

# News zur Untersuchung von Kombinationsbelastungen – Universität Würzburg

19.08.2008 **Kurzfassung in Deutsch:** Um realistische Risikoabschätzungen von karzinogenen und genotoxischen Expositionen besser bewerten zu können, bedarf es **Untersuchungen von Kombinationen** welche sich von der Einzellstoffbetrachtung löst.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand darin, herauszufinden, ob die Gentoxizität einer Kombination in ihrer Stärke vom erwarteten Effekt der normalen Additivität abweicht, wenn die Kurven der Dosis – Wirkungsbeziehung der Einzelkomponenten nicht lineare Verläufe zeigen.

Dabei muss **zwischen Dosisaddition und Wirkaddition der Kombinationen unterschieden werden**, das heißt ob die Einzelkomponenten einen untereinander ähnlichen oder unabhängigen Wirkmechanismus verfolgen. Für nicht lineare Dosis – Wirkungsbeziehungen differieren also die Kurvenverläufe zwischen Dosisaddition und Wirkaddition und bilden einen möglichen Bereich der Additivität zwischen ihnen (auch: „Hülle der Additivität“).

Nur Reaktionen welche außerhalb dieses Bereiches ablaufen, dürfen als synergistische oder antagonistische Effekte bezeichnet werden.

Diese Überlegungen wurden überprüft mit der Analysierung von Mikrokernen, induziert in L5178Y Maus – Lymphom – Zellen durch die methylierenden Substanzen Methylmethansulfonat (MMS) und Methyl-Nitroso-Urea (MNU), sowie dem Topoisomerase II Inhibitor Genistein (GEN). Alle drei Chemikalien erzeugen reproduzierbare sublineare Dosis – Wirkungsbeziehungen.

Für die Analyse der Kombinationseffekte wurden diese Substanzen in drei binären Mixturen miteinander gemischt. Für MMS + MNU war der Effekt vereinbar mit Dosisaddition und lag signifikant höher als der vorkalkulierte Effekt der Netto – Wirkung. Für MMS + GEN lag der gemessene Effekt über der Wirkaddition, jedoch unter der Dosisaddition. Für MNU + GEN lag der gemessene Effekt unterhalb der Wirkaddition und deutete damit auf einen echten Antagonismus hin.

In Unkenntnis des sublinearen Dosis – Wirkungsverhaltens der Einzelsubstanzen wäre ein synergistischer Effekt von MMS mit beiden Substanzen MNU und GEN fälschlicherweise vorausgesagt worden. Der beobachtete Unterschied zwischen MMS und MNU und deren jeweiligen Kombination mit GEN wäre mit einer stark vereinfachten Interpretation der DNA - Methylierung nicht vorausgesagt worden.

Ursachen könnten eine doch zu unterschiedliche Form der DNA – Methylierung und/oder epigenetische Faktoren sein.

**Zusammenfassend** kann man sagen, dass Kenntnisse der Nichtlinearität von Dosis – Wirkungskurven der einzelnen Substanzen ausschlaggebend für die Analyse von Synergismus oder Antagonismus in deren Kombinationen ist. Weiterhin ist ein Vorwissen über tiefere mechanistische Vorgänge hilfreich für eine Vorhersage von ähnlichen oder unabhängigen Wirkprozessen.

URL:

[http://www.opus-bayern.de/uni-wuerzburg/frontdoor.php?source\\_opus=2852&la=de](http://www.opus-bayern.de/uni-wuerzburg/frontdoor.php?source_opus=2852&la=de)