



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η γενοτοξικότητα των πολυχλωριωμένων διφαινύλιων (PCBs)»

“The genotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs)”

Βορδώνη Ευαγγελία (Α.Μ. 3521086)

Μακρή Αικατερίνη (Α.Μ. 3521087)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

Σταματίου Ροδόπη, Ακαδημαϊκή υπότροφος

ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Βεσκούκης Αριστείδης, Επίκουρος καθηγητής

Τρίκαλα, 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

Κατάλογος εικόνων

ΕΙΚΟΝΑ 1.1 Μηχανή του Χρόνου. (n.d.). Η σημαντικότερη βιολογική ανακάλυψη του 20ού αιώνα έγινε τυχαία... (εικόνα). Ανακτήθηκε από <https://www.mixanitouxronou.gr/>

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 3.3.1 Διάγραμμα ροής της μεθοδολογίας επιλογής μελετών

Πίνακας 6.1.1: Αποτελέσματα γενοτοξικότητας

Πίνακας 6.1.2: Επεξήγηση δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν

Πίνακας 6.2.1: Αποτελέσματα κυτταροτοξικότητας

Πίνακας 6.3.1: Αποτελέσματα οξειδωτικού στρες



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να εκφράσουμε τις θερμές μας ευχαριστίες στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μας, Δρ. Σταματίου Ροδόπη, για την πολύτιμη καθοδήγηση, τις εύστοχες παρατηρήσεις και τη συνεχή υποστήριξή της σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Παράλληλα, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους καθηγητές της σχολής μας για τις γνώσεις, την καθοδήγηση και την έμπνευση που μας προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια άλλα και σε όλους όσους εργάζονται στο Πανεπιστήμιο, οι οποίοι ήταν πάντα πρόθυμοι να μας βοηθήσουν σε ότι χρειαστήκαμε.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλουμε σε όλους όσους στάθηκαν δίπλα μας κατά τη διάρκεια της φοίτησής μας, την οικογένεια μας, τους φίλους μας και τους συμφοιτητές μας για τη συμπαράσταση, την υπομονή και την πίστη τους σε εμάς, στοιχεία που αποτέλεσαν κινητήριο δύναμη για την ολοκλήρωση των σπουδών μας.



Περιεχόμενα

Συνοτομογραφίες.....	6
Περίληψη.....	7
1. Εισαγωγή.....	9
2. Σκοπός.....	11
3. Μεθοδολογία.....	11
➤ 3.1 Λέξεις κλειδιά.....	11
➤ 3.2 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.....	11
➤ 3.3 Αριθμός μελετών.....	12
4. Πολυχλωριωμένα διφαινύλια.....	13
➤ 4.1 Χημική δομή και φυσικοχημικές ιδιότητες.....	13
➤ 4.2 Ταυτοποίηση προϊόντων.....	15
➤ 4.3 Χρήση.....	16
➤ 4.4 Ιστορικό παραγωγής.....	17
➤ 4.5 Τρόποι έκθεσης.....	21
➤ 4.6 Τοξικοκινητική.....	24
➤ 4.7 Επιπτώσεις στην υγεία.....	26
5. Γενοτοξικότητα.....	28
➤ 5.1 Ορισμός της γενοτοξικότητας.....	28
➤ 5.2 Είδη γενοτοξικών παραγόντων.....	29
➤ 5.3 Ιστορική αναδρομή και ανάπτυξη έρευνας.....	33
➤ 5.4 Μηχανισμοί δράσης.....	34
➤ 5.5 Μέθοδοι ανίχνευσης και αξιολόγηση.....	36
➤ 5.6 Επιπτώσεις στην υγεία και το περιβάλλον.....	38
➤ 5.7 Ρυθμιστικό πλαίσιο και κανονισμοί.....	39
6. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	40
➤ 6.1 Γενοτοξικότητα.....	40
➤ 6.2 Κυτταροτοξικότητα.....	48



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

➤ 6.3 Επαγωγή οξειδωτικού στρες	51
7. Συζήτηση	55
➤ 7.1 Συμπεράσματα	58
8. Βιβλιογραφία	59



Συντομογραφίες

- ♦ **POPs:** έμμονοι οργανικοί ρυπαντές
- ♦ **PCBs:** πολυχλωριωμένα διφαινύλια
- ♦ **dl-PCBs:** PCBs όμοια με τις διοξίνες (dioxin-like)
- ♦ **ndl-PCBs:** PCBs μη-όμοια με τις διοξίνες (non-dioxin-like)
- ♦ **iPCBs:** υποπροϊόντα PCBs (incidental PCBs)
- ♦ **PCDDs:** πολυχλωριωμένες διβενζοδιοξίνες
- ♦ **PCDFs:** πολυχλωριωμένα διβενζοφουράνια
- ♦ **ATSDR:** Agency for Toxic Substances and Disease Registry
- ♦ **IUPAC:** International Union of Pure and Applied Chemistry
- ♦ **IARC:** International Agency for Cancer Research
- ♦ **TEQ:** ισοδύναμο τοξικότητας
- ♦ **TEF:** συντελεστής τοξικής ισοδυναμίας
- ♦ **WHO12:** 12 ισομερή PCBs του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας
- ♦ **ROS:** Δραστικές Μορφές Οξυγόνου (Reactive Oxygen Species)
- ♦ **AhR:** Υποδοχέας Αρυλίου Υδρογονάνθρακα (Aryl Hydrocarbon Receptor)
- ♦ **TDI:** Ανεκτή Ημερήσια Πρόσληψη (Tolerable Daily Intake)
- ♦ **GSH-Px:** Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης (Glutathione Peroxidase)
- ♦ **SOD:** Υπεροξειδική Δισμουτάση (Superoxide Dismutase)
- ♦ **MDA:** Μαλονδιαλδεΰδη (Malondialdehyde – δείκτης οξειδωτικού στρες)
- ♦ **NAC:** N-Ακετυλοκυστεΐνη (N-acetylcysteine – αντιοξειδωτικός παράγοντας)
- ♦ **OH-PCBs:** Υδροξυλιωμένα Πολυχλωριωμένα Διφαινύλια (Hydroxylated PCBs)



Περίληψη

Η γενοτοξικότητα αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό πεδίο της τοξικολογίας, καθώς αφορά την ικανότητα των χημικών, βιολογικών ή φυσικών παραγόντων να προκαλούν βλάβες στο DNA και να συμβάλλουν στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), είναι επίμονοι οργανικοί ρύποι που χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς κατά τον 20ό αιώνα, εξακολουθούν να εντοπίζονται στον ανθρώπινο οργανισμό και στο περιβάλλον. Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση των ερευνητικών δεδομένων της τελευταίας δεκαετίας (2014–2024) σχετικά με τους μηχανισμούς της γενοτοξικής δράσης των PCBs, καθώς και τις επιπτώσεις τους στην ανθρώπινη υγεία. Η μεθοδολογία βασίστηκε σε αναζήτηση άρθρων στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, με συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, από τα οποία τελικά επιλέχθηκαν 13 μελέτες. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών επισημαίνεται η δράση των PCBs σύμφωνα με τρεις βασικούς άξονες γενοτοξικότητα, κυτταροτοξικότητα και επαγωγή οξειδωτικού στρες. Σε κυτταρικό επίπεδο παρατηρείται κυτταροτοξικότητα με ενεργοποίηση αποπτωτικών μεταβολικών μονοπατιών, μείωση της βιωσιμότητας και διαταραχή της ομοιόστασης. Παράλληλα, η έκθεση σε PCBs οδηγεί σε έντονη επαγωγή οξειδωτικού στρες, με αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που προκαλούν βλάβες σε πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα. Οι γενετικές συνέπειες αυτών των διεργασιών αποτυπώνονται σε μορφή γενοτοξικότητας, με την εμφάνιση θραύσεων στην δομή του DNA, σχηματισμό DNA προσμείξεων, αναστολή μηχανισμών επιδιόρθωσης καθώς και επιγενετικές τροποποιήσεις που ευνοούν τη γενετική αστάθεια και την καρκινογένεση. Συμπερασματικά, η κατανόηση αυτών των μηχανισμών καθίσταται απαραίτητη για την ολοκληρωμένη εκτίμηση του κινδύνου, την ενίσχυση των στρατηγικών πρόληψης και τη διαμόρφωση αποτελεσματικότερου ρυθμιστικού πλαισίου προστασίας της δημόσιας υγείας.



Abstract

Genotoxicity constitutes a particularly important field of toxicology, as it concerns the ability of chemical, biological, or physical agents to induce DNA damage and contribute to the process of carcinogenesis. Polychlorinated biphenyls (PCBs) are persistent organic pollutants that were extensively used during the 20th century and are still detected in the human body and the environment despite their production ban. The aim of the present study was to conduct a review of research data from the last decade (2014–2024) regarding the mechanisms of the genotoxic action of PCBs and their impact on human health. The methodology was based on literature searches in PubMed and Scopus databases with specific inclusion and exclusion criteria, resulting in the selection of 13 studies. The results highlight the toxic action of PCBs through three major axes: genotoxicity, cytotoxicity, and induction of oxidative stress. At the cellular level, cytotoxicity is observed through the activation of apoptotic pathways, decreased viability, and disruption of homeostasis. Moreover, PCB exposure leads to strong induction of oxidative stress, with increased production of reactive oxygen species (ROS) that cause damage to proteins, lipids, and nucleic acids. The genetic consequences of these processes manifest as genotoxicity, including DNA strand breaks, formation of DNA adducts, inhibition of DNA repair mechanisms, and epigenetic modifications that promote genomic instability and carcinogenesis. In conclusion, understanding these mechanisms is essential for comprehensive risk assessment, strengthening prevention strategies, and shaping more effective regulatory frameworks to protect public health.



1. Εισαγωγή

"Το γενετικό υλικό είναι το θεμέλιο της ζωής και η ανακάλυψη της δομής του DNA έχει ανοίξει νέους ορίζοντες για την κατανόηση της κληρονομικότητας και των βλαβών που μπορεί να προκύψουν από γενιά σε γενιά." – James Watson (Watson, 1968).



ΕΙΚΟΝΑ 1.1: Δομή Γενετικού Υλικού (DNA) Μηχανή του Χρόνου. (n.d.). Η σημαντικότερη βιολογική ανακάλυψη του 20ού αιώνα έγινε τυχαία... (εικόνα). Ανακτήθηκε από <https://www.mixanitouxronou.gr/>

Το γενετικό υλικό ενός οργανισμού (DNA) αποτελεί θεμελιώδης βάση για τη λειτουργία του κυττάρου και τη σωστή κληρονομικότητα της γενετικής πληροφορίας από τη μία γενιά στην επόμενη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το DNA είναι εξαιρετικά σταθερό, γεγονός που του επιτρέπει να διατηρεί την ακεραιότητά του και να αποτρέπει την κατάρρευση της γενετικής πληροφορίας που είναι κωδικοποιημένη και αποθηκευμένη σε αυτό. Η σταθερότητα αυτή οφείλεται, αφενός, στη χημική του δομή που περιλαμβάνει τη δεοξυριβόζη, η οποία είναι σταθερότερη από τη ριβόζη και αποτρέπει την υδρόλυση του DNA, και αφετέρου στην προστασία που παρέχεται από την διπλή του έλικα, διότι επιτρέπει την επιδιόρθωση μιας βλάβης που μπορεί να προκύψει στον ένα από τους δύο κλώνους, αξιοποιώντας την πληροφορία που υπάρχει στον άλλο. (Watson & Crick, 1953)

Ωστόσο, παρά την εντυπωσιακή σταθερότητα του γενετικού υλικού, οι βλάβες στο DNA είναι αναπόφευκτες και μπορεί να προκληθούν τόσο από φυσικούς όσο και από χημικούς παράγοντες, μετά από καθημερινή έκθεση, με αποτέλεσμα, την εμφάνιση μεταλλάξεων, χρωμοσωμικών ανωμαλιών και δυσλειτουργιών στην κυτταρική διαίρεση. Αυτές οι βλάβες μπορεί να προκληθούν από διάφορους παράγοντες, που χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες: αυτοί ταξινομούνται σε ενδογενείς παράγοντες (endogenous agents) και εξωγενείς παράγοντες (exogenous agents). Οι ενδογενείς παράγοντες προκύπτουν από τις φυσιολογικές μεταβολικές



διεργασίες του οργανισμού, όπως είναι οι διαδικασίες αναγωγής, οξειδώσεων και άλλες ενζυμικές αντιδράσεις, οι οποίες ενδέχεται να παράγουν βλάβες στο γενετικό υλικό, ενώ οι εξωγενείς παράγοντες περιλαμβάνουν τις χημικές ή φυσικές επιδράσεις από το περιβάλλον, όπως η ακτινοβολία, οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) και οι χημικές ενώσεις από ρύπους, καπνό, βιομηχανικά απόβλητα, και άλλες τοξικές ουσίες. (Huang, Huang, Wang, & Cai, 2021)

Μερικές βλάβες μπορούν να προκύψουν τόσο από έκθεση σε ακτινοβολία, ενδεικτικά οι ακτίνες X και οι ακτίνες Y (UVA και UVB) προκαλούν άμεσα πολλούς διαφορετικούς τύπους βλάβης στο DNA διαταράσσοντας τη χημική του δομή και οδηγώντας σε μεταλλάξεις ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ένα άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα πρόκλησης βλαβών στο DNA, αποτελούν οι αντιδράσεις υδρολυτικής διάσπασης (π.χ. υδρολυτική διάσπαση του Ν-γλυκοσιδικού δεσμού), οι επιδράσεις απόδιάφορες χημικές ουσίες που προάγουν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), αλλά και από αλκυλιωτικούς παράγοντες (alkylating agents). (Chatterjee & Walker, 2017)

Η συνεχής έκθεση σε τέτοιους εξωγενείς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών γενετικών βλαβών και καρκίνου. Η συσχέτιση της έκθεσης σε τοξικές χημικές ενώσεις και η εμφάνιση καρκίνου είχε ήδη παρατηρηθεί από τον Άγγλο χειρουργό Percival Potts το 1775, ο οποίος ήταν ο πρώτος που επεσήμανε την σύνδεση της έκθεσης στην αιθάλη των καπνοδόχων με την εμφάνιση καρκίνου. Από τότε, η έρευνα έχει προχωρήσει και πλέον κατανοούμε καλύτερα τον τρόπο με τον οποίο οι εξωγενείς τοξικές ουσίες επηρεάζουν το γενετικό υλικό, ενισχύοντας τη δυνατότητα για μεταλλάξεις και την ανάπτυξη καρκίνου μέσω της γενοτοξικότητας.

Παρά το γεγονός ότι το γενετικό υλικό διαθέτει ισχυρούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης για την αποκατάσταση των βλαβών, ορισμένοι γενοτοξικοί παράγοντες έχουν τη δυνατότητα να παρεμβαίνουν σε αυτούς τους μηχανισμούς και να μειώνουν την αποτελεσματικότητά τους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες γενετικές βλάβες, που ενδέχεται να προκαλέσουν ακόμη και το θάνατο του κυττάρου ή την εμφάνιση καρκινογόνων μεταλλάξεων. Έτσι, η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων οι γενοτοξικοί παράγοντες επηρεάζουν το γενετικό υλικό είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και την καταπολέμηση των επιπτώσεων των τοξικών αυτών ουσιών στην ανθρώπινη υγεία (Tropp, 2014).



Μία ομάδα δυνητικά γενotoξικών παραγόντων που έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια είναι αυτή των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (PCBs). Τα PCBs αποτελούνται από 209 διαφορετικά μόρια που προκύπτουν από την χλωρίωση του διφαινυλίου, σχηματίζοντας συνθετικά παρασκευασμένων χλωριωμένους αρωματικούς υδρογονάνθρακες ως τελικό προϊόν (International Research on Cancer (IARC), 2016). Από τα τέλη του 19ου αιώνα μέχρι και τη δεκαετία του εβδομήντα, οι θερμοανθεκτικές ιδιότητες των PCBs τα έκαναν μία ιδιαίτερα δημοφιλή επιλογή για χρήση σε διάφορους τομείς όπως μηχανήματα, ως επικάλυψη επιφανειών, ακόμη και ως επιβραδυντές φλόγας σε τοίχους (IARC, 2016).

Ωστόσο, ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του τριάντα υπήρχαν αναφορές στις επιπτώσεις των PCBs την υγεία. Παρόλο που η απαγόρευση της παραγωγής και χρήσης τους έγινε πριν από πέντε δεκαετίες, τα PCBs συνεχίζουν να ανευρίσκονται στο περιβάλλον και κατατάσσονται πλέον στο Group 1 έπειτα από απόφαση της International Agency for Research on Cancer (IARC), όντας καρκινογόνα για τον άνθρωπο.

2. Σκοπός

Παρόλο που πραγματοποιούνται όλο και περισσότερες μελέτες πάνω στο συγκεκριμένο κομμάτι, η γενotoξική ικανότητα των μορίων δεν έχει αποσαφηνιστεί εντελώς. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων ερευνών της τελευταίας δεκαετίας (2014-2024), με απώτερο στόχο τη κατανόηση των τελευταίων εξελίξεων στο πεδίο και την εύρεση πιθανών προτάσεων για μελλοντικές έρευνες.

3. Μεθοδολογία

➤ 3.1 Λέξεις κλειδιά

Για την εύρεση των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι μηχανές αναζήτησης PubMed και Scopus. Χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις κλειδιά: genotoxicity, genotoxic, genotoxic effect, genotoxic effects, PCB, PCBs, polychlorinated biphenyl, polychlorinated biphenyls.

➤ 3.2 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Οι μελέτες περιορίστηκαν σε αυτές που δημοσιεύτηκαν από το 2014 και μετά και όσες ήταν γραμμένες στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα. Αποδεκτά ήταν όλα τα είδη των μελετών πλην

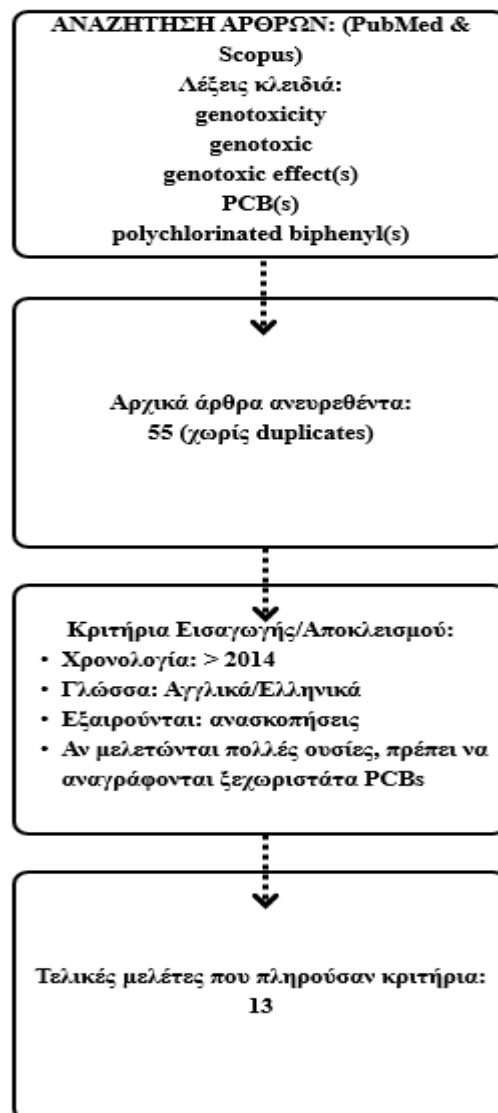


των βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων και συστηματικών ανασκοπήσεων βιβλιογραφίας. Τέλος, όσα άρθρα μελετούσαν πολλαπλές χημικές ενώσεις, έπρεπε να αναγράφουν ξεχωριστά τα αποτελέσματα για τα PCBs.

➤ 3.3 Αριθμός μελετών

Συνολικά ανακτήθηκαν 55 μελέτες (πλην των duplicates), 13 εκ των οποίων ήταν επιλέξιμες και χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα εργασία.

Πίνακας 3.3.1: Διάγραμμα ροής (PRISMA-style) που παρουσιάζει τη διαδικασία αναζήτησης, επιλογής και αποκλεισμού μελετών για την παρούσα εργασία.





4. Πολυχλωριωμένα διφαινύλια

➤ 4.1 Χημική δομή και φυσικοχημικές ιδιότητες

Τα PCBs προκύπτουν από τη προσθήκη χλωρίου (χλωρίωση) σε τουλάχιστον δύο άτομα υδρογόνου σε ένα διφαινύλιο, μορίου που αποτελείται από δύο δακτύλιους βενζολίου, έκαστος των οποίων έχει έξι άτομα άνθρακα (ATSDR, 2000). Ωστόσο, τα μονοχλωριωμένα διφαινύλια, που δημιουργούνται από τη χλωρίωση ενός ατόμου υδρογόνου, πολλές φορές ταξινομούνται μαζί με τα PCB. Τα διφαινύλια έχουν δέκα θέσης πρόσδεσης χλωρίου, οπότε συνολικά μπορούν να προκύψουν 209 διαφορετικές ενώσεις. Η αρίθμηση των ατόμων άνθρακα είναι από το 1 μέχρι το 6 για τον πρώτο δακτύλιο και από το 1' μέχρι το 6' για τον δεύτερο, όπου οι θέσεις 2, 2' και 6 ονομάζονται «ορθο», οι 4 και 4' «παρα» και οι 3, 3', 5 και 5' αποκαλούνται «μετα» (ATSDR, 2000).

Όσον αφορά την ονοματολογία των μορίων, σήμερα χρησιμοποιούνται δύο συστήματα: αυτό της IUPAC και αυτό που ανέπτυξαν οι Ballschmiter & Zell (1980). Κατά το πρώτο, σύμφωνα με τους κανόνες IUPAC A-52.3 και A-52.4, προσδιορίζονται τα άτομα άνθρακα που είναι ενωμένα με άτομα χλωρίου, με τα νούμερα να εμφανίζονται κατά αύξουσα σειρά και αυτά χωρίς τόνο (') έχουν προτεραιότητα (IARC, 2016). Για παράδειγμα, ένα μόριο PCB με άτομα χλωρίου στις θέσεις 2, 3, 5 και 3' αναγράφεται ως 2,3,3',5 και όχι 2,3',3,5. Κάποιες φορές τα νούμερα για κάθε δακτύλιο γράφονται ξεχωριστά (π.χ. 235-3' ή 235'3).

Στο σύστημα των Ballschmiter & Zell, το οποίο αναθεωρήθηκε προκειμένου να διορθωθούν κάποια τυπογραφικά λάθη, κάθε ομόλογη σειρά αριθμείται με ένα ξεχωριστό νούμερο (BZ number) κατά αύξουσα σειρά ανάλογα με τον αριθμό ατόμων χλωρίου που περιέχει (IARC, 2016). Άρα, οι ομόλογες σειρές αριθμούνται από το PCB 1 μέχρι το PCB 209.

Τα PCBs χαρακτηρίζονται ανάλογα με την χλωρίωση που έχουν υποστεί, όπου τα μόρια με τον ίδιο αριθμό ατόμων χλωρίου βρίσκονται στην ίδια ομόλογη σειρά, δηλαδή έχουν τον ίδιο γενικό μοριακό τύπο (ATSDR, 2000). Κατατάσσονται περαιτέρω σε ισομερή, τα οποία ανήκουν στην ίδια ομόλογη σειρά αλλά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την θέση πρόσδεσης των ατόμων χλωρίου.

Καθώς τα άτομα χλωρίου είναι μεγαλύτερα από τα άτομα υδρογόνου, δημιουργούν στερεοχημική παρεμπόδιση και επηρεάζουν την ικανότητα περιστροφής των αρωματικών



δακτυλίων γύρω από τον δεσμό 1-1' που τους συνδέει (ATSDR, 2000). Προκύπτουν δύο διαφορετικές διατάξεις: οι δακτύλιοι βρίσκονται είτε στο ίδιο επίπεδο ή συνεπίπεδο είτε είναι κάθετοι μεταξύ τους ανάλογα με τον αριθμό υποκαταστάσεων σε θέσεις -ορθο. Η πρόσδεση ατόμων χλωρίου σε αυτές τις θέσεις οδηγεί στη δημιουργία κάθετης διάταξης και παρεμπόδιση της περιστροφής κατά αυξανόμενο τρόπο. Αντίθετα, όταν η θέση πρόσδεσης είναι μη-ορθο ή μονο-ορθο τότε υπάρχει επίπεδη ή συνεπίπεδη διάταξη και οι δακτύλιοι διατηρούν εν μέρει την ικανότητα περιστροφής. Δώδεκα PCBs ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία: επειδή ασκούν τη τοξικότητά τους κυρίως μέσω της δέσμευσης του υποδοχέα αρυλίου υδρογονάνθρακα (aryl hydrocarbon receptor, *AhR*), δηλαδή με τρόπο παρόμοιο με τις πολυχλωριωμένες διβενζοδιοξίνες (PCDDs) και τα πολυχλωριωμένα διβενζοφουράνια (PCDFs), κατατάσσονται ως «όμοια με τις διοξίνες» (dioxin-like, dl-PCBs) ενώ τα υπόλοιπα ονομάζονται «μη-όμοια με τις διοξίνες» (non-dioxin-like, ndl-PCBs) (Pajurek, et al., 2024).

