

Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Humankarzinogen 1,2-Dichlorpropan

R. Lohmann, G. Jahnke, R. Bartsch, G. Schriever-Schwemmer, L. Wohak, A. Hartwig

Karlsruher Institut für Technologie, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie

Humandaten

Auffälliges Cluster an Gallengangskarzinomen in Druckereien in Japan

Gallengangstumoren	
Druckerei-Beschäftigte	Allgemeinbevölkerung Japan
Junges Erkrankungsalter 25-45 Jahre (M = 36)	Mittleres Erkrankungsalter > 65 Jahren
SIR > 1000	5,2/100 000
Mehrere Todesfälle	
Kurze Expositionszeit	

Gegen welche Substanzen waren die Erkrankten exponiert? Welche Substanz ist der Auslöser?

- Kleine Betriebe < 50 Mitarbeiter, keine Lüftungssysteme
- Proof-Print Druckereien
- Häufige manuelle Reinigung der Gummituchwalze mit **1,2-Dichlorpropan** oder **Dichlormethan**

Auftreten von Gallengangskarzinom-Erkrankungen

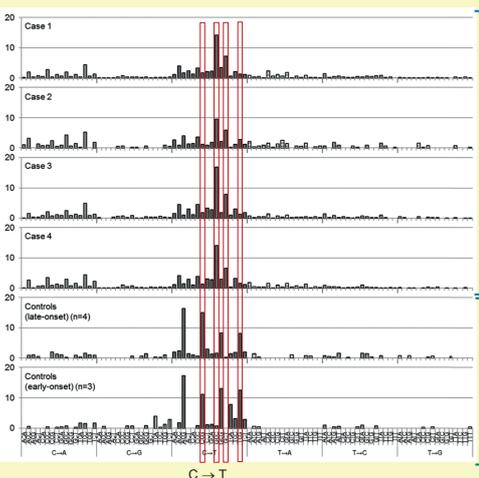
	Anzahl Drucker mit Gallengangskarzinom	Exposition gegen		
		1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan	nur 1,2-Dichlorpropan	nur Dichlormethan
Drucker Osaka	20	14	6	0
Drucker, weitere Druckereien in Japan	20	14	3	3
Summe	40	28	9	3

➔ **1,2-Dichlorpropan verantwortlich**

Expositionskonzentration 1,2-Dichlorpropan:

- nicht gemessen
- zeitgewichteter Schicht-Durchschnittswert: **60 – 210 ml/m³** (kalkuliert aus Verbrauch)

Vergleich der Mutationsraten im Gallengangskarzinomgewebe von Druckern oder nicht-exponierten Personen (Mimaki et al. 2016, 2020)



Tumorgewebe Drucker:

- SNV 1 (single nucleotide variant)
- INDEL 1 (insertion and deletion)
- DSB 1 (Doppelstrangbrüche)
- sehr spezifische **Trinukleotid-Veränderung** von GpCpY zu GpTpY

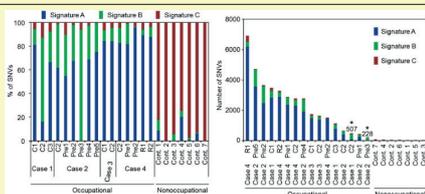
Drucker

GCC > GTC
GCT > GTT

Kontrollen

ACG > ATG
CCG > CTG
GCG > GTG
TCG > TTG

Gallengangstumoren bzw. deren Vorstufen (Pre 1-5) bei Druckern (Case 1-4) und Kontrollen (Cont 1-7) zeigten die hier dargestellte Verteilung von Mutations-Signaturen der SNVs.



Tierdaten

Kanzerogenität

2-Jahre-Inhalationsstudie

- ab 500 ml/m³ nasale Tumoren* **Ratte**
- ab 32 ml/m³ bronchioalveoläre Adenome und Karzinome* **Maus**

2-Jahre-Schlundsonden-Studie

- ab 125 mg/kg KG Adenokarzinome Brustdrüse* **weibl. Ratte**
- ab 250 mg/kg KG hepatozelluläre Adenome und Karzinome* **Maus**

* p<0,05

➔ **kanzerogen bei Nagetieren, keine Gallengangstumoren**

Genotoxizität

In vitro

- positiv**
- > mutagen in Bakterien und Hefen, im TK⁺-Test (Maus-Lymphomzellen)
 - > klastogen, Chromosomenaberrationen (CHO-Zellen)
 - > DNA-Doppelstrangbrüche, H2AX-Histonphosphorylierung (WRL-68,MMNK-1)

- negativ**
- > DNA-Reparaturtest (UDS, primäre Hepatozyten Ratte, Maus)

Frage: mutagen, klastogen ?

In vivo

- > Mutationstests **negativ**: Test am gpt-delta-Locus (Ratte, Maus, Leber)
Pig-a-Test (Maus, Erythrozyten)
- > Klastogenität **negativ**: Test auf Chromosomenaberrationen (Maus, Knochenmark)
Mikronukleus-Test (Maus, Blut, Knochenmark)
Dominant-Letal-Test (Ratte)

Fazit: nicht mutagen, nicht klastogen

➔ **nicht genotoxisch im Tierversuch**

Wirkungsmechanismus ?

Metabolisierung: CYP2E1-Oxidation und GSH-Kopplung
kanzerogener Metabolit unbekannt

Beobachtungen bei berufsassozierten Gallengangskarzinomen:

- extensive chronische Gallengangsveränderungen/-läsionen
- multiple Tumoren/präkanzerogene Läsionen pro Patient
- Genotoxizität:
Mutationsrate deutlich erhöht
Aktivierungs-induzierte Cytidin Desaminase (AID) erhöht (häufig in Tumorgewebe aktiviert)
spezifische Trinukleotid-Veränderung GpCpY zu GpTpY
→ *Mutations-Signaturen ähnlich bei (u.a.) unvollständiger DNA-Reparatur alkylierenden Agentien AID (auch C>T Substitution)*
- Immune escape-Mechanismus:
Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) im Tumorgewebe und in Vorstufen

➔ **genauer Wirkungsmechanismus unbekannt, keine Angabe zu Schwellenwert/Grenzwert möglich**

Einstufungen der MAK-Kommission (2020):

Kanzerogenitäts-Kategorie 1

Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten.

Markierung mit H

Die Resorption durch die Haut trägt entscheidend zur inneren Exposition bei.