

مروری بر نقش افلاتوکسین‌ها در ایجاد کارسینومای حجرات جگر

پوهنمل محمد سنگری

دپارتمنت پاراکلینیک، پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

ایمیل: mohammad123sangary@gmail.com

چکیده

در کشورهای در حال توسعه مانند افغانستان سرطان دومین عامل مرگ‌ومیر در انسان‌ها شمرده می‌شود. سرطان اولیه جگر تقریباً ۴٪ کل موارد سرطانی جدید تشخیص شده در سطح جهان را تشکیل می‌دهد. کارسینومای حجرات جگر در حدود ۸۰٪ تمامی موارد سرطان جگر در جهان را تشکیل می‌دهد. در ایجاد سرطان جگر به شمول ویروس‌های هیپاتیت B و C، فکتورهای مختلف دخیل دانسته می‌شوند. یکی از فکتورهای که در سال‌های اخیر نقش آن در ایجاد کارسینومای حجرات جگر نه تنها در انسان‌ها بلکه در اکثر حیوانات اهلی و تجربی برجسته‌تر شده می‌رود، مایکوتوکسین‌ها است. از میان مایکوتوکسین‌ها، افلاتوکسین و مخصوصاً افلاتوکسین B₁ از شناخته‌ترین عوامل کارسینومای حجرات جگر است که توسط آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان به حیث سرطانزای گروپ یک طبقه‌بندی شده است. هدف این مطالعه مروری، بررسی نقش افلاتوکسین‌ها در کارسینومای حجرات جگر و میکانیزم سرطان‌زایی آن‌ها است.

اصطلاحات کلیدی: افلاتوکسین؛ کارسینومای حجرات جگر؛ حیوانات؛ میکانیزم سرطان‌زایی؛ فکتورهای خطر

An Overview on the Role of Aflatoxin in the Development of Hepatocellular Carcinoma

Sr. Teaching Asst. Mohammad Sangary

Department of Paraclinic, Faculty of Veterinary Sciences, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Email: mohammad123sangary@gmail.com

Abstract

In developing countries such as Afghanistan, cancer is the second leading cause of death in humans. Primary liver cancer accounts for approximately 4% of all newly diagnosed cancers worldwide. Around 80% of all liver malignancies globally are hepatocellular carcinomas (HCC). Several factors, including the hepatitis B and C viruses, are involved in the development of liver cancer. In recent years, mycotoxins have contributed to the development of hepatocellular carcinoma in both humans and the majority of domestic and laboratory animals. Among mycotoxins, aflatoxin, and especially aflatoxin B₁, is the most well-known carcinogenic agent of hepatocellular carcinoma, classified as group 1 carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC). The aim of this review is to look into the carcinogenesis of aflatoxins and how they relate to hepatocellular carcinoma.

Keywords: Aflatoxin; Hepatocellular Carcinoma; Animals; Carcinogenesis; Risk Factors

مقدمه

در کل چهار جنس قارچی به حیث فلورای طبیعی مواد خوراکه محسوب می‌شوند: اسپرجیلوس (*Aspergillus*) (۱)، فوزاریوم (*Fusarium*)، پنی‌سیلیوم (*Penicillium*) و کلاویسیپس (*Claviceps*) (۲). ساختار کیمیاوی مایکوتوکسین‌های تولید شده توسط این قارچ‌ها بسیار متنوع است. واژه مایکوتوکسین در سال ۱۹۶۲ پس از مرگ توضیح نشده حدود یک لک (۱۰۰۰۰۰) فیلمرغ به کار رفت. بعداً مشخص گردید که بیماری مرموز فیلمرغ‌ها به خوراکه آنها که حاوی موم‌پلی آلوده به متابولیت‌های ثانویه اسپرجیلوس فلاووس (*Aspergillus flavus*) یا افلاتوکسین بود، ارتباط داشت (۲، ۳). با توجه به این نکته که بعضی از پوپنک‌ها (*Mold*) قادر به تولید بیش از یک نوع مایکوتوکسین هستند و برخی مایکوتوکسین‌ها توسط بیش از یک نوع قارچ تولید می‌شوند، مهم است. مایکوتوکسین‌ها با پخت و پز و با پروسس نمودن معمولی مواد غذایی از بین نمی‌روند، چون همه آنها در برابر حرارت مقاوم هستند (۲) و حتی حرارت بالاتر از 100°C نیز این توکسین‌ها را به شکل درست تخریب کرده نمی‌تواند. این ویژگی، غیرفعال‌سازی افلاتوکسین‌ها را در مواد غذایی مخصوصاً شیر و محصولات فارم توسط حرارت مشکل می‌سازد که حتی پاستورایزیشن (*pasteurization*) در تخریب این توکسین‌ها بسیار کم مؤثر واقع می‌شود (۴).

مایکوتوکسین

مایکوتوکسین متابولیت‌های زهری ثانویه اند که توسط قارچ‌های موجود در محیط تولید می‌شود (۱)، (۵). این متابولیت‌ها دارای وزن مالیکولی پائین اند و برای رشد و زنده ماندن قارچ‌های تولید کننده مهم نیستند. در عین حال بعضی مطالعات بیان می‌دارند، برای اینکه قارچ‌ها در رقابت با دیگر میکروارگانیزم‌ها در محیط طبیعی زنده بمانند، مایکوتوکسین‌ها را به حیث سلاح مالیکولی استفاده می‌نمایند (۱). مایکوتوکسین‌ها مالیکول‌های نامرئی و بی‌بو هستند که توسط حس ذایقه قابل تشخیص نیستند. مایکوتوکسین‌ها عمدتاً توسط میسلیم (*mycelia*) رشته پوپنک تولید می‌شوند. آنها برای رشد و توسعه خود قارچ هیچ اهمیت بیوشیمیکی ندارند. تا حال بیش از ۴۰۰ نوع مایکوتوکسین شناسایی و از نظر کیمیاوی تشخیص شده‌اند، اما تحقیقات بیشتر روی اشکالی متمرکز شده که خطر قابل توجه را متوجه انسان‌ها، حیوانات و محصولات زراعتی و حیوانی می‌سازد (۲).