Όσον αφορά τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, τα PCBs είναι αδρανή στην επίδραση οξέων, αλκαλίων και οξειδωτικών μορίων και έχουν καλές μονωτικές ιδιότητες (IARC, 2016). Ακόμη, δεν επηρεάζονται από το φως, είναι μη εύφλεκτα και αποσυντίθενται μόνο σε θερμοκρασίες άνω των 1000 °C καθώς είναι ανθεκτικά στην χημική και θερμική αποικοδόμηση (UNEP, 2023).

Τα εμπορικά προϊόντα, δηλαδή τα μίγματα μορίων PCBs, έχουν ανοιχτό μέχρι και σκούρο κίτρινο χρώμα (ανάλογα με τη χλωριοποίηση που έχουν υποστεί) και μετατρέπονται σε στερεή ρητίνη κάτω από χαμηλές θερμοκρασίες (UNEP, 2023). Αντίθετα, τα μεμονωμένα PCBs είναι άοσμα, άχρωμα ή ελαφρώς κίτρινα και σε χαμηλές θερμοκρασίες κρυσταλλοποιούνται. Το σημείο τήξης τους κυμαίνεται από 25 °C μέχρι 306 °C, ενώ το σημείο βρασμού είναι ανάλογο της χλωρίωσης, με το μονοχλωροδιφαινυλίο να έχει σημείο βρασμού 285 °C και το δεκαχλωροδιφαινυλίο 456 °C. Το ίδιο ισχύει και για τη πίεση ατμού, ενώ η τάση ατμών μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των ατόμων χλωρίων.

Η υδατοδιαλυτότητα των μορίων επηρεάζεται τόσο από την χλωρίωση όσο και από τη θέση πρόσδεσης των ατόμων χλωρίου (UNEP, 2023). Τα PCBs εμφανίζουν αυξημένη λιποδιαλυτότητα και διαλύονται σε μη πολικά οργανικά διαλυτά μέσα και σε βιολογικά λιπίδια. Έχουν ελάχιστη υδατοδιαλυτή ικανότητα, η οποία μειώνεται ακόμη περισσότερο όσο αυξάνεται η χλωρίωση. Την μεγαλύτερη υδατοδιαλυτότητα εμφανίζει η ομόλογη σειρά με



άτομα χλωρίου σε -ορθο θέση λόγω των δεσμών υδρογόνου, οι οποίοι σχετίζονται με την πολικότητα. Η υδατοδιαλυτότητα μειώνεται όσο δεσμεύονται οι -παρα θέσεις και οι -ορθο θέσεις μένουν κενές, κυρίως λόγω της μεγαλύτερης περιοχής ηλεκτρarνητικότητας και αλληλεπίδρασης με δεσμούς υδρογόνου.

Επίσης, η λιπιφιλία των μορίων αυξάνεται αναλογικά με τον αριθμό ατόμων χλωρίου που έχουν προσδεθεί, όπως φαίνεται από τον υψηλότερο αριθμό τιμών Kow, δηλαδή του συντελεστή κατανομής n-οκτανόλη/νερό, ο οποίος δείχνει την περιεκτικότητα ενός μορίου στη φάση οκτανόλης προς την περιεκτικότητα του στη φάση νερού (UNEP, 2023). Οι τιμές κυμαίνονται από 4.5 μέχρι 8.3, αποδεικνύοντας πως τα PCBs είναι υδρόφοβα μόρια που προτιμούν την οργανική φάση.

Τα PCBs είναι ιδιαίτερα εύφλεκτα σε υψηλές θερμοκρασίες (UNEP, 2023). Η καύση τους είναι μια συχνή μέθοδος καταστροφής των PCBs, ωστόσο προϊόντα αυτής της διαδικασίας αποτελούν τα PCDFs, το υδροχλώριο και τις PCDDs (ATSDR, 2000).

➤ 4.2 Ταυτοποίηση προϊόντων

Στο εμπόριο χρησιμοποιούνταν πάντα ένα μίγμα και όχι μεμονωμένες ενώσεις, το οποίο έπρεπε να έχει υποστεί χλωρίωση κατά κάποιο συγκεκριμένο ποσοστό (συνήθως 21-68%) ώστε να πληροί τις προϋποθέσεις (IARC, 2016). Ένα μείγμα περιέχει περίπου 100-140 διαφορετικές ενώσεις. Η εμπορική ονομασία του προϊόντος διέφερε ανάλογα με τη χώρα παραγωγής. Κάποιες από τις ονομασίες που υπάρχουν είναι οι Aroclor (από την εταιρεία Monsanto με έδρα τις ΗΠΑ), Phenolor (Γαλλία), Delor (Τσεχία), Sovtol (ΕΣΣΔ), Clophen (Γερμανία) και Kanechlor (Ιαπωνία) (Breivik et al).

Κάθε προϊόν είχε και έναν κωδικό, ο οποίος άλλαζε από εταιρεία σε εταιρεία. Για παράδειγμα, στη σειρά προϊόντων Aroclor (τα πιο διαδεδομένα στο εμπόριο) ο κωδικός αναφέρονταν στη ποσοστό χλωρίου: το Aroclor 1254 περιέχει 54% χλώριο ενώ το Aroclor 1260 περιέχει 60%, όπου το «12» εκπροσωπεί ένα διφαινύλιο (IARC, 2016). Εξαιρεση αποτελεί το Aroclor 1016, το οποίο περιέχει 41% χλώριο. Άλλοι κώδικες εκφράζουν τον μέσο όρο ατόμων χλωρίου, π.χ. το διφαινύλιο στο Phenochlor DP6 έχει κατά μέσο όρο έξι άτομα χλωρίου ανά μόριο. Τα μείγματα εμφάνιζαν διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά τη περιεκτικότητα σε ομόλογες σειρές, η οποία εξαρτιόταν από τον επιθυμητό βαθμό χλωρίωσης. Από τις 209 ενώσεις που υπάρχουν,



μόνο 130 από αυτές ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό πάνω από 0.05%, με τα -μονο και μη-ορθο PCBs να βρίσκονται στις μικρότερες ποσότητες και κυρίως ως ίχνη.

Πρέπει επίσης να σημειωθεί πως πολλά προϊόντα PCBs έχουν μολυνθεί από άλλα χλωριωμένες αρωματικές ενώσεις. Το 1970, οι Vos & Koeman βρήκαν χλωριωμένες ναφθαλίνες και PCDFs και τα αποτελέσματά τους επιβεβαιώθηκαν από περαιτέρω αναλύσεις, οι οποίες έδειξαν ποσότητα PCDFs σε όλα τα προϊόντα Aroclor εκτός από το Aroclor 1016, με την περιεκτικότητα να διαφέρει ανάμεσά τους (IARC, 2016). Παρόλο που η ποσότητα τους ήταν μικρή υπάρχει η πιθανότητα παραγωγής PCDFs από την καύση των PCBs, όπως έχει προαναφερθεί, άρα το ποσοστό PCDFs στο μείγμα μπορεί να αυξηθεί μεταγενέστερα, ωστόσο η περιεκτικότητα σε PCDFs δεν αλλάζει κατά τη διάρκεια χρήσης των PCBs.

➤ 4.3 Χρήση

Εξαιτίας ιδιοτήτων όπως η θερμανθεκτικότητα και η μόνωση, τα PCBs ήταν ιδιαίτερα χρήσιμα για διάφορες εφαρμογές (IARC, 2016). Αυτές κατατάσσονται σε τρεις διαφορετικές εφαρμογές ανάλογα με το πόσο εύκολη είναι η διαρροή των PCBs στο περιβάλλον όταν αυτά περιέχονται σε κάποιο προϊόν (UNEP, 1999).

Στις κλειστές εφαρμογές τα PCBs περικλείονται από το προϊόν, κάνοντας τη διαρροή δύσκολη κάτω από φυσιολογικές συνθήκες (UNEP, 1999). Όμως, σε περίπτωση φθοράς του υλικού ή κατά τη διάρκεια επισκευής του υπάρχει πιθανότητα έκλυσής του στο περιβάλλον. Σε αυτού του είδους εφαρμογές, τα PCBs παίρνουν τη μορφή υγρών ή ελαίων: για παράδειγμα, στους μετασχηματιστές, το ρευστό μεταφοράς ρεύματος περιέχει PCBs. Τέτοιου είδους μετασχηματιστές βρίσκονται σε ηλεκτρικά και επικοινωνιακά κυκλώματα, και εντός εγκαταστάσεων όπως στρατόπεδα και εργοστάσια παραγωγής πυρηνικής ενέργειας. Διηλεκτρικά υγρά με PCBs εντοπίζονται και σε πυκνωτές, οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε σταθμούς παραγωγής ενέργειας (όπως σε νοσοκομεία και στρατόπεδα), σε ηλεκτρικές συσκευές όπως ψυγεία και τηλεοράσεις καθώς και σε φώτα (IARC, 2016).

Κάθε προϊόν που αναγράφει «no-PCBs» στη συσκευασία του σημαίνει πως περιέχει κάτω από 5 ppm PCBs (UNEP, 1999). Καθώς η μέτρηση της ποσότητας PCBs σε αυτές τις εφαρμογές είναι δύσκολη διότι απαιτεί τη καταστροφή του εργαλείου, θεωρείται πως ένας πυκνωτής περιέχει PCBs εκτός αν αναγράφεται η μη χρήση του στη συσκευασία, στα αρχεία συντήρησης



ή κατασκευής του, τα οποία έχει η εταιρεία. Αν υπάρχει διηλεκτρικό υγρό από ορυκτό λάδι μέσα σε έναν μετασχηματιστή χωρίς ταμπέλα με κάποιο όνομα, τότε υποτίθεται πως περιέχει 50-499 ppm PCBs. Ωστόσο, αν το διηλεκτρικό υγρό είναι αγνώστου είδους, τότε θεωρείται πως η συγκέντρωση σε PCBs είναι τουλάχιστον 500 ppm.

Οι μερικώς κλειστές εφαρμογές αναφέρονται στη κατηγορία εργαλείων όπου περιέχουν PCBs σε μορφή υγρού ή ελαίου το οποίο δεν έχει άμεση επαφή με το περιβάλλον αλλά μπορεί να προκληθεί διαρροή μέσω της τυπικής χρήσης του εργαλείου (UNEP, 1999). Τα PCBs αποτελούν συστατικά ρευστών μεταφοράς θερμότητας, υδραυλικών ρευστών και αντλιών κενού (που χρησιμοποιούνται από βιομηχανίες διύλισης, σε εργαλεία εξόρυξης και σε ερευνητικά εργαστήρια, αντίστοιχα). Υπάρχουν και κάποια άλλα εργαλεία τα οποία παρόλο που δεν έχουν PCBs μπορούν να μολυνθούν από αυτά κατά τη διάρκεια συντήρησής τους. Αυτό μπορεί να συμβεί σε καλώδια και διακόπτες κυκλώματος που περιέχουν υγρά καθώς και σε ρυθμιστές τάσεως (UNEP, 2023).

Στις ανοιχτές εφαρμογές τα PCBs βρίσκονται σε άμεση επαφή με το περιβάλλον και παίρνουν τη μορφή του εκάστοτε προϊόντος του οποίου αποτελούν συστατικό (UNEP, 1999). Οι εφαρμογές τους περιλαμβάνουν λιπαντικά (όπως σε αεροσυμπιεστές φυσικού αερίου), πλαστικοποιητές σε πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και ελαστομερή καουτσκούκ καθώς και σε διαλυτικά φυτοφαρμάκων και κόλλες. Χρησιμοποιούνται επίσης και ως επικαλύψεις επιφανειών σε βαφές, μελάνες, αυτογραφικά χαρτιά αντιγραφής και ως επιβραδυντές φλόγας σε τοίχους και έπιπλα (IARC, 2016).

Συνολικά, περίπου 48% των PCBs χρησιμοποιούνταν σε έλαια μετασχηματιστών, 21% σε μικρούς συμπυκνωτές, 10% σε άλλες κλειστές εφαρμογές και 21% σε ανοιχτές εφαρμογές (UNEP/DTIE, 2016).

➤ 4.4 Ιστορικό παραγωγής

Η σύνθεση των PCBs έγινε για πρώτη φορά το 1881 από τους Schmidt and Schultz ενώ η μαζική παραγωγή τους ξεκίνησε το 1929 (IARC, 2016). Στις ΗΠΑ, η παραγωγή κορυφώθηκε το 1970, όπου παράχθηκαν συνολικά 39 εκατομμύρια κιλά Aroclor (ATSDR, 2000). Τις πρώτες δεκαετίες τα PCBs βρίσκονταν σχεδόν εξολοκλήρου μόνο σε μετασχηματιστές και πυκνωτές πριν ξεκινήσει η χρήση τους σε ανοιχτές εφαρμογές το 1957 (Panero et al., 2005).



Αναφορές σε πιθανές τοξικές επιδράσεις των PCBs ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1930, όπου άτομα, κυρίως εργάτες και οι οικογένειές τους, άρχιζαν να εμφανίζουν συμπτώματα όπως κούραση, μειωμένη όρεξη και χλωρακμή, μία κατάσταση που προκύπτει από την έκθεση σε χλώριο και χαρακτηρίζεται από μαύρα στίγματα και κύστες (Korpe & Keys, 2002). Αργότερα, το 1943, το Τμήμα Βιομηχανικής Υγιεινής της Νέα Υόρκης, βρήκαν αυξημένη επίπτωση δερματίτιδας και θανάτων λόγω ηπατικής βλάβης σε εργάτες εργοστασίων που χρησιμοποιούσαν PCBs. Το 1966, οι Jensen και Widmark στη Σουηδία ανακάλυψαν υπολείμματα PCBs σε γλάρους που κατανάλωναν ψάρια, συμπεραίνοντας πως η ουσία αυτή συσσωρεύεται στους ιστούς και δεν απεκκρίνεται εύκολα. Μόλις λίγα χρόνια αργότερα, το 1968, κάτοικοι τις πόλης Kyushu στην Ιαπωνία εμφάνισαν δηλητηρίαση έπειτα από μόλυνση ρυζέλαιου από PCBs. Η λεγόμενη «αρρώστια Yusho» επηρέασε 1.800 άτομα και προέκυψε λόγω διαρροής PCBs μέσω τρυπών στους σωλήνες όπου θερμαίνονταν το ρυζέλαιο κατά τη παραγωγή του. Περίπου μία δεκαετία πιο μετά, το 1979, ένα παρόμοιο συμβάν έλαβε χώρα στη Ταιβάν, όπου 2.000 άτομα δηλητηριάστηκαν από λάδι που περιείχε PCBs.

Λόγω των προβληματισμό που δημιούργησαν τα παραπάνω συμβάντα, το 1972 η Σουηδία απαγόρευσε τη χρήση των PCBs σε ανοιχτές εφαρμογές. Στην ίδια απόφαση οδηγήθηκε και ο Οργανισμός για την Οικονομική Συνεργασία και Ανάπτυξη (OECD) το 1973, η οποία ίσχυε για όλα τα κράτη-μέλη του. Ωστόσο, συνέχισε η χρήση των PCBs σε κλειστές εφαρμογές λόγω του υψηλού κόστους αντικατάστασής τους. Στις ΗΠΑ, το 1976, ο Νόμος περί τον Έλεγχο Τοξικών Ουσιών απαγόρευσε τη παραγωγή, πώληση και διανομή PCBs, εκτός αυτών που χρησιμοποιούνταν σε πλήρως κλειστές εφαρμογές, αλλά ένα χρόνο αργότερα απαγόρευσε τα PCBs για όλες τις χρήσεις (Panero et al., 2005). Η κατασκευή στους στο Ηνωμένο Βασίλειο σταμάτησε το 1978, στις ΗΠΑ το 1979, και σε κάποιες ανατολικές χώρες της Ευρώπης στα μέσα της δεκαετίας του 1980 (Korpe & Keys, 2002).

Στη πρώτη σύσκεψη της Βόρειας Θάλασσας το 1984 δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην πιο εντατική μείωση της έκκρισης και χρήσης των PCBs κατά τουλάχιστον 50% μέχρι το 1995. Το 1987, ο OECD αποφάσισε την απαγόρευση των PCBs για όλες τις χρήσεις μέχρι το 1989. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση η Οδηγία EC96/59 του 1996 καλεί στην απόρριψη PCBs και πολυχλωριωμένων τερφαινυλίων καθώς και την απολύμανση των εργαλείων που τα χρησιμοποιούνε μέχρι το 2010 αν η ποσότητα των PCBs σε διηλεκτρικά υγρά ξεπερνούσε τα



πέντε λίτρα. Ωστόσο, αυτός ο νόμος δεν ίσχυε για μετασχηματιστές με 0.05%-0.005% περιεκτικότητα σε PCBs ή PCTs, οι οποίοι θα απορρίπτονταν μετά το πέρας της λειτουργίας τους. Μετά την ανάπλαση των κανονισμών που αφορούν τους POPs, όλες οι χώρες της ΕΕ πρέπει, μέχρι το τέλος του 2025, να καταστρέψουν ή να μετατρέψουν τα PCBs των διηλεκτρικών υγρών αν η περιεκτικότητα είναι πάνω από 0.005% και η ποσότητα πάνω από 50 ml.

Η Σύμβαση της Στοκχόλμης για τους Έμμοιους Οργανικούς Ρυπαντές, η οποία συνήφθη στη Στοκχόλμη στις 22 Μαΐου 2001 και τέθηκε σε ισχύ το 2004, επικυρώθηκε από 185 χώρες. Αυτές οι χώρες είναι υποχρεωμένες να εξαλείψουν τη χρήση PCBs σε εργαλεία μέχρι το 2025 και να πάρουν μέτρα που οδηγούν στη σωστή περιβαλλοντολογική διαχείριση υγρών και εργαλείων με πάνω από 0.005% ή 50 mg/kg PCBs μέχρι το 2028 (UNEP, 2023).

Μεταξύ του 1929 και 1993, υπολογίζεται πως η παραγωγή των εμπορικών PCBs ανέρχεται στο 1 με 1.5 εκατομμύρια τόνους (IARC, 2016). Το 50% αυτών είναι προϊόν της Monsanto στις ΗΠΑ, ενώ η Δυτική Γερμανία, η ΕΣΣΔ και η Γαλλία συνέβαλλαν στη παραγωγή κατά περίπου 10% η καθεμία (Breivik et al., 2007). Άλλες χώρες όπως η Κορέα, η Ισπανία, η Τσεχοσλοβακία, η Ιταλία, η Πολωνία, η Κίνα, η Ιαπωνία και το Ενωμένο Βασίλειο παρήγαγαν PCBs αλλά σε πολύ μικρότερο ποσοστό. Ωστόσο, ο πραγματικός αριθμός συνολικής παραγωγής σε παγκόσμια κλίμακα δεν έχει προσδιορισθεί καθώς υπήρχαν διάφορα εργοστάσια στην Πολωνία και την Ανατολική Γερμανία που παρήγαγαν άγνωστη ποσότητα PCBs. Ακόμη, φαίνεται πως υπήρχε παραγωγή PCBs στη Βόρεια Κορέα μέχρι και το 2006, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα για τη ποσότητα που δημιουργήθηκε (UNEP, 2016). Άρα, το σύνολο των PCBs που δημιουργήθηκαν είναι σίγουρα μεγαλύτερο.

Ο προσδιορισμός της ποσότητας παραγωγής κάθε ομόλογης σειράς και ισομερούς είναι δύσκολος καθώς δεδομένα υπάρχουν μόνο για δύο παρασκευαστές, της Αμερικανικής Monsanto και της Bayer με έδρα τη Δυτική Γερμανία, οι οποίοι διέθεταν πληροφορίες για την ετήσια παραγωγή και σύσταση των μειγμάτων (Breivik et al., 2002). Για τον υπολογισμό μειγμάτων άλλων εταιριών, οι Breivik et al. αναγκάστηκαν να κάνουν κάποιες παραδοχές, όπως το γεγονός ότι διαφορετικές εταιρίες είχαν παρόμοιους μεθόδους παραγωγής και πως κάποια μείγματα δεν διέφεραν όσον αφορά τη σύστασή τους. Η διαδικασία προσδιορισμού δυσχεραίνεται από τα διαφορετικά αποτελέσματα ερευνών της σύστασης κάποιων μειγμάτων:



για παράδειγμα, τα αποτελέσματα ανάλυσης του προϊόντος Sovol από τους Ivanov και Sandell δείχνουν πως η σύσταση του είναι συγκρίσιμη του Aroclor 1254. Από την άλλη, οι Kannan et al. υποστηρίζουν πως τα δύο μείγματα μοιάζουν κατά πολύ μικρό ποσοστό. Για κάποιους παραγωγούς χρησιμοποιήθηκαν οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές ομόλογων και ισομερών.

Συνολικά, οι Breivik et al. συμπεραίνουν πως κάποια ομόλογες σειρές εμφανίζονται περισσότερο από άλλες: πιο συγκεκριμένα, τα τριχλωριωμένα διφαινύλια είναι τα πιο διαδομένα, με τη παραγωγή τους να φτάνει τους 367,3 χιλιάδες τόνους (27,7% του συνόλου της παραγωγής) (Breivik et al., 2007). Εκτός από αυτά, κατά φθίνουσα σειρά, τα τετραχλωριωμένα διφαινύλια (25,3%), τα πεντεχλωριωμένα διφαινύλια (19,5%), τα εξαχλωριωμένα διφαινύλια (11,3%), τα διχλωριωμένα διφαινύλια (9,6%) και τα επταχλωριωμένα διφαινύλια (4,7%) εμφανίζουν τους μεγαλύτερους αριθμούς παραγωγής. Σε μικρότερο αριθμό παράχθηκαν οκτωχλωριωμένα διφαινύλια (1,2%), μονοχλωριωμένα διφαινύλια (0,5%), nona-CBs (0,2%) και δεκαχλωριωμένα διφαινύλια (0,02%). Το 42,6% της συνολικής παραγωγής κατανέμεται σε επτά ισομερή (PCBs 28, 52, 101, 118, 138, 153 και 180), που χρησιμοποιούνται και ως δείκτες ανίχνευσης παρουσίας PCBs. Για τα τριχλωριωμένα διφαινύλια, το 50% τω αποτελείται από τρία ισομερή, τα PCB-18, PCB-28 και PCB-31 (Brevik et al., 2002). Ακόμη, φάνηκε πως η διανομή PCBs με επτά ή παραπάνω μόρια χλωρίου, γεγονός που εξηγείται από την μειωμένη παραγωγή βαρύτερων μετάλλων κατά τη δεκαετία του 1970: η ποσότητα των εξα-CBs, για παράδειγμα, μειώθηκε στα μισά από το 1960 μέχρι το 1970 ενώ η παραγωγή επτα-CBs και οκτο-CBs σταμάτησε εντελώς το 1973.

Άγνωστη παραμένει η ποσότητα των υποπροϊόντων PCBs (by-product PCBs, ή incidental-PCBs/iPCBs), δηλαδή μη επιθυμητών προϊόντων χημικών αντιδράσεων (Sobol et al., 2025). Κάποιες από αυτές τις αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια βιομηχανικών διεργασιών όπως η διαχείριση υγρών αποβλήτων, η καύση αποβλήτων και η χρήση μηχανών, ενώ δημιουργούνται επίσης και από την εξάτμιση σε μπογιές και μελάνια. Για τον εντοπισμό των PCBs χρησιμοποιούνται κυρίως οι επτά δείκτες PCBs ισομερών (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 και 180) ή τα δώδεκα PCBs του ΠΟΥ (PCBs (77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169 και 189), με τα πρώτα να χρησιμοποιούνται συχνά ως δείκτες μόλυνσης του περιβάλλοντος και τα δεύτερα ως δείκτες τοξικότητας (Cui et al., 2020). Όμως, τα ισομερή που παράγονται ως iPCBs διαφέρουν από τα παραπάνω, κάνοντας δύσκολη την ανίχνευση και



αντιμετώπισής τους. Χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα δεδομένα χημικών ενώσεων που έχουν την ικανότητα να παράγουν iPCBs, οι Megson et al. υπολογίζουν πως το 2019, δημιουργήθηκαν περίπου 43,000 τόνοι iPCBs (Megson et al., 2025). Πρέπει να σημειωθεί πως στους υπολογισμούς τους δεν έλαβαν υπόψη 24 χημικές ενώσεις που έχουν την ικανότητα παραγωγής PCBs, λόγω μη διαθέσιμων δεδομένων, και υπέθεσαν πως κάθε ένωση περιείχε 125 ppm PCBs, δηλαδή τον μέγιστο ανώτατο ετήσιο μέσο όρο περιεκτικότητας.

