

BIOCHEMICKÉ A TOXIKOLOGICKÉ ASPEKTY ETIOLOGIE BALKÁNSKÉ ENDEMICKÉ NEFROPATIE

MARIE STIBOROVÁ^a, JIŘÍ PATOČKA^b,
EVA FREI^c a HEINZ H. SCHMIESER^c

^a Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Albertov 2030, 128 40 Praha 2, ^b Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové a katedra radiologie a toxikologie, Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita, České Budějovice, ^c Division of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
stiborov@natur.cuni.cz

Došlo 10.3.05, přijato 23.6.05.

Klíčová slova: nefropatie, nádory močových cest, etiologie, mykotoxiny, ochratoxin A, aristolochové kyseliny, aromatické aminy, těžké kovy, genetické faktory, enzymy

Obsah

1. Úvod
2. Hypotézy etiologie balkánské endemické nefropatie
 - 2.1. Polycyklické aromatické uhlovodíky a aromatické aminy
 - 2.2. Těžké kovy
 - 2.3. Mykotoxiny
 - 2.4. Aristolochové kyseliny
 - 2.5. Genetické faktory
3. Závěr

1. Úvod

Balkánská endemická familiární nefropatie je choroba rozšířená v geograficky limitovaných oblastech, v populaci žijící v oblasti podél řeky Dunaje (do vzdálenosti až 100 km od toku) v některých částech Bulharska, Rumunska a zemí bývalé Jugoslaviie^{1–3}. Uvedené onemocnění je charakterizované pomalu postupujícím progresivním zánětem intersticia ledviny, který vede až k totálnímu selhání funkce tohoto orgánu. Proces je ireversibilní a končí zpravidla terapií formou dialýzy, event. následnou transplantací postiženého orgánu^{1–4}. Klinicky a morfologicky je balkánská endemická nefropatie charakterizována signifikantními změnami struktur ledvinných tubulů, intesticiální fibrosou a postupným poškozením renálního parenchymu vedoucímu k totální atrofii orgánu. Je provázána anemií, ztrátou tělesné hmotnosti a bolestmi hlavy, u pacientů však

absentuje hypertenze typická pro jiné nefropatie¹. Z charakteristických biochemických změn je nutné zmínit proteinurii, glukosurii, zvýšený obsah kreatininu v seru, zvýšení hladin některých enzymů (γ -glutamyltransferasy, alkalické fosfatasy, laktátdehydrogenasy), plasmatických imunoglobulinů IgM a IgG a pH moči^{3,5}. Choroba je spojena s multifokálními, pomalu rostoucími, povrchovými, „low-grade“ tumory pánvičky ledvin a s tvorbou tumorů i dalších částí močového traktu^{1–4}.

Mezi dosud nevyřešené otázky spojené s balkánskou endemickou nefropatií patří poznání příčin choroby, a to i přesto, že úloha řady potenciálních faktorů (především faktorů genetických a enviromentálních) byla již studována^{3,6}. Epidemiologické a genetické studie napovídají pro multifaktoriální původ balkánské endemické nefropatie. V současnosti bylo vysloveno několik hypotéz, které se pokoušejí vysvětlit původ jak tohoto ledvinného onemocnění, tak i tumorů močového traktu, které chorobu provázejí.

2. Hypotézy etiologie balkánské endemické nefropatie

2.1. Polycyklické aromatické uhlovodíky a aromatické aminy

Za jednu z příčin balkánské nefropatie je považováno dlouhodobé vystavení obyvatelstva postižené oblasti polycyklickým aromatickým uhlovodíkům a aromatickým aminům, které se dostávají do životního prostředí v postižených regionech z ložisek lignitu a uhlí⁷. Výskyt takových organických sloučenin byl prokázán již v polovině 70. let, detegovány byly jako složky olejových skvrn ve vodách jezer a řek endemických oblastí s výskytem balkánské nefropatie. Jejich přítomnost byla prokázána i v pitné vodě konzumované obyvatelstvem regionů postižených balkánskou nefropatií⁷. Skutečnost, že aromatické aminy vykazují nefrotoxické a karcinogenní účinky, rovněž jako jejich efektivita vyvolávat tvorbu nádorů močových cest, je známa již řadu let, jak ze studií experimentálních, tak i epidemiologických^{8,9}. Metabolickou aktivací obou typů aromatických sloučenin vznikají reaktivní intermediáty (diolepoxidy resultující v tvorbu karbeniových iontů z polycyklických aromatických uhlovodíků a nitreniové či karbeniové ionty z aromatických aminů), které kovalentně modifikují DNA cílových orgánů (tvorba DNA aduktů). Tím pak iniciují patologické procesy^{9,10}. Aduktů aktivovaných toxikantů s DNA mohou být prokazatelně detegovány řadou experimentálních metod^{11–14} a korelovány s vývojem choroby. Studie sledující tvorbu takových aduktů v DNA pacientů z oblastí postižených balkánskou endemickou nefropatií však dosud chybí.