حدود ۶۰ درصد غلات جهان به مایکوتوکسین‌ها آلوده هستند. قرار گرفتن در معرض توکسین، مانند افلاتوکسین و موجودیت همزمان عفونت‌های ویروسی جگر و وضعیت التهاب مزمن جگر با ایجاد کارسینومای حجرات جگر (*hepatocellular carcinoma*) مرتبط دانسته شده‌اند. افلاتوکسین، منحنیث

یک متابولیت پوپنک در محیط، به طور گسترده در طبیعت وجود دارد و قدرت آن برای ایجاد آسیب بدیهی است (۶). تقریباً ۱۸ نوع افلاتوکسین شناسایی شده‌اند؛ اما افلاتوکسین‌های AFB_1 ، AFB_2 ، AFG_1 ، AFM_1 ، AFM_2 خطرناک‌ترین آن‌ها اند. قرار گرفتن هیپاتوسایت‌ها در معرض افلاتوکسین و تشکیل ترکیب‌های اضافی DNA و تحریک جهش‌های p53 به درستی شناخته شده است، این حالت از تصور فعلی که افلاتوکسین یکی از علل احتمالی کارسینومای حجرات جگر است، حمایت می‌کند. AFB_1 قوی‌ترین سرطان‌زا است و آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) در اوایل سال ۱۹۹۳ AFB را به عنوان سرطان‌زای صنف یک برای انسان طبقه‌بندی کرد (۲، ۶).

افلاتوکسین

افلاتوکسین‌ها یک گروه از ۲۰ متابولیت وابسته به قارچ‌ها است که اساساً توسط قارچ‌های اسپرجیلوس فلاوس و اسپرجیلوس پارازیتیکوس (*Aspergillus parasiticus*) تولید می‌شوند (۹-۷). افلاتوکسین B_1 و B_2 توسط هردو نوع اسپرجیلوس (فلاوس و پارازیتیکوس) تولید می‌شوند، در حالی که افلاتوکسین G_1 و G_2 تنها توسط اسپرجیلوس پارازیتیکوس تولید می‌شوند. افلاتوکسین‌های M_1 و M_2 در شیر با تزریق افلاتوکسین B_1 و G_1 در خوراک حیوان تشکیل می‌شوند (۱۰).

افلاتوکسین‌ها سرطان‌زاهای طبیعی‌اند که بیشتر اوقات در غذاهای آلوده انسانی و حیوانی موجود اند (۳). افلاتوکسین‌ها به دلیل پخش وسیع در غذاها و خوراکی‌های حیوانات و زهرینه‌گی شدید شان، میکوتوکسین‌هایی‌اند که بیشترین نگرانی را برای امنیت مواد غذایی ایجاد نموده‌اند. در سراسر جهان، در حدود ۴٫۵ میلیارد انسان در معرض مواجهه مزمن با غذاهای آلوده به افلاتوکسین قرار دارند (۸). افلاتوکسین‌ها از زمان کشف آن‌ها با سرطان جگر مرتبط بوده‌اند و موم‌پلی، جواری و مشتقات آن‌ها حاملین اصلی این توکسین به شمار می‌روند. از نظر جغرافیایی، بیشترین خطر ناشی از افلاتوکسین‌ها به عنوان آلوده‌کننده‌های غذا و خوراک حیوانی متوجه مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر می‌باشد (۷، ۱۱). سطوح بلند افلاتوکسین در بروز تعداد زیاد بیماری‌های مزمن‌کننده و شیوع افلاتوکسیکوز (aflatoxicosis) نقش دارد (۱۱).

از نگاه کیمیاوی، افلاتوکسین‌ها به گروه دایفورانوکومارین‌ها (difuranocoumarins) مربوط‌اند که به اساس ساختار کیمیاوی شان به دو گروه بزرگ که شامل سلسله دایفوروکوماروسیکلوپنتنون (*difurocoumarocyclopentenone*) و دایفوروکومارولاکتون (*difurocoumarolactone*)‌اند، تقسیم می‌شوند. در گروه اولی AFB_1 ، AFB_2 ، AFB_{2A} ، AFM_1 ، AFM_2 ، AFM_{2A} و aflatoxicol‌اند و در گروه دومی AFG_1 ، AFG_2 ، AFG_{2A} ، AFM_1 ، AFM_2 ، AFM_{2A} و AFB_3 شامل‌اند (۳). چهار افلاتوکسین طبیعی

مشهور که توسط انواع اسپرگیلوس تولید می‌شوند عبارت از AFB_1 ، AFB_2 ، AFG_1 و AFG_2 اند که "B" و "G" از رنگ‌های فلوروسین آبی و سبز شعاع ماورای بنفش گرفته شده‌اند که در پلیت‌های لایه باریک کروماتوگرافی تولید می‌شوند (۱۰) و اعداد ۱ و ۲ به ترتیب ترکیبات بزرگ و کوچک را نشان می‌دهد (۳، ۱۰). افلاتوکسین‌های M_1 و M_2 که محصولات میتابولیک افلاتوکسین‌ها است، برای بار اول از شیر حیوانات شیرده که توسط دانه‌های آلوده به افلاتوکسین تغذیه شده بودند، تجرید گردید که از همینرو بنام M شناخته می‌شوند (۳).

