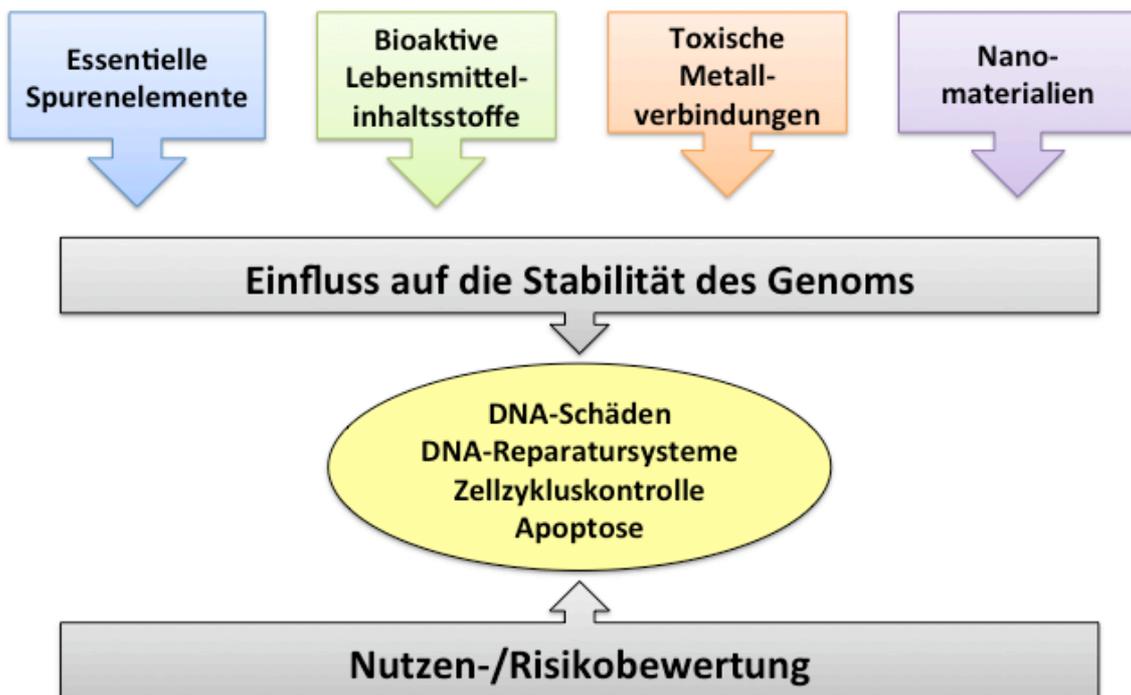


Lebensmittelchemie und Toxikologie

Einfluss von essentiellen Spurenelementen, bioaktiven Lebensmittelinhaltsstoffen und toxischen Metallverbindungen einschließlich Nanomaterialien auf die Stabilität des Genoms

Wissenschaftliche Fragestellung und derzeitige Forschungsprojekte

Das Forschungsgebiet unserer Arbeitsgruppe umfasst ausgewählte Aspekte aus den Bereichen Lebensmittelchemie/-toxikologie und allgemeiner Toxikologie. Der spezielle Fokus liegt hierbei auf dem Einfluss unterschiedlicher Expositionen auf die Stabilität des Genoms. Im Rahmen der unten beschriebenen Forschungsgebiete werden Untersuchungen zu molekularen Wirkungsmechanismen mit aktuellen Konzepten der Risikobewertung kombiniert. Im Fall von Spurenelementen und bioaktiven Lebensmittelinhaltsstoffen werden sowohl positive als auch nachteilige Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosis als Grundlage für eine Nutzen-/Risiko-Abwägung betrachtet, auch im Hinblick auf Nahrungsergänzungsmittel.



Einfluss von Spurenelementen, bioaktiven Lebensmittelinhaltsstoffen und toxischen Metallverbindungen auf die Stabilität des Genoms. Spurenelemente und bioaktive Lebensmittelinhaltsstoffe weisen in optimalen Konzentrationen protektive Effekte auf, können jedoch in zu niedrigen, aber auch in zu hohen Konzentrationen nachteilige Wirkungen zeigen.

Die Aspekte der molekularen Grundlagenforschung und der Risikobewertung werden auch durch den Vorsitz bzw. die Mitarbeit in entsprechenden wissenschaftlichen Gremien dokumentiert, so als Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für DNA-Reparatur (DGDR), als Vorsitzende der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission), als Mitglied im Europäischen „Scientific committee on occupational exposure limits“ (SCOEL) sowie als Expertin für die „European Food Safety Authority“ (EFSA).