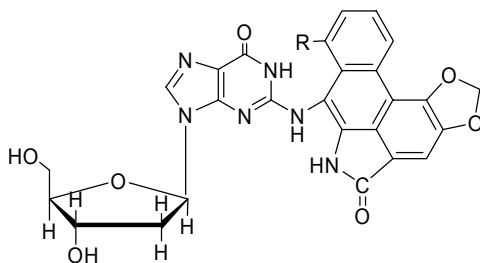
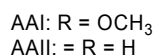
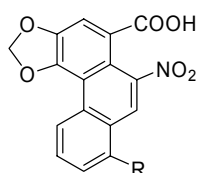
2.2. Těžké kovy

Nichifor a spol.¹⁵ prokázali, že se v endemických oblastech s výskytem balkánské nefropatie nacházejí v okolí vodních zdrojů vysoké koncentrace kadmia, chromu, hořčíku, kobaltu, niklu a mědi a jejich iontů. Zvýšený obsah některých iontů těchto kovů (Mg, Cu, Ni) byl navíc detegován v moči pacientů trpících uvedenou chorobou³. Vzhledem k nefrotoxicitě uvedených kovů jsou proto také považovány za jednu z příčin, působící pravděpodobně v kombinaci s dalšími faktory, a participující na vývoji choroby^{16–19}. Těžké kovy totiž způsobují vážné poškození ledvinového tubulárního systému a nalezeny byly i některé morfologické podobnosti mezi nefropatií vyvolanou těžkými kovy a balkánskou endemickou nefropatií³. Biochemický mechanismus působení těžkých kovů zahrnuje poškození membrán renálních buněk (kalciový kanál), iniciaci oxidativního stresu a produkci superoxidových aniontů, nárůst peroxidace lipidů a poškození biologické funkce SH proteinů (vazba iontů těžkých kovů na SH skupiny esenciální pro jejich působení).

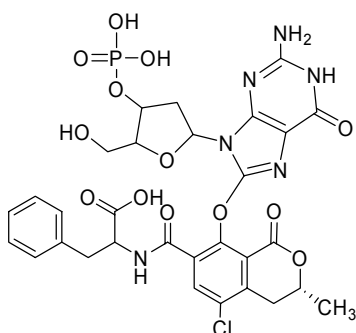
2.3. Mykotoxiny

Další hypotéza předpokládá původ choroby v působení mykotoxinů. Vychází z premisy, že choroba může být způsobena intoxikací obyvatelstva postižené oblasti dlouhodobým opakovaným příjmem malých dávek nefrotoxického a karcinogenního mykotoxinu ochratoxinu A (obr. 1), event. dalšího mykotoxinu citrininu^{3,20}.

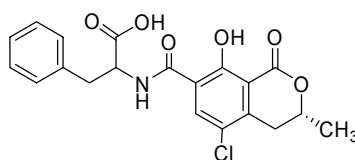
Hypotéza považující ochratoxin A za původce balkánské nefropatie a následného vývoje tumorů močového traktu vychází z několika skutečností. Prvou z nich je nápadná podobnost mezi strukturálními změnami v ledvinách i změnami jejich funkce vyvolanými v experimentálních zvířatech ochratoxinem A a klinickými i patologickými příznaky balkánské nefropatie³. Nefropatie vyvolaná ochratoxinem A je např. rovněž provázána intersticiální fibrosou, atrofií tubulů, patologickými změnami v glomerulech, a dalšími procesy, které jsou obdobné s příznaky provázejícími balkánskou endemickou nefropatií. Ochratoxin A je navíc mykotoxinem vykazujícím nejen nefrotoxické účinky, ale je rovněž karcinogenem generující-



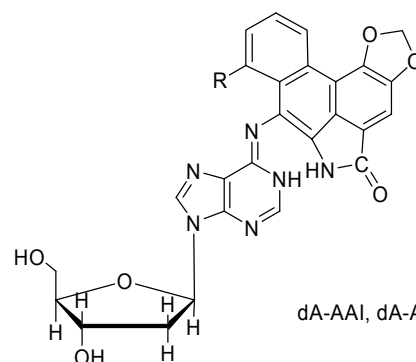
dG-AAI, dG-AAII



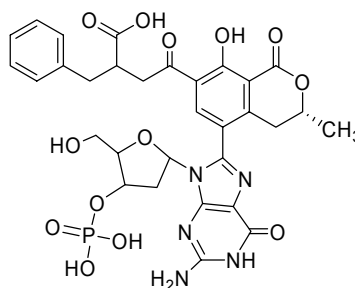
O-C8 OTA-3'-dGMP



OTA



dA-AAI, dA-AAII



C-C8 OTA-3'-dGMP

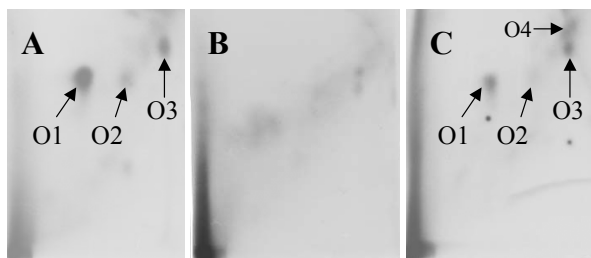
Obr. 1. Struktura ochratoxinu A (OTA), aristolochových kyselin (AA) a jejich aduktů s DNA

cím tumory močového traktu³.