افلاتوکسین، به ویژه افلاتوکسین B_1 ، B_2 ، G_1 ، G_2 (۸، ۹) و M_1 ، تنها میکوتوکسین‌هایی هستند که توسط پروژه‌های تحقیقی IARC به عنوان گروه ۱ سرطان‌زا برای حیوانات و انسان‌ها طبقه‌بندی شده‌اند (۵). AFB_1 معمول‌ترین و زهری‌ترین این چهار نوع است (۴، ۹). با وجودیکه افلاتوکسین‌ها عمدتاً با بیماری‌های سرطانی مرتبط هستند، اما اکنون ثابت شده که آن‌ها باعث ایجاد بیماری‌های حاد و مزمن مختلف دیگر نیز می‌شوند که بیشتر آن‌ها کشنده هستند. سرطان جگر مدت‌ها است که با افلاتوکسین‌ها مرتبط دانسته شده، جایی که آن‌ها به‌طور اولیه میتابولایز می‌شوند تا متابولیت‌های میانی (intermediate) فعال را آزاد نمایند. علاوه بر این، مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی روی حیوانات، بعد سرطان‌زایی آن‌ها را برای اعضای غیر از جگر نیز نشان داده است (۴).

AFB_1 -exo 8,9-epoxide، که در نتیجه اولین مرحله میتابولیزم AFB_1 توسط آنزیم سیتوکروم (CYP450) تولید می‌شود، مسوول نهای سمیت جنتیکی در نمونه افلاتوکسین B_1 است. سترس اکسیداتیف (Oxidative stress) ناشی از AFB_1 نقش برابر یا حتی بالاتر در سمیت جنتیکی افلاتوکسین دارد (۴، ۱۱). یک مطالعه اخیر نشان داد که افلاتوکسین B_1 ، انواع واکنشی اکسیجن (Reactive oxygen species) و سترس اکسیداتیف را تحریک نموده و مسیرهای سیگنال وابسته به انواع واکنشی اکسیجن مایتوکاندریایی را فعال ساخته، که این‌ها باعث تحریک اپاپتوز (apoptosis) از طریق مسیر سیگنال مایتوکاندریایی می‌شود (۴).

سرطان جگر

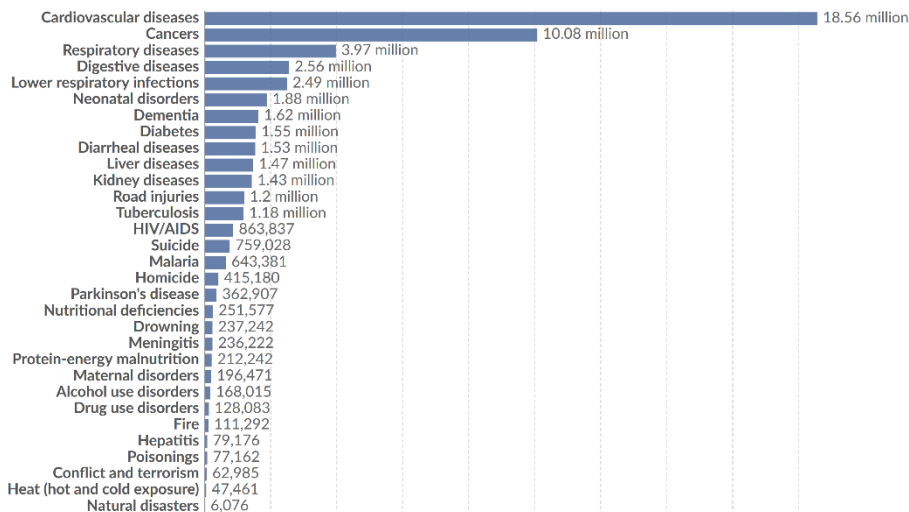
سرطان دومین عامل مرگ‌ومیر (شکل ۱) در کشورهای توسعه‌یافته و سومین عامل مرگ‌ومیر در کشورهای در حال توسعه است. سرطان‌ها در اعضا و انساج مختلف بدن دیده می‌شوند که از آن جمله سرطان اولیه جگر تقریباً ۵٪ کل موارد سرطانی جدید تشخیص شده در سطح جهان را تشکیل می‌دهد (۱۲). انواع مختلف سرطان‌های اولیه جگر مانند کولانجیوکارسینوما (cholangiocarcinoma)، انجیوسارکوما (angiosarcoma) و کارسینوما حجرات جگر (HCC) وجود دارند که کارسینوما حجرات جگر الی

۹۰٪ اینها را تشکیل می‌دهد (۹). بروز سرطان جگر با سرعت نگران‌کننده در حال افزایش است و به یک مشکل کلینیکی در سراسر جهان تبدیل شده است. اما سرطان جگر نهمین سرطان شایع (شکل ۲) و پنجمین سرطان کشنده (شکل ۳) در افغانستان گزارش شده است که به این اساس ۴,۲٪ تمامی بیماران سرطانی را تشکیل می‌دهد. HCC در کشورهای در حال توسعه نسبت به کشورهای توسعه یافته بیشتر است. در حدود ۸۰٪ موارد سرطان جگر از کشورهای آسیایی و آفریقایی گزارش شده است (۸، ۱۳).

