

Gesundheitliche Risiken auf zellulärer Ebene abschätzen

Gentoxikologie untersucht durch Gefahrstoffe ausgelöste Schäden der Erbsubstanz



Ziel Das Projekt beschäftigt sich mit der Etablierung und Entwicklung von Verfahren zum Nachweis der Wirkung mutagener und kanzerogener Gefahrstoffe bei beruflich exponierten Beschäftigten, um auf Basis der erhaltenen Ergebnisse Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention zu entwickeln. Der Schwerpunkt der Untersuchungen liegt auf dem Effektmonitoring, also der Wirkung von Gefahrstoffen beziehungsweise ihrer Metaboliten auf die Erbsubstanz.

Bericht Das Effektmonitoring wird als Methode zur Abschätzung eines individuellen gesundheitlichen Risikos bei gefährstoffexponierten Beschäftigten herangezogen. Die Messung von frühen biologischen Effekten oder veränderten Strukturen ermöglicht im Gegensatz zum Humanbiomonitoring den Nachweis einer tatsächlichen Wirkung eines Gefahrstoffs auf biologischer Ebene und zwar bevor die Exposition zu Erkrankungen führt. Dies gilt insbesondere für mutagene und kanzerogene Gefahrstoffe, da gefährstoffbedingte Krebserkrankungen oft erst mit jahrelanger Verzögerung auftreten und das Vermeiden solch schwerer Erkrankungen eine hohe Priorität besitzt.

Der Nachweis von Schädigungen der Erbsubstanz im Rahmen des Effektmonitoring bietet für die Unfallversicherungsträger die Chance, mögliche Risiken durch Mutagene und genotoxische Kanzerogene in der Praxis an exponierten Beschäftigten aber auch in experimentellen Versuchsansätzen zu identifizieren.

Methoden entwickeln und etablieren

Im Rahmen des Projektes werden neue Methoden für das Effektmonitoring entwickelt oder bereits verfügbare Methoden am IPA etabliert und – falls erforderlich – verbessert. Biologische Effekte und veränderte Strukturen infolge von Gefahrstoffexpositionen werden in Zellen aus biologischen Materialien, wie Blut, Urin oder induziertem Sputum exponierter Beschäftigter oder in Zellsystemen *in vitro* untersucht. Zu diesem Zweck werden beispielsweise der Comet Assay und der Mikronukleus Test eingesetzt, die Schäden auf DNA- beziehungsweise chromosomaler Ebene nachweisen können.

Darüber hinaus werden DNA-Addukte, also Reaktionsprodukte zwischen Gefahrstoffen beziehungsweise deren Metaboliten mit der Erbsubstanz, mittels analytischer Verfahren nachgewiesen. DNA-Addukte können, sofern sie nicht repariert werden, zu Mutationen führen und damit einen initialen Beitrag zur Krebsentstehung liefern. Die genannten Verfahren haben sich bereits in verschiedenen Feldstudien bewährt und werden nach entsprechender Anpassung nun auch für *In-vitro*-Untersuchungen an Zellmodellen angewandt. Von besonderem Interesse ist die Untersuchung der Kombinationswirkungen polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (PAK), die stets

in Gemischen vorkommen und für die bekannt ist, dass eine berufliche Exposition mit einem erhöhten Risiko unter anderem für Lungenkrebs einhergeht. Der Fokus aktueller Untersuchungen am Lungenzellmodell liegt daher auf der Bildung von mutagenen DNA-Addukten durch das kanzerogene Benzo[a]pyren und der Beeinflussung der Adduktbildung durch andere PAK wie das nichtkanzerogene Pyren.

Neue Verfahren in Zellmodellen

Zellmodelle bieten den Vorteil, dass nahezu unbegrenzte Probenmengen für die Methodenetablierung vorhanden sind. Damit wird es möglich, neue Verfahren zum Nachweis genotoxischer Wirkungen zunächst in Zellmodellen zu etablieren, um diese im Anschluss auf die *In-vivo*-Ebene zu transferieren und damit in humanbasierten Studien einsetzen zu können. Aktuell werden dazu durchflusszytometrische Methoden zur Erfassung von Mikrokernen oder Markern für DNA-Doppelstrangbrüche etabliert. Diese Methoden bieten im Vergleich zur manuellen Auszählung den Vorteil, dass die Datenerhebung und -auswertung automatisiert und durch das Hochsatzverfahren in vielen Zellen nahezu gleichzeitig erfolgt. Dadurch können auch sehr schwach ausgeprägte Effekte in kürzester Zeit sensitiv und spezifisch nachgewiesen werden.

Projekt	Gentoxikologie IPA-023-Gentoxikologie
Laufzeit	fortlaufend
Kompetenz-Zentrum	Toxikologie
Webcode	446464

PROJEKTDATEN