Další skutečností podporující původ balkánské nefropatie působením ochratoxinu A je zjištění, že v potravinách, které byly konzumovány postiženými skupinami obyvatelstva v ovlivněných oblastech byly nalezeny vyšší koncentrace ochratoxinu A než v potravinách z jiných oblastí. Detailně byl sledován obsah ochratoxinu A v kukuřici a fazoli jako převládajících rostlinných složek potravin konzumovaných obyvatelstvem postižených oblastí³. V letech 1981–1991, kdy byly tyto produkty analyzovány, byl obsah ochratoxinu A v rostlinných složkách potravin vyšší než 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ přítomen ve více než 50 % analyzovaných vzorků z postižených oblastí. Naproti tomu byl takový obsah v uvedených produktech z nepostižených oblastí, nicméně geograficky lokalizovaných v jejich blízkosti, detegován pouze asi v 10 % analyzovaných vzorků³. Ochratoxin A byl rovněž detegován v masných produktech distribuovaných v postižených oblastech a konzumovaných obyvatelstvem, detailní analýza takových výrobků z různých oblastí však dosud nebyla realizována³.

Hypotéza, že ochratoxin A participuje na etiologii onemocnění, vychází rovněž z nálezu, že v krvi obyvatelstva oblasti postižené balkánskou nefropatií byly zjištěny vyšší koncentrace ochratoxinu A než v krvi obyvatelstva žijícího v oblastech neovlivněných^{3,20,21}. Obsah tohoto mykotoxinu v krvi dosahuje koncentrací 5–50 ng ml^{-1} krve u více než 2 % obyvatelstva postižených oblastí³. Pro srovnání lze uvést koncentrace ochratoxinu A nalezené v krvi obyvatel České republiky. Malíř a spol. vyšetřili 2206 vzorků lidského séra a ochratoxin A našli v 2077 případech (94 %) v průměrné koncentraci 0,28 ng ml^{-1} (cit.²¹).

Zásadním nálezem podporujícím původ choroby v ochratoxinu A je skutečnost, že v DNA tumorů močových cest několika jedinců žijících v postižené oblasti byly nalezeny adukty, které jeví podobnost s adukty nalezenými v DNA experimentálních zvířat vystavených ochratoxinu A^{3,20,22}. K detekci a identifikaci aduktů tvořených z ochratoxinu A byla využita vysoce sensitivní Randerathova metoda (³²P-postlabeling)^{11–14}. Takové adukty byly prokázány i naší laboratoří, analýzou vzorků DNA ledvin pacientů trpících tumory močových cest z balkánské endemické oblasti (adukty O1–O4 v DNA uvedené v obr. 2)²³. Výsledky experimentů sledujících generaci aduktů z ochratoxinu A v DNA *in vitro* a *in vivo* jsou však

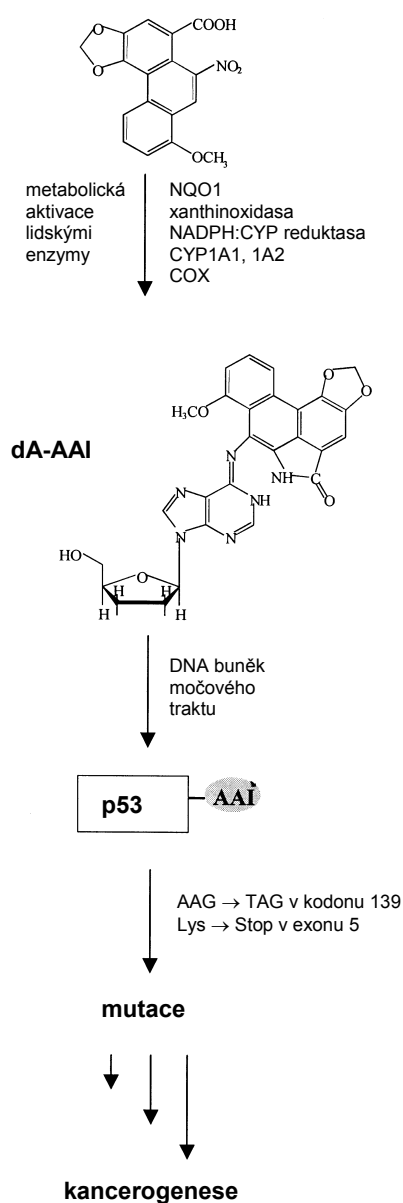


Obr. 2. Adukty derivované z ochratoxinu A v DNA ledvin pacientů z oblastí balkánské endemické nefropatie (Slavonski Brod)²³