Kanzerogene Metallverbindungen

Aufgrund ihrer ubiquitären Verbreitung ist die Aufklärung von Wirkungsmechanismen kanzerogener Metallverbindungen ein relevantes Gebiet der Toxikologie. Zu dieser Substanzklasse gehören Nickel, Chromate, Cobalt und Cadmium, aber auch die Halbmetalle Arsen und Antimon. Sie spielen nicht nur am Arbeitsplatz z.B. in Form von Schweißrauchen eine große Rolle, sondern auch als Kontaminanten in Lebensmitteln und im Trinkwasser. So ist beispielsweise epidemiologisch belegt, dass bereits vergleichsweise geringfügig erhöhte Arsenkonzentrationen im Trinkwasser in zahlreichen Gebieten der Erde mit einer erhöhten Krebshäufigkeit der Haut und innerer Organe einhergehen. Bezüglich der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen haben Untersuchungen gezeigt, dass – mit Ausnahme von Chromaten – eher indirekte genotoxische Wirkungen eine wichtige Rolle spielen. Seit vielen Jahren haben wir den Einfluss kanzerogener Metallverbindungen auf DNA-Reparaturprozesse, Tumorsuppressorfunktionen, Genexpression sowie die Induktion von oxidativem Stress untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Beeinflussung von nahezu allen DNA-Reparaturwegen ein wesentlicher Mechanismus der Metall-induzierten Kanzerogenese darstellt, der zu einer verminderten Reparatur von unterschiedlichen DNA-Schadenstypen führt. Als besonders empfindliche intrazelluläre Angriffspunkte konnten in einigen Fällen Proteine mit Zink-bindenden Strukturen identifiziert werden, wie sie u.a. in Transkriptionsfaktoren, Zellzykluskontrollproteinen wie p53 und einigen DNA-Reparaturproteinen vorkommen. Ein beeindruckendes Beispiel ist in diesem Zusammenhang Arsenit und seine dreiwertigen methylierten Metabolite, welche bereits in nanomolaren, umweltrelevanten Konzentrationen die Poly(ADP-Ribosyl)ierung inhibieren; diese Reaktion dient als Signal für die Initiierung von DNA-Reparaturprozessen und ist darüber hinaus vermutlich an der Regulation der Zellzykluskontrolle und Apoptose beteiligt. Derzeit werden die beobachteten Effekte auf molekularer Ebene im Detail untersucht. Insgesamt erklären die Induktion von oxidativem Stress sowie die Interaktionen mit DNA-Reparaturprozessen und Tumorsuppressorfunktionen zumindest teilweise das kanzerogene Potential von Metallverbindungen. Diese Untersuchungen sind insbesondere auch für eine Risikobewertung von Metallverbindungen unter realistischen Expositionsbedingungen relevant.

Nanomaterialien

Nanomaterialien spielen eine zunehmende Rolle in vielfältigen Anwendungsbereichen. Voraussetzung für die Akzeptanz dieser Schlüsseltechnologie ist jedoch der sichere Umgang mit den jeweiligen Materialien, der eine fundierte Risikobewertung voraussetzt. Dabei hängen potentiell toxische Wirkungen nicht nur von der chemischen Zusammensetzung der Materialien ab, sondern auch von der Struktur und den Oberflächeneigenschaften der Partikel. Da es jedoch nicht möglich sein wird (und auch nicht anstrebenswert ist), jedes eingesetzte Material einer umfangreichen toxikologischen Untersuchung zu unterziehen, ist die Etablierung von Untersuchungs- und Bewertungsstrategien sowohl für Zellkulturen als auch für Tierversuche dringend erforderlich, um generelle Wirkungsmechanismen für Gruppen von Nanopartikeln aufzuklären und eine anschließende Risikobewertung durchzuführen. Unsere Arbeiten konzentrieren sich auf mögliche genotoxische Effekte von Metall-basierten Nanomaterialien in Zellkultursystemen, die z.B. durch eine vermehrte Generierung reaktiver Sauerstoffspezies hervorgerufen werden. Dabei wird besonderer Wert auf eine umfangreiche Charakterisierung einschließlich einer potentiellen Agglomeration/Aggregation der entsprechenden Partikel gelegt, auch in biologischen Medien. Eine aktuelle Fragestellung bezieht sich auf den Vergleich genotoxischer Wirkungen von Metall-basierten mikroskaligen und nanoskaligen Partikeln.

