

PRINCIP KARCINOGENEZE A PŘÍRODNÍ KARCINOGENNÍ SLOUČENINY V POTRAVINÁCH

PAVEL STRATIL A VLASTIMIL KUBÁŇ

*Ústav chemie a biochemie, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně, Zemědělská 1, 613 00 Brno
stratil@mendelu.cz*

Došlo 5.6.02, přepracováno 29.2.04, přijato 3.3.04.

Klíčová slova: karcinogeneze, přírodní karcinogeny, potraviny

Obsah

1. Úvod
2. Význam kvality potravin a složení stravy pro prevenci nádorových onemocnění
3. Stručný princip karcinogeneze a vliv výživových a jiných faktorů
4. Vliv potravy na vznik nádorově specifických genetických poruch
5. Metabolismus karcinogenních sloučenin
6. Karcinogenní látky a jejich původ v potravě
7. Významné organické karcinogenní sloučeniny v potravinách
 - 7.1. Přírodní složky potravin s mutagenním a karcinogenním potenciálem
 - 7.2. Karcinogenní kontaminanty metabolicky a mikrobiálně vznikající v potravinách
8. Karcinogenní mykotoxiny
9. Závěr

1. Úvod

Nádorová onemocnění jsou v ekonomicky vyspělých státech druhou nejčastější příčinou úmrtí. V roce 1990 vzniklo na světě přes osm milionů nových případů těchto onemocnění¹ (v témž roce zemřelo přes 5 milionů) a odhaduje se, že v roce 2000 to bylo o dva miliony více. Podle Národního onkologického registru² bylo v České republice v roce 2000 nově hlášeno přes 56 tisíc (28 tisíc u mužů a 28 tisíc u žen) nádorových onemocnění (dlouhodobější trend). Průměrně u nás tedy každý den na následky této diagnózy zemře okolo 76 pacientů, tj. ročně přes 27 tisíc

osob. Ze všech příčin úmrtí u nás zemřelo v roce 1997 na zhoubné nádory 24 % mužů a 20 % žen, tj. více než každý pátý občan. Vedle lidského utrpení to přináší obvykle i velkou ekonomickou ztrátu pro rodinu a v mnoha případech i pro stát.

V samotných Spojených státech, které mají nejvyšší incidenci nádorů, byly odhadnuty celkové náklady vynaložené v roce 1990 v souvislosti s nádorovými onemocněními na více než 100 mld dolarů a každoročně se zvyšují³. Na základě současných vědeckých poznatků by bylo možné významně počet těchto onemocnění snížit dobrou životosprávou.

Při vzniku zhoubných nádorů se uplatňují různé vnitřní a vnější faktory, z nichž vnější značně převažují. Vnější faktory se mohou u lidí spolupodílet na vzniku až 90 % nádorů⁴. Zatímco při experimentální karcinogenezi u zvířat se používají vysoké dávky karcinogenních sloučenin⁵, u lidí obvykle spolupůsobí více karcinogenních (i antikarcinogenních) faktorů v malých množstvích po dlouhou dobu (desítky let) a jejich účinek se vzájemně sčítá nebo násobí, jako např. při vlivu kouření a alkoholu.

Možnost maligní přeměny je u každé tkáně, avšak frekvence této přeměny je u jednotlivých tkání velmi rozdílná. Každá tkáň má jiné histologické složení, různou intenzitu dělení buněk a metabolismu, odlišné regulační mechanismy, některé odlišné enzymové systémy nebo isoenzymy (např. u detoxikačních enzymů), a tím i různou schopnost aktivovat nebo vylučovat karcinogenní látky. Proto některé karcinogenní sloučeniny působí jen na určité tkáni nebo orgán. Každá tkáň je také jinak poškozována nepříznivými vnějšími faktory jako jsou infekce, chronické záněty, patologické změny, špatná výživa apod. Nejvíce jsou vystaveny nepříznivým faktorům právě tkáně kryjící vnitřní povrchy orgánů a kůže, tj. epitelu, jejichž malignizací vznikají karcinomy (tvoří více než 80 % ze všech nádorů).

2. Význam kvality potravin a složení stravy pro prevenci nádorových onemocnění

Z příčin vzniku nádorových onemocnění u lidí v hospodářsky vyspělých státech bylo rozlišeno dvanáct nejvýznamnějších faktorů podílejících se na incidenci nádorových onemocnění. Jsou to (podíl na incidenci v %): strava (40–60), kouření (25–35), hormonální status (~6), infekce (1–10), pracovní prostředí (2–8), sexuální chování

Poznámka k terminologii: ve vědeckých publikacích se obecně používá termín karcinogen pro faktor vyvolávající zhoubné nádorové (onkologické, maligní) onemocnění a termín karcinogeneze pro proces vedoucí ke vzniku nádoru. V české odborné literatuře jsou termíny karcinogen a karcinogeneze vymezeny pro nádory epitelálního původu (karcinomy). Pro nádory i z jiných tkání, např. pojivových, byl zaveden širší termín kancerogen a kancerogeneze. Avšak oba typy termínů se jak ve vědeckých publikacích, tak i v učebnicích onkologie používají často jako synonyma. Proto budou v této publikaci užívány běžnější termíny karcinogen a karcinogeneze.

(1–5), alkohol (2–4), životní prostředí (1–5), ionizační záření (2–4), geografické faktory (2–4), genetické faktory (1–3), léky (<1) a jiné málo známé nebo neznámé příčiny^{4,6,7}.