➤ 4.5 Τρόποι έκθεσης

Ιστορικά, η κυριότερη οδός έκθεσης σε PCBs είναι μέσω της διατροφής. Η κατανάλωση ζώων, φυτών ή ζωικών τροφών που περιέχουν PCBs οδηγεί στη βιοσυσσωρεύσή τους στον λιπώδη ιστό των ζώων, για αυτό και ποσότητες PCBs βρίσκονται σε όλα τα ζώα, στα αυγά και σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα (IARC, 2016). Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, ο άνθρωπος μπορεί να εκτεθεί σε PCBs και μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων τροφών. Όσον αφορά τα dl-PCBs, για την εκτίμηση του κινδύνου χρησιμοποιείται ο συντελεστής τοξικής ισοδυναμίας (TEQ) του ΠΟΥ (WHO-TEFs), ο οποίος βασίζεται στην ανάλυση ομόλογων σειρών με ισοδύναμους συντελεστές τοξικότητας (TEF) ανάλογα με την επίδραση που έχουν στον υποδοχέα Ah. (EFSA, 2012). Η ανεκτή ημερήσια πρόληψη (tolerable daily intake/TDI) έχει ορισθεί από τον ΠΟΥ ως 4 pg TEQ/kg/day για τα dl-PCBs (van Leeuwen et al., 2000). Η απομόνωση των επιδράσεων των ndl-PCBs στην ανθρώπινη υγεία είναι δύσκολη καθώς η ταυτόχρονη έκθεση σε ndl-PCBs και dl-PCBs εμποδίζει την σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων μελετών, οπότε δεν υπάρχει TDI για τα ndl-PCBs (EFSA, 2012). Όμως, στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ως TDI για τα ndl-PCBs το 20 ng/kg/day (Morales-Suárez-Varela et al., 2018).

Η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων, σε έκθεση της που δημοσιεύτηκε το 2012, αναφέρει πως σε 19.181 δείγματα που συλλέχθηκαν από 26 κράτη-μέλη και αξιολογήθηκαν για ndl-PCBs, τουλάχιστον ένα ndl-PCBs βρέθηκε στο 68,4% των ζωοτροφών και 82,6% των τροφίμων, με τα PCB-153, PCB-138 και PCB-180 να εμφανίζονται περισσότερο (EFSA, 2012). Ακόμη, σε 13.797 δείγματα που αξιολογήθηκαν για dl-PCBs, τουλάχιστον ένα dl-PCBs εντοπίστηκε σχεδόν σε όλα τα δείγματα, αποτελούμενα κυρίως από μη-ορθο PCBs. Κατά μέσο όρο, υψηλότερη περιεκτικότητα PCBs είχαν οι ομάδες τροφίμων «κρέας από χέλια» και «συκώτι ψαριών», ενώ φάνηκε πως το κρέας (ειδικά το χοιρινό λίπος και το κρέας αμνού



και χοίρου), τα αυγά, τα ψάρια και τα γαλακτοκομικά προϊόντα συμβάλλουν περισσότερο στην έκθεση. Υπήρξαν διαφορές ανάλογα με τη περιοχή, καθώς ψάρια από τη Βαλτική περιείχαν περισσότερη ποσότητα PCBs σε σύγκριση με ψάρια από άλλες χώρες, ενώ και η προέλευση των τροφίμων επηρέασε τα αποτελέσματα: τα αυγά ελευθέρως βοσκής και οργανικής παραγωγής ήταν λιγότερο μολυσμένα σε σύγκριση με άλλα συστήματα εκτροφής, ενώ το γάλα λιανικής πώλησης είχε μεγαλύτερη ποσότητα ndl-PCBs από το γάλα φάρμας αλλά μικρότερη ποσότητα dl-PCBs. Τέλος, εντοπίστηκαν και διαφορές ανάλογα με την ηλικία: τη μεγαλύτερη έκθεση εμφάνισαν τα νήπια και τα παιδιά, κυρίως από γαλακτοκομικά προϊόντα και έτοιμα γεύματα (ready-to-eat meals) με ψάρια ή κρέας. Στους έφηβους, ενήλικες και ηλικιωμένους, τα ψάρια και τα θαλασσινά συνεισφέρουν περισσότερο στην έκθεση, ωστόσο υπήρξαν διαφορές σε συγκεκριμένες ομάδες: για παράδειγμα, οι έφηβοι από τη Γερμανία και τη Λετονία εκτέθηκαν κυρίως μέσω του κρέατος. Συνολικά, τα μέγιστα επιτρεπόμενα επίπεδα για dl-PCBs ξεπεράστηκαν στο 9,7% των δειγμάτων τροφών και τα ndl-PCBs στο 3% των τροφίμων. Παρατηρήθηκε μια γενική μείωση στα επίπεδα έκθεση σε dl-PCBs και μια μικρότερη μείωση στην έκθεση από NDL-PCBs μεταξύ 2002-2004 και 2008-2010.

Η μείωση αυτή επιβεβαιώθηκε και στις ΗΠΑ σε μία έρευνα από τους Saktrakulkla et al. (2020). Ταυτόχρονα, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως αφού η έκθεση μέσω της διατροφής είναι παρόμοια με αυτή μέσω της εισπνοής, η δεύτερη ίσως είναι πιο σημαντική μελλοντικά όσο συνεχίζει να μειώνεται η έκθεση μέσω των τροφίμων. Τα PCB που βρίσκονται στην ατμόσφαιρα περιέχουν λιγότερα άτομα χλωρίου, άρα είναι περισσότερο πτητικά και μεταφέρονται μέσω του αέρα στην αέρια φάση ή δεσμευμένα με σωματίδια μέχρι και σε απομακρυσμένες περιοχές όπως στην Αρκτική (IARC, 2016). Η συγκέντρωσή τους εξαρτάται από διάφορους παράγοντες: ένας από αυτούς είναι η θερμοκρασία, καθώς το χειμώνα εντοπίζονται σε μεγαλύτερες ποσότητες στο έδαφος, η εξάτμισή τους λόγω υψηλής θερμοκρασίας αυξάνει τη συγκέντρωσή τους στην ατμόσφαιρα το καλοκαίρι (Barbas et al., 2017). Στους εξωτερικούς χώρους, η συγκέντρωση είναι μεγαλύτερη σε περιοχές όπου γίνεται καύση και ανακύκλωση ηλεκτρικών και ηλεκτρονικών αποβλήτων (e-waste) και γενικότερα σε εγκαταστάσεις καύσης, όπου παράγονται μεγάλες ποσότητες iPCBs (Othman et al., 2022). Για παράδειγμα, υψηλές συγκεντρώσεις PCBs εντοπίστηκαν στην ατμόσφαιρα σε περιοχές της Κίνας και της Αφρικής με εγκαταστάσεις e-waste (Hong et al., 2018. Ssebugere et al., 2019).



Το ίδιο ισχύει και για τις αστικές περιοχές: πόλεις κοντά στη Λίμνη Μίσιγκαν, η οποία αποτελεί μολυσμένη τοποθεσία, και στο Σικάγο, όπου υπάρχουν πολλές χωματερές και χώροι αποθήκευσης μετασχηματιστών, εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις PCBs σε σύγκριση με την ύπαιθρο (Othman et al., 2022. IARC, 2016).

Ακόμη, η έκθεση σε PCBs είναι μεγαλύτερη σε εσωτερικούς χώρους, όπου οι συγκεντρώσεις των PCBs είναι μέχρι και 500 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τους εξωτερικούς χώρους (IARC, 2016). Η συγκεντρώση αυξάνεται σε παλαιότερα κτίρια και κυρίως σε αυτά που χτίστηκαν από το 1950 μέχρι και τα τέλη της δεκαετίας του 1970, όπου τα PCBs χρησιμοποιούνταν ευρέως σε οικοδομικά υλικά, σε μπογιές και σε ηλεκτρικές συσκευές (Montano et al., 2022).

Καθώς τα PCBs σε εσωτερικούς χώρους είναι ημιπτητικές ουσίες που απελευθερώνονται στον αέρα αργά αλλά με συνεχή ρυθμό, εξατμίζονται από τις πηγές τους και επανααποροφώνται από επιφάνειες (Othman et al., 2022) όπως η σκόνη. Η έκθεση μέσω της σκόνης γίνεται κυρίως μέσω εισπνοής της και σε πολύ μικρότερο βαθμό μέσω της κατάποσης. Γενικά, η έκθεση σε PCBs σε εσωτερικούς χώρους αποτελεί σοβαρό πρόβλημα λόγω της αυξημένης συγκεντρώσής τους και λόγω του αυξημένου χρόνου που περνάνε τα άτομα σε εσωτερικούς χώρους.

Ένας άλλος τρόπος έκθεσης είναι μέσω του νερού: παρόλο που τα PCBs διαχωρίζονται από το πόσιμο νερό κατά τη διάρκεια επεξεργασίας του, τα πιο υδατοδιαλυτά (δηλαδή τα λιγότερο χλωριωμένα) μπορούν να παραμείνουν (IARC, 2016). Ωστόσο, έρευνες έχουν δείξει πως η ποσότητα των PCBs στο πόσιμο νερό δεν είναι τόσο μεγάλη για να προκαλέσει κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία, οπότε δεν θεωρείται σημαντική οδός έκθεσης (ATSDR, 2000). Επίπεδα PCBs έχουν εντοπιστεί και σε διάφορες λίμνες και ποτάμια, όπως η λίμνη Έρι στις ΗΠΑ και το ποτάμι Krupa στη Σλοβενία, όπου έχουν μολυνθεί κυρίως λόγω της απόρριψης βιομηχανικών αποβλήτων (IARC, 2016). Ποσότητα PCBs έχει βρεθεί και σε θάλασσες και ωκεανούς, κυρίως στα νερά κοντά σε μεγάλες πόλεις όπως η Βαρκελώνη.

Μία άλλη οδός έκθεσης προκύπτει από χώμα που έχει μολυνθεί από PCBs, κυρίως λόγω αποβλήτων, το οποίο μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην υγεία μέσω της επαφής ή βρώσης του, ειδικά όταν εκτίθενται σε αυτό παιδιά (ATSDR, 2000).



Μία ανασκόπηση από τους Weitekamp et al. (2022) έδειξε πως η έκθεση σε PCBs γίνεται κυρίως μέσω της διατροφικής πρόσληψης σε ποσοστό 88% και της εισπνοής αέρα εσωτερικού χώρου σε 11%, ενώ η δερματική επαφή, η εισπνοή ατμοσφαιρικού αέρα και η πρόσληψη χόματος και σκόνης συνεισφέραν σε πολύ μικρό ποσοστό. Επίσης, βρήκαν πως μέσω της εισπνοής τα άτομα εκτίθενται κυρίως σε λιγότερα χλωριωμένα PCB, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα άλλων ερευνών.

➤ 4.6 Τοξικοκινητική

Η απορρόφηση των PCBs εξαρτάται τόσο από τον τρόπο έκθεσης σε αυτά όσο και από τη δομή τους και τη δόση (IARC, 2016). Τα δεδομένα για την απορρόφηση μετά από έκθεση μέσω εισπνοής είναι ελλιπή για τον άνθρωπο, τα ανιχνεύσιμα κατάλοιπα δείχνουν πως τα PCBs απορροφούνται σε σημαντικό ποσοστό όταν τα άτομα εκτίθενται σε μεγάλη ποσότητα. Αναφορικά με τη δερματική επαφή, στον άνθρωπο η απορρόφηση ήταν μεγαλύτερη όταν τα μίγματα παρασκευάζονταν με νερό (με απορρόφηση περίπου 44%) σε σύγκριση με μίγματα από το έδαφος. Επίσης, στα πειραματόζωα φάνηκε πως το ποσοστό απορρόφησης ήταν αντιστρόφως ανάλογο με τον αριθμό χλωρίων των ενώσεων. Η απορρόφηση μετά από στοματική έκθεση σε PCBs είναι η πιο μελετημένη: στον άνθρωπο και στα ζώα, η απορρόφηση μπορεί να φτάσει μέχρι και 100%, με το ποσοστό αυτό να μειώνεται όσο αυξάνονται τα άτομα χλωρίου.

Λόγω της λιποφιλικότητάς τους, τα PCBs στο γαστρεντερικό σωλήνα διαχέονται παθητικά εντός των αιμοφόρων αγγείων και του λεμφικού συστήματος (ATSDR, 2000). Κύριοι φορείς τους στο πλάσμα είναι οι λιποπρωτεΐνες, ωστόσο μεταφέρονται και μέσω της αλβουμίνης: ο βαθμός χλωριοποίησης φαίνεται να επηρεάζει τη δέσμευση των μορίων με τις πρωτεΐνες, καθώς η πρόσδεση των PCB σε λιποπρωτεΐνες αυξάνεται όσο αυξάνονται τα άτομα χλωρίου. Τα PCBs συσσωρεύονται σε πλούσια σε λιπίδια ιστούς, όπως ο λιπώδης ιστός, το ήπαρ, ο εγκέφαλος και το δέρμα, ενώ έχουν εντοπισθεί επίσης και στο μητρικό γάλα λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε λιπίδια (IARC, 2016). Επιπροσθέτως, τα OH-PCBs, που αποτελούν μεταβολίτες των PCBs, παραμένουν στο πλάσμα προσδεμένα σε πρωτεΐνες και η συσσώρευσή τους δεν επηρεάζεται από τα λιπίδια (Grimm et al., 2015). Οι υψηλότερες ποσότητες PCBs που έχουν ανιχνευτεί αφορούν κυρίως πιο χλωριωμένα μόρια, ειδικά τα εξα- και επταχλωριωμένα διφαινύλια, τα οποία περιέχουν άτομα χλωρίου στις θέσεις παρα-.



Ο μεταβολισμός των PCBs λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ και παρόλο που τα ένζυμα που συμμετέχουν σε αυτόν εκφράζονται και σε άλλους ιστούς, δεν υπάρχουν αρκετές έρευνες για τον μεταβολισμό των PCBs σε άλλα σημεία του οργανισμού (IARC, 2016). Τα PCBs με τέσσερα ή λιγότερα άτομα χλωρίου και αυτά με μη υποκατεστημένες μετα- και παρα- θέσεις μεταβολίζονται πιο γρήγορα (Grimm et al., 2015). Η βιομετατροπή τους επηρεάζεται και από παράγοντες όπως η ηλικία, το είδος του οργανισμού, η δόση και η διάρκεια της έκθεσης σε PCBs. Πιο συγκεκριμένα, ένζυμα που συμμετέχουν στις αντιδράσεις βιομετατροπής διαφέρουν από είδος σε είδος αναφορικά με την ικανότητα πρόσδεσης υποστρωμάτων σε αυτά, ενώ σε κάποια ζώα έχουν αναφερθεί διαφορές στην έκφραση αυτών των ενζύμων ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Ακόμη, η συνεχής έκφραση σε PCBs μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκφρασης ενζύμων μέσω της αλληλεπίδραση των μορίων με υποδοχείς.

Το πρώτο βήμα της βιομετατροπής των PCBs είναι η οξείδωσή τους σε υδροξυ-PCBs (OHPCBs) από το κυτόχρωμα P450 (CYP) (IARC, 2016). Διαφορετικά ένζυμα της οικογένειας CYP μεταβολίζουν διαφορετικά PCBs ανάλογα με την διάταξη των μορίων: για παράδειγμα, τα CYP1A μεταβολίζουν PCB με μη υποκατεστημένες τις ορθο- θέσεις ενώ αυτά με υποκατεστημένες ορθο-θέσεις μεταβολίζονται από τα CYP2B. (Grimm et al., 2015). Η υδροξυλίωση γίνεται είτε μέσω της προσθήκης οξυγόνου, όταν το μόριο έχει λιγότερα μόρια χλωρίου και δεν έχει υποκατεστημένες ορθο- θέσεις, ή μέσω του σχηματισμού αρωματικού οξειδίου, όταν το μόριο έχει υποκατεστημένες ορθο- θέσεις. Τα μονοϋδροξυλιωμένα PCBs μπορούν να οξειδωθούν περαιτέρω και να προκύψουν διυδροξυλιωμένα PCBs, τα οποία χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: στις κατεχόλες, όταν τα OH είναι σε ορθο- θέσεις ή σε ημικινόνες, όταν τα OH είναι σε παρα- θέσεις (IARC, 2016). Η οξείδωση των ημικινονών και των κατεχολών γίνεται με τη δράση ενζύμων όπως η κυκλοοξυγενάση και οι περοξειδάσες και οδηγεί στη δημιουργία κινονών, οι οποίες συμμετέχουν στη τοξική δράση των PCBs είτε άμεσα, σχηματίζοντας σύμπλοκα με μακρομόρια, είτε έμμεσα μέσω της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) (Grimm et al., 2015).

Ακόμη, μεταβολίτες των PCBs δρουν ως υποστρώματα της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης (GST) η οποία καταλύει τη σύζευξη τους με τη γλουταθειόνη (GSH), σχηματίζοντας κυστεϊνικά συζεύγματα τα οποία είτε μετατρέπονται σε мерκαπτουρικό οξύ που εκκρίνεται στα ούρα ή στη χολή, είτε σε MeSO₂-PCB μέσω αντιδράσεων μεθυλίωσης και οξείδωσης (IARC,



2016). Το MeSO₂-PCB, ειδικά όταν περιέχει πολλά άτομα χλωρίου, έχει τη τάση να συσσωρεύεται σε ιστούς λόγω της υψηλής λιποφιλικότητάς του, όπως συμβαίνει στο λιπώδη ιστό, ή λόγω της ικανότητάς του να δεσμεύεται με πρωτεΐνες, όπως συμβαίνει στους ιστούς των πνευμόνων. Εναλλακτικά, τα OH-PCBs συμμετέχουν σε αντιδράσεις γλυκουρονίωσης και σουλφούρωσης που καταλύονται από γλυκουρονυλοτρανσφεράσες (UGT) και θειοτρανσφεράσες (SULT), σχηματίζοντας μη τοξικά προϊόντα (Grimm et al., 2015).

Τα PCBs και οι μεταβολίτες τους που εκκρίνονται στη χολή απομακρύνονται κυρίως μέσω των κοπράνων, του μητρικού γάλακτος και των ούρων (στα οποία έχουν εντοπισθεί OH-PCBs και οι μεταβολίτες τους), ενώ σε μικρότερο ποσοστό απομακρύνονται και μέσω του δέρματος και του εντερικού τοιχώματος (IARC, 2016). Γενικά, η ημιζωή των πιο χλωριωμένων μορίων είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με λιγότερο χλωριωμένα μόρια, ενώ τα PCBs φαίνεται να έχουν μικρότερη ημιζωή στα ζώα σε σύγκριση με τους ανθρώπους. Οι Rengelshausen et al. (2023) μελέτησαν πληθυσμό που εκτίθεται σε υψηλές ποσότητες PCBs, παίρνοντας μετρήσεις από το 2010 μέχρι και το 2019. Έπειτα από υπολογισμούς, έφτασαν στο συμπέρασμα πως η ημιζωή των PCBs ξεκινά από το ένα έτος και μπορεί να φτάσει μέχρι και τα είκοσι χρόνια, ενώ τα μόρια με πάνω από έξι άτομα χλωρίου είχαν διπλάσια ημιζωή από τα μόρια με πέντε ή λιγότερα άτομα χλωρίου. Η έκθεση της IARC (2016) επίσης αναφέρει πως η ημιζωή πιο χλωριωμένων μορίων ήταν υψηλότερη από αυτή των λιγότερο χλωριωμένων μορίων (8-15 χρόνια και 2-5 χρόνια αντίστοιχα).

➤ 4.7 Επιπτώσεις στην υγεία

Από το 2013, τα PCBs και τα dl-PCBs κατατάσσονται ως καρκινογόνα για τον άνθρωπο καθώς προκαλούν κακοήγη μελάνωμα και σχετίζονται θετικά με καρκίνο του μαστού και λέμφωμα μη Hodgkin (IARC, 2016). Κάποιες έρευνες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των PCBs και άλλες μορφές καρκίνου όπως καρκίνο του πνεύμονα, του παγκρέατος και του προστάτη, ωστόσο η θετική αυτή συσχέτιση ήταν σποραδική και τα αποτελέσματα πολλές φορές ήταν αντικρουόμενα με αυτά άλλων μελετών οι οποίες έδειχναν μηδενική συσχέτιση.

Τα PCBs συνδέονται και με δερματολογικές διαταραχές όπως η χλωρακμή, η υπερκεράτωση του δέρματος και των νυχιών και οφθαλμολογικές επιδράσεις όπως το πρήξιμο των βλεφαρίδων και η υπερέκκριση των μείβομιανών αδένων, συνέπειες οι οποίες μπορούν να



εμφανιστούν ακόμη και μετά τη λήξη της έκθεσης λόγω συσσώρευσης των PCBs στον λιπώδη ιστό του δέρματος (ATSDR, 2000).

Τα PCBs επιδρούν και στο ανοσοποιητικό σύστημα: πιο συγκεκριμένα, συνδέονται με την ανοσοτοξικότητα και την ανοσοκαταστολή, με τις επιδράσεις να είναι πιο έντονες όταν η έκθεση γίνονταν μέσω πιο χλωριωμένων PCBs (IARC 2016). Τα παιδιά και ιδιαίτερα τα βρέφη επηρεάζονται ιδιαίτερα, ειδικά αυτά που εκτίθηκαν κατά τη κύηση ή τον θηλασμό (ATSDR, 2000). Για παράδειγμα, τα παιδιά μητέρων που εκτίθηκαν σε PCBs μέσω της τροφής ήταν πιο επιρρεπή σε μολυσματικές ασθένειες και στην ωτίτιδα, ενώ εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα IgA και IgM πλάσματος.

Ακόμη, πολλές έρευνες έχουν εξετάσει τις νευρολογικές και νευροσυμπεριφορικές επιδράσεις των PCBs. Παιδιά με υψηλότερη έκθεση εμφάνιζαν χαμηλότερο IQ, μη φυσιολογικά αντανακλαστικά, δυσκολίες στη μάθηση και προβλήματα με τη μνήμη. Ενώ σε κάποιες έρευνες φάνηκε πως αυτές οι επιδράσεις υποχωρούσαν όσο αυξάνονταν η ηλικία, αυτό δεν ισχύει για όλους τους πληθυσμούς που εξετάστηκαν, ενώ τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα μεταξύ των μελετών. Το ίδιο ισχύει και για τις επιδράσεις των PCBs στην ανάπτυξη: παρόλο που κάποιες μελέτες βρίσκουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των PCBs και τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις νεογνών, άλλες έρευνες δεν επιβεβαιώνουν αυτά τα αποτελέσματα. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί πως τρόφιμα πλούσια σε PCBs, όπως τα ψάρια, μπορεί να περιέχουν υψηλά επίπεδα άλλων ουσιών όπως βαρέα μέταλλα, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των ερευνών.

Επιπλέον, τα PCBs θεωρούνται ενδοκρινικοί διαταράκτες καθώς φαίνεται ότι επηρεάζουν τα επίπεδα ορμονών. Πιο συγκεκριμένα, τα υψηλά επίπεδα PCBs στο πλάσμα συσχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα τεστοστερόνης, οιστραδιόλης και ορμονών του θυροειδούς, ενώ συσχετίζονται θετικά με χαμηλότερη δραστηριότητα υποδοχέων οιστρογόνων και ανδρογόνων, με τους επτά δείκτες των PCBs να συνεισφέρουν περισσότερο σε αυτές τις επιδράσεις (IARC, 2016).

