

Forschungsberichtsblatt
Kombinationswirkungen umweltrelevanter Metallverbindungen in
Lungenzellen (BWB 99007)

T. Schwerdtle, H. Blessing, I. Mackiw, A. Pelzer, C. Thuy, A. Hartwig
Institut für Lebensmittelchemie und Toxikologie, Universität Karlsruhe

1. Kurzbeschreibung der Forschungsergebnisse

Gesamtziel des Projektes war die Abklärung der direkten und indirekten Genotoxizität von wasserlöslichen und partikulären, umweltrelevanten Metallverbindungen in kultivierten menschlichen Zellen. Ein Schwerpunkt sollten hierbei Kombinationswirkungen einzelner Metallverbindungen mit dem Umweltmutagen Benzo[*a*]pyren sein. Unsere Untersuchungen verdeutlichen, dass alle untersuchten Verbindungen von Nickel, Cadmium und Arsen oxidative DNA-Schäden induzieren und die Reparatur von BPDE-DNA-Addukten in kultivierten menschlichen Zellen hemmen. Hierbei konnte zum ersten Mal eine Reparaturinhibition durch umweltrelevante partikuläre Nickel- und Cadmiumverbindungen sowie durch biomethylierte Arsenverbindungen gezeigt werden. Diese Ergebnisse sprechen unabhängig von der eingesetzten Verbindung für eine generelle Hemmung der Nukleotidexzisionsreparatur durch Arsen, Cadmium und Nickel. Berücksichtigt man das genotoxische Potenzial der dreiwertigen und fünfwertigen Arsenmetabolite, so trägt die Biomethylierung in den vorgestellten Testsystemen zur Genotoxizität und damit vermutlich auch zur Kanzerogenität von anorganischen Arsenverbindungen bei.

2. Welche Fortschritte ergeben sich in Wissenschaft und/oder Technik durch Ihre Forschungsergebnisse? Welche Empfehlung ergibt sich aus dem Forschungsergebnis für die Praxis?

Herausragendes Ergebnis dieses Forschungsvorhabens ist der Nachweis sowohl direkter als auch indirekter genotoxischer Eigenschaften von Nickel-, Cadmium- und Arsenverbindungen. Mit Hilfe sehr empfindlicher Labormethoden konnte gezeigt werden, dass sowohl wasserlösliche als auch partikuläre Nickel- und Cadmiumverbindungen sowie Arsenit und seine methylierten Metabolite einerseits oxidative DNA-Schäden induzieren und andererseits die sog. Nukleotid-Exzisionsreparatur in menschlichen Zellen deutlich hemmen. Wissenschaftlich sind viele der Ergebnisse neu und tragen insbesondere dazu bei, den bislang ungeklärten Mechanismus der metallinduzierten Kanzerogenese besser zu verstehen: Da die Nukleotid-Exzisionsreparatur einen wichtigen Schutzmechanismus gegenüber Umweltmutagenen, wie UV-Strahlung und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bietet, ist bei einer Inaktivierung mit Wirkungsverstärkungen zu rechnen, die zu einer genetischen Instabilität führen können. Vor dem Hintergrund, dass vor allem Arbeiter der Metallindustrie aber auch die Allgemeinbevölkerung

u.a. durch Rauchen oder Flugasche einer Mischexposition von oftmals partikulären Metallverbindungen und zahlreichen Mutagenen ausgesetzt sind, gewinnt dieser Aspekt der indirekten Genotoxizität in der metallinduzierten Kanzerogenese weiter an Bedeutung. Im Fall der Arsenverbindungen liefern die Versuche wichtige Erkenntnisse zum Verständnis der deutlich erhöhten Tumorraten der Allgemeinbevölkerung in Gegenden mit erhöhten Arsengehalten im Trinkwasser und tragen zur wissenschaftlichen Ableitung von Grenzwerten für anorganische Arsenverbindungen im Trinkwasser bei.