

Metalle und ihre Verbindungen sind aus unserem Alltag nicht wegzudenken. Sie werden als Bestandteile von Edelstahl, als Katalysatoren, Pigmente, im Auto- und Flugzeugbau sowie als Halbleiter in der Elektronik und in der medizinischen Diagnostik eingesetzt. Allerdings haben viele Metallverbindungen auch toxische und sogar krebserzeugende Wirkungen; dies trifft auch für Spurenelemente wie Eisen, Kupfer oder Zink zu, wenn die homöostatische Kontrolle, z.B. durch nicht-physiologische Aufnahmewege wie Inhalation, außer Kraft gesetzt wird. Insbesondere bei der Metallgewinnung und Verarbeitung treten Metalle und ihre Verbindungen in wasserlöslicher Form, als Dämpfe, Aerosole und Partikel unterschiedlicher Verbindungsformen und Größe auf, darunter auch feine und ultrafeine Partikel. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei krebserzeugenden Metallverbindungen; hierzu 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. Eine aktuelle Risikobewertung der EFSA ergab darüber hinaus, dass auch unter aktuellen Expositionsbedingungen in Europa ein Krebsrisiko durch anorganische Arsenverbindungen nicht vollständig auszuschließen ist. 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 einen wesentlichen Mechanismus der Metall-induzierten Kanzerogenese darstellt, der zu einer verminderten Reparatur von unterschiedlichen DNA-Schadenstypen und ausgeprägten komutagenen Wirkungen 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. Beeindruckende Beispiele sind 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; besonders spannend ist beispielsweise die Frage, warum trotz der Vielzahl an Zink-bindenden Proteinen in der Zelle manche Enzyme bzw. Proteine bei extrem niedrigen Konzentrationen inaktiviert werden. Dies könnte daran liegen, dass diese möglicherweise unter normalen physiologischen Bedingungen nicht mit Zink besetzt sind und somit hohe Affinitäten gegenüber toxischen Metallionen aufweisen.

Ein weiteres Forschungsgebiet beschäftigt sich mit metallhaltigen Nanomaterialien. Hier tragen zumindest zwei Aspekte zur toxischen Wirkung nach Inhalation bei, nämlich einerseits bei hoher Biobeständigkeit und bei Überschreitung des alveolären Reinigungsmechanismus die Partikelwirkung und andererseits nach Aufnahme in Makrophagen oder Epithelzellen die intrazelluläre Freisetzung von möglicherweise toxischen Metallionen. Insbesondere Letzteres wird erheblich durch die Verbindungsform bestimmt, wobei nanoskalige Partikel nach Endozytose zu sehr hohen intrazellulären Metallionen-Konzentrationen führen können. Ein vergleichsweise gut untersuchtes Beispiel ist das essentielle Spurenelement Kupfer. Detaillierte Untersuchungen an Zellkulturen ergaben, dass nanoskalige Kupferoxid-Partikel sehr gut endozytiert werden, in die Lysosomen gelangen und sich dort aufgrund des sauren pH-Wertes schnell auflösen. Dies führt zu bis zu hundertfach erhöhten intrazellulären Kupferionen-Konzentrationen in Cytosol und Zellkern, die aufgrund ihrer Redox-Reaktivität zu ausgeprägter oxidativer Zellschädigung führen. Dass die beobachteten Effekte tatsächlich auf Kupferionen zurückgeführt werden können, zeigten vergleichende Untersuchungen mit TiO₂-Nanopartikeln, die in vergleichbaren Konzentrationen keine Stressreaktionen hervorriefen.

Zur Bearbeitung der Fragestellungen wird ein breites Methodenspektrum eingesetzt. Es umfasst neben dem Nachweis von DNA-Schäden, DNA-Reparatur und Mutationen die Untersuchung der

gesamten DNA-Schadensantwort und Tumorsuppressorfunktionen; weitere Einblick gewähren Hochdurchsatzmethoden zur Bestimmung von Genexpressionsprofilen und toxikologischen „Fingerprints“ sowie die Exposition von Zellen gegenüber Nanomaterialien an der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht („Air-Liquid-Exposure“) mit exakter Dosimetrie.

Insgesamt erklären die Induktion von oxidativem Stress sowie die Interaktionen mit DNA-Reparaturprozessen und Tumorsuppressorfunktionen das toxische und kanzerogene Potential zahlreicher Metallverbindungen. Die Identifizierung relevanter Wirkungsmechanismen der jeweiligen Metalle und ihrer Verbindungen hat dabei auch erhebliche Konsequenzen für eine wissenschaftlich basierte Risikobewertung sowie Grenzwertableitung am Arbeitsplatz und in der Umwelt. Während bei direkt genotoxischen Metallverbindungen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung angenommen wird und in der Regel Risiko-basierte Grenzwerte aufgestellt werden, beruhen indirekte Wirkungsmechanismen häufig auf Wechselwirkungen mit Proteinen, so dass – soweit ausreichende Daten zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen vorhanden sind – gesundheitsbasierte Grenzwerte auch für krebserzeugende Metalle abgeleitet werden können. Gleiches gilt auch für oxidativen Stress und inflammatorische Effekte; Voraussetzung ist eine gute Datenlage unter Berücksichtigung von realistischen Expositionsbedingungen.