Incidence nádorů většiny lokalit narůstá s věkem^{8,9}, tj. s kumulací genových poruch v průběhu života. Incidence nádorů se také mezi některými státy světa mnohonásobně liší (až 300×) v důsledku působení různých rizikových faktorů a jejich rozdílné intenzitě. Zatímco v rozvojových zemích se na vzniku nádorů nejvíce podílejí chronické infekce virové, mikrobiální a parazitární (celosvětově vyvolávají 20–25 % všech nádorů)¹⁰, v hospodářsky vyspělých státech je to hlavně strava, složená převážně z rafinovaných potravin s převahou tuku, cukru, výrobků z bílé mouky, velkého podílu živočišných potravin a malého podílu přirozených rostlinných potravin (zejména celozrnných produktů, luštěnin, zeleniny a ovoce). Navíc některé výrobní postupy a způsoby přípravy potravin vedou ke ztrátě ochranných látek nebo vzniku karcinogenních látek. Mnohé složky rostlinných potravin mohou významně snižovat karcinogenní působení rizikových faktorů, zejména zánětlivých procesů, volných kyslíkových radikálů a chemických mutagenních a karcinogenních sloučenin. Už samotné omezení energetického příjmu nebo bílkovin, nebo celkového množství stravy (o 20–40 % proti množství dle chuti) u zvířat významně snižuje incidenci nádorů indukovaných karcinogeny¹¹. I obezita u lidí, která obvykle vzniká v důsledku nadměrného příjmu energie potravou, nevhodné skladby stravy a nedostatku fyzické aktivity, zvyšuje celkově incidenci nádorů, a to u některých orgánů několikanásobně, např. u nádorů endometria, čípku děložního, žlučníku (u žen) a prostaty¹². Potrava má tedy svou skladbou, obsahovými látkami i celkovým množstvím rozhodující vliv na vznik nádorů u zvířat i u lidí.

3. Stručný princip karcinogeneze a vliv výživových a jiných faktorů

Podle současných poznatků je karcinogeneze postupný mnohastupňový proces, při němž dochází ke kumulaci poruch (mutací aj.) určitých genů, vedoucích k porušení normální funkce jimi kódovaných proteinů podílejících se zejména na regulaci dělení a diferenciace buňky a stabilitě genomu¹³. Pro karcinogenezi jsou významné poruchy jen poměrně malého počtu genů. Jejich počet se odhaduje na několik set, což je méně než 0,1 % z celého genomu. Nejzávažnější jsou poruchy genů pro proteiny, které se podílejí na přenosu signálů, kontrole exprese genů, kontrole správnosti replikace DNA a chromosomů, regulaci buněčného cyklu, dělení a diferenciace buněk, mezibuněčné komunikace a přirozeného zániku (apoptózy) poškozených nebo nesprávně diferencovaných buněk. Vznik určitých poruch v několika kritických genech může vést k maligní transformaci buňky. Čím více je člověk exponován karci-

nogenním činitelům (co do počtu a množství), tím dříve a více poruch DNA vzniká a tím je i větší riziko onkologického onemocnění. Je-li již porucha některého z těchto genů vrozená, může být karcinogeneze značně urychlena. Lokalizace vznikajících poruch DNA je náhodná a musí vzniknout poruchy dvou a více kritických genů v určité kombinaci. Vznik genových poruch však může být významně snižován ochrannými látkami v rostlinných potravinách.

4. Vliv potravy na vznik nádorově specifických genetických poruch

Poruchy určitých genů, jejichž produkty mají obecnější vliv na regulaci buněčného cyklu, mohou zvyšovat incidenci nádorů různých orgánů, např. porucha Rb genu (RB protein je klíčový v regulaci buněčného cyklu), p53 genu (protein P53 kontroluje správnost replikace DNA) apod. Vrozené genetické poruchy byly např. prokázány u více než 15 tumor-supresorových genů. Výskyt vrozených nádorově specifických genetických poruch byl dosud prokázán jen u nádorů malého počtu orgánů, a to zejména u některých nádorů kůže, slinivky břišní, tlustého střeva, prsu a prostaty (tab. I). Jejich podíl na incidenci nádorů uvedených orgánů nepřesahuje obvykle 10 %. Samotná vrozená porucha genu se vztahem k malignizaci buněk určité tkáně není obvykle dostatečným předpokladem pro vznik nádoru. Teprve vznik poruch dalších genů vede k malignizaci buňky. V mnoha případech je proto možné omezením kumulace dalších genových poruch (nízkým příjmem karcinogenních látek a dostatečným příjmem ochranných látek) vývoj nádoru zpomalit a oddálit do pozdějšího věku, případně i zcela zamezit. Např. u vrozených poruch genu FAP (familiární adenomatózní polypózy tlustého střeva) vznikají ve státech s vysokým podílem tuku ve stravě nádory u téměř sto procent postižených, zatímco ve státech s nízkou konzumací tuků vznikají vzácně¹⁷.

5. Metabolismus karcinogenních sloučenin

Většina exogenních chemických karcinogenních sloučenin není aktivní ve své nativní formě. Ve tkáních jsou přeměňovány oxidačními enzymy, zejména mikrosomálními cytochromy P-450, na reaktivní elektrofilní formy schopné reakce s nukleofilními skupinami nukleových kyselin (zejména genomovou DNA) a vytvářet kovalentní adukty. Jiné enzymové systémy, jako mnohé transferasy, např. glutathion-*S*-transferasy, UDP-glukuronyltransferasy a sulfotransferasy, se podílejí na odstraňování oxidovaných forem karcinogenů. Tyto enzymové systémy mohou být potencovány různými přírodními látkami. Např. β-nafthoflavon výrazně zvyšuje aktivitu enzymu monoxygenasy. Druhové, rasové, etnické a individuální rozdíly v enzymovém a isoenzymovém metabolismu jednotlivých sloučenin rozhodují o tom, zda určitá sloučenina bude pro

Tabulka I
Odhadnutý podíl vrozených genetických poruch na celkové incidenci nádorů

Lokalizace nádoru	Asociovaný genetický faktor	% Případů
Kůže	rodinná historie melanomu ¹⁴	10
	rodinná historie nemelanomového nádoru kůže (velmi malý vliv),	?
Jícen	Tylosis ¹⁵ (velmi malý vliv)	?
Slinivka břišní ¹⁶		5
Tlusté střevo, konečník	FAP ^a , porucha u 1/10 000 obyvatel ¹⁷	0–50
	HNPCC ^b , cit. ¹⁸	<5 ^c
Ledviny	rodinná historie nádorů ledvin ¹⁹ (velmi malý vliv)	?
	Wilsonův nádor u dětí 10/100 000 dětí ²⁰	<5
Prs	rodinný výskyt BRCA ^d 1 a/ nebo BRCA 2, ATM ^e , cit. ²¹	<5 ^c
Prostata ²²		9

^aFAP – familiární adenomatózní polypóza; ^bHNPCC – hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva; ^cu pravověrných židů (Aškenázy) častější, HNPCC u pravověrných židů až do 20 %; ^dBRCA – breast cancer antigen – nádorově specifický antigen u nádorů prsu, ale i vaječníků; ^eATM – ataxia telangiectasia mutace