Αναφορικά με τις επιδράσεις τους στο ήπαρ, τα PCBs θεωρούνται εδώ και χρόνια ως ηπατοτοξικά: στα πειραματόζωα, συσχετίζονται ισχυρά με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ίνωση, μειωμένη αποθήκευση βιταμίνης Α στο ήπαρ και νέκρωση (ATSDR, 2000). Τα αποτελέσματα από μελέτες κοορτής στον ανθρώπινο πληθυσμό είναι περισσότερο



αμφιλεγόμενα: παρόλο που ένας πληθυσμός μετά από έκθεση σε PCBs εμφάνισε αυξημένα επίπεδα γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης (γ-GT), τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτική τρανσαμινάσης (AST), καθώς και αυξημένη θνησιμότητα από χρόνια ασθένεια του ήπατος και κίρρωση, τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν από μελέτη σε δεύτερο πληθυσμό. Ωστόσο, όλο και περισσότερες μελέτες βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ των PCBs και την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Wahlang et al., 2019).

Επιπροσθέτως, τα PCBs συσχετίζονται και με αλλαγές στον μεταβολισμό λιπιδίων και γλυκόζης στο ήπαρ, δρώντας μέσω μηχανισμών οι οποίοι δεν έχουν ξεκαθαριστεί εντελώς και περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις με υποδοχείς. (Shan et al., 2020). Αυτό σημαίνει πως τα PCBs ίσως οδηγούν στην ανάπτυξη ασθενειών όπως ο διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο. Πράγματι, οι Mohd Efendy Goon et al. (2024), μέσω συστηματικής ανασκόπησης με μετα-ανάλυση, συμπέραναν πως υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των PCBs και την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, λιγότερη ισχυρή συσχέτιση με τη παχυσαρκία, την υπέρταση, την υπερτριγλυκεριδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο.

5. Γενοτοξικότητα

➤ 5.1 Ορισμός της γενοτοξικότητας:

Η φράση «Η δόση κάνει το δηλητήριο» καθίσταται μία από τις βασικότερες αρχές της τοξικολογίας, η οποία διατυπώθηκε από τον Παράκελσο, που ήταν Ελβετός επιστήμονας, γιατρός, αλχημιστής και μυστηριώδης στοχαστής του 15ου αιώνα. Ο Παράκελσος είναι γνωστός ως "ο πατέρας της Τοξικολογίας" λόγω αυτής της διάσημης φράσης (Nohmi, 2018).

«Κάθε ουσία -άλλοτε σε μικρή και άλλοτε σε μεγάλη δόση- να καταστεί τοξική για τον οργανισμό. Σε φυσιολογικές όμως δόσεις οι ουσίες των τροφίμων, κατά κανόνα, είναι ακίνδυνες και απόλυτα ασφαλείς» (Sflomos, 2019).

Ως γενοτοξικότητα (genotoxicity) ορίζεται η εγγενής ικανότητα ενός παράγοντα (π.χ. μια χημική ουσία) να προκαλεί βλάβες στο γενετικό υλικό του οργανισμού μετά από έκθεση σε αυτόν, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) (EFSA, 2011). Με άλλα λόγια, οι βλάβες αυτές περιλαμβάνουν μεταλλάξεις, θραύσεις του DNA, χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή ακόμα και μη φυσιολογική κυτταρική διαίρεση, που τελικά



μπορούν να οδηγήσουν σε καρκινογένεση ή άλλες σοβαρές ασθένειες. Περίπου το 10% των ασθενειών στον άνθρωπο μπορεί να έχουν γενετικό υπόβαθρο και έτσι μπορούν να προκύψουν ως αποτέλεσμα κάποιας μορφής γενετικής μετάλλαξης ή χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Ενδεικτικά, κάποια παραδείγματα τέτοιων ασθενειών που προκύπτουν από γενετικές αλλαγές αποτελούν το σύνδρομο Down, η κυστική ίνωση κ.ά. Η EFSA κρίνει αναγκαίο στάδιο την αξιολόγηση γενοτοξικότητας κάθε χημικής ουσίας, καθώς μία γενοτοξική ουσία μπορεί να θεωρηθεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές ποσότητες δυνητικά επικίνδυνη, επομένως απαιτείται να οριστεί ένα όριο ασφαλούς έκθεσης, ώστε να αποφευχθούν οι βλάβες που μπορεί να προκαλέσει στο DNA (Shibamoto & Bjeldanes, 2009).

➤ 5.2 Είδη γενοτοξικών παραγόντων:

Η γενοτοξικότητα αναφέρεται στην ικανότητα ορισμένων παραγόντων να προκαλούν βλάβες στο DNA των οργανισμών, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μεταλλάξεις, καρκίνο ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες γενοτοξικών παραγόντων και ταξινομούνται ανάλογα με την προέλευσή τους και τον τρόπο δράσης αυτών.

1. Κατηγοριοποίηση σε ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες

1.1. Ενδογενείς Γενοτοξικοί Παράγοντες

Οι ενδογενείς γενοτοξικοί παράγοντες προέρχονται από φυσιολογικές κυτταρικές διεργασίες και βιοχημικές αντιδράσεις εντός του οργανισμού αλλά και ως απόκριση σε έκθεση σε διάφορους παράγοντες ακόμη και κατά την καθημερινή ζωή. Για την αντιμετώπιση των βλαβών που μπορούν να προκληθούν από τέτοιους παράγοντες τα κύτταρα και οι οργανισμοί διαθέτουν συστήματα αδρανοποίησης των βλαβερών παραγόντων και επιδιόρθωσης των προκαλούμενων βλαβών. Η επικράτηση των βλαβών που προκαλούνται από ενδογενείς γενοτοξικούς παράγοντες είναι συνήθως αποτέλεσμα αποτυχίας των παραπάνω συστημάτων :

- Δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS): Παράγονται κατά τον μεταβολισμό και μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτικές βλάβες στο DNA.
- Σφάλματα αντιγραφής DNA: Κατά τη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης μπορεί να συμβούν σφάλματα που οδηγούν σε μεταλλάξεις.



- Αποπουρινώσεις και αποπυριμιδινώσεις: Φυσιολογική απώλεια βάσεων από το DNA λόγω υδρολυτικών αντιδράσεων, η οποία αν δεν επιδιορθωθεί, οδηγεί σε μεταλλάξεις.
- Ενδογενή αλκυλιωτικά μόρια: Ορισμένοι μεταβολίτες, όπως η S-αδενοσυλμεθειονίνη, μπορούν να δράσουν ως αλκυλιωτικοί παράγοντες, προκαλώντας προσθήκες στο DNA.

1.2. Εξωγενείς Γενοτοξικοί Παράγοντες

Οι εξωγενείς παράγοντες προέρχονται από το περιβάλλον, τη διατροφή, την ακτινοβολία και την επαγγελματική έκθεση:

(α) Χημικοί παράγοντες

- Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs): Μεταβολίζονται στο ήπαρ και προκαλούν βλάβες μέσω παραγωγής ROS και αλληλεπιδράσεων με το DNA.
- Βενζόλιο: Προκαλεί βλάβες στο γενετικό υλικό, οδηγώντας σε λευχαιμία.
- Βαρέα μέταλλα (αρσενικό, κάδμιο, χρώμιο): Παρεμποδίζουν την επιδιόρθωση του DNA και επάγουν μεταλλάξεις.
- Νιτροζαμίνες: Περιέχονται σε καπνιστά τρόφιμα και έχουν ισχυρή καρκινογόνο δράση.

(β) Φυσικοί παράγοντες - Ακτινοβολίες

- Ιοντίζουσα ακτινοβολία (ακτίνες X, γάμμα, ραδόνιο): Προκαλεί άμεσες θραύσεις του DNA.
- Μη ιονίζουσα ακτινοβολία (UV-B, UV-C): Προκαλεί διμερισμό πυριμιδινών στο DNA, σχετιζόμενο με καρκίνο του δέρματος.

(γ) Βιολογικοί παράγοντες

- Ιοί (HPV, HBV, EBV): Ενσωματώνουν το DNA τους στο γονιδίωμα του ξενιστή και αποσταθεροποιούν το γενετικό υλικό.
- Βακτήρια (*Helicobacter pylori*): Προκαλεί χρόνια φλεγμονή και επάγει οξειδωτικές βλάβες στο DNA.

2. Κατηγοριοποίηση σε άμεσους και έμμεσους γενοτοξικούς παράγοντες

2.1. Άμεσοι γενοτοξικοί παράγοντες

Αυτοί οι παράγοντες αλληλεπιδρούν άμεσα με το DNA, προκαλώντας μεταλλάξεις ή θραύσεις:



- Αλκυλιωτικοί παράγοντες (μουςτάρδα αζώτου, νιτροζαμίνες) → Προκαλούν άμεσες χημικές τροποποιήσεις στις βάσεις του DNA.
- Διασταυρούμενοι παράγοντες (μιτομυκίνη C, πλατίνα) → Σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς μεταξύ των κλώνων του DNA, αποτρέποντας τη φυσιολογική αντιγραφή.
- Ιοντίζουσα ακτινοβολία (ακτίνες X, γάμμα) → Προκαλεί θραύσεις των κλώνων του DNA.

2.2. Έμμεσοι γενοτοξικοί παράγοντες

Αυτοί οι παράγοντες δεν προκαλούν άμεσες βλάβες στο DNA, αλλά δρουν μέσω δευτερογενών μηχανισμών, όπως η παραγωγή ROS ή η τροποποίηση των ενζύμων επιδιόρθωσης του DNA:

- Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs): Παράγουν ROS μέσω μεταβολικών διεργασιών, προκαλώντας έμμεσες βλάβες στο DNA.
- Βαρέα μέταλλα (αρσενικό, κάδμιο, χρώμιο): Παρεμποδίζουν τις πρωτεΐνες που επιδιορθώνουν το DNA.
- Μη ιοντίζουσα ακτινοβολία (UV): Προκαλεί έμμεσες βλάβες μέσω οξειδωτικού στρες.
- Ογκογόνοι ιοί (HPV, HBV): Προκαλούν γενετική αστάθεια μέσω της ενσωμάτωσης του ιικού DNA στο γονιδίωμα.

1. Χημικοί Γενοτοξικοί Παράγοντες:

Άμεσα Δρώντες Χημικοί Παράγοντες:

Αντιδρώσες ρίζες οξυγόνου (ROS): Περιλαμβάνουν υπεροξείδιο, υδροξυλικές ρίζες και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Αυτές οι αντιδραστικές μορφές οξυγόνου παράγονται κατά τη διάρκεια φυσιολογικών κυτταρικών διαδικασιών, κυρίως μέσω διαρροής στην αναπνευστική αλυσίδα κατά την κυτταρική αναπνοή και μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο DNA, όπως προσθήκες βάσεων και διαλείμματα. Η επίδραση των ROS είναι βλαβερή όταν είτε η συγκέντρωσή τους είναι πολύ μεγάλη είτε όταν τα αντιοξειδωτικά κυτταρικά συστήματα αποτυγχάνουν.

Αλκυλιωτικοί παράγοντες: Συνδέονται με την προσθήκη αλκυλικών ομάδων σε βάσεις του DNA, προκαλώντας μεταλλάξεις. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τα αζωοοξείδια και τα μουςτάρδα.



Αρωματικές αμίνες και αμίδες: Συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνου. Για παράδειγμα, η 2-ακετυλαμινοφλουορενίου έχει συνδεθεί με καρκίνους της ουροδόχου κύστης, του ήπατος και του μαστού.

Αρωματικοί υδρογονάνθρακες: Όπως οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs), που όταν ενεργοποιούνται μπορούν να δεσμευτούν στο DNA και να σχηματίσουν προσθήκες, προκαλώντας μεταλλάξεις.

Έμμεσα Δρώντες Χημικοί Παράγοντες:

Προμουτάγονες: Ορισμένες χημικές ουσίες δεν είναι άμεσα μεταλλαξιογόνες, αλλά μέσω μεταβολικών διαδικασιών μετατρέπονται σε ενεργές μεταλλαξιογόνες μορφές.

Φωτοευαίσθητοποιητές: Ορισμένες ενώσεις, όπως οι φουροκουμαρίνες, απαιτούν ενεργοποίηση από υπεριώδη ή ορατή ακτινοβολία για να προκαλέσουν μεταλλάξεις.

2. Φυσικοί Γενοτοξικοί Παράγοντες:

Ιοντίζουσα Ακτινοβολία: Όπως οι ακτίνες X και οι ακτίνες γάμμα, προκαλούν ελλείψεις του DNA και άλλες βλάβες.

Μη Ιοντίζουσα Ακτινοβολία: Όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό διδύμων πυριμιδινών στο DNA, οδηγώντας σε μεταλλάξεις.

3. Βιολογικοί Γενοτοξικοί Παράγοντες:

Μεταθετά στοιχεία (Transposons): Τμήματα του DNA που μπορούν να μετακινηθούν και να ενσωματωθούν σε διάφορες θέσεις του γονιδιώματος, προκαλώντας μεταλλάξεις.

Ογκοϊοί: Ιοί που μπορούν να ενσωματωθούν στο γονιδίωμα και να διαταράξουν τη λειτουργία των γονιδίων, οδηγώντας σε καρκίνο.

Βακτήρια: Ορισμένα, όπως το *Helicobacter pylori*, προκαλούν φλεγμονή που οδηγεί σε παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, προκαλώντας βλάβες στο DNA.

Η κατηγοριοποίηση των γενοτοξικών παραγόντων βοηθά στην κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων προκαλούν βλάβες στο γενετικό υλικό και στην ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας.



➤ 5.3 Ιστορική αναδρομή και ανάπτυξη έρευνας

Ο όρος «γενotoξικότητα» αναδύθηκε στα μέσα του 20ού αιώνα, παράλληλα με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας και της καρκιнологίας. Μολονότι, οι πρώτες αναφορές για τις μεταλλαξιογόνες ιδιότητες ορισμένων χημικών ουσιών ανάγονται στις αρχές του 20ού αιώνα, η συστηματική μελέτη της γενotoξικότητας εδραιώθηκε τη δεκαετία του 1960, όταν εισήχθησαν οι τυποποιημένες μεθοδολογίες αξιολόγησης των βλαβών στο DNA. Το πιο καθοριστικό σημείο ήταν η ανάπτυξη της δοκιμής Ames από τον Bruce Ames το 1973, η οποία αποτέλεσε το πρώτο υψηλής ευαισθησίας τεστ για την ανίχνευση μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων των χημικών ουσιών χρησιμοποιώντας βακτήρια *Salmonella typhimurium* (Ames, Lee, & Durston, 1973).

Κατά τη δεκαετία του 1980 και 1990, η έρευνα επικεντρώθηκε στους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους οι γενotoξικοί παράγοντες προκαλούν θραύσεις στο DNA, δημιουργία DNA προσμείξεων (DNA adducts) και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Τα *in vitro* τεστ, όπως η χημική δοκιμή μικροπυρήνων και το «Comet Assay», ενσωματώθηκαν στην τοξικολογική αξιολόγηση και βελτιώθηκαν για να ανταποκριθούν στις ανάγκες τόσο των περιβαλλοντικών ελέγχων όσο και τις ανάγκες της βιομηχανίας φαρμάκων.

Η πρόοδος στην μοριακή και κυτταρική βιολογία οδήγησε στη σύνδεση της γενotoξικότητας με τη μεταλλαξιγένεση αλλά και την καρκινογένεση, με πολυάριθμες μελέτες να επιβεβαιώνουν ότι η αθροιστική βλάβη στο γενετικό υλικό αποτελεί βασικό μηχανισμό για την έναρξη και εξέλιξη πολλών μορφών καρκίνου (Jackson & Bartek, 2009). Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη σύγχρονων τεχνολογιών αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS), σε συνδυασμό με την υπολογιστική τοξικολογία, έχει ενισχύσει τη δυνατότητα για τον ακριβή εντοπισμό των σημείων βλάβης του DNA και ανάλυση των επιπτώσεων τους σε επίπεδο μεταγραφώματος και επιγονιδίωσης (Wilson, 2021).

Σήμερα, η γενotoξικότητα αποτελεί θεμελιώδη τομέα στην αξιολόγηση της ασφάλειας χημικών, φαρμακευτικών και βιομηχανικών προϊόντων, ενώ παράλληλα αποτελεί σημαντικό εργαλείο πρόγνωσης μακροπρόθεσμων κινδύνων για τη δημόσια υγεία. Η ενσωμάτωσή της στις κατευθυντήριες οδηγίες οργανισμών όπως ο EMA (European Medicines Agency) καταδεικνύει τη διαχρονική σημασία της.



➤ 5.4 Μηχανισμοί δράσης

Ως γενοτοξικότητα ορίζεται, η ιδιότητα ορισμένων χημικών, φυσικών ή βιολογικών παραγόντων που προκαλούν άμεση ή έμμεση βλάβη στο DNA ενός κυττάρου, είτε με τη μορφή μεταλλάξεων, είτε με δομικές ή αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι μηχανισμοί δράσης της γενοτοξικότητας ποικίλουν, όμως μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κύριες κατηγορίες: άμεση βλάβη του DNA, παρεμβολή στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και διαταραχή της μιτωτικής διαδικασίας.

1. Άμεση βλάβη του DNA

Πολλές γενοτοξικές ουσίες δρουν άμεσα ως μεταλλαξιογόνα, προκαλώντας σχηματισμό DNA προσμείξεων (DNA adducts), διασταυρούμενους δεσμούς (crosslinks), απουσίες βάσεων (abasic sites) και θραύσεις μονής ή διπλής έλικας (SSBs/DSBs). Οι ουσίες αυτές συνήθως μεταβολίζονται μέσω ενζύμων όπως τα κυτόχρωμα P450 σε ενεργούς μεταβολίτες, οι οποίοι δεσμεύονται ομοιοπολικά στο DNA (Turesky & Vouros, 2004)(Guengerich, 2008).

2. Διαταραχή της επιδιόρθωσης του DNA

Η αναποτελεσματικότητα ή αναστολή των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA, όπως οι μηχανισμοί ομόλογου ανασυνδυασμού (HR), επιδιόρθωσης αποκοπής βάσης (BER) ή ανακατασκευής νουκλεοτιδίων (NER), μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση σφαλμάτων και συνεπώς σε καρκινογένεση. Για παράδειγμα, το σύνδρομο Xeroderma Pigmentosum οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια του μονοπατιού NER, το οποίο αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος λόγω αδυναμίας της απομάκρυνσης UV-επαγόμενων βλαβών (Cleaver, 2005).

3. Ανευπλοειδία και επιγενετικές επιδράσεις

Ορισμένοι από τους γενοτοξικούς παράγοντες δεν προσβάλλουν άμεσα το DNA, ωστόσο παρεμβαίνουν στην ακεραιότητα της μιτωτικής ατράκτου, οδηγώντας σε ανευπλοειδία ή «μωσαϊκισμό» λόγω της λανθασμένης κατανομής των χρωμοσωμάτων (Albertini, Anderson, Douglas, Hagmar, Hemminki, Merlo, ... & Aitio, 2000). Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι επιγενετικές τροποποιήσεις (όπως η μεθυλίωση του DNA, η



τροποποίηση ιστονών και η έκφραση miRNAs) στη γενοτοξικότητα, ακόμη και χωρίς άμεση γονιδιακή βλάβη (Baccarelli & Bollati, 2009).

4. Οξειδωτικό στρες και ROS

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί έναν από τους πιο βασικούς και επαρκώς τεκμηριωμένους μηχανισμούς της γενοτοξικότητας. Η υπερβολική παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτική βλάβη των βάσεων του DNA, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το 8-οξο-2'-δεοξυγουανωσίνη (8-oxo-dG), που αποτελεί βιοδείκτη γενοτοξικής επίδρασης (Cooke, Evans, Dizdaroglu, & Lunec, 2003). Οι ROS μπορούν επιπλέον να πυροδοτήσουν την απόπτωση ή τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Μηχανισμοί Γενοτοξικής Δράσης των PCBs

Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) είναι ανθεκτικοί οργανικοί ρύποι με ευρεία βιοσυσσωρευση και βιοσυσσωρευτική ικανότητα στο περιβάλλον και στους ζωντανούς οργανισμούς. Παρόλο που δεν είναι άμεσα μεταλλαξιογόνα κατά τα παραδοσιακά τεστ (π.χ. δοκιμή Ames), πληθώρα μελετών έχουν αποδείξει ότι επιδρούν έμμεσα στο γονιδίωμα, προκαλώντας γενοτοξικότητα μέσω πολλαπλών μηχανισμών.

1. Δημιουργία οξειδωτικού στρες και ROS

Η επαγωγή οξειδωτικού στρες αποτελεί τον σημαντικότερο μηχανισμό γενοτοξικής δράσης. Ορισμένα μεταβολικά παράγωγα, για παράδειγμα οι ορθο- και παρά-κινονικές μορφές των PCBs, μπορούν να παραχθούν μέσω του μεταβολισμού από CYP450 ένζυμα και να παράγουν δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), προκαλώντας βλάβες όπως 8-oxo-dG και θραύσεις έλικας του DNA (Oakley, Devanaboyina, Robertson, & Gupta, 1996) (Machala, Vondráček, Bláha, Ciganek, & Neča, 2001).

2. Αλληλεπίδραση με κυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης

Τα μη-διοξινειδή PCB, φαίνεται να ενεργοποιούν το μονοπάτι AhR (aryl hydrocarbon receptor) και να επάγουν σημαντικά την έκφραση γονιδίων φάσης I & II του μεταβολισμού, προκαλώντας μεταβολική ενεργοποίηση άλλων γενοτοξικών ενώσεων και αυξημένο σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (Safe S, 1998).

3. Αναστολή επιδιόρθωσης DNA



Ορισμένα PCBs και τα μεταβολικά τους προϊόντα έχουν αναδειχθεί ότι αναστέλλουν την ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA, είτε μέσω αλληλεπίδρασης με πρωτεΐνες του μονοπατιού NER, είτε με τη δημιουργία DNA-protein crosslinks τα οποία δυσχεραίνουν την επιδιόρθωση του (Lyn-Cook, Blann, Payne, Bo, Sheehan, & Medlock, 1995).

4. Αλλαγές στην επιγενετική ρύθμιση

Πρόσφατες μελέτες παραθέτουν ότι η έκθεση σε PCBs μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη μεθυλίωση DNA και στην έκφραση miRNAs, γεγονός που επηρεάζει την κυτταρική ομοιοστάση και ταυτόχρονα να αυξάνει τη γενετική αστάθεια, χωρίς απαραίτητα να υπάρχει άμεση χρωμοσωμική βλάβη (Koike E et al., 2019).

5. Ανευπλοειδία και μικροπυρήνες

Δεδομένα από εργαστηριακές και πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι PCBs μπορούν να προκαλέσουν επίσης αποδιοργάνωση της μιτωτικής ατράκτου και αύξηση μικροπυρήνων (micronuclei), που αποτελεί ένδειξη χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Mauricio-Gutiérrez et al., 2025).

➤ 5.5 Μέθοδοι ανίχνευσης και αξιολόγηση

Η ανίχνευση της γενοτοξικότητας καθίσταται θεμελιώδες βήμα στην αξιολόγηση της επικινδυνότητας χημικών ουσιών όπως είναι τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), τα οποία συνδέονται με μεταλλαξιγόνες, καρκινογόνες και επιγενετικές δράσεις. Η προσέγγιση της μελέτης για την γενοτοξικότητα περιλαμβάνει συνδυασμό in vitro, in vivo και in silico μεθοδολογιών, οι οποίες επιτρέπουν την κατανόηση των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών δράσης, αλλά και την ποσοτικοποίηση του κινδύνου γενετικών αλλαγών.

1. In vitro μέθοδοι

Οι δοκιμές in vitro επιτρέπουν την ανάλυση του άμεσου γενοτοξικού δυναμικού ουσιών σε κυτταρικά σειρές, χωρίς να γίνεται χρήση πειραματοζώων.

Δοκιμασία μικροπυρήνων (Micronucleus Assay): Χρησιμοποιείται για ανίχνευση των χρωμοσωμικών βλαβών σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων ή άλλων κυττάρων. Η τεχνική αυτή ανιχνεύει τη δημιουργία μικροπυρήνων καθώς το κατακερματισμένο DNA εγκλείεται σε μικροπυρήνες καθώς η πυρηνοδιαίρεση δεν ολοκληρώνεται κατά την



κυτταροδιαίρεση. Έχει εφαρμοστεί εκτενώς για την αξιολόγηση του γενotoξικού δυναμικού PCBs και έχει επισημανθεί αυξημένη συχνότητα μικροπυρήνων σε εκτεθειμένα άτομα και *in vitro* πειράματα (Fenech, 2007).

