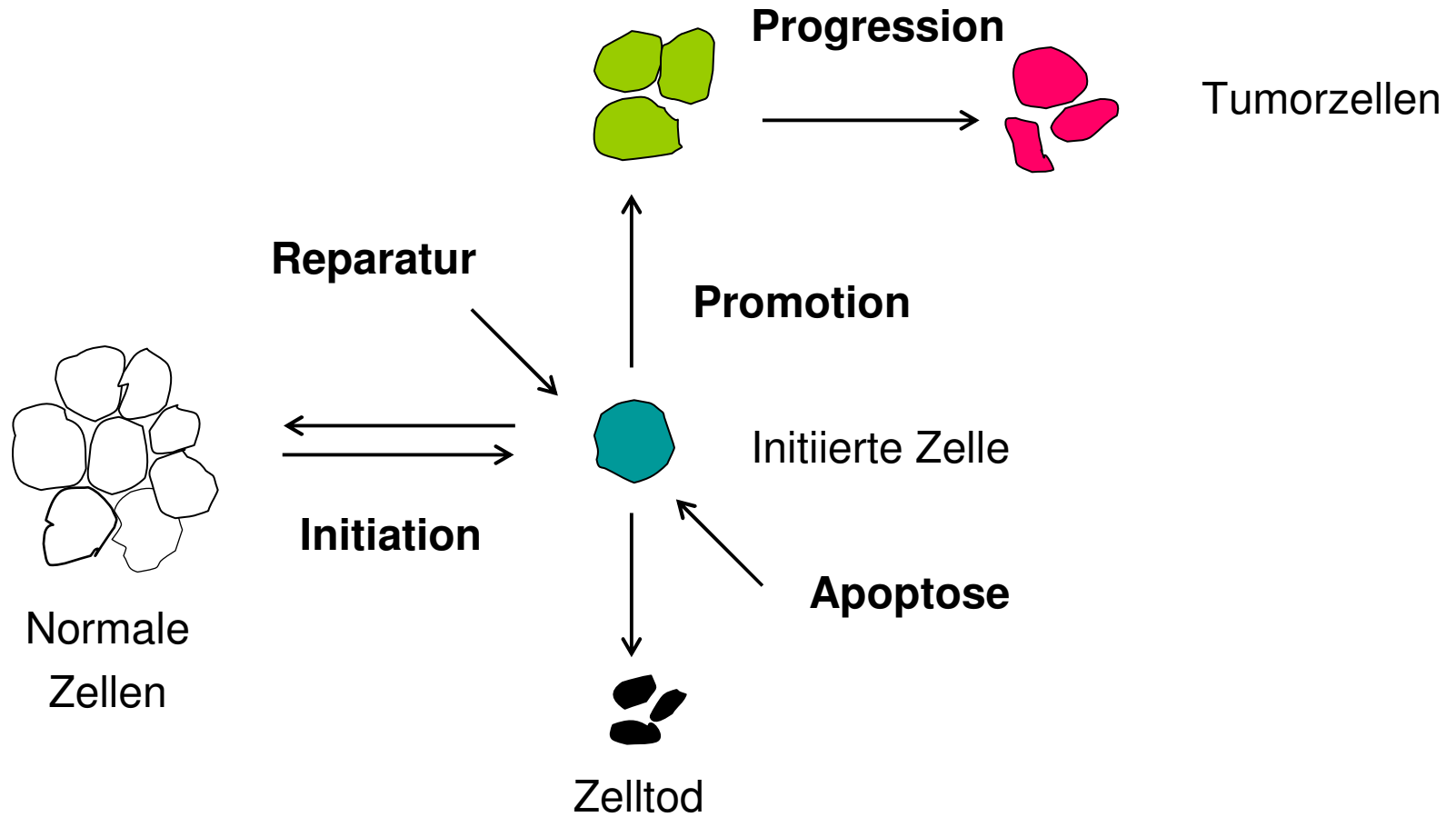


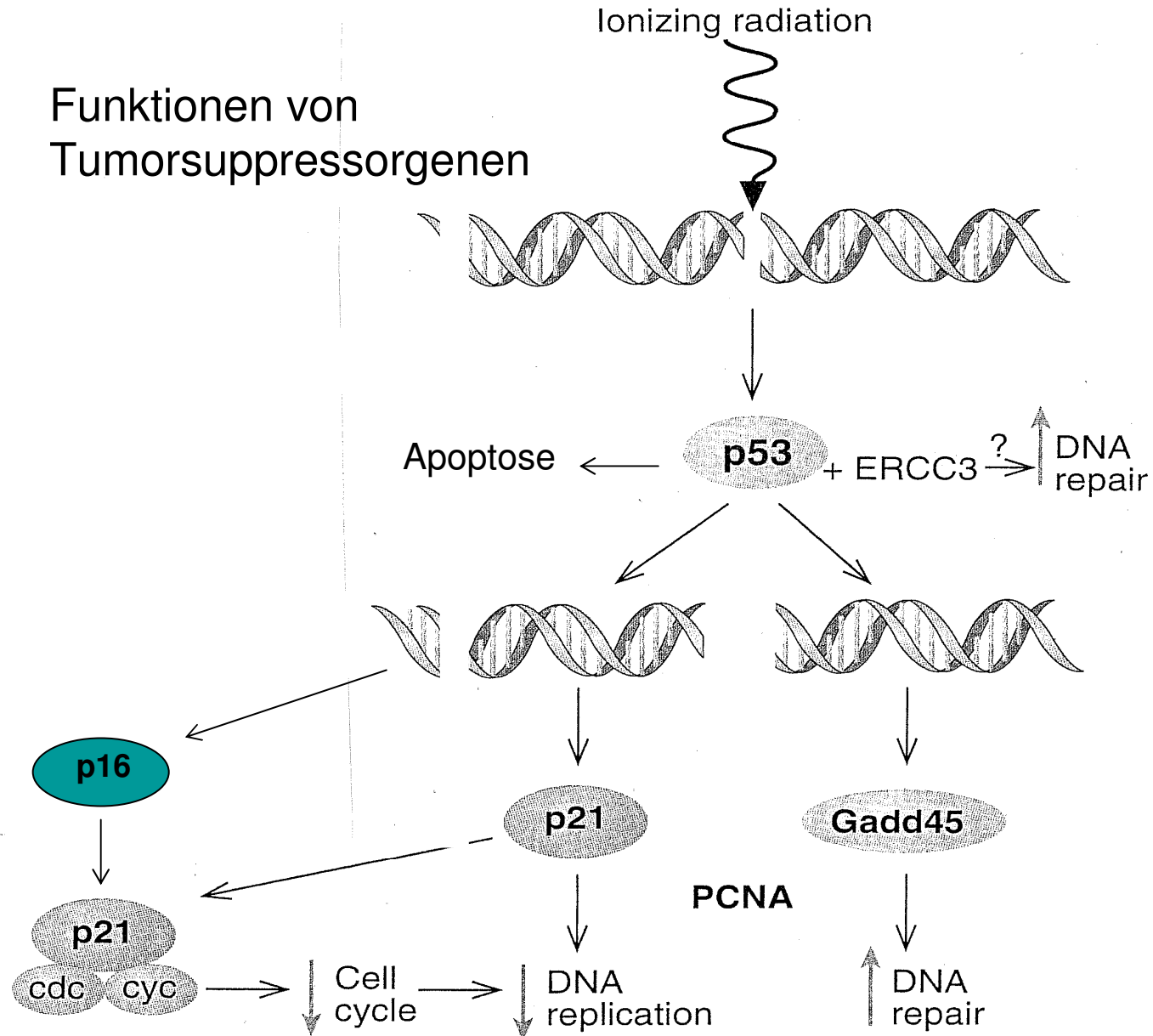
NOEL für genotoxische Kanzerogene?

Die Vielfalt zellulärer Abwehrmechanismen gegenüber durch genotoxische Substanzen ausgelöste Veränderungen macht es wenig wahrscheinlich, dass ein einzelnes Ereignis bereits zu einer Mutation und zur Entstehung von Krebs führt. Daher ist das Paradigma, dass selbst niedrigste Expositionen gegenüber genotoxischen Substanzen Krebs auslösen zu überprüfen.