v několika laboratořích kontroverzní. Ačkoliv v řadě prací byly adukty odvozené od ochratoxinu A prokazatelně detegovatelné^{3,20,22–25}, v jedné z detailních recentních studií však nalezeny nebyly²⁶. Kontroverzní jsou také výsledky a názory na to, zda je ochratoxin A genotoxickým či epigenetickým karcinogenem^{3,24,26–32}. Jinými slovy řečeno, zda jsou adukty nalezené v DNA tvořeny přímo z reaktivních metabolitů ochratoxinu A nebo zda pochází ze sekundárních vlivů provázejících jeho metabolismus (např. aktivních forem kyslíku, které mohou poškozovat DNA). Ochratoxin A je v organismech metabolizován cytochromy P450 na hydroxylované deriváty, 4(R)- a 4(S)-hydroxyochratoxin A, je však substrátem, který je těmito enzymy oxidován velmi obtížně. Navíc tyto metabolity nejsou zodpovědné za jeho genotoxicitu³². Naproti tomu bylo nedávno prokázáno, že peroxidasy generují z ochratoxinu A primárně fenoxylový radikál, dále pak hydrochinon a chinon tohoto mykotoxinu. Radikál ochratoxinu A pak reaguje s nukleofilními centry nukleových kyselin^{24,28–30}. Poslední výsledky laboratoře Pfohl-Leskowicz a Castegnara nedávno skutečně jasně prokázaly nejen tvorbu aduktů generovaných v DNA ledvin potkana a prasete působením ochratoxinu A, určily však i strukturu dvou majoritních aduktů (C-C8-dG a O-C8-dG adukty)³³ (obr. 1). To vše mluví pro genotoxický mechanismus toxického a karcinogenního působení ochratoxinu A. Pro plné potvrzení jak genotoxického mechanismu působení ochratoxinu A, tak i jeho úlohy v etiologii balkánské endemické nefropatie je však nutné prokázat tvorbu aduktů v DNA ještě v následných detailních studiích s experimentálními zvířaty, rovněž jako u dalších pacientů trpících touto chorobou.

2.4. Aristolochové kyseliny

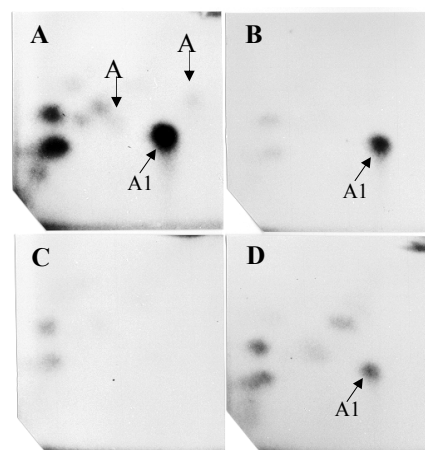
Další hypotéza přičítá původ vývoje choroby působení látek rostlinného původu, jmenovitě dvou nitrofenantrenových sloučenin, aristolochových kyselin (obr. 1). Tento předpoklad vychází z překvapující podobnosti mezi balkánskou nefropatií a progresivní renální intersticiální fibrosou spojenou s vývojem tumorů močových cest, nedávno nově popsaným ledvinovým onemocněním označovaným jako „Chinese herbs nephropathy“ (CHN)^{34,35}. Za důvod uvedených ledvinových poruch byl nedávno jednoznačně určen příjem nefrotoxických a karcinogenních aristolochových kyselin, které byly součástí rostlinné diety pacientů trpících touto chorobou^{25,36–42}. Vzhledem k jednoznačnosti původu tohoto ledvinového a nádorového onemocnění v konzumaci aristolochových kyselin (především aristolochové kyseliny I, která je majoritním podílem AA rostlinných součástí), je nyní označována jako nefropatie vyvolaná aristolochovými kyselinami (Aristolochic Acid Nephropathy, AAN)^{40,41}. Hypotézu, že aristolochové kyseliny mohou participovat na vývoji balkánské endemické nefropatie, navíc podporují skutečnosti, že rostlinné extrakty obsahující aristolochové kyseliny jsou již od nepaměti užívány v lidovém léčitelství v postižených oblastech a části rostlin čeledi *Aristolochiaceae* byly nalezeny v sýpkách, ve kterých jsou skladovány obiloviny^{43–45}. Není bez zajímavosti, že za původce balkánské



Obr. 3. Schéma iniciace nádorových procesů vyvolaných aristolochovou kyselinou I v lidském organismu; NQO1, NAD(P)H:chinonoxidoreduktasa; CYP, cytochrom P450; COX, cyklooxygenasa (prostaglandin H synthasa)

nefropatie byly aristolochové kyseliny označeny již v roce 1970 (cit.⁴⁶), tedy v době, kdy onemocnění vyvolané těmito přírodními látkami ještě nebylo popsáno.