Causes of death, World, 2019



The estimated annual number of deaths from each cause. Estimates come with wide uncertainties, especially for countries with poor vital registration¹.



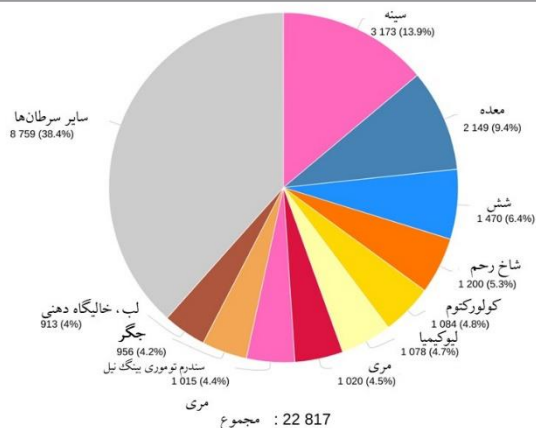
Data source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/causes-of-death | CC BY

1. Civil and Vital Registration System: A Civil and Vital Registration System (CVRS) is an administrative system in a country that manages information on births, marriages, deaths and divorces. It generates and stores 'vital records' and legal documents such as birth certificates and death certificates. You can read more about how deaths are registered around the world in our article: How are causes of death registered around the world?

شکل ۱: سرطان‌ها بعد از بیماری‌های قلبی-رگی دوهمین عامل مرگ‌ومیر در سطح جهان محسوب می‌شود (۱۹)

واقعات تخمین شده جدید سرطان‌ها در سال ۲۰۲۰ در افغانستان؛ هر دو جنس، تمامی ستین

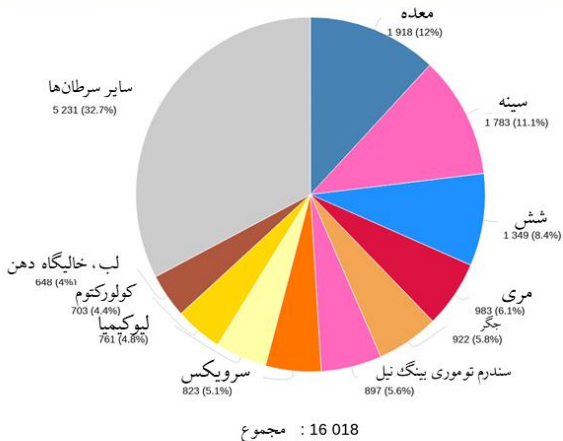


Data source: Globocan 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr)

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

شکل ۲: واقعات تخمین شده سرطان‌های مختلف در سال ۲۰۲۰ در افغانستان (۲۰)

واقعات تخمین شده مرگ‌ومیر سرطان‌ها در سال ۲۰۲۰ در افغانستان؛ هر دو جنس، تمامی ستین



Data source: Globocan 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr)

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

شکل ۳: واقعات مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌های مختلف در سال ۲۰۲۰ در افغانستان (۲۰)

سرطان جگر ششمین سرطان شایع در سطح جهان شناسایی شده است که به این اساس سالانه نزدیک به یک میلیون انسان در سراسر جهان به آن مبتلا می‌شوند که از این میان در حدود هشت صد هزار نفر در اثر آن جان‌های خود را از دست می‌دهند (۲۰). تخمین می‌شود که ۴۰٪ (۵۹۹۰۰ از ۱۵۵۰۰۰) موارد جهانی سالانه سرطان جگر ناشی از افلاتوکسین در افریقا رخ می‌دهد. کشورهای جنوب صحرائی افریقا از جمله کشورهای مهم برای سرطان جگر مرتبط با افلاتوکسین هستند، زیرا شرایط آب‌وهوا و شیوه‌های ضعیف نگهداری مواد غذایی در افریقا به رشد و تکثیر انواع اسپرگیلوس مؤلف افلاتوکسین کمک می‌کند

(۹). در میان فکتورهای متعدد خطر برای کارسینومای حجرات جگر عفونت‌های ویروس‌های هیپاتایت B و C، مواجهه با افلاتوکسین B_1 ، مصرف زیاد الکل در انسان‌ها و اضافه‌باری آهن از جمله فکتورهای اند که بیشتر ثبت شده اند (۸، ۹، ۱۳). ارزیابی‌ها دریافته‌اند که تا ۲۸،۲ درصد از موارد سالانه سرطان جگر، در سطح جهان، با مواجهه افلاتوکسین مرتبط است (۴، ۹). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که آلودگی مواد خوراکی با افلاتوکسین B_1 یکی از بزرگترین فکتورهای خطر انکشاف سرطان جگر در انسان‌ها است. مناطق که بیشترین شیوع افلاتوکسین B_1 را دارند، بیشترین شیوع سرطان جگر را گزارش کرده‌اند. بر اساس اداره غذا و ادویه ایالات متحده آمریکا، افلاتوکسین B_1 به حیث آلوده‌کننده‌ی غیرقابل جلوگیری غذا شمرده می‌شود؛ اما می‌توان آلودگی آن را کاهش داد. با وجودی آن هم سرطان جگر وابسته به افلاتوکسین B_1 یکی از سرطان‌های قابل جلوگیری شمرده می‌شود که از همینرو فهم می‌کانش عمل افلاتوکسین B_1 و شناخت منابع خطر سرطان جگر در کاهش میزان بروز این سرطان بسیار مهم اند (۸).

