti širokým vrstvám obyvatel. Důsledkem této politiky by mohl být další nárůst zhoubných nádorů i jiných degenerativních onemocnění.

Dosavadní výzkumy ukazují, že zdraví lidí ve vyspělých průmyslových zemích je ohroženo především způsobem jejich života: konzumací energeticky bohaté stravy, omezením rozmanitosti přijímaných potravin daném výživovými zvyklostmi a tradicemi, autoagresivními návyky (kouření, konzumace alkoholu), snížením tělesné aktivity (13).

Syntetické chemické látky kontaminující životním prostředím se podílejí na karcinogenezi asi 5% (13). Stres vyvolaný z přehnané obavy z chemického rizika je v humánní patologii významným etiologickým faktorem u mnoha nemocí, včetně rakoviny (12).

Životní prostředí je moderním člověkem skutečně plánovitě narušováno. Jestliže nás tyto změny dosud prokazatelně přímo neohrožují, neznamená to, že se neuplatňují vůbec. Průmyslově změněná krajina může vyvolávat lhostejnost, necitlivost až i aroganci, kořistnictví a násilí. Tyto poruchy „sociálního zdraví“ nás provázejí na každém kroku a určitě se nemalou měrou podílejí na zdraví fyzickém, jehož zhoršenou kvalitu objektivně pozorujeme v oblastech s výraznějším narušením životního prostředí.

Vědecká bádání odhalují další poznatky a názory na vliv životního prostředí se budou dále vyvíjet. Dnes však bezpečně víme, že hlavní ovlivnitelné rizikové faktory ohrožující délku a kvalitu našeho života jsou ve způsobu, jak jej žijeme. Ochranu a tvorbu životního prostředí považujeme za práci moudrého hospodáře, který zvažuje všechny známé vědecké poznatky a nepodléhá hysterickému strachu z neznámého a možná ani neexistujícího nebezpečí.

Závěr

Podle současných vědeckých poznatků jsou dietetická nerovnováha, představovaná na jedné straně metabolických endogenních mutagenů, na druhé straně nedostatečným přívodem antioxidantů, a kouření jako další významný zdroj oxidačního stresu, hlavními příčinami rakoviny i ostatních degenerativních onemocnění vyššího věku, jako nemoci srdce a cév, katarakta, stárnutí. Ovoce a zelenina jsou nenahraditelným přirozeným zdrojem látek s protektivními protinádorovými účinky (indoly, flavony, aromatické thiocyanáty, vitaminové a minerálové antioxidanty), ale obsahují i látky, které jsou hlodavčími karcinogeny. Rezidua syntetických pesticidů jsou ve srovnání s kvanty přírodních látek zanedbatelná a zákaz jejich používání by mohl omezit dostupnost ovoce a zeleniny s následným zvýšením incidence zhoubných nádorů i jiných degenerativních onemocnění.

Pochopení a vědecké poznání těchto jevů by mělo být hlavní prioritou současného výzkumu.

Literatura:

1. Ames, B. N.: Mutagenesis and carcinogenesis - endogenous and exogenous factors. *Environ Molecular Mutagenesis*, 14, (Suppl. 16), 1989, s.66-77
2. Ames, B. N.: Carcinogenesis debate. *Science*, 250, 1990, s.1498-1499
3. Ames, B. N., Gold, L. S.: Too many rodent carcinogens. *Science*, 249, 1990 a, s. 970 - 971
4. Ames, B. N., Gold, L. S.: Letters. *Science*, 250, 1990 b, s.1645-1646
5. Ames, B. N.: Carcinogenesis and human health - part 2. *Science*, 251, 1991, s. 12-13
6. Ames, B. N., Gold, L. S.: Carcinogenesis and human health - part 3. *Science*, 251, 1991 a, s. 607-608
7. Ames, B. N., Gold, L. S.: Carcinogenesis and human health - part 3. *Science*, 251, 1991 b, s.902
8. Ames, B. N.: Pollution, pesticides and cancer. *J AIAC International* 75, 1992, s. 1-5
9. Ames, B. N., Motchnik, P., Fraga, C. G., Schigenaga, M. K., Hagen, T. M.: Antioxidant prevention of birth defects and cancer. *Int Conference on male-mediated developmental toxicity*, Sep., 1992, Pittsburgh (autorský výtisk referátu)
10. Burke, T. A.: Understanding environmental risk: the role of the laboratory in epidemiology, evaluation and policy setting. *Clin Chem*, 38, 1992, s. 1519-1522
11. Cohen, S. M., Ellwein, L. S.: Cell proliferation in carcinogenesis. *Science*, 249, 1990, s. 997-1011
12. Cohen, S. M.: Prevention versus chemophobia, a defence of rodent carcinogenicity test. *Lancet*, 337, 1991 s. 973 - 975
13. Doll, R., Peto, R.: The causes of cancer: quantitative estimates of a avoidable risk of cancer in the US today. *JNCI*, 66, 1981, s. 1191 - 1308
14. Gold, L. S., Slone, T. M., Stern, B. R., Manley, N. B., Ames, B. N.: Rodent carcinogens: setting priorities. *Science*, 253, 1992, s.261-265
15. Gribble, G. W.: Interpreting cancer tests. *Science*, 251, 1991, s. 258
16. Huff, J., Haseman, J.: Long-term chemical carcinogenesis experiments for identifying potential human cancer hazards: collective database of the NCI and NTP, 1976-1991. *Environ Health Persp*, 96, 1991, s. 23-31
17. Kipen, H. M., Weinstein, I. B.: The role of environmental chemicals in human cancer causation: In: *Principles and practices of environmental medicine*. Ed. A.B.Tarcher, N.Y. 1992, s. 459-492
18. Loeb, L. A.: Endogenous carcinogenesis: molecular oncology into the twenty-first century. *Cancer Res*, 49, 1989, s. 5489-5496
19. Marx, J.: Animal carcinogen testing challenged. *Science*, 250, 1990, s. 743-745
20. Perera, F. P., Rall, D. P., Weinstein, I. B.: Carcinogenesis mechanism. *Science*, 252, 1991, s. 903-904
21. Ponder, B. A. J.: Molecular genetics of cancer. *BMJ*, 304, 1992, s. 1234 - 1236
22. Rall, D. P.: Carcinogenesis and human health - part 2. *Science*, 251, 1991, s. 10-11
23. Tanabe, S.: Dioxin problems in the aquatic environment. *Marine Pollution Bull*, 19, 1988, s. 347-348
24. Trosko, J. E.: Towards understanding carcinogenic hazards: a crisis of paradigms. *J Am College Toxicol*, 8, 1989, s. 1121-1132
25. Weinstein, I. B.: Mitogenesis is only one factor in carcinogenesis. *Science*, 251, 1991, s. 387-388
26. Wilson, J. D.: Interpreting cancer tests. *Science*, 251, 1991, s. 257