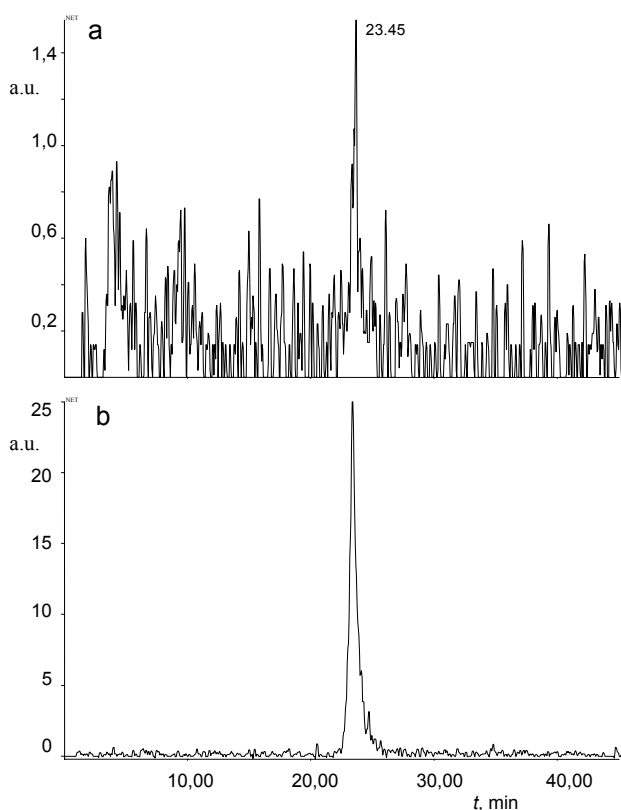
Metabolické studie prokázaly, že majoritními metabolity aristolochových kyselin tvořenými *in vitro* a *in vivo* jsou redukční produkty aristolaktamy, jež byly detegovány jak v konjugované, tak i nekonjugované formě v moči a výkalech saveců včetně člověka^{40,47}. Aktivace aristolochových kyselin na reaktivní metabolity iniciující toxické a karcinogenní účinky probíhá rovněž redukční cestou^{14–16}.



Obr. 4. Aduktů nalezené v DNA ledvin pacientů trpících nefropatií vyvolanou aristolochovými kyselinami (A) a adukty v DNA ledvin pacientů z oblasti balkánské endemické nefropatie (vzorky analyzované též z hlediska aduktů generovaných z ochratoxinu A, viz obr. 2) (B-D); adukt A1 reprezentuje adukt dA-AAI, A2, dG-AAI a A3, dA-AAII

V průběhu redukce obou kyselin dochází ke vzniku reaktivního cyklického acylnitreniového iontu, který se váže na DNA a tvoří dva majoritní adukty jak v experimentech *in vitro*, tak i u experimentálních zvířat *in vivo*, rovněž jako v DNA ledvin a močové trubice pacientů trpících chrobou AAN (cit.^{30,42,48–54}). Jde o adukty s deoxyadenosinem a deoxyguanosinem [7-(deoxyadenosin-N⁶-yl)-aristolaktam (dA-AA) a 7-(deoxyguanosin-N²-yl)-aristolaktam (dG-AA)] (obr. 1, 3 a 4). K detekci a identifikaci aduktů tvořených z aristolochových kyselin byla rovněž využita metoda ³²P-postlabeling^{30,42,48–54}. Jejím prostřednictvím byl odhalen i vztah mezi perzistencí aduktů a karcinogenním účinkem aristolochových kyselin. Na rozdíl od doby přetrvávání aduktu 7-(deoxyguanosin-N²-yl)-aristolaktamu I v DNA různých orgánů experimentálních zvířat (potkanů), která nebyla delší než dva týdny, persistence aduktů s deoxyadenosinem (dA-AAI) byla dlouhodobá³⁷. Dlouhodobá persistence deoxyadenosinového aduktu je tak kritickým prekarcinogenním stavem (lézí v DNA), který je zodpovědný za iniciaci karcinogeneze vyvolané aristolochovou kyselinou. Tento adukt byl skutečně nalezen jako persistentní léze způsobující mutaci tumor supresorového genu p53 [mutace AAG → TAG v kodonu 139 (Lys → Stop) v exonu 5] pacientů trpících chorobou⁴². Schéma molekulárního mechanismu karcinogeneze vyvolané aristolochovou kyselinou v lidském organismu je uvedené na obr. 3.