Mehrstufenmodell der Kanzerogenese

Funktionen von Tumorsuppressorgenen



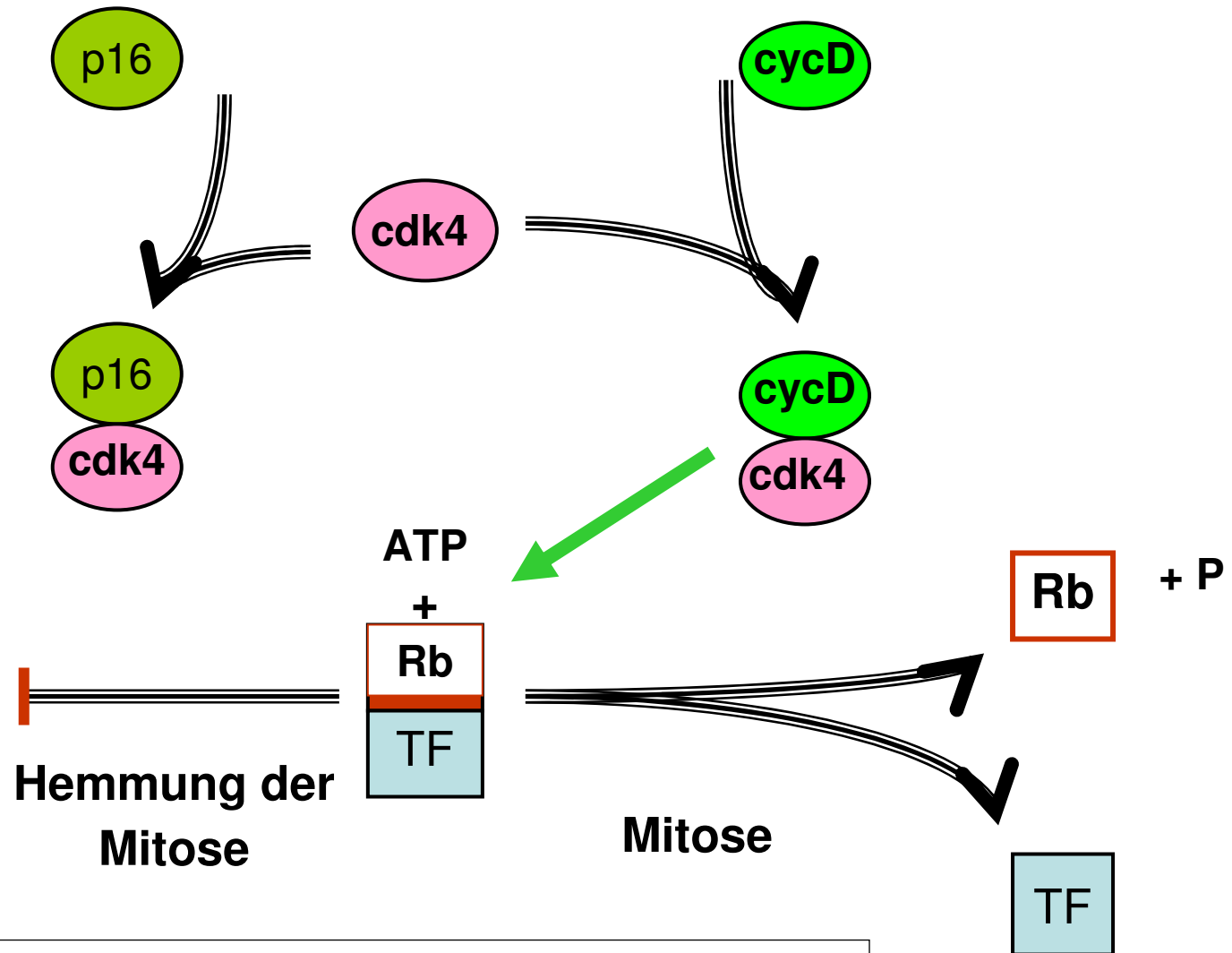
PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