نقش افلاتوکسین در ایجاد سرطان

طیف وسیع اثرات نامطلوب ناشی از افلاتوکسین، افلاتوکسیوز نامیده می‌شوند و به دو شکل گزارش شده است: ۱- "مسمومیت حاد" ناشی از قرار گرفتن کوتاه مدت در معرض مقادیرهای زیاد زهر که مشخصه آن آسیب شدید جگری، زردی، خونریزی، ادیما و سرانجام مرگ است؛ و ۲- "مواجهه مزمن تحت‌کشنده" که منجر به سرکوب سیستم دفاعی، اختلالات تغذیه و سرطان می‌شود (۴).

قرار گرفتن مکرر (طولانی مدت) در معرض دوزهای پائین افلاتوکسین در طول زندگی باعث بیماری‌های مزمن مانند سرکوب سیستم دفاعی و غیره می‌شود که شایع‌ترین و شدیدترین آن‌ها سرطان است (۱، ۲، ۹، ۱۳). به‌طور کلی برای افلاتوکسین کدام دوز مشخص وجود ندارد که پائین‌تر از آن دوز هیچ سرطان تشکیل نشود. به عبارت دیگر، هر گاه سطح آلودگی به افلاتوکسین به صفر رسید در آن صورت بی‌خطر محسوب می‌شود (۲). اگرچه گرفتن افلاتوکسین در جیره به‌طور کلاسیک با سرطان اولیه جگر (۲، ۱۱) ، یعنی کارسینومای هیپاتوسایت‌ها و هایپرپلازی مجرای صفراوی مرتبط بوده است، دیگر اعضا مانند گرده، پانقراس، مثانه، استخوان، احشاء و غیره نیز پس از قرار گرفتن در معرض این مایکوتوکسین‌ها به سرطان مبتلا می‌شوند (۱۱). علاوه براین، افلاتوکسین‌ها به ترتیب از طریق استنشاق و تماس مستقیم باعث ایجاد سرطان‌های شغلی شش و پوست نیز می‌شوند. در حقیقت، مواجهه مزمن به افلاتوکسین‌ها باعث ایجاد طیف از بیماری‌های شدید دیگر از جمله سرکوب سیستم دفاعی، نواقص در جنین (teratogenicity)، جهش‌زایی (mutation) و سمیت حجروی در پستانداران نیز می‌شود. عقیده براین است که افلاتوکسین‌ها در بی‌نظمی‌های تغذیه‌ی مانند کواشیورکور (Kwashiorkor) (۲، ۱۳) و کندی

رشد، احتمالاً با تداخل در جذب مواد مغذی کوچک (مانند زینک، آهن و ویتامین‌ها)، تولید پروتئین و فعالیت آنزیم‌های متابولیک نقش دارند (۱۱).

مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد در مورد جمعیت‌های انسانی که به طور طبیعی در معرض رژیم‌های غذایی آلوده به افلاتوکسین قرار گرفته‌اند، نشان دهنده ارتباط بین مصرف افلاتوکسین در جیره غذایی و بروز کارسینوما هیپاتوسایت‌ها اند. دو عامل محدودکننده اکثراً چنین مطالعاتی را در شک قرار می‌دهند: (الف) عدم ارزیابی دقیق مصرف مزمن افلاتوکسین، و (ب) موجودیت اندمیک ویروس هیپاتیت B در مناطق که بروز سرطان جگر و آلودگی افلاتوکسین در آن بالا است (۱۴). به این اساس گفته می‌توانیم که بروز سرطان جگر با مواجهه افلاتوکسین‌ها در جیره مرتبط است که در صورت موجودیت دیگر فکتورها خطر آن افزایش می‌یابد. قابل ذکر است که عفونت‌های مزمن با ویروس هیپاتیت B باعث افزایش قدرت سرطانی AFB₁ تا ۶۰ برابر می‌شود (۱۱).

نقش افلاتوکسین در ایجاد سرطان در حیوانات

در حقیقت، به تعقیب شیوع زهریت جگر در فیل مرغ‌ها و طیور در اوایل دهه ۱۹۶۰، محققین دریافتند که آلودگی افلاتوکسین مسوول شیوع سرطان جگر در ماهی قزل‌آلای رنگین‌کمان پرورش یافته در فارم نیز است، نوع حیوانی که تاریخچه میزان تومور برای آن بسیار کم بود. اثبات قدرت قابل ملاحظه افلاتوکسین به عنوان سرطانی جگر توسط وگان و نیوبی (Wogan & Newbeme) ارائه شد، که وقوع ۱۰۰٪ تومورهای جگری را در موش‌هایی که جیره حاوی 15ppm ($\mu\text{g}/\text{kg}$) افلاتوکسین را به طور مداوم برای ۶۸-۸۰ هفته تغذیه کردند، گزارش کرد. اگرچه یک مطالعه بعدی دوز-پاسخ، فقط ۲۰ درصد بروز تومورها را در 15ppm نشان داد، بروز ۱۰۰ درصد تومورها در 100ppm به مدت ۵۴ تا ۸۸ هفته به دست آمد. اگرچه قدرت سرطانی افلاتوکسین‌ها در موش‌های صحرایی بسیار بالا است، اما قزل‌آلای رنگین‌کمان از نظر حساسیت نسبت به اثرات سرطانی جگری افلاتوکسین‌ها از موش‌ها بیشتر است و عموماً حساس‌ترین نوع به سرطانی افلاتوکسین محسوب می‌شود. به عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض جیره که حاوی 20ppm افلاتوکسین باشد در سترین شستای (shasta) قزل‌آلای رنگین‌کمان تنها به مدت ۴ هفته منجر به بروز تومور ۶۲٪ شد (۱۴). بیش از ۲۰ مطالعه مزمن (طولانی‌مدت) مختلف روی موش‌ها به تنهایی اثرات سرطانی قوی افلاتوکسین‌ها را نشان داده است (۱۴). بسیاری از معلومات نشر شده در مورد سرطانی AFB₁ از مطالعات انجام شده روی موش‌ها که شدیداً به این زهر حساس هستند، به دست آمده است (۱۶).