Tabulka II
Významné isoformy cytochromu P-450 v lidských játrech, jejich variabilita, polymorfismus a funkce²³⁻²⁸

Označení	Relativní obsah [%]	Variabilita v množství	Genetický polymorfismus	Etnická variabilita	Metabolizuje sloučeniny
CYP 1A1	1	100 ×	+	+	polycyklické aromatické uhlovodíky, dioxiny, steroidy
CYP 1A2	12	40 ×	+		heterocyklické aminy, arylaminy, steroidy
CYP 2A6	4	30 ×	+	+	nitrosaminy, kumarin, steroidy
CYP 1B1					steroidy
CYP 2B2					steroidy
CYP 2B6	1	50 ×	?		nikotin
CYP 2C9/19	20	20 ×	+	+	
CYP 2D6	4	1000 ×	+	+	aminy
CYP 2E1	6	20 ×	+	+	nitrosaminy, benzen, halogenuhlovodíky, ethanol
CYP 3A4	30	60 ×	–		aflatoxin, dihydrodioly, pyrrolizidinové alkaloidy, některé arylaminy, polycyklické uhlovodíky
CYP 3A7	1	?			steroidy

určitý druh, skupinu či jednotlivce karcinogenní a jak silný bude karcinogen. U některých enzymů existuje genetická variabilita, meziorganová variabilita, polymorfismus a etnická specifita (tab. II). To má za následek např. specifické působení některých karcinogenních látek jen na určitý orgán nebo tkáň, různou odolnost jedinců nebo určitých etnických skupin ke karcinogennímu působení určitých karcinogenních sloučenin. Např. osoby s pomalou *N*-acetylací (s isoenzymem NAT 1) měly v močovém měchýři i v urotheliálních buňkách více aduktů DNA s karcinogeny než osoby rychle acetylující (s isoenzymem NAT 2). Naopak u rychle *N*-acetylujících osob bylo prokázáno zvýšené riziko rakoviny tlustého střeva²⁶. U detoxikačních enzymů byly prokázány také některé vrozené poruchy zvyšující vnímavost jedince k určitým karcinogenům²⁹⁻³².

V rostlinách jsou obsaženy desítky sloučenin (zejména fytoalexinů), které při podávání experimentálním zvířatům ve větších dávkách mohou být karcinogenní, avšak v nízkých dávkách často naopak snižují incidenci nádorů. V pokusech na zvířatech celkově převládá u rostlinných potravin běžně používaných ve vyspělých státech inhibice karcinogeneze³³.

6. Karcinogenní látky a jejich původ v potravě

Karcinogenní látky jsou obvykle anorganické nebo organické sloučeniny, které jsou zpravidla schopny přímo nebo po metabolické přeměně vytvářet adukty s DNA, případně jejich metabolismem vznikají volné kyslíkové radikály reagující s DNA. Vznik DNA aduktů v množství $\sim 1/10^5$ až $1/10^6$ nukleotidů účinkem určitých sloučenin (benzo[*a*]pyren, aromatické aminy) je silně mutagení a karcinogenní. Dosud bylo identifikováno přes 3000 karcinogenních sloučenin, z nichž se většina užívá v průmyslu a dostává se tak do životního prostředí. Do lidského těla se mohou dostat potravou, pitnou vodou, dýcháním i přes kůži.

V potravinách se může objevit většinou jen malý počet karcinogenních látek, a to obvykle jako přirozené složky, kontaminanty různého původu nebo vzniknou při tepelné úpravě potravin. Karcinogenní látky přijímané potravou ve významnějším množství jsou uvedeny v tabulce III. Další kontaminanty a rezidua ze zemědělské výroby obvykle přispívají ke vzniku nádorů málo. Karcinogenní potenciál látek u zvířat se vyjadřuje hodnotou TD_{50} (množství látky přijaté zvířetem na kg tělesné hmotnosti a den indukující nádor u poloviny zvířat).

7. Významné organické karcinogenní sloučeniny v potravinách

U organických sloučenin je karcinogenní schopnost často spojena s určitou strukturou sloučeniny nebo s určitými charakteristickými skupinami. Významné organické karcinogeny převážně přísluší k následujícím skupi-

Tabulka III
Nejzávažnější skupiny karcinogenních látek u lidí a odhadnutý počet jimi indukovaných nádorů (v závorce) na milion obyvatel³⁴

Ethanol (< 4 000)	Alkylační činidla
<i>N</i> -Nitrososloučeniny (135)	Mykotoxiny (zejména aflatoxin B ₁) (5–20)
Ethyl-karbamát (100)	Steroidní hormony
Aromatické aminy (15–150)	Kovy (As, Cd, Hg, Pb, Ni, Cr, Be)
Polycyklické aromatické uhlovodíky (6–14)	Azbestová vlákna, minerální prach
Monocyklické aromatické uhlovodíky	Jiné sloučeniny (nejméně 50 dalších)
Alkyl- a arylhalogenidy	

nám sloučenin³⁵: 1) kondenzované aromatické uhlovodíky (4–6 cyklů) a jejich heterocyklické *N*-, *O*-, a *S*- analogy, 2) *N*-nitrososloučeniny (R^1R^2N-NO), 3) aromatické aminy ($-NH_2$), nitrososloučeniny ($-NO_2$) a azosloučeniny ($-N=N-$), 4) alifatické hydraziny $R^1R^2N-NH_2$, $R^1HN-NHR^2$, azosloučeniny ($R^1N=NR^2$) a azoxysloučeniny ($RN(O)=NR$), 5) některé alkylující a další sloučeniny, jako CCl_4 , $CHCl_3$, $CH_2=CHCl$, $CH_2=CCl_2$, $CH_2=CH-CHO$, $CH_3-CH=CH-CHO$, CH_3CONH_2 , CH_3CSNH_2 , $CS(NH_2)_2$.

Z nich se mohou v potravinách vyskytovat zejména kondenzované aromatické uhlovodíky, kondenzované dusíkaté heterocyklické sloučeniny a *N*-nitrososloučeniny.

