



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

**Untersuchungen zur Ko-Gentoxizität von Moschus Keton  
gegenüber dem Modellkarzinogen Benzo[a]pyren in humanen,  
metabolisch kompetenten Hep G2-Zellen**

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

Moschus Keton (MK), ein synthetischer, bioakkumulierender Duftstoff konnte in Umweltkompartimenten, aber auch in humanen Fettgewebe und Frauenmilch im ppb-Bereich nachgewiesen werden.

Zur Abschätzung eines genetischen Risikos wurde das gentoxische und kogentoxische Potenzial von Moschus Keton gegenüber dem Prokanzerogen Benzo[a]pyren (B[a]P) mittels eines neu entwickelten Kombinationsassays in der humanen, metabolisch kompetenten Hepatom-Zelllinie Hep G2 untersucht. Als biologischer Endpunkt wurde die Induktion von Mikrokernen als Ausdruck aneugener und klastogener Effekte betrachtet.

Bei Exposition der Hep G2-Zellkulturen ausschließlich gegenüber 5 ng/ml bis 5 µg/ml Moschus Keton (MK) konnten keine Mikrokern-induzierenden Effekte des Duftstoffes nachgewiesen werden, so dass eine direkte, klastogene bzw. aneugene Wirksamkeit von Moschus Keton ausgeschlossen werden konnte. Ebenfalls zeigte die simultane Exposition gegenüber MK (0,005-5 µg/ml) und 0,08 µM B[a]P keine gegenüber der gentoxischen B[a]P-Wirkung erhöhte DNA-Schädigung.

Zur Untersuchung einer möglichen Kogentoxizität von MK wurden die Hep G2-Zellkulturen zunächst für einen Zeitraum von 28h gegenüber MK exponiert und im Anschluss über 28 h mit 0,8 µM B[a]P behandelt. Dabei zeigte sich eine deutliche Erhöhung der durch B[a]P-induzierten Mikrokernfrequenz, also ein kogentoxischer Effekt von MK. Der niedrigste erkennbare, kogentoxische Effektlevel für MK lag dabei bei 50 ng/ml; also in einem niedrigen Dosisbereich. MK-Konzentrationen von 0,5, 1 und 5 µg MK/ml führten zu einer signifikanten Erhöhung der B[a]P-induzierten Mikrokernfrequenz von 50%, 66% bzw. 88%. Als Mechanismus der Kogentoxizität von MK gegenüber B[a]P wurde eine Induktion des Ah-rezeptorabhängigen, fremdstoffmetabolisierenden Phase-I-Enzyms Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1) erkannt, das eine Schlüsselrolle bei der Metabolisation von B[a]P zum Benzo[a]pyren-diolepoxid (BPDE), dem ultimativen Mutagen bzw. Kanzerogen des B[a]P, spielt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen belegen die aus *ex vivo*-Experimenten (Ratte) vermutete Kogentoxizität von MK gegenüber Promutagenen bzw. Prokanzerogenen wie B[a]P in einem metabolisch kompetenten humanen Zellmodell und müssen als Hinweis auf ein dosisabhängiges, genetisches Risiko von MK für den Menschen gewertet werden.