PTEN: Tumor suppressor gene on chromosome 10

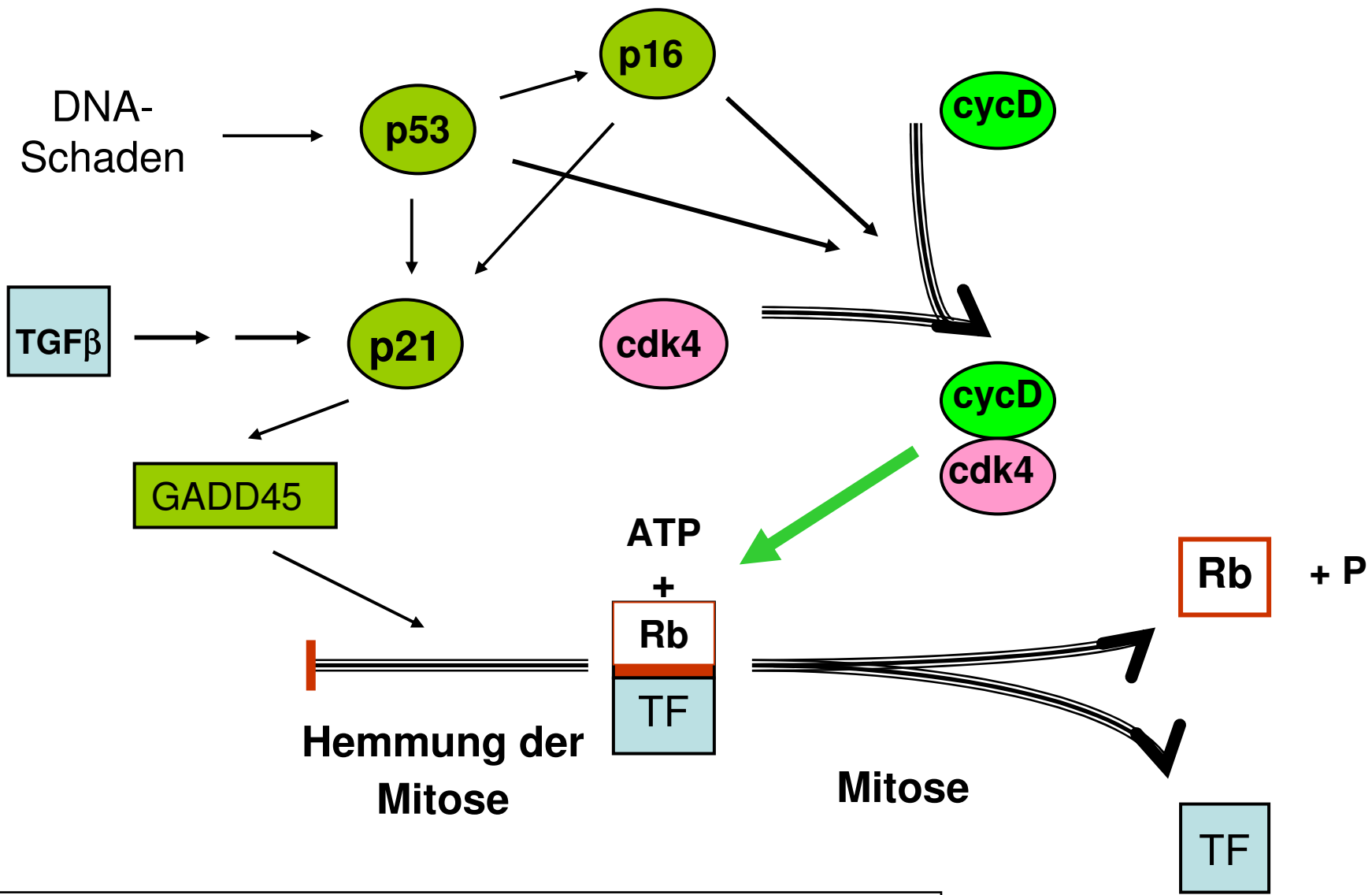
Gadd 45: Growth Arrest and DNA Damage Inducible

ERCC: Excision repair molecule: erkennt & elimin. geschädigte DNA-Abschnitte

p16 hemmt Mitose



Der CyclinD-Cdk4-Komplex stimuliert die Zellteilung durch Phosphorylierung des Retinoblastoma (Rb)-Protein-TF-Komplexes. p16 Protein hemmt die cdk4-Bindung an cycD und damit die Mitose.



Hemmung der Aktivierung des Cyclin-CDK4-Komplexes durch die Tumorsuppressor-Proteine p16, p21 und p53.

