



Juliane Sowada

seit 2011 Doktorand am Bundesinstitut für Risikobewertung

Posterpreis für das beste Poster im Bereich Toxikologie

Degradation of benzo[a]pyrene on the human skin leads to the formation of cytotoxic and genotoxic metabolites

Autoren: Juliane Sowada, Lisa Lemoine, Andreas Luch and Tewes Tralau

Bundesinstitut für Risikobewertung

Aufgrund ihres hohen anthropogenen Eintrages gehören PAKs zu den am weitesten verbreiteten Xenobiotika. Haupteintragsquellen sind Industrie- und Autoabgase, Zigarettenrauch sowie Brat- und Verbrennungsprozesse. Zudem kommen PAKs prozessbedingt häufig in verbrauchernahen Produkte vor (z. B. in Farben, Lacken, Gummi und Kunststoffen). Dies führt beim Menschen zu einer beständigen Exposition über Nahrung, Haut und Atemwege. Eukaryoten verstoffwechseln PAKs im Wesentlichen über P450-Monooxygenasen (CYPs), was insbesondere bei höhermolekularen PAKs wie Benzo[a]pyren (B[a]P) zur Bildung potentiell kanzerogener und genotoxischer Stoffwechselintermediate führen kann.

Neben dem Gastrointestinaltrakt ist die menschliche Haut das gegenüber PAKs am stärksten exponierte Organ. Gleichzeitig ist sie mit bis zu 10^7 Bakterien/cm² auch eines der am dichtesten besiedelten Habitate für das menschliche Mikrobiom. Aus der Umweltmikrobiologie ist bekannt, dass höhermolekulare PAKs von Bakterien unter Bildung hydroxylierter und oxygenierter Zwischenprodukte verstoffwechselt werden können. Die dabei entstehenden Metabolite gleichen teilweise bekannten toxischen PAK-Intermediaten des eukaryotischen Stoffwechsels. In dieser Arbeit soll daher, ausgehend von B[a]P als Leitsubstanz, geklärt werden, ob PAKs von Vertretern des Hautmikrobioms metabolisiert werden, welche Intermediate dabei entstehen und ob diese toxikologisch relevant sind.

Unsere Daten zeigen erstmals, dass bakterielle PAK-Abbauer ein verbreiteter Bestandteil der normalen humanen Hautmikroflora sind. Der Abbau von B[a]P erfolgt dabei über verschiedene, z. T. bisher noch unbekannte Stoffwechselwege und verläuft je nach Isolat vollständig oder partiell. Versuche mit den Überständen der entsprechenden bakteriellen Reinkulturen zeigen, dass dabei zytotoxische und genotoxische Intermediate ausgeschieden werden. Bei vollständigem Abbau

geschieht dies transient, während bei partiellem Abbau die toxische Endprodukte dauerhaft im Überstand verbleiben. Die zytotoxische und genotoxische Wirkung der betreffenden Kulturüberstände wurde sowohl an HaCaT-Zellen, als auch an primären Keratinozyten (NHEK) gezeigt. In beiden Zelllinien kommt es zudem zu einer starken Induktion von CYP1A1 und CYP1B1.

Messungen mittels LC-MS und GC-MS zeigen, dass es sich bei den ausgeschiedenen Metaboliten um ein Gemisch bekannter und unbekannter B[a]P-Metabolite handelt. So wurde neben B[a]P-9,10-dihydrodiol, hydroxyliertem B[a]P sowie B[a]P-Dionen unter anderem auch Benzo[a]anthracen identifiziert.