



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



„Potenciális veszélyforrások élelmiszereinkben? A 21. század élelmiszeriparának kihívásai a krónikus betegségek kialakulásának tükrében, különös tekintettel a daganatokra”

Habilitációs előadás

DR. RAPOSA LÁSZLÓ BENCE

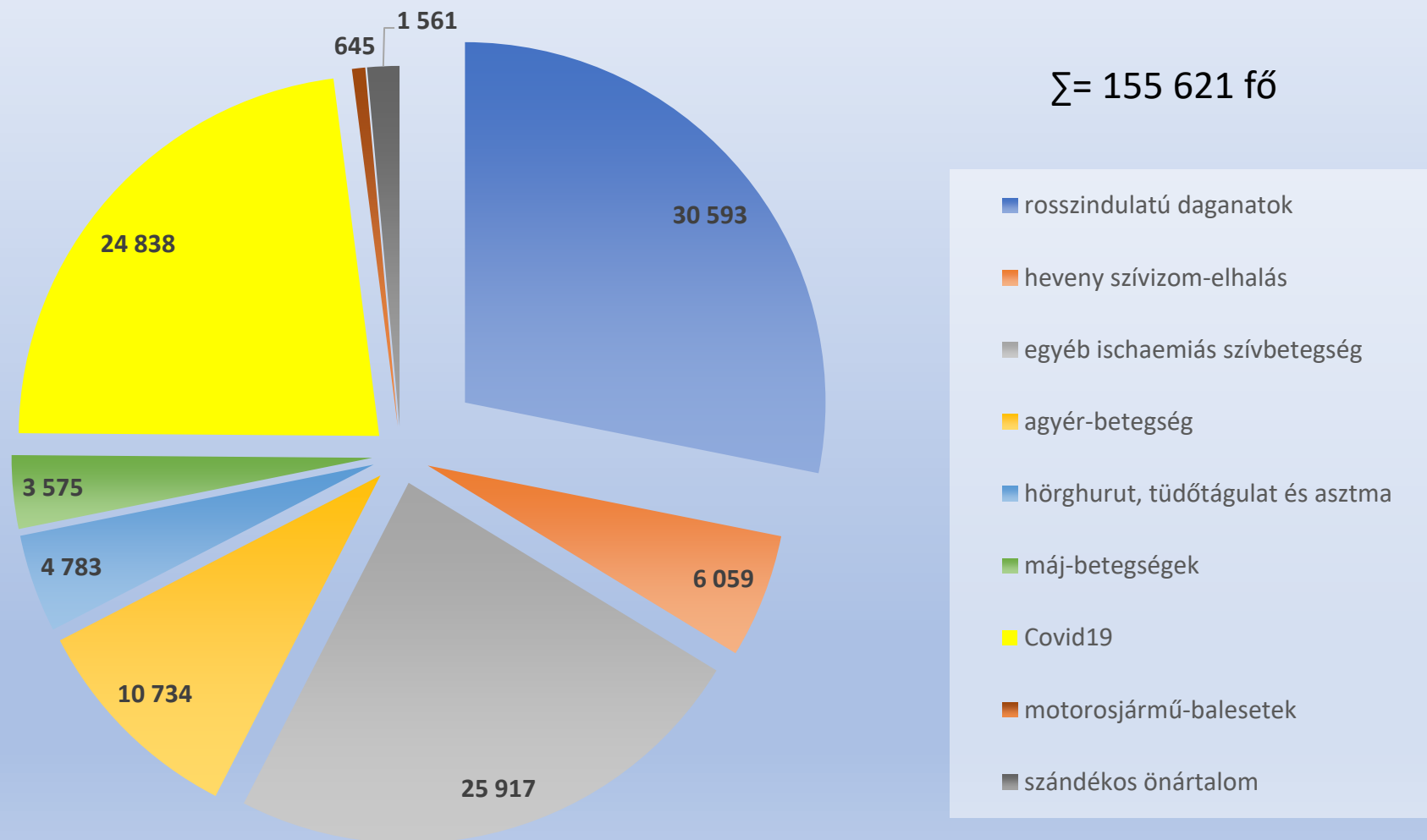
Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

A Doktori Iskola vezetője:
Prof. Dr. Bódis József az MTA doktora
egyetemi tanár

Pécs, 2022. november 30.

