



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zur Mutagenität, Gentoxizität und Kogentoxizität
umweltrelevanter Nitromoschusverbindungen**

Autor: Michael Emig
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. V. Mersch-Sundermann

Die Nitromoschusverbindungen (NMV) Moschus Ambrette (MA), Moschus Keton (MK), Moschus Mosken (MM), Moschus Tibeten (MT) und Moschus Xylol (MX) sind synthetische Duftstoffe, die Verwendung bei der Reinigungsmittel- und Kosmetikaherstellung finden. Aufgrund ihres breiten Einsatzes sind diese lipophilen, bioakkumulierenden Substanzen in verschiedenen Umweltkompartimenten und dem menschlichen Organismus zu finden. Die Datenverfügbarkeit im Rahmen der Evaluierung eines genetischen Risikos der NMV war jedoch bisher unzureichend.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die NMV hinsichtlich ihres gentoxischen bzw. mutagenen Potenzials zu untersuchen. Als Endpunkt wurde die Mutagenität im Salmonella/Mikro-somentest mit den *S.typhimurium*-Stämmen TA97, TA98, TA100, TA100NR⁻ und TA102 und die DNA-Reparaturleistung im SOS-Chromotest mit der *E.coli*-Mutante PQ37 (sfIA::lacZ) betrachtet. Da in früheren Studien Cytochrom-P450-induzierende Effekte durch MX beschrieben wurden, wurden die NMV zudem in einem neu entwickelten *in vivo/in vitro*-Modell auf ihr Potenzial zur Induktion fremdstoffmetabolisierender Enzymsysteme als Voraussetzung für die Toxifizierung der Promutagene bzw. Prokanzerogene Benzo[a]pyren (BaP), 2-Aminoanthracen (2AA) und Aflatoxin B1 (AFB1) untersucht (Komutagenese). Hierzu wurden Sprague-Dawley-Ratten über 5 Tage gegenüber NMV intraperitoneal exponiert. Danach wurde aus den Leberhomogenaten der Tiere die Mikrosomenfraktion (S9) isoliert, die die fremdstoffmetabolisierenden Enzymsysteme, insbesondere die Cytochrom P450-abhängigen Oxigenasen (CYP) enthält. Die S9-Fractionen wurden als exogenes metabolisierendes System zur Umsetzung der Promutagene zu ultimativen Mutagenen (Toxifizierung) im SOS-Chromotest eingesetzt, wobei eine mögliche Erhöhung des enzymatisch bedingten, substratspezifischen, toxifizierenden Potenzials infolge einer NMV-Exposition als Steigerung der DNA-Reparaturleistung in *E.coli* quantifiziert werden konnte.

In den direkten Gentoxizitätsassays zeigte ausschließlich MA ein moderates mutagenes Potential in *S. typhimurium* TA 100, das im nitroreduktase-defizienten Stamm TA100NR⁻ nicht mehr zu erkennen war. Die Salmonella-Mutagenität von MA ist damit maßgeblich von bakteriellen Nitroreduktasen abhängig und damit nicht unmittelbar auf eukaryontische Zellsysteme übertragbar. Im SOS-Chromotest war keine der Substanzen gentoxisch.

MK und MX erwiesen sich im *in vivo/in vitro*-Testsystem als Induktoren hepatischer Enzymsysteme, die - eingesetzt als S9-Fraktion im SOS-Chromotest - zu einer signifikanten Erhöhung der Toxifizierung verschiedener Promutagene/Prokanzerogene führten. Da 2AA und AFB1 nur in geringem Maße und BaP gar nicht durch nicht-induzierte S9-Fraktion (Negativkontrolle) zu ultimativen Mutagenen umgesetzt wurden, ist ein deutlicher, synergistischer Effekt von NMV und Promutagenen zu erkennen. MX und MK fungieren somit als Komutagene und damit vermutlich auch als Koinitiatoren der Kanzerogenese.

In Anbetracht der in der Umwelt und humanen Proben gemessenen NMV-Konzentrationen sowie anderer Komutagene (z.B. PCB) und Promutagene (z.B. heterozyklische Amine) kann ein genetisches Risiko für den Menschen durch NMV nicht ausgeschlossen werden. Enzyminduktionen von CYP1A1/2, CYP2B und CYP3A sowie die Kotumerogenese an der Mäusehaut wurden zwischenzeitlich modellhaft für MK belegt. Kombinationswirkungen sollten daher zur Risikoabschätzung in der genetischen Toxikologie stets Berücksichtigung finden.