7.1. Přírodní složky potravin s mutagením a karcinogenním potenciálem

Mutagení schopnost látek je většinou provázána i karcinogenní schopností. Mutagení látky, které současně nepůsobí proliferaci buněk (na základě toxického nebo jiného účinku), mohou mít karcinogenní schopnost, avšak obvykle až při poměrně vysokém příjmu (při němž se již uplatňuje i cytotoxický efekt), který je z přirozených potravin u nás nepravděpodobný. Při vyšším příjmu mohou být pro karcinogenezi u lidí závažně následující sloučeniny:

- Rostlinné fenoly jako flavonoidy, třísloviny a hydroxy-9,10-antrachinony a jejich glykosidy, jsou poměrně rozšířené v mnoha rostlinách. Mnohé mají příznivý účinek (spasmolytický, protizánětlivý, antikarcinogenní, estrogení). Obvykle jen některé jsou ve vysokých dávkách karcinogenní. Flavonoidy a třísloviny jsou běžně obsaženy v ovoci, zelenině, luštěninách, léčivých rostlinách, čaji a kávě a jsou běžně přijímány potravou. Denní příjem flavonoidů ve vyspělých státech se odhaduje na 1g/osobu. V obvykle přijímaném množství působí spíše pozitivně jako antioxidanty a antikarcinogeny. Deriváty anthrachinonů obsahuje

- řada rostlin užívaných jako léčivé byliny nebo potraviny (mořena barvířská, reveň, aloe, třezalka a pohanka). Různá antrachinonová barviva jsou užívaná v potravinářství³⁶.
- Hydraziny se vyskytují v některých jedlých houbách. Většina testovaných hydrazinů je mutagenní a karcinogenní. V plodnicích ucháče obecného (*Gyromitra esculenta*), jehož konzumace je v Evropě značně rozšířená, je obsaženo 11 hydrazinů, z nichž tři jsou známé karcinogeny. Nejvíce je obsažen *N*-formyl-*N*-methylhydrazon acetaldehydu nazývaný gyromitrin, který je obsažen i v některých dalších druzích ucháčů. Gyromitrin je poměrně nestálý a je provázen dalšími *N*-formyl-*N*-methylhydrazony odvozenými od butanalu, methylbutanalu, pentanalu, hexanalu, oktanalu a oktenalu. Obsah gyromitrinu v ucháči obecném činí 1,6–3 g.kg⁻¹ čerstvě zakonzervovaných hub³⁷. Gyromitrin je provázen *N*-formyl-*N*-methylhydrazinem (až 0,5 g.kg⁻¹) a *N*-methylhydrazinem (do 0,35 g.kg⁻¹), které vznikají jeho rozkladem³⁸. Působí hepatotoxicky a jsou karcinogenní. *N*-Formyl-*N*-methylhydrazin vyvolává v extrémně nízkém množství (20 µg/myš/den) nádory plic³⁹. TD₅₀ *N*-formyl-*N*-methylhydrazinu pro myš je 0,745 mg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁴⁰). Houba po uvaření nebo usušení je jedlá. Její častá konzumace však působí neurotoxicky a hepatotoxicky.
 - Agaritin, 1-(γ-L-glutamyl)-2-[(4-(hydroxymethyl)fenyl)hydrazin se vyskytuje jen v žampionech (*Agaricus sp.*). V komerčně nejvíce využívané houbě *Agaricus bisporus* je obsaženo 330–1730 mg.kg⁻¹ (cit.⁴¹). Má potenciálně karcinogenní účinek⁴². V žampionech byl také prokázán (4-karboxyfenyl)hydrazin (10 mg.kg⁻¹) a 1-(γ-L-glutamyl)-2-(4-karboxyfenyl)hydrazin (40 mg.kg⁻¹). Část agaritinu je v houbě metabolicky přeměněna na vysoce karcinogenní diazoniový derivát (už jedna dávka 400 ng.g⁻¹ hmotnosti indukuje nádory žaludku u 30 % myši)³⁹. Vyšší množství agaritinu je obsaženo v mladých plodnicích a v kloboucích. Potenciálně škodlivé je však jen požívání houby v syrovém stavu, protože agaritin je velmi nestálý. Skladováním při 2–12 °C po dobu 5 dnů nebo zmrazením a rozmrazením se odbourá okolo 70 % agaritinu, konzervováním se degraduje 90 % a vařením se rozkládá zcela³⁷.
 - Safrol a isosafrol mají hepatokarcinogenní účinek. Safrol (1-allyl-3,4-(methylendioxy)benzen) je obsažen v silici ze stromu *Sassafras albidum*. Sassafrasový olej obsahuje 80 % safrolu. Safrol se používal ve Sponěných státech k aromatizaci piva a alkoholických nápojů. Safrol je také složkou silice muškátového květu a ořechu (asi 1 g.kg⁻¹), černého pepře (0,1 g.kg⁻¹), anýzu, skořice a některých dalších koření. Příjem safrolu u nás je malý. Karcinogenní jsou až poměrně velké dávky. TD₅₀ pro potkana je 340 mg.kg⁻¹, pro myš 27 mg.kg⁻¹ (cit.⁴⁰). Safrol se metabolizuje na 1-hydroxyderivát, který je ještě silnější hepatokarcinogen. Také isosafrol je složkou mnoha silic, např. hřebíčkové a vavřínové³⁶. Extrakt z černého pepře v ekvivalentu 160 mg suchého pepře na kg hmotnosti a den vyvolává u myši nádory různých míst za 3 měsíce. Odhadnutý průměrný příjem u lidí po celou dobu života činí okolo 2 mg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.³⁹).
 - Estragol (4-allylanisol), methyleugenol a asaron (4-allyl-3-methyl-anisol) se vyskytují v některých kořenech a léčivých rostlinách. Estragol je obsažen v estragonové silici, methyleugenol je v silici hřebíčkové a banánové, asaron je v puškvorcovém kořeni (*Acorus calamus*, používaném jako léčivá bylina) a některých dalších (kopytníku evropském, *Asarum europeum* aj.)³⁶. TD₅₀ estragolu pro myš je 51,8 mg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁴⁰).
 - Pyrrolizidinové alkaloidy jsou rozsáhlou skupinou zhruba 250 alkaloidů produkovaných asi 6000 rostlinnými druhy. Vyskytují se v množství do 10 g.kg⁻¹ sušiny jako komplexní směs více než 10 různých sloučenin. Nejdůležitější rostliny patří do čeledi brtnákovitých, bobovitých, hvězdnicovitých, otočnickovitých a řešetlákovitých. Patří k nim některé evropské léčivé byliny jako kostival lékařský, brtnák lékařský, pilát lékařský, hadinec obecný, užanka lékařská, podběl obecný, devětsil lékařský a řešetlák počistivý. Mohou se také dostávat do medu, např. z hadince. Většina rostlin obsahujících pyrrolizidinové alkaloidy je toxická pro člověka i domácí zvířata. Pyrrolizidinové alkaloidy jsou hepatotoxické a hepatokarcinogenní. Za toxický účinek jsou zodpovědné v játrech z nich metabolicky vznikající pyrrolové struktury, uplatňující se jako alkylační činidla DNA (cit.^{36,43,44}).
 - Parasorbóvá kyselina, (*S*)-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on, je ve formě glykosidu obsažena v plodech jeřabiny ptačí. Používá se na výrobu kompotů, šťáv, marmelád, likérů apod. Má karcinogenní a mutagenní účinek⁴⁵. Ohřevem z ní vzniká kyselina sorbová, která již nemá mutagenní a karcinogenní působení.
 - Cyklopropenové mastné kyseliny (malvalová, sterkulová a α-hydroxysterkulová) jsou hepatokarcinogenní⁴⁶. Jsou však termolabilní. Vyskytují se např. v bavlníkovém oleji (0,5–2,1 % malvalové a sterkulové kyseliny), v oleji z indického tragantu (*Sterculia foetida*) (11,3–30,2 % sterkulové, 5,1–5,8 % malvalové a 0,5–0,9 % dihydrosterkulové kyseliny). V oleji slezovitých rostlin *Pavonie sepium* je obsaženo 3,6 % malvalové a sterkulové kyseliny, *Pavonie aquitica* obsahuje 12,8 % α-hydroxysterkulové kyseliny. Při zkrmování semen se mohou dostávat do ryb, drůbeže, vajec a mléka.
- ### 7.2. Karcinogenní kontaminanty metabolicky a mikrobiálně vznikající v potravinách
- Hydroperoxydy, epoxidy a nenasycené aldehydy jsou mutagenní a mohou vznikat z nenasycených tuků při