Výsledky získané mezinárodním týmem složeným z pracovníků laboratoří katedry biochemie PrF UK a pracovišť ze SRN, Belgie, Francie a Chorvatska, plně podporují předpoklad, že aristolochové kyseliny mohou být jednou z příčin balkánské endemické nefropatie²³. V DNA vzorků ledvin několika jedinců žijících v oblasti postižené balkánskou nefropatií a vykazujících příznaky této choroby byly nalezeny prekarcinogenní léze v DNA,



Obr. 5. HPLC aduktu A1 panelu B obrázku 3 (A) a standardu aduktu dA-AAI (B); experimentální podmínky pro separaci aduktů jsou detailně popsány v citacích^{36–38,50–55}

konkrétně adukt dA-AAI (obr. 4 a 5). Vzhledem k tomu, že se jedná o tytéž vzorky ledvin, v jejichž DNA byly nalezeny i adukty generované ochratoxinem A (obr. 2), v poškození DNA ledvin pacientů testovaných v uvedené studii je tedy rovněž nutné brát v úvahu i úlohu tohoto mykotoxinu.

Z analýz DNA z vzorků ledvin těchto pacientů i pacientů trpících nefropatií vyvolanou aristolochovými kyselinami^{36–39} navíc vyplývá, že jejich DNA nebyla ovlivněna působením polycyklických aromatických uhlovodíků a aromatických aminů. Absence silně hydrofobních aduktů generovaných těmito látkami, lokalizovanými především v diagonální zóně autoradiografických snímků^{9,14}, je toho velmi podstatným důkazem (obr. 2 a 4). Participace těchto sloučenin na vývoji obou ledvinových chorob a následného vývoje nádorů močových cest všech těchto pacientů je tedy pravděpodobně minimální, či chybí vůbec.

2.5. Genetické faktory

Další hypotéza pokládá za nejpodstatnější faktory podmiňující vývoj balkánské nefropatie faktory genetické⁵⁶. Stěžejní význam pro vznik a vývoj této choroby mají pravděpodobně geny lokalizované v oblasti mezi geny 3q25 a 3q26 (cit.⁶). V této oblasti je lokalizováno mnoho genů

kódujících značně rozdílné proteiny (např. kalcium-senzitivní receptor, podjednotky kalciového kanálu, člena rodiny *ras* oncogenů RAP2B, iniciační faktor proteosynthesy IF2A, fosfatasu proteinů 1, receptory spojené s G proteinem, methyltransferasu). Které z genů se k vývoji balkánské endemické nefropatie přímo vztahují, však dosud známo není⁶. Z jiných genetických faktorů participujících na vyvolání balkánské nefropatie může být uvažována i genetická heterogenita (genetický polymorfismus) enzymů metabolizujících xenobiotika, popř. geneticky podmíněné defekty imunitního systému⁵⁷. Vztah mezi genetickým polymorfismem enzymů metabolizujících xenobiotika, konkrétně těch, které jsou považovány za potenciální příčiny choroby (ochratoxin A, aristolochové kyseliny, aromatické aminy), a vlastním onemocněním dosud nebyl zkoumán. Je však známo, že polymorfismus některých enzymů metabolizujících (aktivujících a detoxikujících) tyto a další karcinogeny [např. cytochrom P450 1A1/2, NAD(P)H:chinonoxidoreduktasy, receptoru kontrolující jejich expresi (Ah receptoru), cytochromů P450 podrodiny 2C, myeloperoxidasy]^{3,24,30,33,36,38,40,51–55} patří mezi faktory, které ovlivňují vývoj řady nádorových onemocnění⁵⁷.

3. Závěr

Otevřenými otázkami zůstává, jak jednotlivé výše uvedené příčiny, dosud více méně stále ještě hypotetické, na původu balkánské nefropatie skutečně participují a jakou měrou. Záměrem projektu podporovaném Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (GAUK 432/2004) je proto na tyto otázky odpovědět. Vysvětlení etiologie balkánské endemické nefropatie je vysoce aktuální. Vyřešením této problematiky lze předpokládat získání podstatných poznatků zásadních pro rozvoj základního výzkumu v oblasti poznání procesů, které jsou limitující pro patologické procesy vedoucí k poškození ledvin i následnou tvorbu nádorů, rovněž jako v oblasti studia enzymových systémů participujících na iniciační fázi těchto procesů. Vyřešení původu balkánské nefropatie má však také velký praktický význam, neboť může být využito k terapeutickému zásahu a přispět tak k lepší prognóze vývoje choroby. Navíc může napomoci i v předvídání rizik a prevenci nejen této choroby, ale dalších onemocnění vyvolaných environmentálními a genetickými faktory.

Podporováno Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (grant GAUK 432/2004) a MŠMT ČR (grant MSM0021620808).