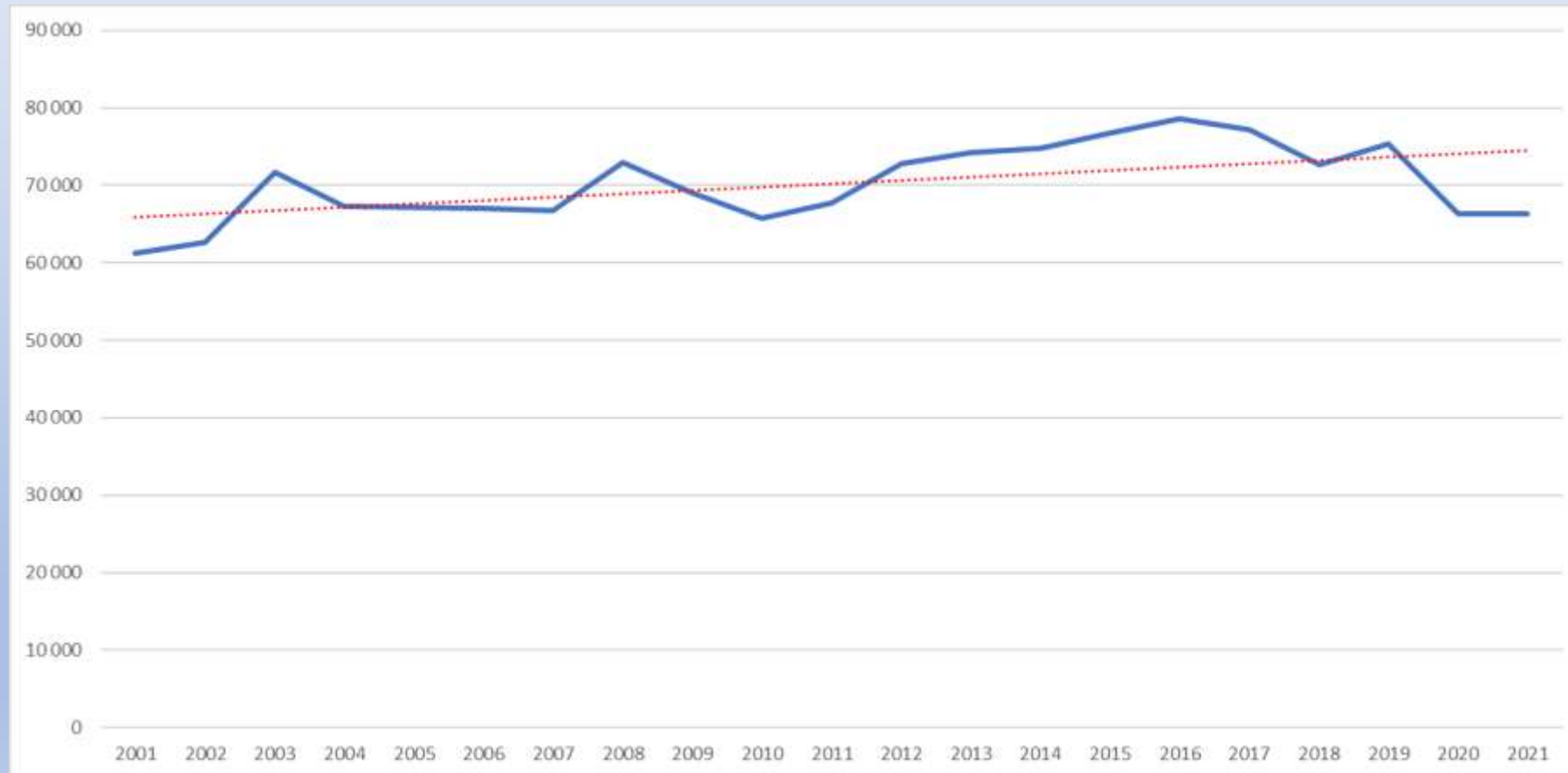
Bevezetés, problémafelvetés

Vezető halálokok esetszám megoszlása Magyarországon (2021)



Bevezetés, problémafelvetés

Bejelentett új (incidens) rosszindulatú daganatos megbetegedések
(2001-2021)



2001	61 260
2002	62 685
2003	71 735
2004	67 290
2005	67 213
2006	66 987
2007	66 702
2008	72 947
2009	68 967
2010	65 766
2011	67 674
2012	72 839
2013	74 166
2014	74 816
2015	76 755
2016	78 633
2017	77 183
2018	72 606
2019	75 347
2020	66 372
2021	66 345

Bevezetés, problémafelvetés

A táplálkozás során felmerülő rizikótényezők és molekuláris epidemiológiai regulátorok



Forrás: Willett, 2000

Célhely	Szabályozó tápanyag
Géntranszkripció	Zsírsavak, glükóz, koleszterin, retinoidok, D-vitamin
mRNS stabilitása	Zsírsavak, glükóz, szelén, vas
mRNS feldolgozása	Többszörösen telítetlen zsírsavak, glükóz
mRNS átírása	Vas, aminosavak
Transzkripció (átírás) utáni módosítások	Vitaminok, ásványi anyagok

Forrás: Bíró, 2008

Bevezetés, problémafelvetés

Megfigyelt hatások, vizsgálati háttér I. (mesterséges színezékek – E102; E122)

Magatartás és viselkedés [McCann et al. 2007, Connolly et al. 2010]

- nagyobb szintű hiperaktivitás és alacsonyabb szintű figyelem összpontosítás gyermekeknél (n=297), tinédzsereknél

Biokémiai paraméterek – jelentős módosító hatás [K.A. Amin et al. 2010]

- ALT (alanin aminosztransferáz), AST (anti streptolizin), összfehérje, albumin szintek szig. ↑
- GSH (glutathion), SOD (szuperoxid dizmutáz), , kataláz enzim szint ↓

Genotoxicitás „Pro” [Poul et al. 2009]

- micronucleus számbeli eltérés nincs (*in vivo* DNS repair)

Genotoxicitás „Contra” [Tsuda et al. 2001]

- jelentős genotoxicitás, oxidációs mechanizmusokban szerepet játszó enzimek szöveti koncentrációjának jelentős emelkedése

CYP450 enzimszázad – CYP1A1, CYP2E1 [Raposa et al. 2012]

- a tartrazin tízszeres dózisa szignifikáns génexpresszió emelkedést okoz (*CYP1A1*, *CYP2E1*) metabolizáló enzimek esetében ($p < 0,05$). A vegyület kémiai karcinogénnel (DMBA) történő interakciója esetében, további szignifikáns emelkedés figyelhető meg

Forrás:

Donna McCann, Angelina Barrett, Alison Cooper, Debbie Crumpler, Lindy Dalen, Kate Grimshaw, Elizabeth Kitchin, Kris Lok, Lucy Porteous, Emily Prince, Edmund Sonuga-Barke, John O Warner, Jim Stevenson (2007) Food additives és hyperactive behaviour in 3-year-old és 8/9-year-old children in the community a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. The Lancet. 370: 1560–15.

Connolly, A., Hearty, Á., Nugent, A., McKevitt, A., Boylan, E., Flynn, A., Gibney, M.J. (2010) Pattern of intake of food additives associated with hyperactivity in Irish children és teenagers. Food Additives és Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure és Risk Assessment. 27: 447-456.

K.A. Amin a, , H. Abdel Hameid, A.H. Abd Elsttar: Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48: 2994–2999.

Martine Poul, Gérard Jarry, Mostafa Ould Elhkim, Jean-Michel Poul (2009) Lack of genotoxic effect of food dyes amaranth, sunset yellow és tartrazine és their metabolites in the gut micronucleus assay in mice. Food és Chemical Toxicology. 47: 443–448.

Tsuda et al.: DNA damage induced by red food dyes orally administered to pregnant and male mice. Toxicol. Sci, 2001, 61: 92–99.