در حیوانات اهلی، خوراک‌های آلوده با دوزهای تحت‌کشنده افلاتوکسین باعث کاهش تولید محصولات و تولید مثل، افزایش حساسیت در مقابل بیماری‌ها و کاهش کیفیت غذاهای تولیدی آن‌ها می‌شود (۱۱). در مطالعات تجربی اثرات سرطان‌زایی AFB_1 و AFG_1 را بالای حیوانات مشاهده کردند، اما برعکس برای اثرات سرطان‌زایی AFB_2 و AFG_2 شواهد کافی تا حال دریافت نشده است (۵). تا حال هیچ مدل حیوانی که به افلاتوکسین مواجه شده باشد و کارسینومای حجرات جگر در آن انکشاف نکرده باشد، گزارش نشده است (۱۵). سرطان‌زایی و ظرفیت سرکوب سیستم دفاعی افلاتوکسین B_1 به طور گسترده در انواع مختلف حیوانات از جمله پرند‌ها، ماهی (قرزل آلا)، گاو، موش (۴)، جوندگان و پستانداران غیرانسانی با بروز متفاوت در انواع، جنس و سن گزارش شده است (۴، ۱۶).

میکانیزم سرطان‌زایی افلاتوکسین

این حقیقت که بسیاری از میوتیجن‌های (mutagens) کیمیای باعث میوتیشن و غیرفعال ساختن جین‌های سرکوب‌کننده سرطان (cancer suppressor genes) مانند p53، BRCA1 و BRCA2 می‌شوند، به اثبات رسیده است. یکی از تأثیرگذارترین مرکبات کیمیای که می‌تواند باعث میوتیشن در این جین‌ها شود، مایکوتوکسین‌ها هستند که از میان آن‌ها افلاتوکسین‌ها بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۳، ۱۷). افلاتوکسین‌ها اساساً در جگر دچار تغییر شکل بیولوژیک (biotransformation) شده و میتابولایز می‌شوند (۴، ۶، ۷). تغییر شکل بیولوژیک (متابولیزم) پروسه‌ای است که در آن یک ماده کیمیای توسط یک سلسله عکس‌العمل‌های انزیمی یا کیمیای در بدن از یک شکل کیمیای به شکل دیگر تغییر می‌کند (تبدیل می‌شود) و در نتیجه محصولات جانبی یا متابولیت‌های نهایی آن‌ها از بدن بیرون می‌شوند. در توکسیکولوژی، تغییر شکل بیولوژیک در از بین بردن زینوبیوتیک‌های زهری (موادی کیمیای به ویژه مصنوعی‌اند، که به‌طور نورمال داخل بدن تولید نمی‌شوند) و مواد زائد بدن به حیث میکانیزم دفاعی مهم ایفای نقش می‌کند که در نتیجه آن‌ها به مواد کمتر مضر و قطبی تبدیل می‌شوند که می‌توانند به راحتی دفع شوند (۷).

تجارب نشان داده که میتابولیت‌های افلاتوکسین از طریق الکیلایشن پایه‌های نایتروجنی (Nitrogenous base) به DNA متصل می‌شوند، که باعث تغییرات در سایکل حجروی و میوتیشن جین p53 که یک جین سرکوب‌کننده تومور است، می‌گردد. تقریباً نصف سرطان‌های انسانی ناشی از جهش در جین p53 واقع می‌شوند (۸). هر چندی که میکانیزم سرطان‌زایی بسیار پیچیده است، اما محققین بیان می‌دارند که میوتیشن جین p53 یک میکانیزم احتمالی برای ایجاد HCC ناشی از افلاتوکسین است. تا حال هیچ شواهد تجربی مستقیمی وجود ندارد که نشان دهد جهش p53 باعث HCC می‌شود (۶). بعضی تحقیقات از فعال

شدن جین‌های پروتو-اونکوژن (proto-oncogenes) حجروی توسط افلاتوکسین نیز گزارش کرده اند (۱۳). مثلاً؛ میوتیشن اونکوژن c-KRAS در کارسینومای حجرات جگر ناشی از AFB₁ در موش صحرایی و فعال‌سازی پروتو-اونکوژن HRAS انسانی در لابراتور گزارش شده اند؛ که دخیل بودن این جین‌ها در سرطان‌زایی جگر را نشان می‌دهد (۴). همچنین پیش‌نهاد شده است که افلاتوکسین باعث ایجاد انحرافات کروموزومی مختلف، تولید DNA نامنظم و شکستن رشته‌های کروموزومی در حجرات انسانی نیز می‌شود (۱۳).