Essentielle Spurenelemente

Spurenelemente haben vielfältige Funktionen in zahlreichen Stoffwechselprozessen und sind wesentlich an der Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität beteiligt. Andererseits können bei hohen Konzentrationen, wie sie beispielsweise möglicherweise durch Nahrungsergänzungsmittel erreicht werden, auch toxische Reaktionen nicht ausgeschlossen werden. Die oftmals enge Verknüpfung zwischen essentieller und toxischer Wirkung wird bei Spurenelementen wie Kupfer und Eisen besonders deutlich. Während die essentielle biologische Funktion darin besteht, Ein-Elektronen-Übergänge zu katalysieren, kann genau diese Fähigkeit aber auch zu toxischen Reaktionen führen, indem die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies katalysiert wird, die in der Folge zelluläre Makromoleküle schädigen können. Somit ist eine genaue Regulation der Metallionenkonzentrationen in Geweben und Zellen nötig, um toxische Effekte zu verhindern; dies wird durch eine strikte Kontrolle der Aufnahme und der intrazellulären Speicherung erreicht. Toxische Wirkungen kommen dann zustande, wenn diese homöostatische Kontrolle entweder durch zu hohe Konzentrationen, durch Aufnahme- oder Speicherdefekte oder durch unphysiologische Aufnahmewege außer Kraft gesetzt wird. Außerdem hängt die biochemische Wirkung auch entscheidend von der Spezies ab, in der das jeweilige Element beispielsweise als Nahrungsergänzungsmittel angeboten wird. Drei Spurenelemente werden in unserer Gruppe im Detail untersucht: Selen, Kupfer und Zink. Im Fall von Selen konnten wir zeigen, dass die zellulären Effekte entscheidend von der Selenspezies und insbesondere der Oxidationsstufe abhängen. Während vollständig reduzierte Selenverbindungen überwiegend nicht cytotoxisch sind, können reduzierbare Selenverbindungen wie Natriumselenit beispielsweise Zink-komplexierende Thiolgruppen oxidieren und zu Hemmungen von DNA-Reparaturprozessen und

Tumorsuppressorfunktionen führen. Im Fall von Kupfer findet eine Hemmung der Poly(ADP-Ribosyl)ierung und der Basen-Exzisionsreparatur bei zellulärer Kupferüberladung statt. Insgesamt kommt es bei den Spurenelementen Kupfer, Selen und Zink auf eine Balance zwischen ausreichender Aufnahme und der Vermeidung von Überversorgung an, so dass seine Beeinträchtigung der genomischen Stabilität verhindert wird.

Bioaktive Lebensmittelinhaltsstoffe

Ein weiteres Forschungsgebiet beschäftigt sich mit dem Einfluss bioaktiver Lebensmittelinhaltsstoffe auf die Stabilität des Genoms. Epidemiologische Befunde weisen auf einen inversen Zusammenhang zwischen *Brassica*-Verzehr und dem Auftreten von Tumoren in mehreren Organen hin; dies wird auf das Vorkommen von Glucosinolaten in *Brassica*-Gemüsen (z.B. Broccoli) zurückgeführt. Aktive Komponenten sind hierbei Isothiocyanate, Thiocyanate und Nitrile; ein gut untersuchtes Beispiel ist Sulforaphan. Krebs-protective Wirkungsmechanismen werden auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2 und die anschließende Aktivierung von Phase-II Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen sowie die Induktion von Apoptose zurückgeführt. Da allerdings der vorgeschlagene Wirkungsmechanismus auf der Freisetzung von Zink aus dem regulatorischen Protein Keap1 beruht, stellt sich die Frage, ob nicht Zink-bindende Strukturen in Proteinen, die für die Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität essentiell sind, ebenfalls inaktiviert werden. Dieser Aspekt wird gegenwärtig in unserem Labor untersucht; erste Ergebnisse deuten auf eine DNA-Reparaturhemmung bei höheren Konzentrationen an Sulforaphan hin. Dies könnte wiederum bei einer möglichen Nahrungsergänzung durch Sulforaphan von Bedeutung sein.

Methodische Ansätze

Insgesamt wurde in unserem Labor ein breites Spektrum an Methoden etabliert, um die aufgeführten Fragestellungen zu untersuchen. Sie umfassen

- die Quantifizierung von DNA-Schäden und ihrer Reparatur (oxidative DNA-Schäden, Benzo[*a*]pyren-induzierte DNA-Schäden, UVC-induzierte DNA-Schäden, DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche,
- die Analyse von Genexpressionsprofilen durch real-time RT-PCR sowie Multiplex-PCR,
- die Untersuchung der Struktur und Funktion des Tumorsuppressorproteins p53,
- die Verteilung von Zellen in den Zellzyklusphasen und die Zellzykluskontrolle,
- Methoden zur Charakterisierung von Nanomaterialien,
- die Etablierung von Biomarkern zur Untersuchung ausgewählter Expositionen auf die genomische Stabilität beim Menschen.