

Forschungsberichtsblatt

zum Vorhaben

Tumorpromotion durch ‚nicht-dioxinartige‘ polychlorierte Biphenyle

U 97 008

der Projektträgerschaft BWPLUS

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Dieter Schrenk
Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie
Universität Kaiserslautern
Erwin-Schroedinger-Strasse 52
67663 Kaiserslautern

1. Kurzbeschreibung der Forschungsergebnisse

Die polychlorierten Biphenyle (PCBs) stellen wichtige Umweltschadstoffe dar, die in Lebensmitteln und Muttermilch, in der Raumluft, in Gewässersedimenten usw. nachweisbar sind. Obwohl Herstellung, Inverkehrbringen und Verwendung von PCBs in vielen Industriestaaten seit mehr als zwanzig Jahren eingestellt sind, werden diese Stoffe aufgrund ihrer hohen Umweltpersistenz noch lange als Kontaminanten nachweisbar sein.

Viele PCBs sind im Tierexperiment krebsfördernd (tumorpromovierend), insbesondere in der Leber. Die Wirkung vieler Tumorpromotoren wird mechanistisch auf eine Hemmung des programmierten Zelltodes (Apoptose) von Krebsvorläuferzellen zurückgeführt, die in Gegenwart des Promotors wachsen und sich in Krebszellen umwandeln können. In Rattenleberzellen in Primärkultur lässt sich die Apoptosehemmung durch eine Reihe von Tumorpromotoren der Rattenleber experimentell nachweisen. Dieses Modell wurde im o.g. Vorhaben erfolgreich auf einige PCBs angewandt. Insbesondere wurde nachgewiesen, dass einige ausgewählte ‚nicht-dioxinartige‘ PCBs die durch UV-Bestrahlung ausgelöste Apoptose in Rattenleberzellen in Kultur hemmen. Die Hemmung stand in keinem eindeutigen Zusammenhang mit der Induktion des Fremdstoffmetabolismus, einer anderen Wirkung von PCBs in Leberzellen. Schließlich konnte mit einem ‚nicht-dioxinartigen‘ PCB ein Anstieg des intrazellulären freien Calciums ausgelöst werden. Derzeit wird die Hypothese verfolgt, dass dieser Calciumanstieg als Signal für die Unterdrückung der UV-abhängigen Apoptose dient.

2. Fortschritte in Wissenschaft und Technik durch die erarbeiteten Forschungsergebnisse

Es wurde erstmalig nachgewiesen, dass einige tumorpromovierende (krebsfördernde) PCBs die durch einen externen Stimulus ausgelöste Apoptose in Rattenleberzellen unterdrücken. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die krebsfördernde Wirkung dieser PCBs auf der Unterdrückung der Apoptose von Krebsvorstufen in der Leber beruht. Weitere Arbeiten werden sich mit der Aufklärung der Mechanismen der Apoptosehemmung befassen, wobei insbesondere die Beobachtung eines initialen Calciumsignales als Ansatzpunkt dienen soll.

3. Empfehlung für die Praxis

In der Laborpraxis hat sich der Apoptose-Assay (Prüfung auf Hemmung der durch externe Stimuli ausgelösten Apoptose) in Rattenhepatozyten zur qualitativen Vorhersage einer tumorpromovierenden Wirkung in der Rattenleber erneut als zuverlässig erwiesen. Die Frage nach einer krebsfördernden Wirkung beim Menschen lässt sich erst nach weiterer Aufklärung der Mechanismen und entsprechenden Speziesvergleichen beantworten. Hierzu wurden im Rahmen des Vorhabens die Grundlagen gelegt.