حیوانات و انسان‌ها معمولاً از دو راه بزرگ افلاتوکسین‌ها را می‌گیرند (الف) اخذ مستقیم افلاتوکسین‌ها توسط بلع مواد غذایی آلوده یا اخذ افلاتوکسین توسط گوشت، تخم، شیر و محصولات فرعی آن مانند پنیر و شیرخشک که از طریق خوراکی حیوانات وارد این محصولات می‌شود، که در این صورت معمولاً به شکل AFB₁ می‌باشد و مواجهه غیرمستقیم نامیده می‌شود (۴)؛ (ب) اخذ آن توسط استنشاق ذرات گرد افلاتوکسین که در این صورت معمولاً به شکل AFB₁ می‌باشد (۳). از جمله افلاتوکسین‌ها، افلاتوکسین B₁ یک سرطان‌زای بسیار قوی به حساب می‌رود (۱۷) که این توکسین پس از گرفتن توسط مواد غذایی از قسمت دودینوم روده کوچک به جریان خون جذب شده و به جگر می‌رسد (۱۰، ۱۱). از نگاه طبیعت کیمیاوی، افلاتوکسین‌ها یک ترکیب بسیار منحل در شحم دارند که بنابر این خاصیت، آن‌ها از طریق سیستم تنفسی نیز به راحتی وارد جریان خون شده و به شمول جگر در سراسر بدن پخش می‌شوند (۲، ۱۷).

بعد از رسیدن به جگر، افلاتوکسین وارد هیپاتوسایت‌ها می‌شوند (۱۷) که در آن‌جا این توکسین‌ها با عمل آنزیم‌های سیتوکروم میکروزومی مختلف (CYP450)، که یک سوپرفامیلی آنزیم‌ها است و دواها و زینوبیوتیک‌ها (xenobiotic) را میتابولایز می‌کنند، فعال می‌شود (۴، ۱۱). چندین مطالعه لابراتواری نشان داده که سرطان‌زایی AFB₁ معمولاً پس از فعال شدن توسط سیتوکروم P450 در جگر آغاز می‌شود (۴). ایزوانزیم‌های مختلف CYP450 نظر به میزبان، عضو و اجزای تحت حجروی مسوول فعال‌سازی بیولوژیک AFB₁ هستند. در انسان، از بین ۵۷ ایزوانزیم شناسایی شده CYP450، ایزوانزیم‌های میکروزومی CYP1A2، 3A4، 3A5، 3A7، 2A3، و 3A3، 2B7، 3A3 هیپاتوتوکسیک و CYP2A13 ششی، ایزوانزیم‌های اصلی فعال‌کننده اعضا برای AFB₁ هستند. در جگر، فعال‌سازی بیولوژیک اساساً توسط CYP1A2 یا 3A4 کتلاز می‌شود (۴، ۱۱، ۱۸). در حیوانات و حشرات، ایزوانزیم‌های مختلف CYP450، به شمول CYP1A1، 1A، 1A2، 2A5، 2A6، 3A، 3A4، 3A13، و 321A1 نظر به نوع و عضوی که در آن تولید می‌شوند، مرحله فعال‌سازی بیولوژیک را کتلاز می‌کنند (۱۱).

در جگر، AFB_1 یا به مالیکول‌هایی هایدروکسلیت می‌شوند که با سرطان‌زایی مرتبط نیستند یا در موقعیت ۸،۹ اکسیدایز می‌شوند تا هم آگرو (exo) و هم اندو (endo) اپوکسیدها را تشکیل دهند که اثرات بیولوژیکی قابل توجهی دارند (۱۸). تشکیل aflatoxin-8,9-exo-epoxide در جگر به مقدار بیشتر اما تشکیل aflatoxin-8,9-endo-epoxide به مقدار کمتر صورت می‌گیرد (۱۵).

افلاتوکسین در داخل حجرات جگر در مسیر متابولیک بی‌زهرسازی افلاتوکسین‌ها به افلاتوکسین-۸، ۹-اپوکسید (aflatoxin-8,9-epoxide) میتابولایز می‌شود (۴، ۱۷). افلاتوکسین-۸، ۹-اپوکسید بسیار واکنش‌پذیر و ناپایدار است (۱۷) و برای پایدار شدن نیاز به اتصال به مکرومالیکول‌های حجروی، مانند نیوکلیک اسیدها (DNA و RNA) پروتئین‌ها و فسفولیپیدها دارد (۱۱). در این سلسله افلاتوکسین-۸، ۹-اپوکسید به DNA حجره وصل می‌شود و ترکیب افزایشی DNA را می‌سازد (۸). افلاتوکسین-۸، ۹-اپوکسید بعد از وصل شدن به DNA سبب قطع زنجیر DNA و میوتیشن‌های برگشت‌ناپذیر جنتیکی (۸، ۱۷) و هم‌چنین اختلالات میتابولیکی، سیگنال‌دهی و ساختار حجروی در آن‌ها می‌شود (۱۱).

بعد از اینکه افلاتوکسین-۸، ۹-اپوکسید بسیار ناپایدار با میل ترکیبی بالا به مالیکول DNA متصل می‌شود، افلاتوکسین- N^7 -گوانین (aflatoxin- N^7 -guanine) را تشکیل می‌دهد که باعث میوتیشن‌های انتقالی گوانین به تایمین می‌شود که مستقیماً با تأثیر روی جین p53 که حامل کودهای پروتئین‌های سرکوبگر تومور است و به منظور مهار توسعه تومورها و سرطان‌ها است، بر سایکل حجروی تأثیر می‌گذارد (۱۳، ۱۵، ۱۷). مایکوتوکسین مانند افلاتوکسین بوسیله آسب DNA حجره جین p53 را غیرفعال می‌سازد. میوتیشن این جین باعث تقسیمات غیرکنترولی حجره می‌شود (۱۵). میوتیشن‌های که جین p53 را تحت تأثیر قرار می‌دهد، از نظر ماهیت و موقعیت متفاوت هستند. به طور مثال، میوتیشن‌هایی مانند انتقال (Transversion) در کودون ۲۴۹ (AGG به AGT) جین p53، که باعث جایگزینی ارجین (R) به سرین (S) می‌شود، در ۵۰٪ از سرطان‌های جگر وجود دارد (۸، ۱۳، ۱۵، ۱۸).

