



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

**Studien zur Genotoxizität und Kogenotoxizität des
Kunststoffweichmachers Di-2(ethylhexyl)phthalat an humanen
metabolisch kompetenten Hep G2- Zellen**

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

Der Weichmacher Di-2(ethylhexyl)phthalat (DEHP) ist in der Umwelt weit verbreitet. Studien an Nagern zeigten eine Initiation von Lebertumoren und Leydig- Zell- Tumoren durch DEHP. Untersuchungen zum DNS- schädigendem Potential von DEHP beim Menschen fehlen. Zur Abschätzung des genetischen Risikos für den Menschen besitzen Betrachtungen an humanen, metabolisch kompetenten Zellen (Hep G2) daher große Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit sollten das direkte mutagene/gentoxische Potential des Weichmachers in humanen Zellen erfasst werden. Da für den Menschen nicht nur die Wirkung von Einzelstoffen toxikologische Relevanz besitzt, sondern vielmehr die kombinatorische Wirkung verschiedener potentieller Mutagene von Interesse ist, wurde im zweiten Teil der Arbeit die modulatorische Wirkung des Weichmachers untersucht.

Als Standardmutagen/- kanzerogen wurde Beno[a]pyren eingesetzt, dessen Wirkung im Testmodell durch DEHP verstärkt oder vermindert werden sollte.

Um die DNS-Strangbrüche im direkten Mutagenitätstest wie auch im Kombinationstest darzustellen, wurde als Testmodell die Einzelzellgelelektrophorese (Comet Assay) eingesetzt.

Untersuchter Parameter war der Olivetailmoment, welcher das Verhältnis zwischen im Kopf des Kometen verbliebener, unfragmentierter DNS zur im Spannungsfeld gewanderten, fragmentierten DNS beschreibt.

In der vorliegenden Studie wird ersichtlich, dass DEHP in humanen, metabolisch kompetenten Hepatomzellen bis hin zur Löslichkeitsgrenze von 20mM nicht zur Erhöhung der Mutagenese führt. Ebenso zeigte sich nach Vorbehandlung der Zellen mit DEHP keine Steigerung der mutagenen Eigenschaften von Beno[a]pyren. Entgegen den Erwartungen konnte vielmehr eine Abnahme von DNS-Strangbrüchen mit steigender Konzentration im direkten Mutagenitätstest gezeigt werden. Auch im Kombinationstest zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des Olivetailmoments bei einer Konzentration von 20mM DEHP gegenüber der Positivkontrolle mit Beno[a]pyren.

Welche Mechanismen dieser antimutagenen Wirkung in der eingesetzten Zelllinie zugrunde liegen bleibt bisher unklar.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass aus der Exposition gegenüber DEHP kein genetisches Risiko für den Menschen abzuleiten ist.