

Forschungsberichtsblatt

zum Abschlußbericht des Projektes BWR 22009: Persistenz der DNA-Addukte des Luftschadstoffes 3-Nitrobenzanthron in der Ratte

1. Kurzbeschreibung des Forschungsergebnisses

Der extrem mutagene Luftschadstoff 3-Nitrobenzanthron (3-NBA) wirkt in vivo in der Ratte genotoxisch durch Bildung von spezifischen DNA-Addukten. Die Verabreichung von 3-NBA in die Lunge erzeugt höhere DNA-Adduktspiegel als die orale oder intraperitoneale Gabe nicht nur in der Lunge, sondern auch in allen untersuchten Organen. Nach intratrachealer Instillation von 3-NBA persistieren die 3-NBA-spezifischen in den meisten Organen lebenslang und sind auch im Blut nach 20 Wochen noch nachweisbar. 3-Nitrobenzanthron wird durch Reduktion der Nitrogruppe metabolisch aktiviert. Das intermediär gebildete Hydroxylamin kann durch sofortige Protonierung oder durch Veresterung katalysiert durch Phase II Enzyme und nachfolgende hydrolytische Spaltung in das ultimale Carcinogen, das Nitreniumion übergehen. Dieses Nitreniumion bildet bevorzugt mit Desoxyadenosin und Desoxyguanosin Addukte. Von den untersuchten humanen Aktivierungsenzymen tragen vor allem die NADPH:CYP Oxidoreduktase durch Reduktion der Nitrogruppe und die *N,O*-Acetyltransferase 2 durch anschließende Esterbildung zur Höhe des genotoxischen Potentials von 3-Nitrobenzanthron bei.

2. Fortschritte in Wissenschaft und Technik

Unsere Forschungsergebnisse zeigen, dass der ubiquitär vorkommende Luftschadstoff 3-Nitrobenzanthron neben seiner extremen bakteriellen Mutagenität auch im Säugerorganismus ein hohes genotoxisches Potential besitzt. Die im Menschen maßgeblich für den aktivierenden Metabolismus verantwortlichen Enzyme konnten identifiziert werden, so daß der molekulare Mechanismus der Krebsentstehung durch 3-Nitrobenzanthron größtenteils aufgeklärt werden konnte. Der Nachweis von persistierenden 3-NBA-DNA-Addukten in mehreren Organen und im Blut von behandelten Ratten eröffnet die Möglichkeit, Expositionen des Menschen gegenüber Schadstoffquellen, die 3-NBA enthalten, zu identifizieren. Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass 3-NBA für den Menschen ein genotoxisches Potential besitzt und daher nach Exposition ein Krebsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann.

3. Empfehlungen für die Praxis

Da 3-Nitrobenzanthron insbesondere durch Dieselabgas in die Umwelt gelangt, erscheint es wünschenswert, diese aus toxikologischer Sicht problematische Verbindung aus den Abgasen so weit als möglich zu entfernen oder sein Entstehen beim Verbrennungsprozess von Diesel zu verhindern. Ebenso sollte die Emission der Stammverbindung Benzanthron, die auch im Dieselabgas vorkommt und in der Atmosphäre zur Bildung von 3-Nitrobenzanthron führt, unbedingt verhindert werden.