Δοκιμασία Comet (Single Cell Gel Electrophoresis): Ανιχνεύει θραύσματα του DNA που σχηματίζουν διασπορά όταν εφαρμόζεται ηλεκτρικό πεδίο σε πυρηνικό περιεχόμενο κυττάρων και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε χαμηλά επίπεδα βλάβης. Πολλές μελέτες σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα έχουν σημειώσει αυξημένες ουρές (comet tail moments) μετά από έκθεση σε PCB-77 και PCB-126 (Olive, 2002).

Ανάπτυξη μεταλλαξιγόνων μεθόδων (e.g., Ames test): Παρότι τα μη ορθο-υποκατεστημένα PCBs δεν παρουσιάζουν πολύ ισχυρή θετικότητα στο τεστ Ames, ορισμένοι μεταβολίτες τους εμφανίζουν μεταλλαξιογόνα δράση μετά από μεταβολική ενεργοποίηση (Safe, 1994).

2. In vivo μέθοδοι

Η μελέτη της γενotoξικότητας σε ζωντανούς οργανισμούς (πειραματόζωα) επιτρέπει την εκτίμηση της συστημικής τοξικότητας και της σημασίας των μεταβολικών μονοπατιών.

- Δοκιμές μικροπυρήνων σε μυελό των οστών: Συχνά χρησιμοποιείται σε τρωκτικά, όπου η συχνότητα μικροπυρήνων σε ερυθροκύτταρα αποτελεί δείκτη χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Tice, Agurell, Anderson, Burlinson, Hartmann, Kobayashi, ... & Sasaki, 2000).

- Δοκιμές μετάλλαξης στο γονίδιο Hprt ή lacZ: Επιτρέπουν τον εντοπισμό σημειακών μεταλλάξεων στο DNA οργανισμών μετά από έκθεση σε PCBs και χρησιμοποιούνται ευρέως σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια (Tanaka, Kohda, & Satoh, 2013).

- Επιγενετικές αλλαγές (π.χ. μεθυλίωση DNA, έκφραση microRNAs): Τα PCBs μπορεί να επηρεάσουν την επιγενετική ρύθμιση, οδηγώντας σε μη έκφραση, «σίγηση» γονιδίων ή σε μη φυσιολογική έκφραση των γονιδίων που συσχετίζεται με καρκινογένεση (Zhou, 2012).

3. Βιοδείκτες και επιδημιολογικές μελέτες

- Βιοδείκτες έκθεσης και δράσης: Επίπεδα PCBs στον ορό, μεταβολίτες που απεκκρίνονται στα ούρα, και δείκτες οξειδωτικού στρες (π.χ. 8-OHdG) έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των γενετικών συνεπειών της έκθεσης σε PCBs (Hernández-Cruz, Arancibia-Hernández, Loyola-Mondragón, & Pedraza-Chaverri, 2022).



•Επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου: Έχουν αποδείξει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ έκθεσης σε PCBs και αυξημένων επιπέδων γενετικών βλαβών, ειδικά σε κατοίκους ή εργαζομένους μολυσμένων περιοχών (Benedetti, Lavarone, & Comba, 2001).

4. In silico μοντέλα και τοξικογονιδιωματική

Η χρήση υπολογιστικών εργαλείων (π.χ. QSAR, molecular docking) συνεισφέρει στην πρόβλεψη του γενοτοξικού δυναμικού νέων ή λιγότερο μελετημένων συγγενών PCBs. Παράλληλα, η τοξικογονιδιωματική (toxicogenomics) αξιοποιεί τα δεδομένα έκφρασης γονιδίων και microRNAs για την κατανόηση μοριακών μηχανισμών δράσης (Fenech, 2007).

➤ 5.6 Επιπτώσεις στην υγεία και το περιβάλλον

Οι γενοτοξικές επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό είναι κυρίως καρκινογένεση, αλλά και κληρονομήσιμες μεταλλάξεις (Vitorino & Costa, 2023). Ο καρκίνος θεωρείται γενετική νόσος και σημαντικό ποσοστό των περιβαλλοντικών καρκίνων αποδίδεται σε χημικά -εκτός καπνίσματος- υπολογιζόμενο ίσως στο ~10% των περιπτώσεων (DeMarini, 2019). Συνεπώς, η χρόνια έκθεση σε γενοτοξικούς παράγοντες (π.χ. αρωματικούς υδρογονάνθρακες, αμίαντο, βαρέα μέταλλα) αυξάνει τον κίνδυνο όγκων (WHO & FAO, 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι τέτοιες επιδράσεις δεν αφορούν μόνο τους ανθρώπους: βρέθηκαν όγκοι σε απολιθώματα δεινোসαύρων ηλικίας 70 εκατ. ετών, υποδεικνύοντας ότι ο καρκίνος αποτελεί πρόβλημα σε όλα τα σπονδυλωτά και επομένως οι περιβαλλοντικοί καρκινογόνοι παράγοντες αποτελούν σοβαρό ζήτημα για τους οικοτοξικολόγους (Vitorino & Costa, 2023). Εκτός από τον καρκίνο, οι γενετικές βλάβες σε γαμετικά κύτταρα προκαλούν αυτόματες αποβολές, στειρότητα ή κληρονομικά προβλήματα στις επόμενες γενιές (Chen et al., 2010). Πληθώρα επιβλαβών ουσιών στο περιβάλλον όπως βαρέα μέταλλα (π.χ. κάδμιο, χρώμιο) ή φυτοφάρμακα, έχουν αποδειχθεί ως γενοτοξικές και βλάπτουν ζώντες οργανισμούς, όπως άγρια ζώα (Alnasser et al., 2025). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν, τα φυτοτοξικά πυρρολιδιζιδικά αλκαλοειδή (υποπροϊόντα διαφόρων φυτών που μολύνουν ζωικά και ανθρώπινα προϊόντα) τα οποία προκαλούν, μετά από μεταβολική ενεργοποίηση, DNA-αδεξίνωση, διασταύρωση νημάτων, διπλά σπασίματα, ανταλλαγή αδερφών χρωματίδων, μικροπυρήνες και χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο ήπαρ. Οι μεταλλάξεις που επάγονται (συνήθως G→T μεταστροφές) σχετίζονται



με ηπατοκαρκινογένεση (Chen et al., 2010). Συνολικά, οι γενοτοξικές ουσίες προκαλούν μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία και την βιοποικιλότητα, επηρεάζοντας την κατασταλτική γονιδιακή λειτουργία, την αναπαραγωγή και την ανθεκτικότητα οικοσυστημάτων (WHO & FAO, 2020).

➤ 5.7 Ρυθμιστικό πλαίσιο και κανονισμοί

Το διεθνώς ρυθμιστικό πλαίσιο απαιτεί την αξιολόγηση γενοτοξικότητας για χημικές ουσίες, φαρμακευτικά προϊόντα και καλλυντικά. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, οι κανονισμοί CLP (EC 1272/2008) και REACH (EC 1907/2006) επιβάλλουν την κατηγοριοποίηση των ουσιών βάσει γενοτοξικών/καρκινογόνων ιδιοτήτων τους (Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο & Συμβούλιο της ΕΕ, 2008), (Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο & Συμβούλιο της ΕΕ, 2006).

Πιο συγκεκριμένα, αν στα αρχικά in vitro τεστ (όπως ο Ames και in vitro χρωμοσωματικές δοκιμές) διαπιστωθεί αρνητικό αποτέλεσμα, συνήθως θεωρείται ότι δεν πρόκειται για γενοτοξική ουσία. Αντιθέτως, ένα θετικό in vitro αποτέλεσμα επιβάλλει την επακόλουθη in vivo δοκιμασία (π.χ. δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντίκια) για επιβεβαίωση. Παρόμοιες απαιτήσεις ισχύουν και σε άλλες χώρες: π.χ. η οργάνωση ECDC έχει εκδώσει σειρά πρότυπων δοκιμών (Guidelines) που περιγράφουν πειραματικές μεθόδους για τη γενότοξικότητα (Salmonella test – ECDC TG471, in vitro μιτωτικές δοκιμές – TG487, in vivo μικροπυρήνων – TG474, κ.ά.). Στις ΗΠΑ, η Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος (EPA) απαιτεί δεδομένα γενοτοξικότητας για φάρμακα, γεωργικά χημικά και βιομηχανικές ουσίες, και ο FDA απαιτεί αντίστοιχα δοκιμές για ανθρώπινα φάρμακα (US EPA, 2021). Η υιοθέτηση του τεστ Ames ως παγκόσμιας προδιαγραφής οδήγησε στη άμεση ένταξή της στις ρυθμίσεις πολλών χωρών (Zeiger, 2010). Συμπερασματικά, ο κανονισμός επιβάλλει σαφείς όρους και διαδικασίες: για παράδειγμα, σε ευρωπαϊκούς οδηγούς για καλλυντικά ή φυτοφάρμακα, τα θετικά αποτελέσματα δοκιμών γενοτοξικότητας οδηγούν σε απαγόρευση ή πρόσθετα in vivo τεστ, διότι οι κανονισμοί θεωρούν ότι η γονιδιακή βλάβη συνεπάγεται ανεκτίμητο κίνδυνο (Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο & Συμβούλιο της ΕΕ, 2008), (Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο & Συμβούλιο της ΕΕ, 2006). Η συστηματική εφαρμογή αυτών των κανονισμών στηρίζεται τόσο σε πειραματικά δεδομένα όσο και σε σύγχρονες προσπάθειες αναγνώρισης «προτύπων» έκφρασης γονιδίων (transcriptomic biomarkers) που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για καλύτερη πρόβλεψη γενοτοξικών κινδύνων (WHO & FAO, 2020).



6. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Η διερεύνηση των επιδράσεων διαφορετικών συγγενών πολυχλωριωμένων διφαινυλίων σε ποικίλα κυτταρικά και ζωικά μοντέλα ανέδειξε τόσο κοινές όσο και διαφοροποιημένες βιολογικές αποκρίσεις, με κύρια σημεία στους άξονες της γενετοξικότητας, της κυτταροτοξικότητας και του οξειδωτικού στρες.

➤ 6.1 Γενετοξικότητα

Τα αποτελέσματα των ερευνών όσον αφορά τη γενετοξικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα

6.1.1. Οι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.1.2.

Πίνακας 6.1.1: Αποτελέσματα γενετοξικότητας

Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Αποτέλεσμα	Πηγή
PCB 118	U937, διεγερμένα PBMC, resting PBMC	* Η δοκιμασία comet έδειξε ελαφρώς στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο για το PCB 153 (15 μ M) για 24 και 48 ώρες έκθεσης στα U937, χωρίς όμως να είναι δοσοεξαρτώμενη η σχέση * Δεν υπήρξαν αλλαγές στα δύο είδη κυττάρων PBMC ακόμη και στις υψηλότερες συγκεντρώσεις	Vidali et al. 2021
PCB 77, PCB 81, PCB 126	V79-hCYP1A1, V79-hCYP1A2, V79-hCYP1B1, C3A	* Σε πρωτόκολλο 6h/18h προκλήθηκαν μικροπυρήνες μόνο από τα PCB 77 (80 μ M) και PCB 81, μόνο στη κυτταρική σειρά V79-hCYP1B1 * Σε πρωτόκολλο 6h/18h, στη κυτταρική σειρά V79-hCYP1B1 τα PCB 77 και PCB 81 ήταν πιο δραστικά σε σύγκριση με το προηγούμενο πρωτόκολλο, με το PCB 81 να δρα πιο ισχυρά από το PCB 77 * Το PCB 81 προκάλεσε μικροπυρήνες στα V79-hCYP1A2 μόνο στην υψηλότερη δόση (40 μ M) * Μόνο σε πρωτόκολλο 54h/18h υπήρξε πρόκληση μικροπυρήνων στα C3A, και μόνο από τα PCB 77 (80 μ M) και PCB 81 (40 μ M) * PCB 77 και PCB 81 αύξησαν τους CENP-B μικροπυρήνες στα V79-hCYP1B1 και C3A, άρα δρουν κλαστογενετικά * Όλα αύξησαν τη γ -H2AX στα C3A	Chen et al. 2020
PCB 153	Επιθηλιακά κύτταρα εντέρου (IECs) αρουραίου, Ανθρώπινα SW480	* PCB 153 αύξησαν τη γ -H2AX στα IECs του εγγύς λεπτού εντέρου αρουραίων (300 μ mol/kg) και στα SW480 (10 μ M μετά από τρεις ώρες έκθεσης) * Καμία αλλαγή στα κύτταρα του κάτω μέρους του λεπτού εντέρου ή στα κύτταρα του κόλον * Αύξηση του tail moment έπειτα από έκθεση σε 50 μ M στα SW480 * Αύξηση επιπέδων NF- κ B και φωσφορυλιωμένων ATM και NEMO	Phillips et al. 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Αποτέλεσμα	Πηγή
PCB29-pQ	HepG2	* Δοσοεξαρτώμενη αύξηση olive tail moment (OTM) σε συγκεντρώσεις 12,5 μ M και 25 μ M * 12,5 μ M επέφερε αύξηση OTM μετά από μίμηση, 3 και 6 ώρες * Δοσοεξαρτώμενη αύξηση μικροπυρήνων μετά από 12 ώρες έκθεσης * Δοσοεξαρτώμενη μείωση NDI * Δοσοεξαρτώμενη αύξηση γ -H2AX, ωστόσο μειώθηκε μετά από 6 ώρες έκθεσης	Dong et al. 2014
PCB 101	HELF	* Αύξηση ουράς DNA, μήκος κομήτη, μήκος ουράς και OTM, και μείωση ποσοστού head DNA μόνο μετά από έκθεση σε 5 μ g/ml PCB 101 * Δεν υπήρξε αλλαγή σε μικρότερες δόσεις	Hashmi et al. 2015
PCB 118	HELF	* Αύξηση ουράς DNA, μήκος κομήτη, μήκος ουράς και OTM, και μείωση ποσοστού head DNA μόνο μετά από έκθεση σε 5 μ g/ml PCB 118 για 24 ώρες * Δεν υπήρξε αλλαγή σε μικρότερες δόσεις	Hashmi et al. 2018
PCB 180, 3'-OH-PCB 180	HepG2, ήπαρ αρουραίων	* Δοσοεξαρτώμενη αύξηση pChk1 (10 mg/kg) και γ -H2AX (100 mg/kg και άνω) μόνο στο ήπαρ θηλυκών αρουραίων έπειτα από προσθήκη PCB 180 * Δοσοεξαρτώμενη αύξηση του 3'-OH-PCB 180, στα αρσενικά εντοπίστηκε μόνο σε δόση 1000 mg/kg PCB 180 * 1 μ M των μορίων προκάλεσε αύξηση pChk1 σε κύτταρα HepG2 από 6 μέχρι 16 ώρες, έπειτα υπήρξε μείωση * Δεν υπήρξε αλλαγές στα επίπεδα της φωσφο-p53 * Μόνο ο μεταβολίτης αύξησε τη γ -H2AX με έναρξη στις 3 ώρες και κορύφωση στις 16 ώρες	Al-Anati et al. 2015
PCB 150, PCB 180	HeLa	* Μόνο 1 μ g/ml PCB 150 επέφερε αύξηση μήκος κομήτη, ουράς DNA, μήκος ουράς, OTM και μείωση head DNA * Δοσοεξαρτώμενη αύξηση μήκος κομήτη, ουράς DNA, μήκος ουράς, OTM και μείωση head DNA μόνο σε συγκεντρώσεις άνω των 1 μ g/ml PCB 180	Zehra et al. 2020
PCB 1 - PCB 14	V79, V79-hCYP2E1-hSULT1A1	* Δεν υπήρξαν μικροπυρήνες στα V79 * Τα PCB 4, 5, 6, 8, 10, 11 και 13 προκάλεσαν μικροπυρήνες δοσοεξαρτώμενα στα V79-hCYP2E1-hSULT1A1 * Μικρή αύξηση μικροπυρήνων από τα PCB 1, 2, 3, 9, 12, 14 και 15 στα V79-hCYP2E1-hSULT1A1 * Σε συγκεντρώσεις από 80-100 μ M PCB 5, 8, 10 και 11 δεν υπήρξαν γονιδιακές μεταλλάξεις στα V79 * Υπήρξαν γονιδιακές μεταλλάξεις στα V79-hCYP2E1-hSULT1A1, με τα PCB 5 και PCB 10 να δρουν πιο ισχυρά από τα άλλο δύο	Zhang et al. 2016
Aroclor 1254	SEF, SA	* Αύξηση SCEs και στα δύο είδη κυττάρων μετά από 15 και 30 μέρες καλλιέργειας * Αύξηση γ -H2AX στα SEF μετά από 60 και 120 μέρες καλλιέργειας (δεν εξετάστηκε στα SA) * SEF κύτταρα control εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών * Αυτά της ομάδας PCBs είχαν στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ανώμαλων κυττάρων και παρουσία δομικών και αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών μετά από 60 και 90 ημέρες καλλιέργειας	Anzalone et al. 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Αποτέλεσμα	Πηγή
3-OHCB 28, 3'-OHCB 28	Κύτταρα Jurkat T	* Αύξηση olive tail moment και από τα δύο μόρια * Πρόκληση DSBs και από τα δύο μόρια * 3'-OHCB 28 έδρασε δόσοεξαρτώμενα * Και τα δύο μόρια αύξησαν τα κύτταρα με >5 foci γ-H2AX, άρα προκάλεσαν σοβαρή βλάβη στο DNA * Δόσοεξαρτώμενη αύξηση φωσφορυλιωμένης γ-H2AX και από τα δύο μόρια	Vasko et al. 2018
PCB 16, PCB 17, PCB 18, PCB 20, PCB 22, PCB 28, PCB 66, PCB 77, PCB 81	V79, V79-Mz, HepG2	* Δόσοεξαρτώμενη αύξηση μικροπυρήνων από τα PCB 66, PCB 74, PCB 16, PCB 17, PCB 18, PCB 20 και PCB 22 στα V79-Mz * Δόσοεξαρτώμενη αύξηση μικροπυρήνων μόνο από τα PCB 20 και PCB 22 στα V79 * Δόσοεξαρτώμενη αύξηση μικροπυρήνων από τα PCB 20 και PCB 22 στα HepG2 (δεν εξετάστηκε για άλλα μόρια) * Δεν προκλήθηκαν γονιδιακές μεταλλάξεις από τα PCB 20 και PCB 22 στα V79 και V9-Mz ακόμη και σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις (δεν εξετάστηκε για άλλα μόρια)	Wang et al. 2017
PCB 180	Ήπαρ αρουραίων	* Δεν υπήρξαν αλλαγές στα pMdm2, Akt ή Erk * 100 mg/kg bw επέφερε δόσοεξαρτώμενη αύξηση φωσφο-p53 (αποτελεσματική δόση (CED)=101 mg/kg bw), γ-H2AX και pChk2 (81,1 mg/kg bw) στο ήπαρ θηλυκών αρουραίων * Καμία αλλαγή στο ήπαρ αρσενικών αρουραίων	Viluksela et al. 2014

Επεξήγηση κυτταρικών σειρών/ιστών: **HELFI**: ινοβλάστες ανθρώπινου πλεύμονα (human lung fibroblast cells), **U937**: κυτταρική σειρά που απομονώθηκε από κακοήγη κύτταρα από ασθενή με ιστιοκυτταρικό λέμφωμα, **V79**: κυτταρική σειρά ινοβλαστών πνεύμονα κινέζικου χάμστερ και είναι ανεπαρκή στη p53, **V79-hCYP1A1**: κυτταρική σειρά V79 που εκφράζει το κυτόχρωμα P450 1A1 του ανθρώπου, **V79-hCYP1A2**: κυτταρική σειρά V79 που εκφράζει το κυτόχρωμα P450 1A2 του ανθρώπου, **V79-hCYP1B1**: κυτταρική σειρά V79 που εκφράζει το κυτόχρωμα CYP1B1 του ανθρώπου, **C3A**: κυτταρική σειρά ανθρώπινου καρκίνου του ήπατος που είναι ικανή για p53 με ενδογενή έκφραση διαφόρων ενζύμων CYP σε κάποιο βαθμό, **V79-hCYP2E1-hSULT1A1**: κυτταρική σειρά που εκφράζει τα CYP2E1 και SULT1A1 του ανθρώπου, **V79-Mz**: κυτταρική σειρά που προκύπτει από τη V79 και αποτελεί τη "μητρική" κυτταρική σειρά για τη δημιουργία κυτταρικών σειρών που εκφράζουν διάφορα ένζυμα, φαίνεται να είναι πιο επιρρεπής σε κυτταροτοξικότητα, **HepG2**: κυτταρική σειρά που προέρχεται από ηπατοβλάστωμα ανθρώπου και εκφράζει τη p53, **SEF**: εμβρυϊκοί ινοβλάστες προβάτου (sheep embryonic fibroblasts), αντιπροσωπεύουν εμβρυϊκά διαμερίσματα, **διεγερμένα PBMC**: μονοκύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) διεγερμένα με a μίγμα φυτοαιμαγλυνίνης M (PHA-M) και Pokeweed Mitogen, **resting PBMC**: μονοκύτταρα περιφερικού αίματος που βρίσκονται στη φάση G0, **SA**: αμνιοκύτταρα προβάτου (sheep amniocytes), αντιπροσωπεύουν διαμερίσματα πέρα του εμβρύου, **HeLa**: "αθάνατη" κυτταρική σειρά από αδενικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και προέρχονται από την Henrietta Lacks, είναι ταχέως αναπτυσσόμενα και ευαίσθητα στην τοξικότητα χημικών μορίων, **Jurkat T**: κυτταρική σειρά ανθρώπινων T λεμφοκυττάρων που προέρχεται από άτομο με λευχαιμία T κυττάρων, **IEC**: επιθηλιακά κύτταρα εντέρου, καλύπτουν τον βλεννογόνο του εντέρου και συμβάλλουν στην απορρόθηση θρεπτικών συστατικών και τη προστασία τον οργανισμό αποτρέποντας την εισόδο βλαπτικών ουσιών, **SW480**: κυτταρική σειρά που προέρχεται από άτομο με αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου, έχουν αυξημένη απόκριση σε ενεργοποιητές του NF-κB.