Bevezetés, problémafelvetés

Megfigyelt hatások, vizsgálati háttér II. (ízfokozók- E621)

- *Kínai étterem szindróma* – fejfájás, hányinger, asztmás panaszok, allergiás reakciók és azok tünetei (pro vs. contra) – EFSA állásfoglalás a NOAEL mennyiségekkel kapcsolatosan ¹
- *Vércukor háztartás szabályozása*: túlsúly és elhízás incidencia ↑, a Langerhans-szigetek szignifikánsan kisebb β -sejttömeg, haemorrhagia és fibrózis ^{2,3}
- *Morfológiai és hisztológiai változások a pajzsmirigyben*: membrán diszkontinuitás, follicularis sejtek mérete csökkent ⁴
- *MSG indukálta indirekt vesekárosodás*: oxidatív stressz → tubuláris-intersticiális fibrózis → strukturális változás, károsodás → veseállomány és funkció károsodás ⁵

Forrás

¹EFSA (2017) Scientific Opinion: Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate(E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate(E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesiumglutamate (E 625) as food additives. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4910

²Ka He,corresponding author Shufa Du, Pengcheng Xun, Sangita Sharma, Huijun Wang, Fengying Zhai, and Barry Popkin (2011) Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS)1,2,3. Am J Clin Nutr. 93(6): 1328–1336.

³Piyanard Boonnate, Sakda Waraasawapati, Wiphawi Hipkaeo, Supattra Pethlert,Amod Sharma, Carlo Selmi Vitoon Prasongwattana, Ubon Cha'on; Monosodium Glutamate Dietary Consumption Decreases Pancreatic β -Cell Mass in Adult Wistar Rats;PLOS ONE; June 29,2015;1-14.

⁴Hanaa A Khalaf, Eetmad A Arafat; Effect of different doses of monosodium glutamate on the thyroid follicular cells of adult male albino rats: a histological studyInt J Clin Exp Pathol 2015;8(12):15498-15510.

⁵Sharma; Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review Journal of Biomedical Science (2015) 22:93

Bevezetés, problémafelvetés

Megfigyelt hatások, vizsgálati háttér III. (mesterséges tartósítószeres – E211; E202; E223)

A mesterséges tartósítószeres pozitív hatásai mellett a nemzetközi kutatások eredményei rámutattak számos káros hatásra

- Vesekárosodás ⁷
- Gyulladásos jelátviteli utak aktivációja ⁸
- Májkárosodás ⁹
- Viselkedési habitus megváltozása ¹²
- DNS-törés, defektus ¹²
- Teratogén hatás ¹¹
- Daganatos megbetegedések modulációja (tumorsuppresszió, onkogén aktiváció, apoptózis útvonal révén) ¹⁰

Forrás: ⁷ Aden, D. P., Fogel, A., Plotkin, S., Damjanov, I., & Knowles, B. B. (1979). Controlled synthesis of HBsAg in a differentiated human liver carcinoma-derived cell line. *Nature*, 282(5739), 615-616.

⁸ Noorafshan, A., Erfanzadeh, M., Karbalay-Doust, S. (2014). Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats. *Neurosciences*, 19(1), 24–28.

⁹ Arzumanyan, V. A., Kiseleva, O. I., & Poverennaya, E. V. (2021). The Curious Case of the HepG2 Cell Line: 40 Years of Expertise. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 13135

¹⁰ Raposa, B., Pónusz, R., Gerencsér, G., Budán, F., Gyöngyi, Z., Tibold, A., ... Varjas, T. (2016). Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes. *Physiology international*, 103(3), 334-343.

¹¹ Yilmaz, B., Karabay, A. Z. (2018). Food Additive Sodium Benzoate (NaB) Activates NFκB and Induces Apoptosis in HCT116 Cells. *Molecules*, 23(4), 723.

¹² Alimohammadi, A., Moosavy, M. H., Amin Doustvandi, M., Baradaran, B., Amini, M., Mokhtarzadeh, A., de la Guardia, M. (2021). Sodium metabisulfite as a cytotoxic food additive induces apoptosis in HFFF2 cells. *Food chemistry*, 358, 129910.

Bevezetés, problémafelvetés

Az adalékanyagok törvényi szabályozása

Megengedett legmagasabb szintet meghatározása:

- EU-ban: Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) - 1333/2008/EK rendelet II. Melléklete ³
 - Nemzetközi szinten: Közös FAO/WHO Élelmiszer Adalékanyag Szakértő Bizottság (JECFA)
⁴
 - Magyarországon: Magyar Élelmiszerkönyv (*Codex Alimentarius Hungaricus*) 1-2-95/2 számú előírása ⁵
-
- Maximális beviteli érték :
 - megengedhető napi bevitel (Acceptable Daily Intake = ADI) ³
 - dózis érték melynél a káros hatás még nem figyelhető meg (No Observed Adverse Effects Level = NOAEL) ³

