



Zellbiologische Methoden zum Nachweis biologischer Effekte von Gefahrstoffen

Zelluntersuchungen ergänzen Bewertung von Risiken am Arbeitsplatz

Ziel Aufgabe des Projektes ist die Entwicklung und Etablierung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis biologischer Effekte und zur Charakterisierung von Wirkungsmechanismen nach Exposition gegenüber Gefahrstoffen *in vitro*.

Bericht Für die Bewertung von Risiken durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz sind Untersuchungen auf zellulärer und molekularer Ebene häufig eine wichtige Ergänzung zu Ergebnissen aus epidemiologischen und tierexperimentellen Studien. Mit Hilfe von Experimenten in definierten Zellsystemen, wie Zellkulturen, können Fragen zu den Wirkungsmechanismen von Gefahrstoffen beantwortet werden.

Zellsysteme sind im Vergleich mit dem Gesamtorganismus vereinfachte Untersuchungsmodelle. Sie bieten jedoch den Vorteil, dass nicht nur die toxischen Wirkungen von Einzelsubstanzen auf zellulärer Ebene untersucht, sondern auch standardisierte und qualitätsgesicherte Untersuchungen zu Mischexpositionen durchgeführt werden können. Dies ist von besonderer praktischer Relevanz, da am Arbeitsplatz in der Regel Expositionen gegenüber Gefahrstoffgemischen und nicht nur gegenüber Einzelsubstanzen vorliegen.

Für die Bewertung von Risiken durch Gefahrstoffe ist es wichtig zu wissen, wie die Substanzen im Gemisch wirken, das heißt ob sie über den gleichen Mechanismus oder unabhängig voneinander wirken oder ob sie miteinander in Wechselwirkung treten.

Derzeit liegen die meisten toxikologischen Erkenntnisse zur Wirkung von Einzelsubstanzen vor. Effekte von Gemischen können jedoch größer oder kleiner sein als aufgrund der Einzelstoffwirkungen erwartet. Untersuchungen an Zellsystemen sind daher ein wichtiges Tool, um bessere Kenntnisse über die Wirkung von Gemischen zu erlangen, da die Expositionsbedingungen für diese Modellsysteme genau definiert und systematisch modifiziert werden können.

Untersuchungsspektrum wird erweitert

Im Vordergrund des Projektes steht die Identifizierung von geeigneten Zellsystemen, an denen die jeweils studienspezifischen Fragestellungen zur toxischen Wirkung von Gefahrstoffen untersucht werden sollen. Um unter anderem die Wirkung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und den Zusammenhang zwischen PAK und Lungenkrebs in Zellkulturen zu untersuchen, muss die entsprechende Zelllinie grundsätzlich in der Lage sein, PAK überhaupt metabolisch umsetzen zu können. Zu diesem Zweck wurden zunächst unterschiedliche Lungenkrebszell-

linien hinsichtlich ihrer Enzymausstattung charakterisiert.

Im Rahmen des aktuellen Projektes und zusammen mit Daten aus der Literatur konnte dabei gezeigt werden, dass A549-Lungenkarzinomzellen mit relevanten Enzymen des Fremdstoffmetabolismus ausgestattet sind und dass sie sich für die Untersuchung von PAK-Gemischen eignen. Ist ein jeweils studienspezifisches geeignetes Zellsystem identifiziert, können die eigentlichen Untersuchungen zur Toxizität der entsprechenden Gefahrstoffe durchgeführt werden. Dies umfasst unter anderem die Messung der gefahrstoffbedingten Enzyminduktion oder DNA-Reparatur sowie Untersuchungen zur Beeinflussung der Zellzykluskontrolle oder des Zelltodes (Apoptose/Nekrose). Damit reicht das Untersuchungsspektrum von frühen bis hin zu späten biologischen Veränderungen. Zukünftig sollen Gefahrstoffwirkungen nicht nur im Lungen-, sondern auch im Harnblasenmodell untersucht werden, um das Zusammenwirken aromatischer Amine in Bezug auf die Entstehung von Harnblasenkrebs zu untersuchen.

Projekt

Entwicklung von zellbiologischen Methoden zum Nachweis von Effekten nach Gefahrstoffexposition in Zellsystemen

IPA-074-Zellbiologie

Laufzeit

fortlaufend

Kompetenz-Zentrum

Toxikologie

Webcode

543232

PROJEKTDATEN