Συντομογραφίες: **DSBs**: θραύσεις διπλής έλικας DNA, **ATM**: Ataxia-Telangiectasia Mutated, **NEMO**: Nuclear Factor-κB Essential Modulator, **NF-κB**: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, **SCEs**: ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, **OTM**: olive tail moment, **NDI**: nuclear division index



Πίνακας 6.1.2: Επεξήγηση δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν

Δείκτης	Είδος βλάβης που υποδεικνύει	Επεξήγηση	Πηγή
Δοκιμασία comet	Θραύση αλυσίδας του DNA	* Μέθοδος ηλεκτροφόρησης τζελ που χρησιμοποιείται για την ένδειξη βλαβών στο DNA σε ευκαρυωτικά κύτταρα, in vivo και in vitro. Το DNA που έχει υποστεί θραύση μεταφέρεται εύκολα προς το θετικό πόλο και σχηματίζει ουρά κομήτη. * Εκφράζεται ως ποσοστό head DNA, μήκος κομήτη, ουρά DNA, μήκος ουράς και olive tail moment.	Vidali et al., 2021, Zehra et al., 2020
Τεστ μικροπυρήνων	Έλεγχος δημιουργίας μικροπυρήνων, δηλαδή χρωμοσωμική βλάβη	* Η βλάβη στο DNA μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία μικροπυρήνων, δηλαδή πυρήνων που αποτελούνται από κομμάτια μικροσωμάτων που δεν κατάφεραν να εισαχθούν στον κύριο πυρήνα του κυττάρου κατά την κυτταρική διαίρεση.	Chen et al., 2020
CENP-B	Κατηγοριοποίηση μικροπυρήνων σε αυτούς με κλαστογενετική δράση και με ανευπλοειδογενετική δράση	* Η πρωτεΐνη κεντρομεριδίου B συμβάλλει στη σταθεροποίηση των χρωμοσωμάτων μέσω της ενίσχυσης της σωστής συγκέντρωσης των κεντρομεριδίων. * Η ανάλυση ανοσοφθορισμού της CENP-B με τη χρήση αντι-CENP-B αντισωμάτων ελέγχει την κατανομή της πρωτεΐνης και κατατάσσει την βλάβη ως ρήξη χρωμοσωμάτων (κλαστογένεση) ή ύπαρξη ανευπλοειδίας (ανευπλοειδογένεση).	Chen et al., 2020 Chardon et al., 2022
γ-H2AX	Θραύση της διπλής έλικας του DNA (DSBs)	* Πρωτεΐνη που συμβάλλει στη συλλογή πρωτεϊνών στο σημείο που έχει συμβεί βλάβη στο DNA, πρόκειται για ευαίσθητο δείκτη βλάβης σε in vivo και in vitro. * Αποτελεί φωσφορυλιωμένο προϊόν της πρωτεΐνης ιστόνης H2AX που δημιουργείται και εκκρίνεται από το σύστημα νουκλεοσωμάτων μετά από DSBs.	Chen et al., 2020, Phillips et al., 2018
Δοκιμασία CBMN	Έλεγχος δημιουργίας μικροπυρήνων, δηλαδή χρωμοσωμική βλάβη	* Σταματά την κυτταρική διαίρεση αφού προκύψουν κύτταρα με δύο πυρήνες έτσι ώστε να ελεγχθεί η ύπαρξη μικροπυρήνων. * Μετρούνται και παράμετροι όπως δείκτης διαίρεσης πυρήνα (NDI) που δηλώνει καθυστέρηση της διαίρεσης.	Dong et al., 2014 Sioen et al., 2020
Δοκιμασία μεταλλαξιογένεσης στο Hprt	Πρόκληση γονιδιακών μεταλλάξεων	* Ελέγχει για μεταλλάξεις γονιδίων στο γονίδιο υποξανθίνη-γουανίνη-φωσφοριβοσυλτρανσφεράση που βρίσκεται στο χρωμόσωμα X. * Δρα προστίθοντας την 6-θειογουανίνη, ένα τοξικό ανάλογο νουκλεοτιδίου. Μόνο τα φυσιολογικά κύτταρα μπορούν να το χρησιμοποιήσουν για σύνθεση DNA, άρα τα κύτταρα που έχουν υποστεί μεταλλαξιογένεση (ανεπαρκή σε HPRT) επιβιώνουν και σχηματίζουν αποικίες.	Zhang et al., 2016, Wang et al., 2017 Johnson et al., 2012



Δείκτης	Είδος βλάβης που υποδεικνύει	Επεξήγηση	Πηγή
Δοκιμασία BrdU	Ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων (SCEs)	* Με τη προσθήκη βρωμοδεοξυουριδίνης (BrdU), ενός αναλόγου θυμιδίνης, γίνεται να διακριθούν SCEs αφού γίνουν δύο συνεχόμενοι κυτταρικοί κύκλοι. * Οι SCEs διακρίνονται μετά από τον χρωματισμό χρωμοσωμάτων με φθορίζουσα βαφή όπως το acridine orange. Οι χρωματίδες που περιέχουν BrdU μόνο στη μία αλυσίδα DNA φωτίζονται πιο έντονα από αυτές που τη περιέχουν και στις δύο αλυσίδες.	Anzalone et al., 2018
pChk1 (Ser-317)	Υπαρξη μονόκλωνου DNA	* Η φωσφορυλιωμένη Chk1 (κινάση σημείο ελέγχου) από τη κινάση ATR (σημείο ελέγχου κυτταρικής διαίρεσης) προκύπτει από την υπαρξη μονόκλωνων περιοχών του DNA.	Al-Anati et al., 2015
pChk2 (Thr-68)	Θραύση της διπλής έλικας του DNA (DSBs)	* Η φωσφορυλιωμένη Chk2 (κινάση σημείο ελέγχου) από τη κινάση ATM (ataxia telangiectasia mutated, κινάση που ενεργοποιείται από βλάβη στο DNA) προκύπτει από την υπαρξη βλάβης στο DNA, ιδιαίτερα DSBs.	Viluksela et al., 2014, Phillips et al. 2018
φωσφο-p53 (Ser-15)	Υπαρξη βλάβης στο DNA	* Η p53 είναι ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη που φωσφορυλιώνεται σε διάφορα σημεία, με το Ser-15 να είναι το πιο σημαντικό. Η φωσφορυλίωσή της γίνεται όταν υπαρχει βλάβη στο DNA, οδηγώντας σε έναρξη μηχανισμών σταματισμού του κυτταρικού κύκλου.	Viluksela et al., 2014, Lakin et al., 1999
pMdm2 (Ser-166)	Ενεργοποίηση της p53	* Το Mdm2 (mouse double minute 2 homolog) ενεργοποιείται με τη φωσφορυλίωση στη Ser-166 και η κύρια δράση του είναι η προώθηση της απενεργοποίησης της p53. Άρα δρα ως έμμεσος δείκτης βλάβης στο DNA.	Viluksela et al., 2014, Malmlöf et al., 2007
pAkt (Ser-473)	Ενεργοποίηση του Mdm2	* Κινάση σερίνης/θρεονίνης που προωθεί την αύξηση και επιβίωση των κυττάρων μέσω της μείωσης της απόπτωσης. Ενεργοποιείται με φωσφορυλίωση στη Ser-473 και οδηγεί στη φωσφορυλίωση μορίων όπως το Mdm2, άρα είναι έμμεσος δείκτης βλαβών.	Viluksela et al., 2014 Malmlöf et al., 2007
pErk (Tyr-204)	Ενεργοποίηση p53 και Mdm2	* Η Erk (extracellular signal-regulated kinase) ενεργοποιείται έπειτα από φωσφορυλίωση στο Tyr-204 και μεσολαβεί στην ενεργοποίηση των p53 και Akt, άρα είναι έμμεσος δείκτης βλάβης	Viluksela et al., 2014, Malmlöf et al., 2007



Η γενετοξική ικανότητα του PCB 180 (2,29,39,4,49,5,59-επταχλωροδιφαινύλιο), που αποτελεί ndl-PCB και έναν από τους έξι δείκτες των PCB του ΠΟΥ, έχει μελετηθεί εκτενώς. Η χρήση comet assay έδειξε πως η χορήγηση 10^{-2} $\mu\text{g/mL}$ δεν εμφάνισε αλλαγές σε κύτταρα HeLa, όμως η δόση των 1 $\mu\text{g/ml}$ είχε ως συνέπεια την άνοδο των βλαβών στο DNA, μείωση του ποσοστού του κεφαλιού DNA σε κάτω από 60% και αύξηση του μήκους του κομήτη, της ουράς του DNA, του μήκους της ουράς και του tail moment (Zehra et al., 2020). Σε δύο μελέτες, η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε σωματικού βάρους PCB 180 επέφερε δόσοεξαρτώμενη αύξηση στους δείκτες βλάβης του DNA p53 Ser15, γH2AX Ser319, γH2AX , pChk1 και pChk2 Thr68 στο ήπαρ θηλυκών αρουραίων, χωρίς όμως να υπάρχει αντίστοιχη αύξηση στους αρσενικούς αρουραίους ή αλλαγές στους δείκτες pMdm2 Ser166, Akt Ser473 και Erk Tyr204 σε κανένα από τα δύο φύλα (Viluksela et al., 2014, Al-Anati et al., 2015). Όμως, όταν το πείραμα επαναλήφθηκε σε κύτταρα HepG2, δεν υπήρξε φωσφορυλίωση της p53 (Al-Anati et al., 2015).

Ο μεταβολίτης του PCB 180, 30-OH-PCB180, έχει επίσης εξετασθεί: εντοπίστηκε και στα δύο φύλα αρουραίων, όμως στα αρσενικά βρέθηκε μόνο μετά από δόση 1000 mg/kg (και η ποσότητά του ήταν διπλάσια σε σύγκριση με αυτή των θηλυκών στην ίδια δόση) (Al-Anati et al., 2015). Στα θηλυκά, το 3'-OH-PCB180 εντοπίστηκε μετά από δόση 10 mg/kg και πάνω. Στα 100 mg/kg PCB 180 και πάνω, δηλαδή στην ίδια δόση που επέφερε αύξηση της γH2AX , η συγκέντρωση του μεταβολίτη αυξήθηκε δόσοεξαρτώμενα, φτάνοντας μέχρι και 41 $\mu\text{g/kg}$. Η αναλογία του μεταβολίτη προς το PCB 180 επίσης αυξήθηκε. Σε κύτταρα HepG2, ο μεταβολίτης αύξησε τη pChk1 μετά από έξι ώρες, με τα επίπεδα της φωσφορυλίωσης να είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με το βενζοπυρένιο, που χρησιμοποιήθηκε ως control. Η φωσφορυλίωση της γ αποκορυφώθηκε στις 16 ώρες ενώ δεν υπήρξε φωσφορυλίωση της p53 Ser15.

Οι Hashmi et al. (2015, 2018) ανέφεραν βλάβες DNA σε υψηλές συγκεντρώσεις PCB 101 και PCB 118, ενώ οι Dong et al. (2019) διαπίστωσαν γενετοξικότητα ήδη σε μέτριες δόσεις PCB 29-pQ, με αύξηση olive tail moment και μικροπυρήνων. Αντίθετα, μία άλλη μελέτη δεν βρήκε σημαντική βλάβη στο DNA των U937 ή των PBMC, με ποσοστά DNA στην ουρά του comet <10% έπειτα από έκθεση σε PCB 118 και PCB 153 (Vidali et al., 2021). Μόνο για PCB-153 σε 15 μM και 24–48 ώρες έκθεσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση, αλλά χωρίς σαφή επίδραση δόσης-απόκρισης. Ακόμη, μόνο η χορήγηση 1 $\mu\text{g/ml}$ PCB 150 είχε ως συνέπεια



την αύξηση των βλαβών στο DNA, μείωση του ποσοστού του κεφαλιού DNA σε κάτω από 60% και αύξηση του μήκους του κομήτη, της ουράς του DNA, του μήκους της ουράς και του tail moment (Zehra et al., 2020).

Τα PCB 77 και PCB 81 προκάλεσαν αύξηση των μικροπυρήνων κυρίως στα V79-hCYP1B1 και V79-hCYP1A1, με τα PCB 81 να είναι πιο δραστικά (Chen et al., 2020). Στα κύτταρα C3A, τα PCB 77 και PCB 81 αύξησαν τη συχνότητα μικροπυρήνων, ενώ η συν-έκθεση με TMS ανέστειλε πλήρως την επίδραση. Η ανάλυση CENP B αποκάλυψε ότι οι μικροπυρήνες ήταν κυρίως CENP B⁻, υποδηλώνοντας κλαστογενετική δράση (ρήξη χρωμοσώματος). Παράλληλα, οι Phillips et al. (2019) υπογραμμίζουν τη συμμετοχή της φλεγμονώδους απόκρισης στην ανάπτυξη γενotoξικότητας από το PCB 153, με ενεργοποίηση του NF-κB να συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA. Ειδικότερα, το PCB 153 αύξησε τα επίπεδα γ-H2AX και το tail moment σε κύτταρα SW480 και επιθηλιακά κύτταρα εντέρου αρουραίου. Επίσης, η έκθεση οδήγησε σε φωσφορυλίωση της ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated), η οποία ενεργοποιείται έπειτα από πρόκληση βλάβης στο DNA και με τη σειρά της φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί τη NEMO (Nuclear Factor-κB Essential Modulator). Η NEMO εμπλέκεται στην αναστολή του IKK-γ (nuclear factor kappa-B kinase subunit gamma) και στην ενεργοποίηση του NF-κB. Άρα, η γενotoξικότητα του PCB 153 συνδέεται με μηχανισμούς του NF-κB.

Τα PCB 126 δεν προκάλεσαν μικροπυρήνες σε καμία κυτταρική σειρά, ενώ τα μονοχλωριωμένα διφαινύλια (PCB 1, 2 και PCB 3) τα διχλωριωμένων διφαινυλίων (PCB 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, και PCB 15) και τα τριχλωριωμένα διφαινύλια PCB 16 και PCB 17 δεν ήταν γενotoξικά στη κυτταρική σειρά V79 (Chen et al., 2020, Zhang et al., 2016, Wang et al., 2017). Όμως, τα PCB 18, PCB 20, PCB 22 και PCB 28 ήταν γενotoξικά σε συγκεντρώσεις 100 μM (PCB 18) και 50 μM (PCB 20, PCB 28) (Wang et al., 2017). Πιο συγκεκριμένα, τα PCB 20 και PCB 22 έδρασαν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Τα αποτελέσματα επαληθεύτηκαν και σε κύτταρα HepG2, όπου χορήγηση μέχρι και 160 μM PCB 20 και PCB 22 προκάλεσε δόσοεξαρτώμενη δημιουργία μικροπυρήνων.

Στη κυτταρική σειρά V79-hCYP2E1-hSULT1A1, τα μονοχλωριωμένα διφαινύλια αύξησαν ελαφρώς τη συχνότητα εμφάνισης μικροπυρήνων. (Zhang et al., 2016). Παράλληλα, τα PCB 4, 5, 6, 8, 10, 11 και 13 προκάλεσαν εμφάνιση τριπλάσιου αριθμού μικροπυρήνων σε σύγκριση με το control με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και το PCB 7 επέφερε άνοδο του αριθμού



μικροπυρήνων σε συγκεντρώσεις 10 μM και πάνω, χωρίς να υπάρχει δόσοεξαρτώμενη σχέση. Όμως, η αύξηση έπεται από προσθήκη των PCB 9, 12, 14 και 15 ήταν λιγοστή και μη στατιστικά σημαντική.

Στη κυτταρική σειρά V79-Mz, τα PCB 16, PCB 17, PCB 18, PCB 20 και PCB 22 επέφεραν δόσοεξαρτώμενη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης μικροπυρήνων, με τα δύο τελευταία να εμφανίζουν υψηλότερη δραστηριότητα σε σύγκριση με τα υπόλοιπα μόρια (Wang et al., 2017). Τα PCB 66 και PCB 74, τα οποία έχουν μη συνεπίπεδη διάταξη και -ορθο υποκατάσταση, επίσης οδήγησαν σε δόσοεξαρτώμενη επαγωγή σε συγκεντρώσεις από 10 μM μέχρι και 30 μM για το PCB 74, προτού υπάρξει ύφεση στα 40 μM . Αντίθετα, χορήγηση μέχρι και 40 μM των PCB 77 και PCB 81, η διάταξη των οποίων είναι ανάλογη των προηγούμενων και μη συνεπίπεδη, δεν επέφερε κάποια αλλαγή.

Δύο μεταβολίτες του PCB 28, οι 3'-OH-PCB 28 και 3-OH-PCB 28, προκάλεσαν δόσοεξαρτώμενη αύξηση στο ποσοστό κυττάρων jurkat με πάνω από δύο και πέντε foci γH2AX (όπου η παρουσία πάνω των πέντε foci σήμαινε σοβαρή βλάβη στο DNA), με τη συχνότητα φωσφορυλίωσης να είναι πεντέμιση φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα control Vasko et al., 2018). Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η comet assay, όπου συγκέντρωση 10 μM των μεταβολιτών επέφερε θραύσματα της διπλής έλικας του DNA (DSBs), με το 3'-OH-PCB 28 να δρα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο μετά από έκθεση για 48 ώρες.

Έκθεση στο μίγμα Aroclor 1254 προκάλεσε στατιστικά μεγαλύτερη αναλογία ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων (SCEs) μετά από 15 και 30 μέρες καλλιέργειας σε μεταφασικά χρωμοσώματα εμβρυϊκών ινοβλαστικών κυττάρων (SEFs) και αμνιοκυττάρων (SA) που προέρχονται από πρόβατα (Anzalone et al., 2018). Ακόμη, η έκθεση σε PCBs προκάλεσε στατιστικά σημαντική αυξημένη εμφάνιση γH2AX μετά από 60 και 120 ημέρες καλλιέργειας. Παρόλο που τα SEF κύτταρα control εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αυτά της ομάδας PCBs είχαν στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ανώμαλων κυττάρων και παρουσία δομικών και αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών μετά από 60 και 90 ημέρες καλλιέργειας.

Τα PCB 5, 8, 10 και 11 δεν προκάλεσαν γονιδιακές μεταλλάξεις στο γενετικό τόπο Hprt στη κυτταρική σειρά V79, ωστόσο όλα τα μόρια προκάλεσαν άνοδο στη συχνότητα εμφάνισης



γονιδιακών μεταλλάξεων στη V79-hCYP2E1-hSULT1A1 (Zhang et al., 2016). Η αύξηση ήταν δοσοεξαρτώμενη: τα PCB 5 και PCB 10 οδήγησαν σε μεγαλύτερη άνοδο σε σύγκριση με τα PCB 8 και PCB 11. Αντίθετα, τα PCB 20 και PCB 22 δεν προκάλεσαν καμία μετάλλαξη στα V79 και V79-Mz, και τα αποτελέσματα επαληθεύθηκαν με τη χορήγηση εθυλ μεθανοσουλφονάτης (EMS), ενός δραστικού μεταλλαξογόνου (Wang et al., 2017).

➤ 6.2 Κυτταροτοξικότητα

Τα αποτελέσματα των ερευνών όσον αφορά τη κυτταροτοξικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.2.1.

Πίνακας 6.2.1: Αποτελέσματα κυτταροτοξικότητας

Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Δείκτης κυτταροτοξικότητας	Αποτέλεσμα	Πηγή
PCB 118	HELF	δοκιμασία MTT	* Αύξηση κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε συγκεντρώσεις 10^{-4} – 10^{-2} $\mu\text{g/mL}^{-1}$ * Αναστολή ανάπτυξης μετά από 24-48 ώρες σε συγκέντρωση 1 mg/mL^{-1} και άνω	Hashmi et al. 2018
PCB 101	HELF	δοκιμασία MTT	* Αύξηση κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε συγκεντρώσεις 10^{-3} $\mu\text{g/mL}^{-1}$ * Αναστολή ανάπτυξης σε συγκεντρώσεις άνω των 1 $\mu\text{g/mL}^{-1}$	Hashmi et al. 2015
PCB 118	U937, διεγερμένα PBMC, resting PBMC	δοκιμασία MTT, δοκιμασία αποκλεισμού trypan blue	* Μέτρια κυτταροτοξικότητα μετά από 2 ώρες στα U937 και 24 ώρες σε συγκεντρώσεις 50 μM στα διεγερμένα PBMC * Αυξημένη κυτταροτοξικότητα μετά από 24-48 ώρες στα U937 και 48-72 ώρες σε συγκεντρώσεις 100 μM στα διεγερμένα PBMC * Αυξημένη κυτταροτοξικότητα μετά από 48-72 ώρες σε συγκεντρώσεις 100 μM στα διεγερμένα PBMC * PCB 153 πιο κυτταροτοξικό στα U937 και σε διεγερμένα PBMC * Αυξημένη κυτταροτοξικότητα σε resting PBMC με δοσοεξαρτώμενο και χρονοεξαρτώμενο τρόπο * PCB 118 πιο κυτταροτοξικό στα resting PBMC * Διαφορές μεταξύ MTT και trypan blue μόνο σε 100 μM στα resting PBMC: trypan blue έδειξε περισσότερη κυτταροτοξικότητα	Vidali et al. 2021



Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Δείκτης κυτταροτοξικότητας	Αποτέλεσμα	Πηγή
PCB 77, PCB 81, PCB 126	V79-hCYP1A1, V79-hCYP1A2, V79-hCYP1B1, C3A	δοκιμασία CCK-8	* PCB 77 και 81 κυτταροτοξικά στις V79 σε πρωτόκολλο 6h/18h * PCB 77 λιγότερο κυτταροτοξικό από το 81 * PCB 77 και 81 πιο κυτταροτοξικό στις V79 σε πρωτόκολλο 18h/6h * PCB 81 ελαφρώς κυτταροτοξικό στα C3A: αναστολή της δράσης με προσθήκη TMS	Chen et al. 2020
PCB 1 - PCB 14	V79, V79-hCYP2E1-hSULT1A1	δοκιμασία CCK-8	* PCB 5 κυτταροτοξικό μόνο σε πρωτόκολλο 1d/1d στα V79 * PCB 5, 8, 10, 11 κυτταροτοξικά στα V79-hCYP2E1-hSULT1A1 σε συγκεντρώσεις 10-100 μ M και πρωτόκολλο 1d/1d	Zhang et al. 2016
Aroclor 1254	SEF, SA	δοκιμασία BrdU	* Κυτταροτοξικό μετά από 60 και 120 ημέρες * Μείωση τοξικότητας μετά από την 60η ημέρα στα SA	Anzalone et al. 2018
PCB 16, PCB 17, PCB 18, PCB 20, PCB 22, PCB 28, PCB 66, PCB 77, PCB 81	V79, V79-Mz, HepG2	δοκιμασία CCK-8	* PCB 16, 17, 18, 20, 22, 28, 74 κυτταροτοξικά σε V79-Mz σε συγκέντρωση 10 μ M και άνω * PCB 16, 20, 22 πιο κυτταροτοξικά από τα υπόλοιπα * PCB 17, 18 το ίδιο κυτταροτοξικά σε V79 * PCB 16, 20, 22, 74 λιγότερο κυτταροτοξικά σε V79	Wang et al. 2017

Επεξήγηση κυτταρικών σειρών/ιστών: **HEL**F: ινοβλάστες ανθρώπινου πλεύμονα (human lung fibroblast cells), **U937** κυτταρική σειρά που απομονώθηκε από κακοήγη κύτταρα από ασθενή με ιστιοκυτταρικό λέμφωμα, **V79**: κυτταρική σειρά ινοβλαστών πνεύμονα κινέζικου χάμστερ και είναι ανεπαρκής στη p53, **V79-hCYP1A1**: κυτταρική σειρά V79 που εκφράζει το κυτόχρωμα P450 1A1 του ανθρώπου, **V79-hCYP1A2**: κυτταρική σειρά V79 που εκφράζει το κυτόχρωμα P450 1A2 του ανθρώπου, **V79-hCYP1B1**: κυτταρική σειρά V79 που εκφράζει το κυτόχρωμα CYP1B1 του ανθρώπου, **C3A**: κυτταρική σειρά ανθρώπινου καρκίνου του ήπατος που είναι ικανή για p53 με ενδογενή έκφραση διαφόρων ενζύμων CYP σε κάποιο βαθμό, **V79-hCYP2E1-hSULT1A1**: κυτταρική σειρά που εκφράζει τα CYP2E1 και SULT1A1 του ανθρώπου, **V79-Mz** κυτταρική σειρά που προκύπτει από τη V79 και αποτελεί τη "μητρική" κυτταρική σειρά για τη δημιουργία κυτταρικών σειρών που εκφράζουν διάφορα ένζυμα, φαίνεται να είναι πιο επιρρεπής σε κυτταροτοξικότητα, **HepG2**: κυτταρική σειρά που προέρχεται από ηπατικοβλάστωμα ανθρώπου και εκφράζει τη p53, **SEF**: εμβρυϊκοί ινοβλάστες προβάτου (sheep embryonic fibroblasts), αντιπροσωπεύουν εμβρυϊκά διαμερίσματα, **διεγερμένα PBMC**: μονοκύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) διεγερμένα με α μίγμα φυτοαιμαγλυτινίνης M (PHA-M) και Pokeweed Mitogen, **resting PBMC**: μονοκύτταρα περιφερικού αίματος που βρίσκονται στη φάση G0, **SA**: αμνιοκύτταρα προβάτου (sheep amniocytes), αντιπροσωπεύουν διαμερίσματα πέρα του εμβρύου

Επεξήγηση δεικτών: **δοκιμή MTT**: βασίζεται σε διάσπαση του κίτρινου άλατος τετραζολίου MTT για να σχηματίσει μωβ φορμαζάνη, όπου μείωση του αριθμού των βιώσιμων κυττάρων προκαλεί μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας στην δοκιμαστική καλλιέργεια και σχετίζεται με την ποσότητα του μωβ φορμαζάνης που σχηματίζεται, **δοκιμασία αποκλεισμού trypan blue**: χρωματίζει νεκρά κύτταρα, προτιμάται για κύτταρα με μικρή μεταβολική δραστηριότητα, **δοκιμή CCK-8**: χρωματομετρική μέθοδος που χρησιμοποιεί δισουλφονωμένο άλας τετραζολίου ως δείκτη του NADH και της κυτταρικής βιωσιμότητας, **δοκιμή BrdU**: χρήση 5-βρωμο-2'-δεοξυουριδίνης, ενός συνθετικού νουκλεοσιδίου που ενσωματώνεται στο DNA κατά την φάση S του κυτταρικού κύκλου



Στη μελέτη των Hashmi et al. (2018), η έκθεση κυττάρων HELF σε PCB 118 οδήγησε σε αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε χαμηλές συγκεντρώσεις (10^{-4} – 10^{-2} mg/mL), ενώ σε υψηλότερες δόσεις (≥ 1 mg/mL) παρατηρήθηκε σαφής κυτταροτοξικότητα και αναστολή ανάπτυξης, ιδίως μετά από παρατεταμένη έκθεση 24–48 ωρών. Αντίστοιχα, σε προηγούμενη τους μελέτη, η έκθεση σε PCB 101 έδειξε διφασική απόκριση με διέγερση σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις και τοξικότητα σε υψηλότερες (Hashmi et al., 2015).