نتیجه‌گیری

مایکوتوکسین‌ها میتابولیت‌های زهری ثانویه اند که توسط قارچ‌ها موجود در محیط تولید می‌شود. مایکوتوکسین‌ها مالیکول‌های نامرئی و بی‌بو هستند که توسط حس ذایقه قابل تشخیص نیستند. حدود ۶۰ درصد غلات جهان به مایکوتوکسین‌ها آلوده هستند. یکی از مشخصات مایکوتوکسین‌ها مقاوم بودن آن‌ها در مقابل حرارت است که بر اساس گزارشات حرارت $100^\circ C$ نیز در تخریب مایکوتوکسین‌ها بسیار موثر نیست. انواع مختلف مایکوتوکسین توسط انواع مختلف قارچ‌ها تولید می‌شوند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها افلاتوکسین‌ها اند. تقریباً ۱۸ نوع افلاتوکسین شناسایی شده‌اند؛ اما افلاتوکسین‌های AFB_1 ، AFB_2 ،

AFM_1 ، AFG_2 ، AFG_1 و AFM_2 خطرناک‌ترین آن‌ها اند. از جمله افلاتوکسین‌ها، افلاتوکسین B_1 زهری-ترین سرطان‌زا است که در اوایل سال ۱۹۹۳ آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان آن را به عنوان سرطان‌زای صنف یک برای انسان طبقه‌بندی کرد. افلاتوکسین‌ها اساساً در جگر میتابولایز می‌شوند. قرار گرفتن هیپاتوسایت‌ها در معرض افلاتوکسین و تشکیل ترکیب‌های اضافی DNA و تحریک جهش‌های p53 یکی از علل احتمالی کارسینومای حجرات جگر است که تقریباً در ۵۰٪ از کارسینوماهای حجرات جگر گزارش شده است. میوتشین جین p53 در میکانیزم اکثر تومورهای دخیل است و به اساس گزارش‌ها تقریباً نصف سرطان‌های انسانی ناشی از جهش در جین p53 اند.

1. Alkhayyat F, Yu J. Upstream Regulation of Mycotoxin Biosynthesis [Internet]. 1st ed. Vol. 86, *Advances in Applied Microbiology*. Copyright © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.; 2014. 251–278 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800262-9.00005-6>
2. Ferrante M, Sciacca S, Gea OC. Carcinogen Role of Food by Mycotoxins and Knowledge Gap. 2012;(June).
3. Bbosa GS, Kitya D, Lubega A, Ogwal-okeng J, Anokbonggo WW, Kyegombe DB. Review of the Biological and Health Effects of Aflatoxins on Body Organs and Body Systems. In p. 239–45.
4. Marchese S, Polo A, Ariano A, Velotto S, Costantini S. Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):1–19.
5. Claeys L, Fervers B, Saeger S De, Romano C, Korenjak M, Boevre M De, et al. Mycotoxin exposure and human cancer risk : A systematic review of epidemiological studies. *Compr Rev I N FOOD Sci FOOD Saf*. 2020;19:1449–64.
6. Cai P, Zheng H, She J, Feng N, Zou H, Gu J, et al. Molecular Mechanism of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma Derived from a Bioinformatics Analysis. *Toxins (Basel)*. 2020;1–13.
7. Bbosa GS, Kitya D, Odda J, Ogwal-okeng J. Aflatoxins metabolism , effects on epigenetic mechanisms and their role in carcinogenesis. *Health (Irvine Calif)*. 2013;5(10):14–34.
8. Hamid AS, Tesfamariam IG. Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries : Geographical distribution , mechanism of action and prevention (Review). 2013;1087–92.
9. Kimanya ME, Routledge MN, Mpolya E, Ezekiel N, Shirima CP, Yun Y, et al. Estimating the risk of aflatoxin-induced liver cancer in Tanzania based on biomarker data. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(3):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247281>
10. Salim M, Masroor MS, Parween S. An Overview on Mycotoxins Causing Cancer in Human. 2020;11(1000364):1–9.
11. Benkerroum N. Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins : Mechanisms of Action. 2020;1:1–28.
12. Santos NP, Colaço AA, Oliveira PA. Animal models as a tool in hepatocellular carcinoma research : A Review. 2017;
13. Magnussen A, Parsi MA. Aflatoxins , hepatocellular carcinoma and public health. 2013;19(10):1508–12.
14. Eaton DL, Gallagher EP. Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. 1994;
15. Kew MC. A toxins as a Cause of Hepatocellular Carcinoma. 2013;22(3):305–10.
16. Kensler TW, Roebuck BD, Wogan GN, Groopman JD. Aflatoxin : A 50-Year Odyssey of Mechanistic and Translational Toxicology. 2011;120:28–48.
17. Adam M, Adam A, Tabana YM, Musa KB, Sandai DA. Effects of different mycotoxins

- on humans , cell genome and their involvement in cancer (Review). 2017;1321–36.
18. Mccullough AAK, Lloyd RS. Mechanisms Underlying Aflatoxin-associated Mutagenesis–Implications in Carcinogenesis. *DNA Repair (Amst)* [Internet]. 2019;1(77):76–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.03.004>
 19. OurWorldinData. Causes of death, World, 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/annual-number-of-deaths-by-cause>
 20. IARC. (2020). *Cancer Today*. WHO. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=4&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-by_countryhttps:%2F%2Fwww.google.com