



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

Evaluation eines *in vivo*-Kombinationsmodells zur Erfassung ko- und antigentoxischer Wirkungen im Knochenmark der Maus (Mikrokerninduktion): Untersuchungen mit Benzo[a]pyren, Moschusketon und *Toxicodendron quercifolium*-Extrakt

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

Gentoxische Stoffe als potentielle Initiatoren maligner Erkrankungen oder Keimbahnschäden sind in der Umwelt in Lebens- und Genussmitteln, in der Atemluft und im Trinkwasser als Stoffe biogener oder anthropogener Herkunft weit verbreitet. Zur Abschätzung des genetischen Risikos für den Menschen besitzen nicht nur Betrachtungen von Einzelstoffen, sondern ebenso Untersuchungen von Kombinationseffekten toxikologische Relevanz. In der vorliegenden Arbeit sollten daher kombinatorische Effekte chemischer Stoffe modellhaft als modulierende Einflüsse von Ko- und Antigentoxinen gegenüber einem Standardmutagen/-kanzerogen erfasst werden. Hierzu wurde ein *in vivo*-Modell auf der Basis des Mikrokerntests in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks der Maus entwickelt, in dem klastogene und aneugene Wirkungen gentoxischer Stoffe quantifizierbar sind. Als Standardmutagen/-kanzerogen wurde Benzo[a]pyren eingesetzt, dessen klastogene/aneugene Wirkung im Knochenmark von CD1-Mäusen durch Modulatoren verstärkt beziehungsweise inhibiert werden sollte. Kogentoxische, wirkungsverstärkende Effekte wurden durch Vorbehandlung der Mäuse mit 1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2,6-dinitro-4-acetylbenzol, dem synthetischen, CYP1A1-induzierenden Duftstoff Moschusketon angenommen. Antigentoxische Effekte sollten durch Vorbehandlung mit einem bioflavonoidhaltigen Pflanzenextrakt aus *Toxicodendron quercifolium* erzielt werden. Im Gegensatz zu früheren Kombinationsstudien von Moschusketon und Benzo[a]pyren in *in vitro*- und *ex vivo*-Modellen, in denen die Kogentoxizität von Moschusketon auch mechanistisch belegt werden konnte, zeigte sich in der jetzt durchgeführten *in vivo*-Studie eine signifikante Reduktion der durch Benzo[a]pyren induzierten Mikrokernfrequenz in den mit 62,5-250mg Moschusketon vorbehandelten Tierkollektiven. Der antigentoxische Effekt im Knochenmark der Maus findet seine Erklärung möglicherweise in einer primär topischen Wirkung von Moschusketon und dem Auftreten DNA-protektiver, hepatisch entstandener Moschusketon-Metaboliten; eine Hypothese, die mittlerweile in weiterführenden Studien an Mäusehaut und -leber gestützt werden konnte. Bei den Studien mit *Toxicodendron quercifolium* und Benzo[a]pyren zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mikrokernfrequenz in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks bei Vorbehandlung der Versuchstiere mit 20µl/ml bis 0,005µl/ml des Extraktes. Derartige DNA-protektive Wirkungen von *Toxicodendron quercifolium* gegenüber Benzo[a]pyren wurden bereits in humanen HepG2-Zellkulturen ermittelt. Interessanterweise wurden bei Applikation hoher Dosen des Pflanzenextraktes klastogene Effekte beobachtet. Bei *Toxicodendron quercifolium* handelt es sich also um ein „Janus-Mutagen“ mit gentoxischen Wirkungen im Hochdosisbereich und antigentoxischen Wirkungen im Niedrigdosisbereich. Insgesamt zeigte die Studie, dass durch Einsatz des *in vivo*-Kombinationsmodells systemisch wirksame Modulatoren der Gentoxizität erkannt werden können, die in Einzelstoffuntersuchungen nicht zu evaluieren sind. Bei Beurteilung der genetischen Toxizität müssen dosisabhängige Effektinversionen Berücksichtigung finden, was die Reliabilität bisher praktizierter Extrapolationen biologischer Effekte vom Hochdosisbereich in den Niedrigdosisbereich in Frage stellt.