Η μελέτη των Vidali et al. (2021) ανέδειξε ότι η έκθεση κυττάρων U937 σε PCB 118 και PCB 153 προκαλεί μέτρια αναστολή κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε χαμηλές δόσεις (λιγότερο από 20%) για 2 ώρες, ενώ η παράταση της έκθεσης στις 24–48 ώρες αύξησε σημαντικά την αναστολή, με το PCB 153 να εμφανίζει μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) διεγερμένα με α μίγμα φυτοαιμαγλυνίνης M (PHA-M) και Pokeweed Mitogen μετά από 48–72 ώρες. Αντίθετα, σε resting PBMC το PCB 118 εμφάνισε μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα με δοσοεξαρτώμενο και χρονοεξαρτώμενο τρόπο σε δοκιμασίες trypan blue και MTT. Συγκρίνοντας με τις μελέτες των Hashmi, αυτή των Vidali συμφωνεί στη διφασική απόκριση και στη μεγαλύτερη τοξικότητα του PCB 153 σε σχέση με PCB 118 αλλά μόνο σε συγκεκριμένα είδη κυττάρων.

Πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει τη σχέση μεταξύ των PCBs και τη κυτταροτοξικότητα σε κυτταρικές σειρές V79, με το πρωτόκολλο έκθεσης (exposure/recovery) να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση τοξικότητας. Η μελέτη των Chen et al. (2020) μελέτησε τις επιδράσεις των PCB 77, PCB 81 και PCB 126 σε κύτταρα V79 και C3A. Σε σύντομη έκθεση (6 h/18 h), τα PCB 77 ήταν σχεδόν μη-κυτταροτοξικά σε όλες τις κυτταρικές σειρές V79, ενώ τα PCB 81 επέδειξαν ελαφρά δόση-εξαρτώμενη μείωση της βιωσιμότητας, ιδιαίτερα στα V79-hCYP1B1. Τα PCB 126 παρέμειναν μη-κυτταροτοξικά σε κάθε κυτταρική σειρά. Αντίστοιχα, τα PCB 1-PCB 14 δεν ήταν κυτταροτοξικά σε πρωτόκολλο 12h/12h σε κυτταρικές σειρές V79 και V79-hCYP2E1-hSULT1A1 (Zhang et al., 2016). Όμως, υπό το ίδιο πρωτόκολλο, τα PCB 16, 17, 18, 20, 22 και 28 ήταν κυτταροτοξικά σε κύτταρα V79 σε δόσεις 10 μM και άνω (Wang et al., 2017). Τα PCB 66, 77 και 81 δεν ήταν κυτταροτοξικά. Στη κυτταρική σειρά V79-Mz, τα αποτελέσματα ήταν ίδια, ωστόσο η κυτταροτοξικότητα των PCB 16, 20, 22 και 74 ήταν ισχυρότερη.

Με παρατεταμένη έκθεση (18 h/6 h), η μείωση της βιωσιμότητας ήταν πιο έντονη για PCB 77 και PCB 81, ενώ τα PCB 126 συνέχισαν να είναι μη-τοξικά (Chen et al., 2020). Σε πρωτόκολλο



1d/1d, το PCB 5 ήταν κυτταροτοξικό σε δόση 100 μM σε κύτταρα V79, ενώ στη κυτταρική σειρά V79-hCYP2E1-hSULT1A1 τα PCB 5, 8, 10 και 11 ήταν κυτταροτοξικά σε συγκεντρώσεις 10-100 μM (Zhang et al., 2016).

Έχουν μελετηθεί και άλλες κυτταρικές σειρές: τα PCB 77 και PCB 126 ήταν μη-κυτταροτοξικά έως 80 μM , ενώ τα PCB 81 προκάλεσαν ήπια τοξικότητα σε κύτταρα C3A, η οποία μειώθηκε παρουσία TMS, αναστολέα της CYP1B1 (Chen et al., 2020). Το μίγμα Aroclor 1254 ήταν κυτταροτοξικό σε κύτταρα SEF και SA, ωστόσο η κυτταροτοξικότητα μειώθηκε με τη πάροδο του χρόνου (από την 60^η μέχρι την 120^η ημέρα) στα κύτταρα SA (Anzalone et al., 2018). Σε HepG2 κύτταρα, τα PCB 20 και 22 είχαν κυτταροτοξική επίδραση σε συγκεντρώσεις 80 μM και άνω (Wang et al., 2017).

➤ 6.3 Επαγωγή οξειδωτικού στρες

Τα αποτελέσματα των ερευνών όσον αφορά την επαγωγή οξειδωτικού στρες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.3.1. Συνολικά, πέντε μελέτες διερευνήσαν τον συγκεκριμένο άξονα και όλες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ την έκθεση σε PCBs και το οξειδωτικό στρες.

Πίνακας 6.3.1: Αποτελέσματα οξειδωτικού στρες

Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Δείκτης οξειδωτικού στρες	Αποτέλεσμα	Πηγή
PCB 101	HELF	ROS, MDA, SOD, GSH-Px	* Δοσοεξαρτώμενη αύξηση ROS σε συγκεντρώσεις άνω των 1 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ μετά από 24 και 48 ώρες * Αύξηση MDA σε συγκεντρώσεις 5, 10, and 20 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ μετά από 24 και 48 ώρες * Μείωση GSH-Px για συγκεντρώσεις 5, 10 και 20 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ μετά από 24 και 48 ώρες * Αύξηση SOD για συγκεντρώσεις από 10⁻² μέχρι 20 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ μετά από 24 και 48 ώρες	Hashmi et al. 2015



Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Δείκτης οξειδωτικού στρες	Αποτέλεσμα	Πηγή
PCB 118	HELF	δοκιμασία DCFH-DA, SOD, GSH-Px, MDA	* Αυξημένα ROS μόνο σε συγκεντρώσεις 10^{-1}, 1, 5, 10, and 20 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ μετά από 24 και 48 ώρες * 1, 5, 10, and 20 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ οδήγησαν σε αυξημένη παραγωγή ROS στις 12, 24, and 48 ώρες * Συγκεντρώσεις άνω των 10^{-2} $\mu\text{g/mL}^{-1}$ αύξησαν το MDA δοσοεξαρτώμενα, ειδικά στις 12, 24 και 48 ώρες * Δοσοεξαρτώμενη μείωση της GSH-Px ειδικά σε συγκεντρώσεις άνω των 1 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ * Δοσοεξαρτώμενη αύξηση της SOD εκτός από τις 24 και 48 hours για 20 $\mu\text{g/mL}^{-1}$	Hashmi et al. 2018
PCB 180, 3'-OH-PCB 180	HepG2	ROS, NAC	* Αύξηση ROS και από τα δύο μόρια σε συγκεντρώσεις 1 μM μετά από 3 ώρες έκθεσης * Ο μεταβολίτης προκάλεσε ελαφρώς υψηλότερη αύξηση από το PCB 180 * Η προσθήκη NAC ανέστειλλε τη παραγωγή ROS μετά από προσθήκη του μεταβολίτη (δεν εξετάστηκε μίγμα NAC+PCB 180)	Al-Anati et al. 2015
PCB29-pQ	HepG2	8-OHdG	* Δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων σε συγκεντρώσεις 12,5 και 25 μM μετά από 3 ώρες * Σε βάθος χρόνου, αύξηση των επιπέδων υπήρξε μόνο μετά από 6 ώρες σε συγκέντρωση των 12,5 μM	Dong et al. 2019



Χημική ένωση	Ιστός/κυτταρική σειρά	Δείκτης οξειδωτικού στρες	Αποτέλεσμα	Πηγή
PCB 150, PCB 180	HeLa	ROS, MDA, SOD, GSH-Px	* Αύξηση ROS σε συγκεντρώσεις 10^{-2}, 1, 10, 15 mg/mL PCB 150 μετά από 48 και 72 ώρες * Αύξηση ROS σε συγκεντρώσεις 10 και 15 μg/mL PCB 180 μετά από 48 και 72 ώρες * Αύξηση MDA σε συγκεντρώσεις 10 and 15 mg/mL PCB 180 και PCB 150 μετά από 48 και 72 ώρες * Δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη μείωση της GSH-Px σε όλες τις συγκεντρώσεις PCB 150 και PCB 180, ειδικά για 15 μg/mL * Αύξηση SOD σε συγκεντρώσεις των 1, 10 και 15 μg/mL⁻¹ PCB 150 μετά από 48 και 72 ώρες * Αύξηση SOD σε όλες τις συγκεντρώσεις εκτός της 10^{-3} μg/mL⁻¹ PCB 180 μετά από 72 ώρες	Zehra et al. 2020
<u>Επεξήγηση κυτταρικών σειρών/ιστών:</u> HELf: ινοβλάστες ανθρώπινου πλεύμονα (human lung fibroblast cells), HepG2: κυτταρική σειρά που προέρχεται από ηπατικοβλάστωμα ανθρώπου και εκφράζει τη p53, HeLa "αθάνατη" κυτταρική σειρά από αδενικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και προέρχονται από την Henrietta Lacks, είναι ταχέως αναπτυσσόμενα και ευαίσθητα στην τοξικότητα χημικών μορίων <u>Επεξήγηση δεικτών:</u> ROS: δραστικές μορφές οξυγόνου, MDA: μηλονική διαλδεΐδη, δείκτης λιπιδικής υπεροξειδωσης, SOD: δισμουτάση του σουπεροξειδίου, αντιοξειδωτικό ένζυμο που καταλύει την απομάκρυνση του ανιόντος σουπεροξειδίου μέσω της αναγωγής του και τον σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου, GSH-Px (GPx): υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, αντιοξειδωτικό ένζυμο που καταλύει την αποικοδόμηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο με ταυτόχρονη μετατροπή της ανηγμένης μορφής της γλουταθειόνης στην οξειδωμένη της μορφή, δοκιμασία DCFH-DA: dichlorofluorescein diacetate, δοκιμασία όπου μη φθορίζουσα χρωστική ουσία μετατρέπεται σε φθορίζουσα (DCF) όταν αντιδρά με ROS, NAC: ν-ακετυλ-L-κυστεΐνη, τροποποιημένο αμινοξύ με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, 8-OHdG: 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανოსίνη, οξειδωμένη μορφή DNA που δρα ως δείκτης οξειδωτικού στρες.				

Τρεις μελέτες ανέδειξαν την δοσοεξαρτώμενη αύξηση επιπέδων ROS, του δείκτη λιπιδικής υπεροξειδωσης MDA, μείωση της δραστικότητας της GSH-Px και αύξηση του ενζύμου SOD (Hashmi et al., 2015, Hashmi et al., 2018, Zehra et al., 2020). Στην έρευνα των Hashmi et al. (2018) τα υψηλότερα επίπεδα ROS παρατηρήθηκαν μετά από 24 και 48 ώρες έπειτα από έκθεση σε 10^{-1} , 1, 5, 10, και 20 μ g/mL⁻¹ του PCB 118, ενώ μικρότερες δόσεις δεν εμφάνισαν κάποια αλλαγή σε κύτταρα HELF. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν για το PCB 101, όπου



συγκεντρώσεις 1, 5, 10 και 20 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ αύξησαν τα ROS σε έκθεση πάνω από 12 ώρες (Hashmi et al., 2015). Αντίστοιχα, στη μελέτη των Zehra et al. (2020) φάνηκε πως τα PCB 150 και PCB 180 αυξάνουν τα επίπεδα ROS δοσοεξαρτώμενα σε κύτταρα HeLa. Τα επίπεδα MDA αυξήθηκαν μόνο μετά από 48 και 72 ώρες σε δόση ίση με 10 και 15 $\mu\text{g/mL}$ PCB 150 και PCB 180, ενώ υψηλότερες δόσεις του PCB 118 και PCB 101 επίσης αύξησαν το MDA, με το τελευταίο να οδηγεί σε σημαντικά αποτελέσματα μόνο μετά από 24 και 48 ώρες σε συγκεντρώσεις 5, 10, και 20 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ (Hashmi et al., 2015, Hashmi et al., 2018). Όσον αφορά τα επίπεδα της GSH-Px, εμφανίστηκε μείωση μετά από έκθεση σε όλες τις δόσεις του PCB 150 και PCB 180, με τη μεγαλύτερη μείωση να εμφανίζεται σε δόση των 15 $\mu\text{g/mL}$, με το ίδιο να ισχύει για το PCB 118 σε δόσεις άνω των $10^{-1} \mu\text{g/mL}^{-1}$ και για το PCB 101 σε 5, 10 και 20 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ μετά από 24 και 48 ώρες. Το PCB 150 αύξησε τα επίπεδα του SOD μετά από 48 και 72 ώρες σε δόση των 1, 10 και 15 $\mu\text{g/mL}^{-1}$, το PCB 180 οδήγησε σε αύξηση σε όλες τις συγκεντρώσεις εκτός της $10^{-3} \mu\text{g/mL}^{-1}$ μετά από 72 ώρες, το PCB 101 έδρασε μόνο σε συγκεντρώσεις 10^{-2} μέχρι 20 $\mu\text{g/mL}^{-1}$, ενώ το PCB 118 αύξησε τα επίπεδα σε όλες τις συγκεντρώσεις.

Το PCB 180 και ο μεταβολίτης του 3'-OH-PCB 180 αύξησαν τα επίπεδα ROS σε δόση 1 μM με τον μεταβολίτη να προκαλεί την μεγαλύτερη αύξηση, με τη προσθήκη NAC να προκαλεί αναστολή της δράσης (Al-Anati et al., 2015).

Έντονη οξειδωτική βλάβη του DNA από PCB29-pQ παρατηρήθηκε μέσω αύξησης του 8-OHdG με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε 3 ώρες έκθεσης, ενώ σε βάθος χρόνου η συγκέντρωση των 12,5 μM επέφερε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο μετά από 6 ώρες έκθεσης (Dong et al., 2019). Επιπλέον, η προεπεξεργασία των κυττάρων με τους εκκαθαριστές του οξειδωτικού στρες (ROS scavengers) βιταμίνη C, βιταμίνη E, SOD, καταλάση και μαννιτόλη, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του 8-OHdG.

Η αύξηση του 8-OHdG που παρατηρείται αποτελεί δείκτη οξειδωτικής βλάβης στο DNA, γεγονός που σχετίζεται άμεσα με γενετοξικότητα. Η υπερβολική παραγωγή ROS δεν οδηγεί μόνο σε αλλοιώσεις της γενετικής πληροφορίας, αλλά μπορεί ακόμη να προκαλέσει δυσλειτουργία των κυτταρικών οργανιδίων και τελικά κυτταροτοξικότητα. Επομένως, η οξειδωτική βλάβη αποτελεί μηχανισμό που γεφυρώνει τη γενετοξική δράση με την κυτταρική τοξικότητα, εξηγώντας γιατί εξετάστηκαν και οι δύο αυτές παράμετροι στη μελέτη.



7. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα των μελετών που εξετάστηκαν υπογραμμίζουν ότι τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια ασκούν τις τοξικές τους δράσεις μέσω επαγωγής οξειδωτικού στρες, γενοτοξικότητας και διαταραχής των μηχανισμών κυτταρικής ομοιόστασης.

Συγγενή PCBs όπως τα PCB 77 και PCB 81 προκάλεσαν σαφή κυτταροτοξικότητα και κλαστογενετικές βλάβες, ενώ άλλα, όπως τα PCB 126, PCB 118, PCB και 153, παρουσίασαν περιορισμένη ή καθόλου άμεση βλάβη. Ωστόσο, ακόμη και PCBs με παρόμοια διάταξη έχουν διαφορετικά αποτελέσματα, όπως φάνηκε στη μελέτη των Wang et al. (2017). Τα PCB 77, PCB 81, PCB 66 και PCB 74 όλα έχουν μη συνεπίπεδη διάταξη και -ορθο υποκατάσταση, όμως μόνο τα δύο τελευταία προκάλεσαν τοξικότητα. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν το διαφορετικό τοξικολογικό δυναμικό των διαφορετικών PCBs.

Η δόση του μορίου είναι μεγάλης σημασίας, χωρίς όμως να υπάρχει μία ενιαία δόση που έχει κριθεί ως γενοτοξική για όλα τα μόρια: ενώ κάποια PCB προκαλούσαν τοξικότητα σε μέτριες δόσεις, άλλα έπρεπε να χορηγηθούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις έτσι ώστε να υπάρξει κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (Dong et al., 2019, Wang et al., 2017). Ακόμη, τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με το πρωτόκολλο exposure/recovery, καθιστώντας την γενίκευση των αποτελεσμάτων δύσκολη. Ωστόσο, η επίδραση της δόσης των PCBs στην τοξική τους δράση παραμένει αδιαμφισβήτη.

Ακόμη, η τοξικότητα επηρεάζεται και από τη κυτταρική σειρά που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες. Για παράδειγμα, παρόλο που ήταν ανενεργά σε κύτταρα V79, κάποια διχλωριωμένα και μονοχλωριωμένα διφαινύλια προκάλεσαν γενοτοξικότητα στη κυτταρική σειρά V79-hCYP2E1-hSULT1A1, η οποία εκφράζει το κυττόχρωμα P450 2E1 και τη σουλφοτρανσφεράση 1A1, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως το CYP2E1, μεταβολίζοντας τα μόρια, ενεργοποιεί τη τοξική τους δράση (Zhang et al., 2016).

Επιπροσθέτως, άλλες μελέτες έδειξαν τη τοξικότητα μεταβολίτων των PCBs παρόλο που τα αρχικά μόρια παρέμειναν ανενεργά (Vasko et al., 2018). Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της τοξικότητας των μορίων και του μεταβολισμού πρέπει να συνεχιστεί. Έχει αναφερθεί πως ένζυμα όπως το CYP2E1 εμπλέκονται στην εμφάνιση τοξικότητας χωρίς όμως να έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός πίσω από αυτή τη δράση. Η διαθεσιμότητα -παρα υποκατεστημένων



ατόμων άνθρακα και η συνεπίπεδη διάταξη είναι δύο από τους παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των μορίων (Grimm et al., 2015). Άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στον μεταβολισμό τους, όπως τα CYP1A και CYP2B πρέπει επίσης να μελετηθούν περεταίρω.

Άλλοι μηχανισμοί, όπως φλεγμονώδεις αποκρίσεις, επίσης εμπλέκονται στις δράσεις των μορίων (Phillips et al., 2019). Η εμπλοκή του μηχανισμού οξειδωτικού στρες έχει επίσης μελετηθεί, με τα αποτελέσματα να δείχνουν τη δημιουργία ROS έπειτα από έκθεση σε PCBs, καθώς και αύξηση δεικτών λιπιδικής υπεροξειδωσης και αντιοξειδωτικών ενζύμων. Ακόμη, η αύξηση της παραγωγής ROS μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές των δράσεων άλλων ενζύμων, όπως η μείωση της κυτταρικής GSH-Px και η αυξημένη δράση του SOD (Hashmi et al., 2018). Η οξειδωτική δράση φαίνεται να ακολουθεί το φαινόμενο της όρμησης, όπου τοξικότητα εμφανίζεται μόνο σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις. Χαμηλότερες δόσεις δεν προκαλούν κάποια αλλαγή, ενώ υψηλότερες οδηγούν σε αυξημένη δράση αντιοξειδωτικών μηχανισμών του κυττάρου, οι οποίοι προσαρμόζονται στις αλλαγές του περιβάλλοντος με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης και της φυσιολογικής του λειτουργίας (Zehra et al., 2020). Ορισμένα συγγενή, όπως τα PCB 77, PCB 81 και PCB29-pQ, προκαλούν άμεση αύξηση των ROS, βλάβες DNA και συσώρευση γ-H2AX, με συμμετοχή των ενζύμων CYP1B1 στη μετατροπή τους σε ενεργές μορφές. Αντίθετα, άλλα PCB, όπως τα PCB 118, PCB 153 και HCB, μπορεί να μη δημιουργούν άμεσα ROS, αλλά επηρεάζουν την κυτταρική ισορροπία και την έκφραση γονιδίων μέσω μηχανισμών όπως η μεθυλίωση DNA, υποδεικνύοντας ότι η οξειδωτική δυσλειτουργία εξαρτάται τόσο από το συγγενές PCB όσο και από το κυτταρικό μοντέλο.

Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και για τη κυτταροτοξικότητα. Οι μελέτες δείχνουν ότι η κυτταροτοξική δράση των PCB εξαρτάται τόσο από τη δοσολογία όσο και από το συγγενές PCB και το κυτταρικό μοντέλο. Συγκεκριμένα, τα PCB 118 και PCB 101 προκάλεσαν διφασική απόκριση, με αύξηση του πολλαπλασιασμού σε χαμηλές δόσεις και τοξικότητα σε υψηλές συγκεντρώσεις, ενώ τα PCB 77 και PCB 81 μείωσαν τη βιωσιμότητα κυττάρων V79 και C3A, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη έκθεση, με τα PCB 126 να παραμένουν μη-τοξικά. Παράλληλα, τα PCB 153 και PCB 118 στα κύτταρα U937 προκάλεσαν μέτρια έως σημαντική αναστολή πολλαπλασιασμού, ενώ το HCB παρουσίασε περιορισμένη τοξικότητα. Το πρωτόκολλο έκθεσης έχει επίσης σημαντικό ρόλο: για παράδειγμα, το PCB 77 ήταν



κυτταροτοξικό μόνο σε συνθήκες παρατεταμένης έκθεσης (Wang et al., 2017). Η ύπαρξη διαφορετικών αποτελεσμάτων μεταξύ κυτταρικών σειρών και η αυξημένη τοξικότητα συγκεκριμένων μορίων αποδεικνύουν πως και το κυτταρικό μοντέλο και η διάταξη επηρεάζουν τη τοξικότητα σε μεγάλο βαθμό.

Στην έκθεση τους για την εκτίμηση του κινδύνου των PCBs, η International Agency for Research on Cancer συμπέρανε πως τα ευρήματα των ερευνών που εξετάστηκαν δεν ήταν αρκετά σαφή για να χαρακτηρίσουν τη γενotoξικότητα των PCBs (IARC, 2016). Πράγματι, η επαγωγή του στρες, η γενotoξικότητα και η κυταροτοξικότητα των PCB δεν είναι ομοιόμορφες, και η έκθεση σε διαφορετικά συγγενή οδηγεί σε ποικίλες κυτταρικές αποκρίσεις. Αυτό αποτελεί έναν από τους προβληματισμούς που αφορούν την έρευνα της τοξικότητας των μορίων. Αρχικά, παραμένουν κενά στη γνώση για τις επιδράσεις μακροχρόνιας χαμηλής δόσης έκθεσης και οι μηχανισμοί δράσης της τοξικότητας συνεχίζουν να ανακαλύπτονται. Οι διαφορές στις διατάξεις των μορίων καθιστούν δύσκολη την γενίκευση των αποτελεσμάτων, ειδικά όταν τα ευρήματα διαφέρουν ανάλογα με την δόση και το κυτταρικό μοντέλο, καθώς δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως οι μεταβολικές δυνατότητες των PCBs.

Ακόμη, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες σε ανθρώπους, με την πλειονότητα των ερευνών να έχουν δημοσιευτεί πριν το 2000. Αυτό προκαλεί αρκετά προβλήματα, καθώς οι μέθοδοι εκτίμησης και ανίχνευσης των μορίων ήταν λιγότερο ανεπτυγμένοι από όσο σήμερα (IARC, 2016). Επιπλέον, μελετήθηκαν λίγα μόρια, ενώ οι δόσεις που εξετάστηκαν ήταν υπερβολικά χαμηλές και δεν μπορούν να οδηγήσουν σε συμπέρασμα σχετικά με την αξιολόγηση των ιδιοτήτων των PCBs. Κάποιες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποιούσαν εμπορικά μίγματα των οποίων η σύσταση παραμένει άγνωστη.

Παρόλο που 185 χώρες επικύρωσαν τη Σύμβαση της Στοκχόλμης για τους Έμμονους Οργανικούς Ρυπαντές, το 2016 μόνο το 30% των χωρών βρίσκονταν στον κατάλληλο δρόμο για να επιτύχουν τους στόχους που τέθηκαν για το 2025 και το 2028 (UNEP, n.d.). Το Περιβαλλοντικό Πρόγραμμα των Ηνωμένων Εθνών (UNEP) υπολόγισε πως μόλις 17% των υλικών που περιέχουν PCBs έχουν καταστραφεί, ενώ 14 εκατομμύρια τόνοι παραμένουν. Ελλιπείς μέθοδοι ανίχνευσης και μη ύπαρξη σαφών εθνικών σχεδίων για τη καταστροφή των μορίων δυσχεραίνουν τη κατάσταση.