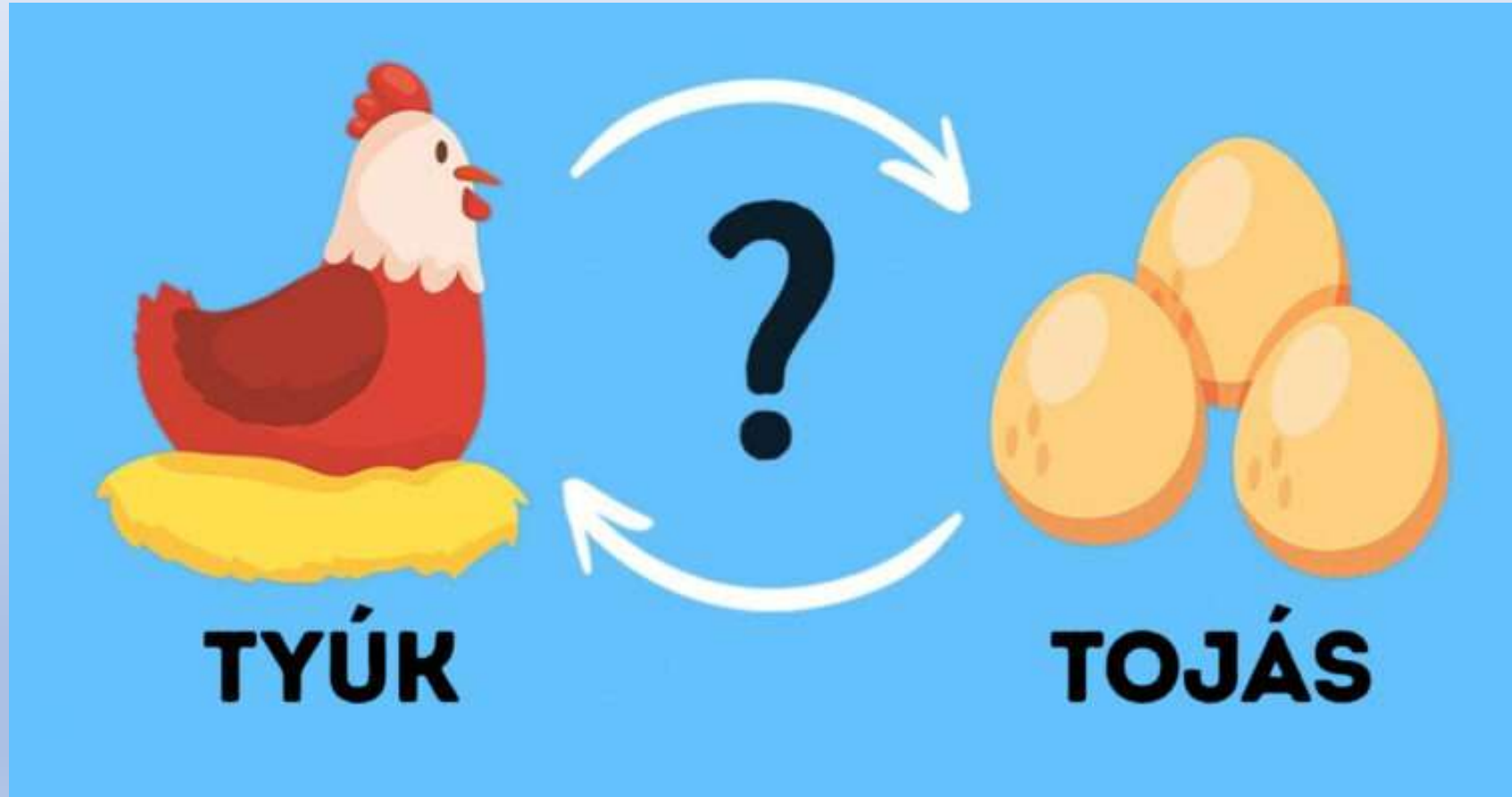
Forrás:

³ Az európai parlament és a tanács 1333/2008/ek rendelete az élelmiszer-adalékanyagokról. [Online] 2008. december 16. [Hivatkozva: 2022. március 20.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/HTML/?uri=CELEX:02008R1333-20200702#tocId49>

⁴ Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA). [Hivatkozva: 2022. március 20.] https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/efsa_hu

⁵ Magyar Élelmiszerkönyv (Codex Alimentarius Hungaricus) 1-2-95/2 számú előírás (4. kiadás). Az élelmiszerekben használható adalékanyagok, az édesítőszerek és a színezékek kivételével. <https://docplayer.hu/2346611-Magyar-elelmiszerkonyv-codex-alimentarius-hungaricus-1-2-95-2-szamu-eloiras-4-kiadas.html>

Melyik volt előbb?



Vásárlói elvárások vs. Élelmiszeripari döntéshozatal

E-számok nélkül a 21. század élelmiszeripara nem elképzelhető

E-szám $\neq$ Méreg, genotoxikus anyag

- Háztáji gazdálkodás visszaszorulása, urbanizáció → elvárás változatlan (eltarthatóság, íz, szín, aroma, állag)
- Kész-félkész termékek fogyasztás kiemelt szereppel bír

Egyéni felelősség kérdése ↔ Tudatos fogyasztói attitűd

Vásárlói elvárások vs. Élelmiszeripari preferencia

- Elvárásoknak megfelelően milyen megfontolások alapján választ az élelmiszeripar adalékanyagot (finansziális terhek, anyagok fizikokémiai tulajdonságai, egészségre gyakorolt hatás → engedélyezett mennyiségben)



Módszertan

Vizsgálati lehetőségek a 21. században



„Adjanak valakinek egy
kérdőíves lapot, és hazudni
fog.”

Douglas Adams



“Csak abban a statisztikában
hiszek, amit én magam
hamisítok”

Sir Winston Churchill

Az állatkísérletek fontossága

Nem a médiában említett kozmetikai ipari készítményekhez kapcsolódó kutatásokról van szó, hanem olyan tudományos vizsgálatokról beszélünk melyek az emberi megbetegedések megismerésében, megelőzésében és hatékony terápiájának kidolgozásában játszanak szerepet.

„Tulajdonképpen minden nagy élettani, kórtani és gyógyszer-tani felfedezés állatkísérletekhez kötődött.”

„Az életjelenségek végső soron, megbízhatóan csak élő szervezetekben tanulmányozhatók, ezért az élettudományok nem nélkülözhetik az állatkísérleteket.”

*Bertók Lóránd: Az MTA Osztályközi Állatkísérletes
Tudományos Bizottságának állásfoglalása
az állatok tudományos célra történő felhasználásáról*

Az állatkísérletek jelentősége

Az *in vivo*, állati modellalkotás napjainkban kiterjed az orvostudomány egészére, számos területen alkalmazzák

- **Terápia:** veszettség (az oltóanyag hatását elsősorban kutyaon és nyulakon vizsgálták); angolkór (kutya); lepra (tatu);
- **Megelőzés:** diftéria (ló); járványos gyermekbénulás (nyúl, majom); bárányhimlő(majom); kanyaró (majom);
- **Felfedezés:** inzulin (kutya); modern anaesthesia (kutya); genetika (egér, patkány);
- **Fejlesztés:** minimálisan invazív sebészet (disznó); nyitott szívűműtét (kutya).

