

Synopse zu Wirkungsmechanismen von Spurenstoffen im Säureorganismus als Grundlage der Bewertung des Wirkungspotenzials von Stoffsummen und der Erkennung "neuer" toxischer Endpunkte

Kurzfassung

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungskennzahl 3708 61 205
UBA-FB 001512

**Synopse zu Wirkungsmechanismen
von Spurenstoffen im
Säugerorganismus als Grundlage der
Bewertung des Wirkungspotenzials von
Stoffsummen und der Erkennung
„neuer“ toxischer Endpunkte**

Kurzfassung

von

Hermann H. Dieter
Umweltbundesamt, Dessau

Zur Studie von:

Ali Taghavi, Dr. Karin Heine, Dr. Fritz Kalberlah
Forschung- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG),
Freiburg

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

UMWELTBUNDESAMT

Diese Publikation ist ausschließlich als Download unter
<http://www.uba.de/uba-info-medien/4150.html>
verfügbar. Hier finden Sie auch eine Langfassung des Berichtes.

Die in der Studie geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen des
Herausgebers übereinstimmen.

ISSN 1862-4804

Durchführung der Studie:	Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG) Klarastr. 63 79106 Freiburg
Abschlussdatum:	März 2010
Herausgeber:	Umweltbundesamt Wörlitzer Platz 1 06844 Dessau-Roßlau Tel.: 0340/2103-0 Telefax: 0340/2103 2285 E-Mail: info@umweltbundesamt.de Internet: http://www.umweltbundesamt.de http://fuer-mensch-und-umwelt.de/
Redaktion:	Fachgebiet II 3.6-D Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers Hermann H. Dieter

Dessau-Roßlau, August 2011

Wirkmechanismen als Grundlage der Bewertung des Wirkungspotenzials von Stoffsummen und der Erkennung „neuer“ humantoxischer Endpunkte¹

DIE BEWERTUNG VON CHEMIKALIEN HAT EIN ERKENNTNISPROBLEM

Die Chemikaliengesetzgebung der EU („REACH“) fordert eine schnelle, kosteneffiziente und systematische Prüfung von Chemikalien, u.a. auf gesundheitsrelevante Eigenschaften und ein Umdenken weg von tierexperimentellen Methoden hin zu mechanistischen Erkenntnissen. Diese gewinnen insbesondere im Hinblick auf Aussagen zu „neuen“ Endpunkten und zur Bewertung von Gemischen ähnlich oder komplementär wirkender Stoffe an Bedeutung.

Vor diesem Hintergrund beschreibt das jetzt abgeschlossene Projektbericht SYNOPSIS zu **WIRKMECHANISMEN VON SPURENSTOFFEN IM SÄUGERORGANISMUS ALS GRUNDLAGE DER BEWERTUNG DES WIRKUNGSPOTENZIALS VON STOFFSUMMEN UND DER ERKENNUNG „NEUER“ TOXISCHER ENDPUNKTE** zunächst einige überlebenswichtige biochemische Abläufe im Säugerorganismus (z.B. Transportprozesse, Signaltransduktion) und wie sie durch Fremdstoffe gestört werden könnten. Wenn sich daraus eine Störung der menschlichen Gesundheit ergeben (könnte), handelt es sich um einen „Toxizitätspfad“ (*toxicity pathway*), der dann zu einem alten oder auch „neuen“ toxischen Endpunkt führt.

Bisher vorgeschriebene Testverfahren fragen noch viel zu selten, inwiefern bestimmte Stoffe, deren Wirkmechanismus und Wirkungsweise noch im Dunkeln liegt, über gemeinsame, d. h. auch „neue“ Toxizitätspfade wirken.

Daneben lassen sich „neue“ toxische Endpunkte mit den derzeit in der Chemikalienprüfung vorgeschriebenen OECD-Tests leider nur unzuverlässig oder gar nicht entdecken, selbst wenn ein geeignetes Testinstrumentarium dazu schon vorliegt oder in Kürze praxisreif zu machen wäre.