Επιπλέον, πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω οι τρόποι έκθεσης σε PCBs πέραν μέσω της διατροφής και η εύρεση τεχνικών ανίχνευσης και υπολογισμού των υποπροϊόντων των PCBs, κάτι που παραμένει δύσκολο όμως είναι απαραίτητο για τον προσδιορισμό της πραγματικής έκθεσης των ατόμων σε PCBs. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν σε in vivo μοντέλα, συνδυαστικές εκθέσεις με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την χρήση μοντέλων και δόσεων που προσομοιάζουν, όσο αυτό είναι επιτρεπτό, τον μεταβολισμό και γενικότερα τον οργανισμό του ανθρώπου.

➤ 7.1 Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία συγκέντρωσε τα αποτελέσματα in vitro και in vivo μελετών της τελευταίας δεκαετίας που διερεύνησαν τη τοξικότητας των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (PCBs) και συγκεκριμένα τη πρόκληση γενοτοξικότητας, κυτταροτοξικότητας και οξειδωτικού στρες έπειτα από έκθεση στα μόρια.

Συνοψίζοντας τα δεδομένα από όλες τις μελέτες, γίνεται φανερό ότι η δράση των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων στους διάφορους κυτταρικούς τύπους είναι πολυπαραγοντική και εξαρτάται από το συγγενές PCB, τη συγκέντρωση, τη διάρκεια έκθεσης και το κυτταρικό μοντέλο. Συνολικά, τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την ανάγκη αξιολόγησης των PCBs με βάση το συγκεκριμένο συγγενές, το δοσολογικό σχήμα και το επιλεγμένο βιολογικό σύστημα για την εκτίμηση των δυνητικών κινδύνων τους. Αναγκαία είναι η εκπόνηση περισσότερων ερευνών, ειδικά σε συστήματα που προσομοιάζουν τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς και η ανάπτυξη σχεδίων για την βελτίωση της ανίχνευσης και του ελέγχου των επιπέδων έκθεσης σε PCBs. Συνολικά, η παρούσα εργασία συμφωνεί με το τελικό πόρισμα της IARC (2016): η ύπαρξη γενοτοξικότητας σε συστήματα in vivo και in vitro δεν αποκλείει την πιθανότητα γενοτοξικής δράσης στον άνθρωπο, ωστόσο η τελική κατηγοριοποίηση των PCBs ως προς τη γενοτοξικότητα παραμένει δύσκολη λόγω της πολυπλοκότητας των ίδιων των μορίων και των μηχανισμών τοξικότητάς τους.



8. Βιβλιογραφία

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2000). Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587437/>

Al-Anati, L., Viluksela, M., Strid, A., Bergman, Å., Andersson, P. L., Stenius, U., & Högberg, J. (2015). Hydroxyl metabolite of PCB 180 induces DNA damage signaling and enhances the DNA damaging effect of benzo[a]pyrene. *Chemico-biological interactions*, 239, 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.07.002>

Albertini, R. J., Anderson, D., Douglas, G. R., Hagmar, L., Hemminki, K., Merlo, F., ... & Aitio, A. (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 463(2), 111-172. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(00\)00049-1](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00049-1)

Alnasser, S. M., Khan, S., Pooja, Ansari, L., Asija, D., Nain, N., & Singh, A. (2025). Mechanistic insight into genotoxicity mediated DNA damage: Fate of DNA. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(8), e70429. <https://doi.org/10.1002/jbt.70429> pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Ames, B. N., Lee, F. D., & Durston, W. E. (1973). An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(3), 782-786. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.3.782>

Anzalone, D. A., Sampino, S., Czernik, M., Iuso, D., & Ptak, G. E. (2018). Polychlorinated biphenyls (PCBs) alter DNA methylation and genomic integrity of sheep fetal cells in a simplified in vitro model of pregnancy exposure. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, 46, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.09.017>

Baccarelli, A., & Bollati, V. (2009). Epigenetics and environmental chemicals. *Current opinion in pediatrics*, 21(2), 243-251. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32832925cc

Barbas, B., de la Torre, A., Sanz, P., Navarro, I., Artíñano, B., & Martínez, M. A. (2018). Gas/particle partitioning and particle size distribution of PCDD/Fs and PCBs in urban ambient



air. *The Science of the total environment*, 624, 170–179.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.114>

Breivik, K., Sweetman, A., Pacyna, J. M., & Jones, K. C. (2002). Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners--a mass balance approach. 1. Global production and consumption. *The Science of the total environment*, 290(1-3), 181–198. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(01\)01076-2](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(01)01076-2)

Breivik, K., Sweetman, A., Pacyna, J. M., & Jones, K. C. (2007). Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners--a mass balance approach 3. An update. *The Science of the total environment*, 377(2-3), 296–307. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.02.026>

Chardon, F., Japaridze, A., Witt, H., Velikovskiy, L., Chakraborty, C., Wilhelm, T., Dumont, M., Yang, W., Kikuti, C., Gangnard, S., Mace, A. S., Wuite, G., Dekker, C., & Fachinetti, D. (2022). CENP-B-mediated DNA loops regulate activity and stability of human centromeres. *Molecular cell*, 82(9), 1751–1767.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.02.032>

Chen, T., Mei, N., & Fu, P. P. (2010). Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Applied Toxicology*, 30(3), 183–196. <https://doi.org/10.1002/jat.1504> pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Chen, Y., Wu, Y., Xiao, W., Jia, H., Glatt, H., Shi, M., & Liu, Y. (2020). Human CYP1B1-dependent genotoxicity of dioxin-like polychlorinated biphenyls in mammalian cells. *Toxicology*, 429, 152329. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152329>

Cleaver, J. E. (2005). Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nature Reviews Cancer*, 5(7), 564–573. <https://doi.org/10.1038/nrc1652>

Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB journal*, 17(10), 1195–1214. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0752rev>

Cui, X., Dong, J., Huang, Z., Liu, C., Qiao, X., Wang, X., Zhao, X., Zheng, B., Shen, J. (2020). Polychlorinated biphenyls in the drinking water source of the Yangtze River: characteristics and risk assessment. *Environmental Sciences Europe*, 32(1). <https://doi.org/10.1186/s12302-020-00309-6>



Dong, H., Su, C., Xia, X., Li, L., Song, E., & Song, Y. (2014). Polychlorinated biphenyl quinone-induced genotoxicity, oxidative DNA damage and γ -H2AX formation in HepG2 cells. *Chemico-biological interactions*, 212, 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.01.016>

EFSA. (2011). Genotoxicity. European Food Safety Authority. <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary/genotoxicity>

European Food Safety Authority (EFSA). (2012). Update of the monitoring of levels of dioxins and PCBs in food and feed. *EFSA Journal*, 10(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2832>

Fenech, M. (2007). Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature protocols*, 2(5), 1084-1104. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.77>

Grimm, F. A., Hu, D., Kania-Korwel, I., Lehmler, H. J., Ludewig, G., Hornbuckle, K. C., Duffel, M. W., Bergman, Å., & Robertson, L. W. (2015). Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls. *Critical reviews in toxicology*, 45(3), 245–272. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.999365>

Guengerich, F. P. (2008). Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical research in toxicology*, 21(1), 70-83. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx700079z>

Hashmi, M. Z., Hasnain, A., Syed, J. H., Tariq, M., Su, X., Mubarak, H., Nasim, W., & Shen, C. (2018). PCB118-Induced Cell Proliferation Mediated by Oxidative Stress and MAPK Signaling Pathway in HELF Cells. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 16(1), 1559325817751525. <https://doi.org/10.1177/1559325817751525>

Hashmi, M. Z., Khan, K. Y., Hu, J., Naveedullah, Su, X., Abbas, G., Yu, C., & Shen, C. (2015). Hormetic effects of noncoplanar PCB exposed to human lung fibroblast cells (HELF) and possible role of oxidative stress. *Environmental toxicology*, 30(12), 1385–1392. <https://doi.org/10.1002/tox.22008>

Hernández-Cruz, E. Y., Arancibia-Hernández, Y. L., Loyola-Mondragón, D. Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2022). Oxidative stress and its role in Cd-induced epigenetic modifications: use of antioxidants as a possible preventive strategy. *Oxygen*, 2(2), 177-210. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020015>

Benedetti, M., Lavarone, I., & Comba, P. (2001). Cancer risk associated with residential



proximity to industrial sites: a review. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 56(4), 342-349. <https://doi.org/10.1080/00039890109604466>

Hong W.-J., Jia H., Ding Y., Li W.-L., Li Y.-F. (2018) Polychlorinated biphenyls (PCBs) and halogenated flame retardants (HFRs) in multi-matrices from an electronic waste (e-waste) recycling site in Northern China. *Journal of Material Cycles and Waste Management*, 20, 80–90. <https://doi.org/10.1007/s10163-016-0550-8>

International Agency for Research on Cancer. (2016). Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls, Volume 107.

Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>

Johnson G. E. (2012). Mammalian cell HPRT gene mutation assay: test methods. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 817, 55–67. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-421-6_4

K. Ballschmiter, M. Zell. (1980). Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. *Fresenius' Z. für Anal. Chem.*, 302 (1), pp. 20-31. <https://doi.org/10.1007/BF00469758>

Kim, M. J., Marchand, P., Henegar, C., Antignac, J. P., Alili, R., Poitou, C., Bouillot, J. L., Basdevant, A., Le Bizec, B., Barouki, R., & Clément, K. (2011). Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environmental health perspectives*, 119(3), 377–383. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002848>

Koike, Y., Yin, C., Sato, Y., Nagano, Y., Yamamoto, A., Kitajima, T., ... & Toiyama, Y. (2024). Promoter methylation levels of microRNA-124 in non-neoplastic rectal mucosa as a potential biomarker for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in pediatric-onset patients. *Surgery Today*, 54(4), 347-355. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02621-0>

Koppe J. G., Keys J. (2002). PCBs and the precautionary principle. In *The Precautionary Principle in the 20th Century* (pp. 64-76). Earthscan Publications Ltd.



Lakin, N. D., & Jackson, S. P. (1999). Regulation of p53 in response to DNA damage. *Oncogene*, 18(53), 7644–7655. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203015>

Lyn-Cook, B. D., Blann, E., Payne, P. W., Bo, J., Sheehan, D., & Medlock, K. (1995). Methylation profile and amplification of proto-oncogenes in rat pancreas induced with phytoestrogens. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 208(1), 116-119. <https://doi.org/10.3181/00379727-208-43842>

Machala, M., Vondráček, J., Bláha, L., Ciganek, M., & Neča, J. (2001). Aryl hydrocarbon receptor-mediated activity of mutagenic polycyclic aromatic hydrocarbons determined using in vitro reporter gene assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 497(1-2), 49-62. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(01\)00240-6](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(01)00240-6)

Malmlöf, M., Roudier, E., Högborg, J., & Stenius, U. (2007). MEK-ERK-mediated phosphorylation of Mdm2 at Ser-166 in hepatocytes. Mdm2 is activated in response to inhibited Akt signaling. *The Journal of biological chemistry*, 282(4), 2288–2296. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604953200>

Marabini, L., Calò, R., & Fucile, S. (2011). Genotoxic effects of polychlorinated biphenyls (PCB 153, 138, 101, 118) in a fish cell line (RTG-2). *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 25(5), 1045–1052. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.04.004>

Mauricio-Gutiérrez, A., Ramírez-Gutiérrez, D. D., Romero-Arenas, O., Contreras-Paredes, C. A., Mora-Ravelo, S., Cedillo-Ramírez, L., ... & Valencia de Ita, M. A. (2025). Cytotoxic Effects and Micronuclei Frequency as a Biomarker of Genotoxicity in Farmers from the Municipality of Tehuacán, Puebla, Mexico. *Toxics*, 13(9), 735. <https://doi.org/10.3390/toxics13090735>

Megson, D., Idowu, I. G., & Sandau, C. D. (2024). Is current generation of polychlorinated biphenyls exceeding peak production of the 1970s?. *The Science of the total environment*, 924, 171436. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171436>

Mohd Efendy Goon, M. D., Zulkifli, S., Abdullah Soheimi, S. S., Ab Rahim, S., Abd Latip, N., Hashim, N., Kerisnan, N. D., E M Yahaya, N. K., Mohamed, A., & Sheikh Abdul Kadir, S. H. (2024). Association between polychlorinated biphenyl (PCB) and dioxin with metabolic



syndrome (METS): a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 14(1), 17941. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68369-9>

Montano, L., Pironti, C., Pinto, G., Ricciardi, M., Buono, A., Brogna, C., Venier, M., Piscopo, M., Amoresano, A., & Motta, O. (2022). Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in the Environment: Occupational and Exposure Events, Effects on Human Health and Fertility. *Toxics*, 10(7), 365. <https://doi.org/10.3390/toxics10070365>

Morales-Suárez-Varela, M., Lopez Santana, N., Marti Requena, P., Beser Santos, M. I., Peraita-Costa, I., & Llopis-Gonzalez, A. (2018). Estimation of daily intake of polychlorinated biphenyls not similar to dioxins (NDL-PCB) from fish consumption in Spain in different population groups. *Public health nutrition*, 21(16), 2959–2968. <https://doi.org/10.1017/S1368980018002033>

National Center for Environmental Health (U.S.). Division of Laboratory Sciences. (2019). Fourth national report on human exposure to environmental chemicals: updated tables, January 2019, Volume one. <https://doi.org/10.15620/cdc75822>

Nohmi, T. (2018). Thresholds of genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Toxicological research*, 34(4), 281-290. <https://doi.org/10.5487/TR.2018.34.4.281>

Oakley, G. G., Devanaboyina, U. S., Robertson, L. W., & Gupta, R. C. (1996). Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chemical research in toxicology*, 9(8), 1285-1292. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx960103o>

Olive, P. L. (2002). The comet assay: An overview of techniques. *In Situ Detection of DNA Damage: Methods and Protocols*, 179-194. <https://doi.org/10.1385/1-59259-179-5:179>

Othman, N., Ismail, Z., Selamat, M. I., Sheikh Abdul Kadir, S. H., & Shibraumalisi, N. A. (2022). A Review of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Pollution in the Air: Where and How Much Are We Exposed to?. *International journal of environmental research and public health*, 19(21), 13923. <https://doi.org/10.3390/ijerph192113923>



Pajurek, M., Warenik-Bany, M., & Mikolajczyk, S. (2024). Feed materials - Levels and characteristic profiles of dioxins and PCBs. *The Science of the total environment*, 916, 170227. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170227>

Panero, M.A., Muñoz, G.R., Powers, C.W. (2006). Pollution Prevention and Management Strategies for Dioxins in the New York/New Jersey Harbor. www.nj.gov

Phillips, M. C., Dheer, R., Santaolalla, R., Davies, J. M., Burgueño, J., Lang, J. K., Toborek, M., & Abreu, M. T. (2018). Intestinal exposure to PCB 153 induces inflammation via the ATM/NEMO pathway. *Toxicology and applied pharmacology*, 339, 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.11.027>

Rengelshausen, J., Randerath, I., Schettgen, T., Esser, A., Kaifie, A., Lang, J., Kraus, T., & Ziegler, P. (2023). Ten years after: findings from the medical surveillance program on Health Effects in High-Level Exposure to PCB (HELPCB). *Archives of toxicology*, 97(10), 2609–2623.

Safe, S. H. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Critical reviews in toxicology*, 24(2), 87-149. <https://doi.org/10.3109/10408449409049308>

Safe, S. H. (1998). Hazard and risk assessment of chemical mixtures using the toxic equivalency factor approach. *Environmental health perspectives*, 106(suppl 4), 1051-1058. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s41051>

Saktrakulkla, P., Lan, T., Hua, J., Marek, R. F., Thorne, P. S., & Hornbuckle, K. C. (2020). Polychlorinated Biphenyls in Food. *Environmental science & technology*, 54(18), 11443–11452. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c03632>

Sflomos, K. (2019). Διατροφή του ανθρώπου. Εκδόσεις Τσιότρας.

Shan, Q., Li, H., Chen, N., Qu, F., & Guo, J. (2020). Understanding the Multiple Effects of PCBs on Lipid Metabolism. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 3691–3702. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S264851>

Shibamoto, T., & Bjeldanes, L. F. (2009). Εισαγωγή στην τοξικολογία τροφίμων (2η έκδ.). Broken Hill Publishers Ltd.



Sioen, S., Cloet, K., Vral, A., & Baeyens, A. (2020). The Cytokinesis-Block Micronucleus Assay on Human Isolated Fresh and Cryopreserved Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Journal of personalized medicine*, 10(3), 125. <https://doi.org/10.3390/jpm10030125>

Sobol, Ł., Dyjakon, A., & Dlugogorski, B. Z. (2025). Dioxin-like polychlorinated biphenyls (dl-PCB) in hydrochars and biochars: Review of recent evidence, pollution levels, critical gaps, formation mechanisms and regulations. *Journal of hazardous materials*, 486, 136615. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136615>

Ssebugere, P., Sillanpää, M., Matovu, H., & Mubiru, E. (2019). Human and environmental exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in Africa: A review. *Chemosphere*, 223, 483–493. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.065>

Tanaka, K., Kohda, A., & Satoh, K. (2013). Dose-rate effects and dose and dose-rate effectiveness factor on frequencies of chromosome aberrations in splenic lymphocytes from mice continuously exposed to low-dose-rate gamma-radiation. *Journal of Radiological Protection*, 33(1), 61. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/33/1/61>

Tice, R. R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H., ... & Sasaki, Y. F. (2000). Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental and molecular mutagenesis*, 35(3), 206-221. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(2000\)35:3%3C206::AID-EM8%3E3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(2000)35:3%3C206::AID-EM8%3E3.0.CO;2-J)

Tropp, B. E. (2014). Βασικές αρχές μοριακής βιολογίας (1η έκδ.). Jones and Bartlett Learning, LLC.

Turesky, R. J., & Vouros, P. (2004). Formation and analysis of heterocyclic aromatic amine–DNA adducts in vitro and in vivo. *Journal of Chromatography B*, 802(1), 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2003.10.053>

United Nations Environment Program (1999). Guidelines for the Identification of PCBs and Materials Containing PCBs. First issue. www.unep.org

United Nations Environment Program (2023). Stockholm Convention on persistent organic pollutants (POPs) (revised in 2023). Retrieved on March 15, 2025 from www.pops.int



United Nations Environment Program/Division of Technology, Industry and Economics, Chemicals and Waste Branch (2016). Consolidated assessment of efforts made towards the elimination of polychlorinated biphenyls. <https://www.unep.org/resources/assessment/consolidated-assessment-efforts-made-towards-elimination-polychlorinated>

United Nations Environment Programme (n.d). *PCBs – a forgotten legacy?* Retrieved August 28th 2025, from <https://www.unep.org/topics/pollution-and-health/persistent-organic-pollutants-pops/pcbs-forgotten-legacy>

van Leeuwen, F. X., Feeley, M., Schrenk, D., Larsen, J. C., Farland, W., & Younes, M. (2000). Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere*, 40(9-11), 1095–1101. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(99\)00358-6](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(99)00358-6)

Vasko, T., Hoffmann, J., Gostek, S., Schettgen, T., Quinete, N., Preisinger, C., Kraus, T., & Ziegler, P. (2018). Telomerase gene expression bioassays indicate metabolic activation of genotoxic lower chlorinated polychlorinated biphenyls. *Scientific reports*, 8(1), 16903. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35043-w>

Vidali, M. S., Dailianis, S., Vlastos, D., & Georgiadis, P. (2021). PCB cause global DNA hypomethylation of human peripheral blood monocytes in vitro. *Environmental toxicology and pharmacology*, 87, 103696. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103696>

Viluksela, M., Heikkinen, P., van der Ven, L. T., Rendel, F., Roos, R., Esteban, J., Korkalainen, M., Lensu, S., Miettinen, H. M., Savolainen, K., Sankari, S., Lilienthal, H., Adamsson, A., Toppari, J., Herlin, M., Finnilä, M., Tuukkanen, J., Leslie, H. A., Hamers, T., Hamscher, G., ... Håkansson, H. (2014). Toxicological profile of ultrapure 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (PCB 180) in adult rats. *PloS one*, 9(8), e104639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104639>

Vitorino, J. D., & Costa, P. M. (2023). After a century of research into environmental mutagens and carcinogens, where do we stand? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1040. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021040>
[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc.ncbi.nlm.nih.gov)



Wahlang, B., Hardesty, J. E., Jin, J., Falkner, K. C., & Cave, M. C. (2019). Polychlorinated Biphenyls and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current opinion in toxicology*, 14, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.06.001>

Wang, H., Wei, L., Wu, Y., Jia, H., Jiang, H., & Liu, Y. (2017). Induction of micronuclei and cell cycle arrest by some tri- and tetrachlorobiphenyls in mammalian cells deficient in xenobiotic-metabolizing enzymes. *Environmental and molecular mutagenesis*, 58(4), 199–208. <https://doi.org/10.1002/em.22090>

Watson, J. D. (1968). A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. [https://pejoweb.com/twofiles/pejoweb11.%20James%20D.%20Watson%20-%20The%20Double%20Helix%20\(1968\).pdf](https://pejoweb.com/twofiles/pejoweb11.%20James%20D.%20Watson%20-%20The%20Double%20Helix%20(1968).pdf)

Weitekamp, C. A., Phillips, L. J., Carlson, L. M., DeLuca, N. M., Cohen Hubal, E. A., & Lehmann, G. M. (2021). A state-of-the-science review of polychlorinated biphenyl exposures at background levels: relative contributions of exposure routes. *The Science of the total environment*, 776, 145912. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145912>

Williams, R. V., DeMarini, D. M., Stankowski Jr, L. F., Escobar, P. A., Zeiger, E., Howe, J., ... & Cross, K. P. (2019). Are all bacterial strains required by OECD mutagenicity test guideline TG471 needed?. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 848, 503081. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.503081>

Wilson, R. T. (2021). Update on cytology samples for the use of molecular pathology and other ancillary tests in the move towards next-generation sequencing. *Diagnostic Histopathology*, 27(11), 459-466. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.08.005>

World Health Organization; Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2020). Section 4.5 Genotoxicity (2nd ed.). In Environmental Health Criteria 240: Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food (Chap. 4.5). <https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section4-5-genotoxicity.pdf>

Zehra, A., Hashmi, M. Z., Khan, A. M., Malik, T., & Abbas, Z. (2020). Biphasic Dose-Response Induced by PCB150 and PCB180 in HeLa Cells and Potential Molecular Mechanisms. *Dose-*



response: a publication of International Hormesis Society, 18(1), 1559325820910040.

<https://doi.org/10.1177/1559325820910040>

Zeiger, E. (2010). Historical perspective on the development of the genetic toxicity test battery in the United States. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 705(1), 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.05.004> pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Zeiger, E. (2019). The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 841, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.05.007> pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Zhang, C., Lai, Y., Jin, G., Glatt, H., Wei, Q., & Liu, Y. (2016). Human CYP2E1-dependent mutagenicity of mono- and dichlorobiphenyls in Chinese hamster (V79)-derived cells. *Chemosphere*, 144, 1908–1915. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.083>

Zhou, F. C. (2012). DNA methylation program during development. *Frontiers in biology*, 7(6), 485–494. <https://doi.org/10.1007/s11515-012-9246-1>

Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης. (2006). Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1907/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 18ης Δεκεμβρίου 2006 σχετικά με την καταχώριση, αξιολόγηση, αδειοδότηση και περιορισμό των χημικών ουσιών (REACH), που ιδρύει τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Χημικών Ουσιών, τροποποιεί την οδηγία 1999/45/ΕΚ και καταργεί τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 793/93 του Συμβουλίου και τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1488/94 της Επιτροπής καθώς και την οδηγία 76/769/ΕΟΚ του Συμβουλίου και τις οδηγίες 91/155/ΕΟΚ, 93/67/ΕΟΚ, 93/105/ΕΚ και 2000/21/ΕΚ της Επιτροπής. Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, L 396, 1–850. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1907>

Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης. (2008). Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1272/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Δεκεμβρίου 2008 σχετικά με την ταξινόμηση, σήμανση και συσκευασία των ουσιών και μειγμάτων, τροποποιώντας και καταργώντας τις οδηγίες 67/548/ΕΟΚ και 1999/45/ΕΚ, και τροποποιώντας τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1907/2006. Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, L 353, 1–1355. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/eng>