Tények és evidenciák

- Emberiség állatokat használ fel több évezrede
- 95% élelmiszeripar, létfenntartás
- 0,3% tudományos kutatás
- Saját fajfenntartásunkra törekszünk
- Adaptációs előnyünk a tudásunk és annak rendszerezett és ellenőrzött formája, a tudomány és a tudományos kutatás

Etikai engedély és képzettség


BARANYA MEGYEI KORMÁNYHIVATAL
Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatóság

Ügyintéző: Dr. Aradi / Szilágyi
Ht.sz.: -

Tárgy: Állatkísérlet engedélyezése
Műfélétek: -
Htv. szám: -

Határozat

A Pécsi Tudományegyetem ÁOK Intézete részére engedélyezem az alábbiakban felsorolt állatkísérletek végzését:

Kérésben megadott neve	Intézmény	Kísérlet címe	Nyilvános tartalom	Engedély érvényessége (Kiszámlázott évek...év)
	PTE ÁOK Központi EM Laboratórium	A gyors dentatus felmérési eljárás vizsgálata. Elhízott és kontroll állatokban a táplálékfelvételi befolyásoló egyi komponensek - idegsejtjeinek neuropeptid tartalma. Öregkori elváltozások a hipokampusban.	BA02/2000-14/2011	5
	PTE KK Megsebesült Klinika	Súlyos koponyasérülés vizsgálata rágcsálókon különböző koponyasérülés modellekkel.	BA02/2000-15/2011	5
	PTE ÁOK Orvosi Népegészségügyi Intézet	Kémiai karcinogenezis állatkísérletes vizsgálata.	BA02/2000-16/2011	5
	PTE KK Megsebesült Klinika	Az egy törzset-azabélyosok, agyvérzés állatkísérletes vizsgálata.	BA02/2000-17/2011	5

7623 Pécs, Megyeri u. 24. Levélcím: 7602 Pécs, Pf.: 67
☎ 06/72/520-200; Fax: 06/72/520-220
E-mail: baranya_megye@onl.hu


MUNKAHELYI ÁLLATTJÓLÉTI BIZOTTSÁG
PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

ANIMAL WELFARE COMMITTEE
UNIVERSITY OF PÉCS

Akkreditációs szám: AH3.0/2016
Oklevél szám: PTE/36/B/2020

Bizonyítvány

„Állatkísérletek elmélete és gyakorlata - B” kurzus

Mely igazolja, hogy:

Dr. Raposa László Bence

Szűritési hely, idő: Keszthely, 1987.04.08
Képzés ideje: 2020. Október 8 – 2021. Február 5.
Képzés helye: Pécsi Tudományegyetem

sikeresen teljesítette az „Állatkísérletek elmélete és gyakorlata” című 80 órás tanfolyamot (60 óra elmélet és 20 óra gyakorlat), amelynek anyagából eredményes vizsgát tett.

A kurzus a kísérleti és egyéb tudományos célokra használt állatok védelmével foglalkozó 2010/63/EU direktíván, a Magyar Tudományos Akadémia osztrákországi Állatkísérleti Tudományos Bizottságának ajánlásain, valamint a hatályos (40/2013. (II.14.) Korm. rendelet) állatvédelmi rendelet által előírt oktatási követelmény-szendszeren alapul.

A tanfolyamot a Pécsi Tudományegyetem szervezte és bonyolította le.

Pécs, 2021. február 21.

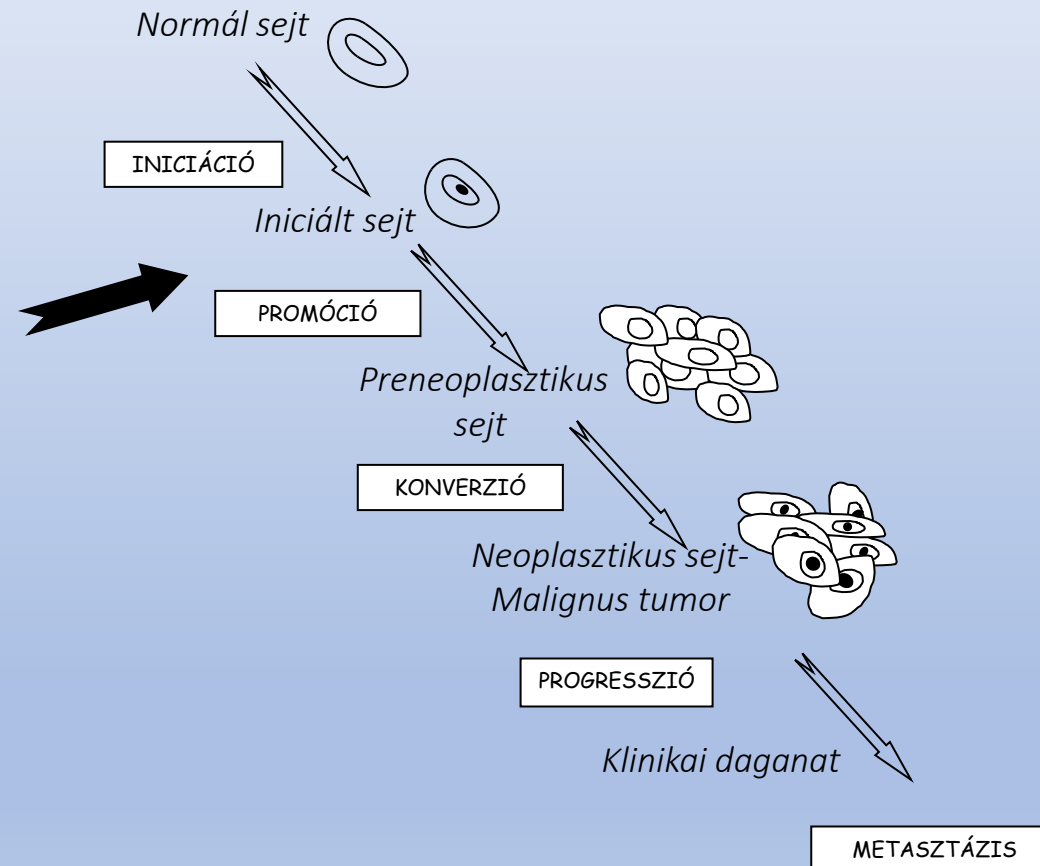

Dr. Hernádi István
PTE-MAB elnök
Pécsi Tudományegyetem

7624 Pécs • Ifjúság útja 6.
Tel: +36 (72) 503-407 • Fax: +36 (72) 503-517
Web: http://mab.pte.hu

A kezelés, anyagok bejuttatásának jellemzői

- **Enterális adagolás** (emésztőrendszerbe juttatás): szájon át, gyomorszondán (kanülön), végbélen, vékonybél szondán.
- **Parenterális adagolás** (az emésztőrendszer kikerülésével történő bejuttatás): döntően injekciós adagolás bőrbe, bőr alá, izomba, vénába, artériába, hasüregbe, gerinccsatornába, orrüregbe, légcsőbe. A beadásra használható vénák (esetenként más vénák is) alkalmasak vérvételre (farok).
- **Különleges eljárások:** vértranszfúzió, *tumor transzplantáció, kémiai karcinogének, sejtkultúra* bejuttatása élő szervezetbe