Dies belegt der Bericht anhand dreier Beispiele.

1. ALZHEIMERSCHE ERKRANKUNG - UND UMWELTFAKTOREN?

Im Gehirn von Alzheimer-Patienten sind in erhöhter Konzentration bestimmte 2-Alkenale zu finden. Sie entstehen dort offenbar durch Reaktion exogener oder endogener organischer Vorläufer mit ubiquitär auftretenden reaktiven Sauerstoffspezies. Ein Beispiel ist 4-Hydroxy-2-Nonenal.

2-Alkenale (z. B. 2-Propenal und Acrylamid) könnten die Wechselwirkung des Neurotransmitters Stickstoffmonoxid (NO) mit bestimmten Proteinen behindern, an die sie irreversibel binden. Experimentelle Untersuchungen haben bestätigt, dass sie dadurch ähnlich wie NO eine synaptische Signalübertragung, dazu hin aber auch den Verfall betroffener Neuronen auslösen.

Grundsätzlich ist zu unterstellen, dass alle Fremdstoffe, die ins Gehirn aufgenommen und dort zu 2-Alkenalen umgesetzt werden, z. B. bestimmte Furanverbindungen, dieses „neue“ Wirkungspotenzial besitzen.

Folgerung: Angesichts dieser mechanistischen Erkenntnisse empfiehlt der Bericht, 2-Alkenale und metabolische Vorläufer in zwei bereits verfügbaren ex vivo-Tests gezielt auf ein neurodegeneratives Wirkungspotenzial zu testen.

¹ Kurzbericht über das Vorhaben SYNOPSIS zu **WIRKMECHANISMEN VON SPURENSTOFFEN IM SÄUGERORGANISMUS ALS GRUNDLAGE DER BEWERTUNG DES WIRKUNGSPOTENZIALS VON STOFFSUMMEN UND DER ERKENNUNG „NEUER“ TOXISCHER ENDPUNKTE** mit dem FKZ 3708 61 205 im Umweltforschungsplan des BMU; Auftragnehmer: FoBiG GmbH Feiburg/B, abgeschlossen am 31.03.2010

2. VERZÖGERTER IMMUNTOXISCHER EFFEKT

Glucocorticoide (GC) verhindern ein Andauern der zellulären Immunantwort („verzögerter immuntoxischer Effekt“), sobald diese das auslösende Pathogen erfolgreich beseitigt hat. Sie binden dabei über ihren aromatischen Ring (wieder) an den GC-Rezeptor und aktivieren danach mit ihrer agonistischen Seitengruppe die Freisetzung des immunsuppressiven Zytokins Th1.

Wenn allerdings ein Fremdstoff ohne agonistische Seitengruppe den Rezeptor gegen die Bindung von GC „antagonistisch“ blockiert, dauert die zelluläre Immunabwehr an *ohne* dass noch ein Pathogen zu bekämpfen wäre. Diese Bedingung erfüllen z. B. der Farbstoff Tartrazin, vier insektizide Neonicotinoide und möglicherweise viele weitere Xenobiotica.

Weil der hier zu betrachtende IgD-Titer nicht Teil regelmäßiger Untersuchungsprogramme für Chemikalien ist, handelt sich hier um einen (im methodischen Sinn) „neuen“ Endpunkt.

Folgerung: Der Bericht empfiehlt, GC-Rezeptor-affine Stoffe ohne agonistische Seitengruppe mit Hilfe von drei bereits verfügbaren Tests gezielt auf ein immunstimulatorisches Wirkungspotenzial zu testen. Voraussetzung wäre allerdings, dass die Stoffe selbst oder potenziell wirksame Metabolite den Rezeptor intakt erreichen und auch ein gewisses kumulatorisches Potenzial an Wasser-/Lipid-Grenzflächen besitzen.