- zahřívání na vyšší teplotu (nad 200 °C) nebo působením světla⁴⁷.
- Malonaldehyd (HOOC-CH₂-CHO) je jeden z produktů autoxidace mastných kyselin. Má karcinogenní účinek. Vyskytuje se v tucích i v jiných potravinách, např. zelenině, oříškách i pomerančové esenci. V syrovém mase byl zjištěn obsah 1–14 mg.kg⁻¹, v tepelně upraveném mase 0,3–40 mg.kg⁻¹ (cit.⁴⁸). TD₅₀ pro potkana je 67,7 mg.kg⁻¹.den⁻¹ a pro myš 14,1 mg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁴⁰).
 - Akrolein (akrylaldehyd) a jiné nízkomolekulární aldehydy vznikají degradací tuků při smažení potravin již při teplotách kolem 180 °C. Jsou poměrně těkavé a částečně těkají do ovzduší. Vzniká také endogenně. Je to vysoce toxická látka (LD₅₀ pro králíka 7,1 mg.kg⁻¹). Je mutagenní v testech s *S. typhimurium* a *E. coli*⁴⁹. Vytváří adukty s deoxyguanosinem v DNA a indukuje substituci bází G→T a G→A v HeLa buňkách a buňkách xeroderma pigmentosum⁵⁰.
 - Ethyl-karbamát (urethan) (H₂NCOOCH₂CH₃). Odhadnutý podíl na incidenci nádorů je 100 případů na milion obyvatel. Ethyl-karbamát je hepatotoxický a má karcinogenní, mutagenní a teratogenní účinky. TD₅₀ pro potkana je 41,3, pro myš 5,91 mg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁴⁰). Vzniká zejména v produktech, při jejichž výrobě se uplatňují fermentační procesy, a to při metabolismu pyrimidinových nukleotidů a purinových bází nebo z močoviny v ornithinovém cyklu. Nejvyšší koncentrace karbamátu se nacházejí v některých ovocných destilátech, v nichž vzniká navíc z kyanogenních glykosidů, zejména amygdalinu a prunasinu v peckách. Odhadnutý průměrný příjem ethyl-karbamátu u lidí je 1,1 μg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁵¹). Tolerovatelná dávka (TDI) je 20 ng.kg⁻¹ hmotnosti a den, což pro osobu s hmotností 70 kg činí 1,4 μg na den, tj. roční příjem do 520 μg (cit.⁵²). Tato dávka může být snadno překročena, zejména u konzumentů vyššího množství alkoholu. Za jeho genotoxické, mutagenní a karcinogenní účinky jsou zodpovědné jeho metabolické intermediáty ethyl-N-hydroxykarbamát, vinylkarbamát a epoxid vinylkarbamátu vznikající oxidací cytochromem P-450 (CYP2E1). Epoxid vinylkarbamátu reaguje s DNA za vzniku etheno-DNA aduktů^{53,54}. Při fermentační výrobě sojové omáčky a chleba vzniká ethyl-karbamát v malém množství. Výskyt v potravinách (průměrný obsah v μg.kg⁻¹, cit.^{52,55}): chléb (1–12), jogurt, sýry (0–3), čaj, citrusové džusy (0,1–2), sójová omáčka (7–18), pivo (1,0), víno (10–12), destiláty – rum (13–27), whisky (32–51), ovocné brandy (21–1116). V destilátech z peckového ovoce jeho obsah vlivem světla významně roste, např. v destilátu slivovice vzrostl obsah z 1 na 7 mg.l⁻¹ a meruňkovice z 1 na 3 mg.l⁻¹ za 110 dnů.
 - Isothiokyanáty. Vznikají hydrolýzou glukosinolátů, které se nacházejí v křížokvětých rostlinách a jsou biologicky indiferentní. Alyllisothiokyanáty vznikají enzymatickou hydrolýzou sinigrinu (je obsažen ve

většině běžně konzumovaných křížokvětých zeleninách s výjimkou brokolice, čínské zelí a ředkvičky) mají mutagenní a karcinogenní účinek⁵⁶. Množství vznikajícího alyllisothiokyanátu při konzumaci křížokvěté zeleniny je malé a naopak křížokvěté zeleniny mají svým celkovým působením protinádorový účinek.

