

Abteilung Humangenetik

Albert-Einstein-Allee 11
D-89081 Ulm
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. Walther Vogel

Prof. Dr. Günter Speit
Telefon: (0731)50-2 34 29
Telefax: (0731)50-2 34 38
E-Mail: guenter.speit@medizin.uni-ulm.de

Forschungsberichtsblatt

für das Vorhaben

„Untersuchungen zum Mechanismus Formaldehyd-induzierter Mutationen“

Zuwendungs-Nr.: BWB 99005 (BWBG 99006)

1. In dem Forschungsprojekt konnte gezeigt werden, dass das Standardprotokoll des Comet-Assays in Kombination mit ionisierender Strahlung zu einem sensitiven Nachweis Formaldehyd-induzierter DNA-Protein-Crosslinks (DPC) geeignet ist. Da der Comet-Assay nur wenige Zellen benötigt und auch mit nicht-proliferierenden Zellen durchgeführt werden kann, ist er in besonderer Weise als Expositionsindikator nach Formaldehyd-Expositionen geeignet. Mit dem Comet-Assay kann man jedoch nicht generell crosslinkende (DNA-Protein und DNA-DNA) Substanzen sensitiv nachweisen, da die meisten Crosslinker auch zusätzliche andere DNA-Schäden induzieren, die den Crosslink-Effekt überdecken können. Auch verschiedene Modifikationen des Standardprotokolls haben hier zu keinem anderen Ergebnis geführt. Eine umfassende Charakterisierung der genotoxischen Wirkung von Formaldehyd hat gezeigt, dass überwiegend chromosomale Effekte induziert werden, während die Induktion von Genmutationen nur untergeordnete Bedeutung hat. Untersuchungen zum Einfluss der DNA-Reparatur auf die mutagene Wirkung von Formaldehyd und die molekulare Analyse Formaldehyd-induzierter Mutationen im Maus-Lymphoma-Assay führten zu einem Modell der Reparatur von DNA-Protein-Crosslinks, das auch die Entstehung der für Formaldehyd typischen Mutationen erklärt.

Es ist durchaus denkbar, dass diese Art von Mutationen (Deletionen und Rekombinationen) für die Formaldehyd-induzierte Tumorentstehung von Bedeutung sein können. Ein nicht-genotoxischer Mechanismus der Formaldehyd-induzierten Kanzerogenese wird dadurch jedoch nicht ausgeschlossen.

2. Mit den vorgelegten Untersuchungen konnte das genotoxische Potential von Formaldehyd umfassend charakterisiert werden. Ein Zusammenhang zwischen den induzierten primären DNA-Schäden (DNA-Protein-Crosslinks) und den induzierten Mutationen ist wahrscheinlich. Die Bedeutung Formaldehyd-induzierter Mutationen für die Kanzerogenese ist noch nicht geklärt.
3. Mit dem Comet-Assay steht ein sensitiver Test zum Nachweis Formaldehyd-induzierter DNA-Schäden (DPC) zur Verfügung. Dieser Test kann als Expositions-Biomarker im Biomonitoring eingesetzt werden.

Ulm, den 20.12.2000

Prof. Dr. Günter Speit