A daganatkialakulás többlépcsős folyamata



Kutatómunkánk során vizsgált gének, biomarkerek a teljesség igénye nélkül I.

NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

- receptorokon keresztül aktiválódó transzkripciós faktor a sejttúlélést és sejtproliferációt segíti elő
- számos fiziológiai és biológiai hatás képes aktiválni
- overexpressziója többféle tumor promóciójában igazolt [Sasaki et al. 2002, Bolognesi 2003]

GADD45 α (growth arrest and DNA damage inducible gene)

- kötődhet a proliferáló sejt nukleáris antigénjéhez
- kettős szálú DNS károsodás esetén aktiválódik
- stimulálja a DNS repairt és az apoptózist [Hollander et al. 1993]

MAPK8 (Mitogen-activated protein kinase 8)

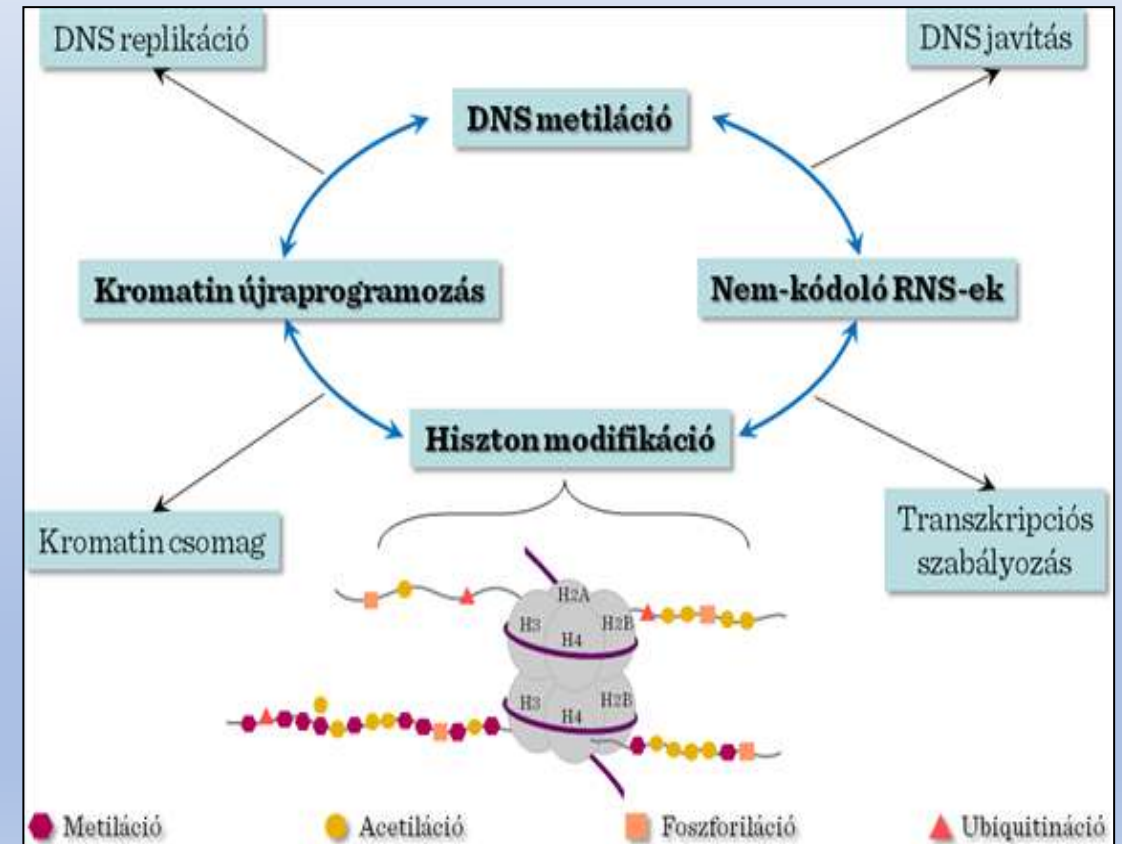
- a JNK családjába tartozik
- sokféle sejtfunkcióban szerepet játszanak
- aktiválják különféle sejt stimulációk
- közvetlen-korai génkifejezést és a stimulációra adott választ köti össze [Zhou et al. 2015]

Kutatómunkánk során vizsgált gének, biomarkerek a teljesség igénye nélkül II.

DNS-metil-transzferázok (*DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B*)

A humán daganatok jelentős részében emelkedett mRNS és fehérje expressziós szintjük jellemző

- *DNMT1* - DNS-replikáció során a DNS újonnan szintetizált szálának metilációs mintázataért felelős
- *DNMT3A*, *DNMT3B* - *de novo* metil-transzferázok, kiemelten fontos szerepet játszanak az embrionális fejlődésben, leginkább a metiláció folyamataért felelősek [Esteller, 2008, Delpu et al. 2013]



Alkalmazott vizsgálati módszerek

- Kutatócsoportunk alapvetően a tumor képződéssel és az erre hatást gyakorló élelmiszer-adalékanyagokkal foglalkozik
- Jellemző kutatás módszertan: prospektív kohorsz vizsgálat (előre halad az időben, a kezdetkor egészséges egyedek - expozíció vs. kontroll)
- Dózis → Hatás (daganat v. gyulladásos folyamatok – akár molekuláris, epigenetikai szinten)

Lényege: Több csoportot per os kezelünk valamilyen adalékanyag expozícióval, adott időintervallumban, amitől génexpressziós v. metilációs mintázatbeli eltérést vizsgálunk a kezeletlen kontroll csoporthoz viszonyítva

RÖVID TÁVÚ
KÍSÉRLET
(10+1 NAP)

Adalékanyag expozíció - táp
formájában
(EFSA ADI v. NOAEL 1X, 5X, 10X)

HOSSZÚ TÁVÚ
KÍSÉRLET
(40+1 NAP)

10+1. napon 20mg/ttkg
DMBA

36-108 db 6 hetes génmanipulált
egér vagy patkány
(CD1,NMRI,BalbC, etc.)

