

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

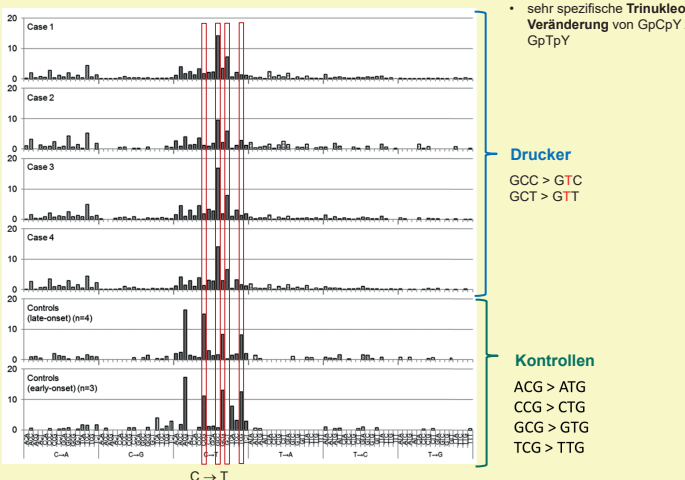
	Anzahl Drucker mit Gallengangskarzinom	Exposition gegen		
		1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan	nur 1,2-Dichlorpropan	nur Dichlormethan
Drucker Osaka	20	14	6	0
Drucker, weitere Druckereien in Japan	20	14	3	3
Summe	40	28	9	3

➔ **1,2-Dichlorpropan verantwortlich**

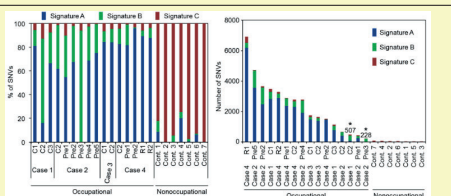
### Expositionskonzentration 1,2-Dichlorpropan:

- nicht gemessen
- zeitgewichteter Schicht-Durchschnittswert: **60 – 210 ml/m<sup>3</sup>** (kalkuliert aus Verbrauch)

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



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/m<sup>3</sup> nasale Tumoren\* **Ratte**
- ab 32 ml/m<sup>3</sup> 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<sup>+</sup>-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.