8. Karcinogenní mykotoxiny

Mykotoxiny jsou sekundární metabolity mnoha obecně se vyskytujících plísní, mající nepříznivý vliv na lidské zdraví (alergie, imunosuprese, karcinogeneze aj.). Nejvýznamnější jsou mykotoxiny plísní rodu *Aspergillus*, *Penicillium* a *Fusarium*. V rozvojových zemích v tropických oblastech jsou mykotoxiny nejzávažnější potravinové karcinogeny. Nejvíce mykotoxinů bývá obsaženo v kukuřici, která se hojně využívá jako potravina i krmivo. Ke karcinogenním nebo potenciálně karcinogenním mykotoxinům je možné řadit aflatoxiny, sterigmatocystin, ochratoxin A, cyklopiazonovou kyselinu, citrinin, penicillovou kyselinu, trichotheceny, fumonisiny, altertoxiny, fusarium C a patulin. Vyskytují se převážně v plísněmi napadených zrninách a patulin v plísní napadeném ovoci a zelenině. Zejména mykotoxiny aflatoxin, ochratoxin A, zearalenon a citrinin vytvářejí adukty s DNA. U patulinu, trichothecenů, fumonisinů a fusaria C není tvorba aduktů DNA jednoznačně prokázána⁵⁷.

Z celosvětového hlediska je nejzávažnějších pět mykotoxinů, a to aflatoxiny, ochratoxin A, některé trichotheceny, zearalenon a fumonisiny. Tyto mykotoxiny jsou produkovány pouze několika druhy plísní (*Aspergillus*, *Penicillium* a *Fusarium*) v omezeném počtu potravinových komodit. Kontaminace potravin patulinem a penicillovou kyselinou je většinou zanedbatelná.

Aflatoxiny jsou silné karcinogeny, produkované zejména plísní *Aspergillus flavus* a *A. parasiticus* na kukuřici, obilovinách, ořechách a různých olejnatých semenech. Z hlediska celosvětového je nejzávažnější kontaminace aflatoxiny (B₁, B₂, M₁, G₁), zejména aflatoxinem B₁, který je silný hepatokarcinogen. Je to produkt plísně *A. flavus*, *A. parasiticus* aj., které jsou primárně půdními mikroorganismy. Plísně produkující aflatoxin rostou na všech potravinách při zvýšené teplotě a vlhkosti. Vyvolávají u lidí nádory jater a u potkanů i nádory tlustého střeva a ledvin. U potkanů je TD₅₀ 0,932 μg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁴⁰). V testech je aflatoxin silně mutagenní a indukuje chromosomové abnormality u savců. Je genotoxický a po metabolické aktivaci vytváří adukty s DNA. Největší jeho příjem je v některých státech v tropických oblastech. Odhadnutý průměrný příjem např. v Keni, Thajsku a Svazijsku je většinou do 10 ng.kg⁻¹ tělesné hmotnosti za den (tj. přibližně 0,6 μg na osobu), v některých oblastech až do 45 ng.kg⁻¹, v Mozambiku až 220 ng.kg⁻¹. Podíl na indukcii nádorů je úměrný jeho příjmu. Příjem okolo 3 ng.kg⁻¹ v těchto státech zvyšuje incidenci hepatomů přibližně o 1 případ na 100 000 obyvatel, 5 ng.kg⁻¹ o 2 případy, 10 ng.kg⁻¹

o 4 případy, 40–45 ng.kg⁻¹ o 6–9 případů a 220 ng.kg⁻¹ o 13 případů⁵⁸. Ve vyspělých státech je příjem aflatoxinu nízký a sporadický, a to především z kontaminovaných ořechů a zrnin (většinou do 1 µg.kg⁻¹, ojediněle do 4 µg.kg⁻¹, výjimečně až několik set µg.kg⁻¹). V některých vzorcích v méně vyspělých státech byla zjištěna množství aflatoxinu až 1–2 mg.kg⁻¹ (cit.⁵⁹). V tropických oblastech Afriky, Číny a v určitých oblastech Asie byl zjištěn příjem aflatoxinu přibližně 5–10 µg.kg⁻¹ potravy. Hepatocelulární karcinomy jsou zde také jedny z nejčastějších nádorových onemocnění, vznikajících zejména za současného působení zde časté hepatitidy typu B, která indukuje zvýšenou proliferaci hepatocytů⁶⁰. Obchodem s potravinami a krmivy se mohou dostat aflatoxinem kontaminované produkty i do hospodářsky vyspělých států. V živočišných produktech (maso, mléko) může být obsažen aflatoxin M₁, metabolit aflatoxinu B₁ přijatého v kontaminovaném krmivu. Přechodový faktor do masa a mléka je však velmi nízký (1000–14 000).

Přímý karcinogenní účinek aflatoxinu potvrzuje skutečnost, že aflatoxin B₁ působí v genu p53 mutace typu G:C→T:A transverze a G:C→A:T transice (záměna purinových a pyrimidinových bází). Nejčastěji působí mutace v kodonu 249, která je i nejčastější mutací v lidských hepatomech. Ve vyspělých státech se hepatomy tvoří převážně v ostrůvkách při cirhotické přestavbě (při alkoholismu, hepatitidě apod.) působením chronického zánětu⁶¹.

Sterigmatocystin je příbuzný aflatoxinům a bývá považován za jejich prekurzor při biosyntéze. Je obdobně hepatokarcinogenní a má i obdobný výskyt. TD₅₀ pro potkana je 0,0825 a pro myš 0,689 mg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁴⁰). Je produkován hlavně plísněmi *Aspergillus versicolor*, *A. flavus* a *A. parasiticus*. Karcinogenní účinek asi spočívá v porušení kontrolního bodu v G 1 fázi buněčného cyklu zprostředkovaného regulačním proteinem P-53 (tj. poškozením genu p-53)⁶².

Cyklopiazonová kyselina může provázet aflatoxiny. Jejimi významnými producenty jsou plísně *Aspergillus flavus*, *Penicillium commune* a *P. griseofulvum*. Byla prokázána v kukuřici, slunečnicových semenech, arašidech, v sýrech zrajících s bílou plísní na povrchu a v různých krmivech. Je potenciálně karcinogenní a působí nekrozu jater, gastrointestinálního traktu i nekrotické změny koster-ní svaloviny⁵².