10+1, 20+1,30+1,40+1 napon
20mg/ttkg DMBA

Cervicalis dislocatio, autopsia
(szervkiemelés)

Totál RNS izolálás
(Trizol protokoll)

Kvantitatív Real Time PCR
Roche LightCycler® 480 System
Sybr Green
Integrated DNA Technologies (IDT) -
TaqMan Applied Biosystems

Metabolizáló, Sejtciklusszabályozó,
Metilációs mintázatot befolyásoló
enzimeket kódoló gének
expressziója

Statisztikai elemzés
 $p < 0,05$
Ábrázolás



Eredmények

Mesterséges eredetű élelmiszerszínezékek – tartrazin (E102) és azorubin (E122)

- **Metabolizáló enzimek (Cytochrome P450)**
 - A tartrazin tízszeres dózisa szignifikáns génexpresszió emelkedést okoz CYP1A1, CYP2E1 metabolizáló enzimek esetében, dóziszfüggő módon. A vegyület kémiai karcinogénnel történő hatásaddíciója további szignifikáns emelkedést okoz.
- **Sejtciklus szabályozásában szerepet játszó gének - korábbi eredményeink további megerősítést nyertek**
 - $NF-\kappa B, GADD45\alpha, MAPK8 \rightarrow \text{azorubin} \rightarrow \emptyset$
 - $NF-\kappa B, MAPK8 \rightarrow \text{tartrazin} \rightarrow$ jelentős génexpresszió fokozódás, dóziszfüggő emelkedés, hatásaddíció az azorubinnal – kémiai karcinogénnel (DMBA – korábbi eredmény)
 - $GADD45\alpha \rightarrow \text{azorubin, tartrazin} \rightarrow \emptyset$
- **Metilációs mintázatot befolyásoló gének *DNMT1, DNMT3A, DNMT3B***
 - Több esetben tendenciózus fokozódás dózisemelkedés hatására, generációs hatás fokozódás
 - A tartrazin egyszeres, ADI dózisa szignifikáns génexpresszió emelkedést okoz a metilációs mintázatot befolyásoló gének, a *DNMT1, DNMT3A, DNMT3B* esetében, G1-G2 esetében (máj-veze homogenizátum), míg az anyag tízszeres dózisa mindhárom gén esetében G0-G1-G2 relációjában egyaránt szignifikáns génexpresszió emelkedést okoz, dózis dependens módon.

Zsírsavak mono- és digliceridjei - Jilk paszta (E471 tartalommal)

- Emulgeálószer - Süteményekben, piskótákban, fagylaltokban használják
- A **hőkezelésnek nem kitett JILK pasztát** tartalmazó táp 75%-ban emelte, **50%-ban szignifikánsan emelte** a vizsgált szervekben valamely általunk vizsgált **gén expresszióját**.
 - A **hőkezelt JILK pasztát** tartalmazó táp 42%-ban emelte, **17%-ban szignifikánsan emelte** valamely általunk vizsgált **gén expresszióját** (humán karcinogenezisben mindhárom enzim mRNS génexpressziója emelkedett értéket mutat – gyulladásos folyamatok)
 - **ALOX12** (12-lipoxigenáz arachidonát)
 - **ALOX5** (5-lipoxigenáz arachidonát)
 - **PTGS2** (prostaglandin-endoperoxid-szintáz / ciklooxygenáz 2)
- A JILK paszta fogyasztása növelheti a gyulladásos és a karcinogén folyamatok kialakulásának és progressziójának kockázatát.
- További kutatások indokoltak az emulgeálószer (JILK paszta) hosszabb távú hatásainak kivizsgálására.

Ízfokozó – Nátrium-glutamát (E621- MSG)

- **Nátrium-glutamát expozíció rövid és hosszú távú eredményeinek konklúziója**
- Feltételezhető kemopreventív tulajdonságok? (mint például az epigallo-katekin-gallát, likopin, rezveratrol esetében) - kontrollhoz képest – szignifikáns csökkenés ($p > 0,05$)
- **Kémiai karcinogén expozícióval együtt alkalmazott kezelés rövid és hosszú távú eredményeinek konklúziója**
- DMBA – kémia karcinogén aktivációját mérsékelte, több esetben szignifikánsan csökkentette (*DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B* egyaránt) (pozitív kontroll) ($p > 0,05$)
- Feltehető a „silencing” mechanizmusra gyakorolt hatás (beavatkozási metodika? pontos patomechanizmus?)
- Kémia karcinogénnel történő hatásaddíció nem detektálható
- **Összességében mRNS szinten visszaszorította a *DNMT1* és *DNMT3A* génexpresszióját**
- A DMBA kezelés hatására megemelkedett DNS-metil-transzferázok mRNS szintjét a folyamatos nátrium-glutamát szupplementáció a *DNMT1*, a *DNMT3A* és a *DNMT3B* enzimek esetében is szignifikánsan lecsökkentette, ugyanakkor esetleges kemopreventív hatásának feltérképezéséhez további vizsgálatok szükségesek.