LITERATURA

1. World Health Organisation: *Memorandum: The Endemic Nephropathy of South-Eastern Europe* Geneva: WHO, str. 431, 1965.
2. Ikonov V., Melzer H., Neonov V., Stoicheva A.,

- Stiller S., Mann H.: *Artif. Organs* 23, 75 (1999).
3. Pfohl-Leszkowicz A., Petkova-Bocharova T., Chernozemsky I. N., Castegnaro M.: *Food Additiv. Contamin.* 19, 282 (2002).
4. Castegnaro M., Chernozemsky I. N., Hietanen E., Bartsch H.: *Arch. Geschwulstforsch.* 60, 295 (1990).
5. Stefanovic V., Polenakovic M. H.: *Am. J. Nephrol.* 11, 1 (1991).
6. Stefanovic V.: *Q. J. Med.* 91, 457 (1998).
7. Tatu C. A., Orem W. H., Finkelman R. B., Feder G. L.: *Environ. Health Perspect.* 106, 689 (1998).
8. Johansson S. L., Cohen S. M.: *Semin. Surg. Oncol.* 13, 291 (1997).
9. Kadlubar F. F.: *IARC Sci. Publ.* 125, 199 (1994).
10. Guengerich P. F.: *Chem. Res. Toxicol.* 4, 391 (1991).
11. Phillips D. H.: *Mutat. Res.* 378, 1 (1997).
12. Phillips D. H., Castegnaro M.: *Mutagenesis* 14, 301 (1999).
13. Stiborová M., Frei E., Bieler C. A., Schmeiser H. H.: *Chem. Listy* 92, 661 (1998).
14. Stiborová M., Rupertová M., Hodek P., Frei E., Schmeiser H. H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 69, 477 (2004).
15. Nichifor E., Balba M., Rusu G., Melencu M., Chirdanescu N., Cristescu I., Dovalate C., Sonoc S.: *Médecine Interne* 23, 229 (1985).
16. Markovic B., Lebedev S., Djordjevic M., Arambasic M.: *Médecine Biol. Environ.* 1, 1 (1976).
17. Markovic B.: *J. d'Urol. (Paris)* 94, 53 (1988).
18. Markovic B.: *J. d'Urol. (Paris)* 96, 31 (1990).
19. Radovanovic Z., Markovic-Denic L., Marinkovic J., Jevremovic I., Jankovic S.: *Nephron* 57, 52 (1991).
20. Pfohl-Leszkowicz A., Grosse Y., Castegnaro M., Nicolov I. G., Chernozemsky I. N., Bartsch H., Betbeder A. M., Creppy E. E., Dirheimer G.: *IARC Sci. Publ.* 124, 141 (1993).
21. Malíř F., Ostrý V., Černá M., Kačerovský J., Roubal T., Škarková J., Brndiar M., Fixa P.: *Čas. Lék. Česk.* 143, 691 (2004).
22. Grosse Y., Baudrimont I., Castegnaro M., Betbeder A. M., Creppy E. E., Dirheimer G., Pfohl-Leszkowicz A.: *Chem.-Biol. Interact.* 95, 175 (1995).
23. Arlt V., Ferluga D., Stiborová M., Pfohl-Leszkowicz A., Vukelic M., Ceovic S., Schmeiser H. H., Cosyns J.-P.: *Int. J. Cancer* 101, 500 (2002).
24. Obrecht-Pflumio S., Dirheimer G.: *Chem.-Biol. Interact.* 127, 29 (2000).
25. Arlt V. M., Pfohl-Leszkowicz A., Cosyns J.-P., Schmeiser H. H.: *Mutat. Res.* 494, 143 (2001).
26. Mally A., Zepnik H., Wanek P., Eder E., Dingley K., Ihmels H., Volkel W., Dekant W.: *Chem. Res. Toxicol.* 17, 234 (2004).
27. Zepnik H., Pahler A., Schauer U., Dekant W.: *Toxicol. Sci.* 59, 59 (2001).
28. Dai J., Wright M. W., Manderville R. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 3716 (2003).
29. Dai J., Wright M. W., Manderville R. A.: *Chem. Res. Toxicol.* 16, 817 (2003).
30. Obrecht-Pflumio S., Dirheimer G.: *Arch. Toxicol.* 75, 583 (2001).
31. El-Aldouni C., Pinelli E., Azenar B., Zaoui D., Beaune P., Pfohl-Leszkowicz A.: *Environ. Molec. Mutagenesis* 35, 123 (2000).
32. Gautier J.-C., Richoz J., Welti D. H., Markovic J., Grenaud E., Guengerich F. P., Turesky R. J.: *Chem. Res. Toxicol.* 14, 34 (2001).
33. Faucet V., Pfohl-Leszkowicz A., Dai J., Castegnaro M., Manderville R. A.: *Chem. Res. Toxicol.* 17, 1289 (2004).
34. Vanverheagen J.-L., Depierreux M., Tielemans C., Abramowicz D., Dratwa M., Jadoul M., Richard C., Vandervelde D., Verbeelen D., Vanhaelen-Fastre R., Vanhaelen M.: *Lancet* 341, 387 (1993).
35. Cosyns J. P., Jadoul M., Squifflet J. P., De-Plaen J. F., Ferluga D., van Ypersele de Strihou C.: *Kidney Int.* 45, 1680 (1994).
36. Schmeiser H. H., Bieler C. A., Wiessler M., van Ypersele de Strihou C., Cosyns J.-P.: *Cancer Res.* 56, 2025 (1996).
37. Bieler C. A., Stiborová M., Wiessler M., Cosyns J.-P., van Ypersele de Strihou C., Schmeiser H. H.: *Carcinogenesis* 18, 1063 (1997).
38. Stiborová M., Frei E., Breuer A., Bieler C. A., Schmeiser H. H.: *Exp. Toxic. Pathol.* 51, 421 (1999).
39. Nortier J. L., Muniz Martinez M. C., Schmeiser H. H., Arlt V. M., Bieler C. A., Petein M., Depierreux M. F., De Pauw L., Abramowicz D., Vereerstraeten P., Vanherweghen J. L.: *New Engl. J. Med.* 342, 1686 (2000).
40. Arlt V., Stiborová M., Schmeiser H. H.: *Mutagenesis* 17, 265 (2002).
41. Cosyns J. P.: *Drug Safety* 26, 33 (2003).
42. Lord G. M., Hollstein M., Arlt V. M., Roufosse C., Pusey C. D., Cook T., Schmeiser H. H.: *Am. J. Kidney Dis.* 43, Art.No.e11 (2004).
43. Rucker G., Chung B. S.: *Planta Medica* 27, 68 (1975).
44. Harwell J. C.: *Plants Used Against Cancer*. Quaternary Publications, Lawrence 1982.
45. Hranjec T., Kovac A., Kos J., Mao W. Y., Chen J. J., Grollman A. P., Jelakovic B.: *Croat. Med. J.* 46, 116 (2005).
46. Ivic M.: *Acta Fac. Med. Naiss.* 1, 29 (1970).
47. Krumbiegel G., Hallensleben J., Meunicke W., Rittman N., Roth M. J.: *Xenobiotica* 17, 981 (1987).
48. Pfau W., Schmeiser H. H., Wiessler M.: *Carcinogenesis* 11, 313 (1990).
49. Pfau W., Schmeiser H. H., Wiessler M.: *Chem. Res. Toxicol.* 4, 581 (1991).
50. Stiborová M., Fernando R. C., Schmeiser H. H., Frei E., Pfau W., Wiessler M.: *Carcinogenesis* 15, 1187 (1994).
51. Schmeiser H. H., Frei E., Wiessler M., Stiborová M.: *Carcinogenesis* 18, 1055 (1997).
52. Stiborová M., Frei E., Wiessler M., Schmeiser H. H.: *Chem. Res. Toxicol.* 14, 1128 (2001).
53. Stiborová M., Frei E., Sopko B., Wiessler M.,