3. VORZEITIGE ODER BESCHLEUNIGTE ALTERUNGSPROZESSE

Organismen, die sich am Ende ihres Lebenszyklus oft nur noch eingeschränkt durch spezifische Schutz- und Entgiftungsmechanismen gegen endogene „Entgleisungen“ des Stoffwechsels und giftige Fehlprodukte wehren können, sind dem Schädigungspotenzial von Fremdstoffen, deren Entgiftung alterungsbedingt ohnehin zurückgeht, entsprechend stärker ausgesetzt.

Proteine zum Beispiel, die im Lumen des granulären Endoplasmatischen Retikulum (ER) nicht korrekt zur Faltung kommen, wirken zelltoxisch, wenn bis dahin nicht ihre Entgiftung gelungen ist. Im Gehirn könnten solche fehlgefalteten Proteine dann zur Entstehung schwerer alterstypischer Erkrankungen (Huntington'sche Krankheit, Alzheimer'sche Krankheit) beitragen.

Daneben lassen Genexpressionsanalysen² vermuten, dass Fremdstoffe unterschiedlichster Struktur (Blei, Nonylphenol, DEHP, Methoxychlor) die Kalziumhomöostase des ER stören, auf diese Weise die korrekte Faltung von Proteinen oder ihre Entgiftung beeinträchtigen und dadurch (auch) neurotoxisch wirken könnten.

Folgerung: Die Kenntnis dieses neuen Toxizitätspfades (gemeinsam aktivierte Gene der Neuroregulation und der Fehl-Faltung entsprechender Proteine) macht es möglich, durch CTD-gestützte toxikogenomische Vergleiche zu überprüfen, ob und inwiefern neurotoxische Endpunkte womöglich auch von Stoffen oder Stoffmischungen verstärkt werden, die sich im Tierversuch darauf noch nicht überprüfen ließen.

NEUE TOXISCHE ENDPUNKTE: AUF ZU NEUEN GRENZEN!

Es geht heute darum, eine Strategie der biochemisch-mechanistischen Chemikaliientestung zu entwickeln, die nicht nur auf neue wissenschaftlich interessante Präzisierungen und Fragen führt, sondern auch „neue“ toxische Endpunkte frühzeitig erkennbar und regulatorisch zumindest im Sinne eines „Screening“ beherrschbar zu machen verspricht. Schon bisher könnten kaum genutzte, Mechanismus-basierte Kurzzeit-Tests bewertungsentscheidende Wissenslücken füllen und dadurch sogar die seit Jahren stagnierende Diskussion um die regulatorisch adäquate Bewertung der Wirkung von Mischungen ähnlich oder komplementär wirkender Stoffe beleben.

Und wo gezielt fragende Kurzzeit-Tests noch überhaupt nicht verfügbar sind, lassen sich bestimmte Toxizitätspfade bereits heute auch durch Hochdurchsatz-Verfahren (*High Throughput Screening*) und deren enorme Datenmengen tastend erschließen und mit stoffki-

² zu finden in der CTD = Comparative Toxicogenomic Database <<http://ctd.mdibl.org/>>

netischen zu endpunktbezogenen Aussagen verknüpfen. Zu diesen Verfahren gehört z. B. die vergleichende Toxikogenomik.

BEGRENZUNG DES BEDARFS NACH TRADITIONELLEN TESTS

Der Bericht belegt jedoch mit Beispielen auch die Grenzen der Mechanismus-basierten und Hochdurchsatz-Herangehensweisen. Auf absehbare Zeit werden selbst ausgeklügelte mechanistische Kurzzeit-Tests oder Screening-Verfahren das hohe Beweisniveau gut geplanter tier-experimenteller Tests nicht grundsätzlich aushebeln können. Es wird aber besser zu erkennen sein, wo sie wirklich gebraucht werden und wo nicht.

Auch die (quantitative) Struktur-Wirkungsanalyse ((Q)SAR) scheint zum Auffinden neuer Pfade und Endpunkte noch kaum nutzbar, denn es fehlt ihr an statistisch validierten Aussagen dazu, inwieweit sich stoffspezifische Wirkmechanismen auf andere Stoffe übertragen und verallgemeinern lassen.