Ochratoxin A je nejtoxičtější mykotoxin ze skupiny ochratoxinů. V teplých oblastech je produkován plísní *Penicillium verrucosum*, *Aspergillus carbonarius*, *A. ochraceus* v obilovinách, v hroznech, vínech a kávových bobech. Jeho nejvýznamnějším producentem v chladnějších pásmech Evropy je *Penicillium viridicatum*. Ochratoxin se u živočichů koncentruje zejména v ledvinách a játrech. Je nefrotoxický, hepatotoxický, imunotoxický, genotoxický a karcinogenní⁵². TD₅₀ pro potkana je 0,0579 a pro myš 3,53 mg.kg⁻¹.den⁻¹ (cit.⁴⁰). Podílil se na vzniku tzv. balkánské endemické nefropatie, která vede k ledvinovému selhání a tvorbě nádorů ledvin. Samotný ochratoxin A působí vznik parenchymatických karcinomů

jen u myších samců. Předpokládá se, že nádory vznikají na principu indukce proliferace buněk a vzniku nekrozy papilárního epitelu asociované s produkcí volných kyslíkových radikálů⁶³.

Patulin je produkován zejména plísněmi *Penicillium patulinum* a *P. expansum*. Vyskytuje se v mnoha druzích nahnilého a zaplesnivělého ovoce (jablka, hrozny, pomeranče aj.) a zelenin (zejména rajská jablka aj.). Může se proto objevovat ve výrobcích z těchto druhů ovoce a zeleniny. Je genotoxický, mutagenní, teratogenní a karcinogenní⁶⁴. Vyskytuje se obvykle v poměrně nízkých koncentracích (do 100 µg.kg⁻¹). Navržený limit WHO je 50 µg.kg⁻¹ potravinou.

Citrinin je produkován plísní *Penicillium citrinum* a *P. verrucosum*. Je hlavní kontaminant tzv. žluté rýže. V mírném klimatickém pásmu se může vyskytovat v obilovinách s ochratoxinem A. Je silně nefrotoxický, hepatotoxický, teratogenní, mutagenní a karcinogenní⁵². TD₅₀ pro potkana je 5,28 mg.kg⁻¹.den⁻¹, u myši nebyl testován⁴⁰.

Fusarin C produkuje plíseň *Fusarium moniliformis* parazitující především na kukuřici. Byl však prokázán i v dalších obilovinách⁵². Je to silný mutagen podobně jako aflatoxin B a sterigmatocystin, a tedy i potenciální karcinogen.

Trichotheceny jsou produkovány zejména plísněmi rodu *Fusarium*, nejvíce *F. graminearum* a *F. semitectum*. Mohou kontaminovat zrniny (pšenice, kukuřice) i olejiny. Jsou vysoce imunosupresivní. Nejzávažnější je T-2 toxin. Je mutagenní a potenciálně karcinogenní⁵².

Fumonisin jsou produkovány pouze v kukuřici plísní *Fusarium moniliformis* a *F. proliferatum*. Mohou působit vznik rakoviny jícnu⁶⁵.

9. Závěr

V potravinách se může vyskytnout poměrně velký počet přírodních mutagenních a karcinogenních sloučenin, které se jako individuální látky vyskytují většinou ve velmi malém množství. Jejich jednotlivě přijímaná množství obvykle nepředstavují významnější riziko pro vznik nádorů u lidí. Při indukci mutací DNA, které v konečném důsledku mohou vést k maligní přeměně buňky a vzniku nádoru, se uplatňuje kumulační efekt, tj. účinek i podprahových množství jednotlivých karcinogenních látek se sčítá, poruchy na DNA se postupně hromadí a nezáleží na tom, jakou látkou byly způsobeny. Proto při hodnocení karcinogenního rizika látek v potravinách nestačí hodnotit přijímaná množství jednotlivých karcinogenních látek, ale je potřeba sečítat dílčí (podle přijatého množství) karcinogenní potenciál všech přijímaných látek.

Tato práce vznikla za finanční podpory grantu MŠMT ČR reg. č. 432100001.