- Schmeiser H. H.: *Carcinogenesis* 23, 617 (2002).
54. Stiborová M., Frei E., Sopko B., Sopková K., Marková V., Laňková M., Kumstýřová T., Wiessler M., Schmeiser H. H.: *Carcinogenesis* 24, 1695 (2003).
55. Stiborová M., Frei E., Hodek P., Wiessler M., Schmeiser H. H.: *Int. J. Cancer* 113, 189 (2005).
56. Toncheva D., Dimitrov T., Stoyanova S.: *Eur. J. Epidemiol.* 14, 389 (1998).
57. Smith G., Stanley L. A., Sim E., Strange R. C., Wolf C. R.: *Cancer Surv.* 25, 27 (1995).

M. Stiborová^a, J. Patočka^b, E. Frei^c, and H. H. Schmeiser^c (^a*Department of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague,* ^b*Department of Toxicology, Faculty of Military Health Service, University of Defence, Hradec Králové, Czech Republic,* ^c*Division of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany*): **Biochemistry and Toxicological Aspects of Etiology of Balkan Endemic Nephropathy**

Balkan endemic nephropathy is a unique renal fibrosis leading to progressive and gradually developing renal failure, followed by development of tumors of the urinary tract. Several hypotheses concerning the etiology of this disease have been investigated, including environmental factors (heavy metals, polycyclic aromatic hydrocarbons, aromatic amines, fungal and plant toxins) and/or genetic factors. The article reviews the different hypotheses and pays particular attention to the biochemical role of the mycotoxin ochratoxin A and the plant product aristolochic acid.

VŠEM PŘEDPLATITELŮM CHEMICKÝCH LISTŮ

Vážení předplatitelé,

pokud jste tak dosud neučinili, obracíme se na Vás s prosbou o potvrzení Vašeho dalšího zájmu o odběr Chemických listů v roce 2006 formou objednávky. Objednávku můžete zaslat písemně na adresu společnosti ČSCH, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1, faxem na číslo 222 220 184, nebo e-mailem na adresu: simanek@csvts.cz

Pokud nebudete mít další zájem o odběr časopisu v roce 2006, prosíme rovněž o písemné potvrzení.

Předem děkujeme.

Sekretariát České společnosti chemické