Tartósítószer– Nátrium-benzoát (E211)

- **12,5 mg/l-es** koncentrációjú, **24 órás** nátrium-benzoáttal történő expozíció hatására, a ***kaspáz 3*** relatív génexpressziós mintázatának átlaga (átlag: 0,598167; $\pm$ SD: 0,0390047) szignifikánsan ($p=0,028$) csökkent a **48 órás** kezelés átlagához (átlag: 0,408033; $\pm$ SD: 0,889539) képest.
- Ezt követően a **25 mg/l-es** koncentrációjú, **24 órás** nátrium-benzoáttal történő expozíció hatására, a ***kaspáz 3*** relatív génexpressziós mintázatának átlaga (átlag: 0,4658; $\pm$ SD: 0,0217145) szintén szignifikánsan ($p=0,031$) csökkent a **48 órás** kezelés átlagához (átlag: 0,3949; $\pm$ SD: 0,0305779) képest.
- **50 mg/l-es** koncentrációjú, **24 órás** nátrium-benzoáttal történő expozíció hatására, a ***kaspáz 3*** relatív génexpressziós mintázatának átlaga (átlag: 0,4493; $\pm$ SD: 0,1046) ebben az esetben is szignifikánsan ($p=0,021$) csökkent a **48 órás** kezelés átlagához (átlag: 0,2173; $\pm$ SD: 0,0319) képest.
- **100 mg/l-es** koncentrációjú, **24 órás** nátrium-benzoáttal történő expozíció hatására, a ***kaspáz 3*** relatív génexpressziós mintázatának átlaga (átlag: 0,3996; $\pm$ SD: 0,1073) szignifikánsan ($p=0,039$) csökkent a **48 órás** kezelés átlagához (átlag: 0,1918; $\pm$ SD: 0,0513) viszonyítva.

Új eredmények I.

Kutatócsoportunk közel 10 éve végzi különböző, élelmiszerekben használt adalékanyagok molekuláris epidemiológiai vizsgálatát, állatkísérletes és sejtvonalas, saját fejlesztésű „short-term” tesztrendszerben (PTE ÁOK ONI). Vizsgálati eredményeink a dagantkialakulás több lépcsős folyamatának egyes pontjain képesek az egyes anyagok expozícióinak geno és citotoxikus hatását detektálni.

Korábbi eredményeink bizonyították, hogy a tartrazin (E102) mind a metabolizáló enzimek, a sejtciklus szabályozás és a metilációt befolyásoló gének szintjén dóziszfüggő expressziós növekedést, generációs fokozódást, más színezékanyagokkal és kémiai karcinogénnel történő interakciót (több esetben hatásaddíciót) mutat, mely értelmében a tartrazin potenciális rizikótényező a daganat kialakulásra.

Tartósítószerekkel végzett sejtvonalas vizsgálatunk eredményeként elmondható, hogy a Na-benzoát és K-szorbát, csökkentették a *HepG2* sejtek apoptózisra való hajlamát, miként a külső útvonal pro-apoptotikus génjeinek expresszióját csökkentették, így gátolva a programozott sejthalál folyamatát, ezzel befolyásolva a sejtproliferációt, fokozva a daganatos májsejtvonal progresszióját. Ezen tulajdonság felhívja a figyelmet arra, hogy speciális körülmények között mindkét vegyület potenciálisan promóter hatású ágensként viselkedhet.

Új eredmények II.

Meglepő eredmény született a MSG (E621) ízfokozó, metilációs mintázatot befolyásoló génekre gyakorolt hatásának vizsgálatából, miszerint a nátrium-glutamát hasonlóan a kemopreventív tulajdonságokkal rendelkező epigallokatekin-galláthoz, kurkuminhez, geniszteinhez, likopinhoz, rezveratrolhoz, mRNS szinten visszaszorította a kísérleti állatok több szervében is a DNMT1, DNMT3A és a DNMT3B génexpresszióját (csendesítette a metilációs mintázat kialakításért felelős, kódoló gének kifejeződését mRNS szinten). A nátrium-glutamát ezen tulajdonságai miatt feltételezhető, hogy esetleges kemopreventív hatással rendelkezik, de ennek alátámasztására további in vivo vizsgálatok szükségesek.

A Na-benzoát és K-szorbát, mint szintetikus tartósítószer, csökkentették a HepG2 sejtek apoptózisra való hajlamát, miként a külső apoptotikus útvonal génjeinek expresszióját csökkentették, így gátolták a programozott sejthalál folyamatát, ezzel befolyásolva a sejtproliferációt – előidézve a daganatos májsejtek progresszióját. Ezen tulajdonság felhívja a figyelmet arra, hogy speciális körülmények között mindkét vegyület potenciálisan promóter hatású ágensként viselkedik az apoptózis külső útvonalát tekintve.

Megbeszélés, konklúzió I.

Európai Parlamenti és Európai Tanács élelmiszer-adalékanyagokról szóló 1333/2008 / EK rendelete



Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) - az élelmiszer-adalékanyagok direkt és indirekt toxicitásának felülvizsgálata, állásfoglalások modernizálása (új kutatási eredmények figyelembe vételével)

Megbeszélés, konklúzió II.

Kutatási eredményeink alapján elképzelhető, hogy a klasszikus vizsgálati módszerekkel ártalmatlannak bizonyult adalékanyagok, mégis egészségkárosító hatással bírnak, ami szenzitívebb vizsgálati módszerekkel kimutatható

Fontos lehet felülvizsgálni az élelmiszerbiztonsági szabályozások alapját adó vizsgálatok érzékenységét, illetve körülményeit!

Köszönetnyilvánítás

- Prof. Dr. Ember István †
- Prof. Dr. Kiss István
- Dr. Varjas Tímea
- Prof. Dr. Ács Pongrác
- Prof. Dr. Bódis József

Opponenseimnek:

- Prof. Dr. Rurik Imre, Dr. habil. Soós Mihály

Kollégáimnak:

- **PTE ÁOK Orvosi Népegészségtani Intézet** kollégái
- Egykori **PTE ETK Alapozó Egészségtudományi, Ápolástudományi és Védőnői Intézetének** kollégái
- **Szakmai szervezetek támogatása:** Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége, Magyar Táplálkozástudományi Társaság
- **VitaGraal** - Gyula és Mariann

Kiemelten köszönöm barátaim, családom, feleségem: Nóri és Édesanyám támogatását, külön köszönet jár a legfiatalabb résztvevőnek, kislányomnak: Lilinek





PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



Köszönöm megtisztelő figyelmüket!



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Egészségtudományi Doktori Iskola