LITERATURA

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.: *Globocan – Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Press, Lyon (2001).
2. <http://www.uzis.cz/cz/nor/norindx.htm>, staženo dne ???
3. Brown M. L.: J. Natl. Cancer Inst. 23, 1811 (1990).
4. Doll R., Peto R.: J. Natl. Cancer Inst. 66, 1191 (1981).
5. Stratil P., Doležalová V., Němeček R.: Neoplasma 25, 171 (1978).
6. Mc Kenna R. J.: Cancer 61, 2365 (1988).
7. McKenna R. J.: Cancer 61, 2404 (1988).
8. Newell G. R., Spite M. R., Sider J. G.: Semin. Oncol. 16, 3 (1989).
9. Hill M. J., Caygill C. P., v knize: *Epidemiology of Diet and Cancer* (Hill J., Giacosa A., Caygill C. P. J., eds), kap. 5. Ellis Horwood Limited, Chichester 1994.
10. Parsonnet J.: Cancer Res. 57, 3620 (1997).
11. Kritchevsky D.: Cancer 58, 1830 (1986).
12. La Vecchia C. v knize: *Epidemiology of Diet and Cancer* (Hill J., Giacosa A., Caygill C. P. J., eds). Ellis Horwood Limited, Chichester 1994.
13. Hussain S. P., Harris C. C.: Cancer Res. 58, 4023 (1998).
14. Cannon-Albright L., Kamb A., Sholnik M.: Semin. Oncol. 23, 667 (1996).
15. Blot W. J.: Semin. Oncol. 21, 403 (1994).
16. Lynch H. T., Smyrk T.: Cancer 78, 1149 (1996).
17. Ron E., Lubin F.: Front. Gastrointest. Res. 10, 1 (1986).
18. Lynch H. T., Smyrk T., Kern S. E., Hruban R. H., Lightdale C. J., Lemon S. J., Lynch J. F., Fusaro L. R., Fusaro R. M., Ghadirian P.: Semin. Oncol. 23, 251 (1996).
19. Motzer K. J., Bander N. H., Nanus D. M.: New Engl. J. Med. 335, 865 (1996).
20. Breslow N. E., Olson J., Moksness J., Beckwith J. B., Grundy P.: Med. Pediatr. Oncol. 27, 398 (1996).
21. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P. A., Harshman K., Tovtigian S., Lin Q., Cochran C., Bennett L. M., Ding W.: Science 266, 66 (1994).
22. Carter B. S., Beaty T. H., Steinberg G. D., Childs B., Walsh P. C.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89, 3367 (1992).
23. Guengerich F. P.: J. Pharmacokin. et Biopharm. 24, 521 (1996).
24. Wilkinson G. R.: J. Pharmacokin. et Biopharm. 24, 475 (1996).
25. Wrighton S. A., Van den Branden M., Ring B. J.: J. Pharmacokin. et Biopharm. 24, 461 (1996).
26. Perera F. P.: J. Natl. Cancer. Inst. 88, 496 (1996).
27. Guengerich F. P., Shimada T.: Chem. Res. Toxicol. 4, 391 (1991).
28. Guengerich F. P., Shimada T., v knize: *Human Drug Metabolism: From Molecular Biology to Man* (Jeffrey E. H., ed.). CRC Press, Boca Raton 1993.
29. Burchell B., Coughtrie W. H.: Environ. Health Perspect. 105, 739 (1997).
30. Hong J-Y., Yang C. S.: Environ. Health Perspect. 105, 759 (1997).
31. Pelkonen O., Raunio H.: Environ. Health Perspect. 105, 767 (1997).
32. Marchand L. L., Sivaraman, L., Pierce L.: Cancer Res. 58, 4858 (1998).
33. Guengerich F. P.: Drug Metab. Dispos. 21, 1 (1993).
34. Hill M. J., v knize: *Epidemiology of Diet and Cancer* (Hill J., Giacosa A., Caygill C. P. J., eds), kap. 18. Ellis Horwood Limited, Chichester 1994.
35. Rademacher P.: Chemie Unserer Zeit 3, 79 (1975).
36. Velíšek J., v knize: *Chemie potravin*, kap. 8. OSSIS, Tábor 1999.
37. Davídek, J., v knize: *Natural Toxic Compounds of Foods*, str. 268. CRC Press, Boca Raton 1995.
38. Velíšek J., v knize: *Chemie potravin*, kap. 10. OSSIS, Tábor 1999.
39. Ames B. N.: Science 221, 1256 (1983).
40. Gold L. S., Manley N. B., Slone T. H., Garfinkel G. B., Ames G. B., Rohrbach L., Stern B. R., Chow K.: Environ. Health Perspect. 103, Suppl.8, 3 (1995).
41. Andersson H. C., Slanina P., Ceka E., v knize: *Proceedings of the IV International Euro Food Toxicol. Conference*. Olsztyn 1994.
42. Culvender C. C. J.: Food Australia 44, 73 (1992).
43. Miller J. A., Miller E. C.: Federation Proc. 35, 1316 (1976).
44. Miller E. C., Miller J. A.: Cancer 58, 1795 (1986).
45. Suhaj M., Kovač M.: *Přírodní toxikanty a antinutriční látky v potravinách*, kap. A 6. Výzkumný ústav potravinářský, Bratislava 1996.
46. Hendricks J. D., Sinnhuber R. O., Loveland P. M., Pawlowski N. E., Nixon J. E.: Science 208, 309 (1980).
47. Ames B. N., Gold L. S., Willett W. C.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92, 5258 (1995).
48. Suhaj M., Kovač M.: *Přírodní toxikanty a antinutriční látky v potravinách*, kap. D 3. Výzkumný ústav potravinářský, Bratislava 1996.
49. Yang I. Y., Johnson F., Grollman A. P., Moriya M.: Chem. Res. Toxicol. 15, 160 (2002).
50. Parent R. A., Caravello H. E., San R. H. C.: J. Appl. Toxicol. 16, 103 (1996).
51. Schlatter J., Lutz W. K.: Food Chem. Toxicol. 28, 205 (1990).
52. Velíšek J., v knize: *Chemie potravin*, kap. 12. OSSIS, Tábor 1999.
53. Dahl G. A., Miller E. C., Miller J. A.: Cancer Res. 40, 1194 (1980).
54. Kim S. G., Surh Y. J., Sohn Y., Yoo J. K., Lee J. W., Liem A., Miller J. A.: Carcinogenesis 19, 687 (1998).
55. Reddy N. R., Pierson M. D.: Food Res. Int. 27, 281 (1994).
56. Suhaj M., Kovač M.: *Přírodní toxikanty a antinutriční látky v potravinách*, kap. A 1. Výzkumný ústav potravinářský, Bratislava 1996.

57. Dirheimer G.: *Rev. Med. Vet.* 149, 605 (1998).
58. Hill M. J., v knize: *Epidemiology of Diet and Cancer* (Hill J., Giacosa A., Caygill C. P. J., eds), kap. 18. Ellis Horwood Limited, Chichester 1994.
59. Jelinek C.F., Pohland A. E., Wood G. E.: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 72, 223 (1989).
60. Howley P. M., v knize: *The Molecular Basis of Cancer* (Mendelsohn J., Howley P. M., Israel M. A., Liotta L. A., eds.), kap. 3. Saunders W. B. Company, London 1995.
61. Aguilar F., Hussai S. P., Cerutti P.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 8586 (1993).
62. Xie T. X., Misumi J., Aoki K., Zhao W. Y., Liu S. Y.: *Int. J. Onc.* 17, 737 (2000).
63. Bach P. H., Gregg N. J., Delacruz L.: *Food and Chem. Toxicol.* 30, 205 (1992).
64. Alves I, Oliveira N. G., Laires A., Rodrigues A. S., Rueff J.: *Mutagenesis* 15, 229 (2000).
65. Pitt J. I.: *Med. Mycol.* 38, 17 (2000).

P. Stratil and V. Kubáň (*Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University of Agriculture and Forestry, Brno*): **Principles of Carcinogenesis and Natural Cancerogens in Foodstuffs**

Cancer ranks among the most serious health and economic problems in developed countries. Carcinogenesis consists in accumulation of damaged genes for certain proteins taking parts in regulation of cell cycle, proliferation and cell differentiation and communication. Usually, a combination of several factors leads to carcinogenesis. Out of known carcinogenic factors, mainly the life style, in particular dietary habits and smoking, are important. The quality and quantity of food also influence carcinogenesis. Foodstuffs may contain carcinogenic compounds but also compounds with anticarcinogenic effects. The number of carcinogenic compounds that may occur in food is high but, fortunately, their concentrations are very low. A synergism of carcinogenic effects often occurs. Natural carcinogens in foodstuffs, carcinogenic contaminants originating from metabolic and microbial processes and mycotoxins are described in this paper. Acceptable intakes of carcinogens and their carcinogenic potential are mentioned if available.