Steuerung der Apoptose

Der programmierte Zelltod - Apoptose - ist einer der wichtigsten Mechanismen zur Elimination geschädigter Zellen.

Intrazelluläre Sensoren reagieren auf DNA-Schäden, gestörte Expression von Onkogenprodukten, survival factors oder Hypoxie. Sie aktivieren "death receptors" und induzieren die Freisetzung von Cytochrom C zur Aktivierung von Caspasen und damit zur selektiven Zerstörung von Zellstrukturen.

Vor allem durch Apoptose werden DNA-geschädigte Zellen ständig aus dem Gewebsverband eliminiert.

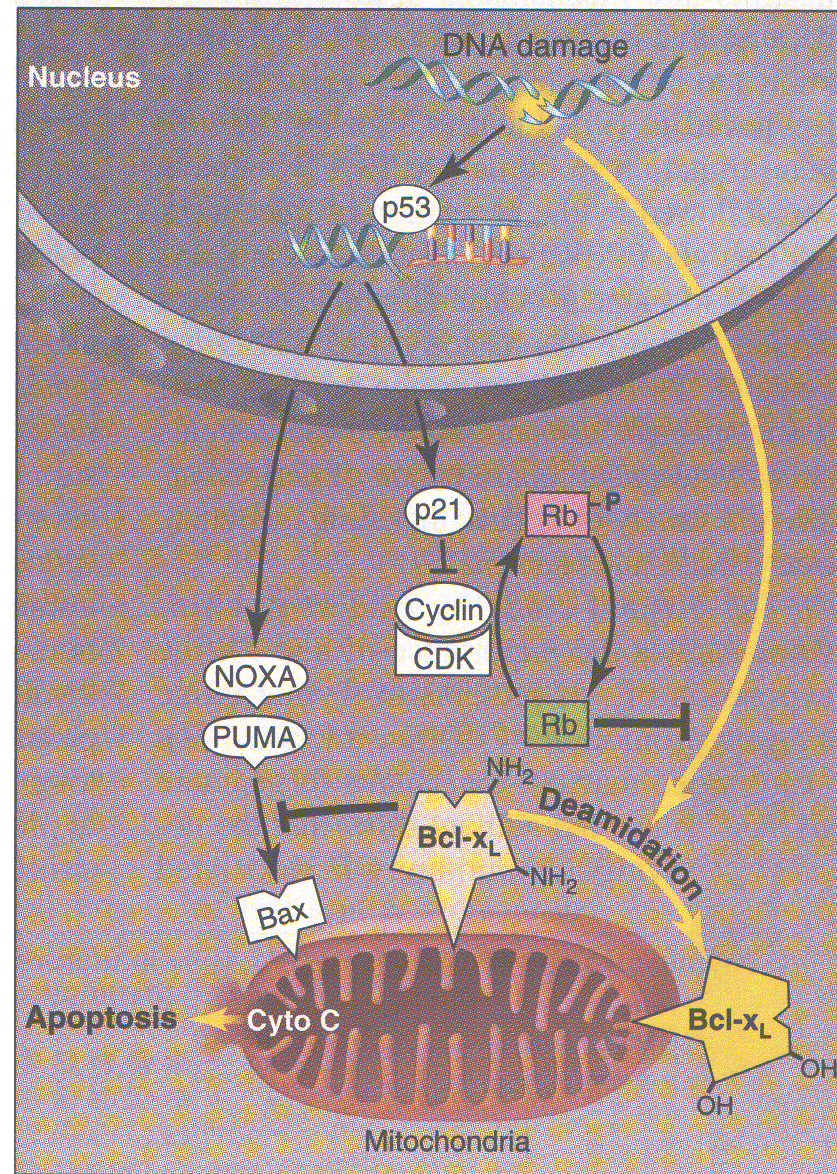
Die Apoptose wird von Tumorsuppressorgenen reguliert.

Release of cytochrome c by DNA-damage

DNA-damage activates p53 that upregulates CDK-inhibitor p21 and proapoptotic proteins (NOXA, PUMA).

In normal cells Rb is activated and blocks deamidation of bcl-x_L inhibiting NOXA and PUMA capabilities of Bax-activation, cytochrome c release, caspase activation.

In tumor cells without Rb-activation DNA-damage activates Bcl-deamidation and releases block of Bax leading to apoptosis.

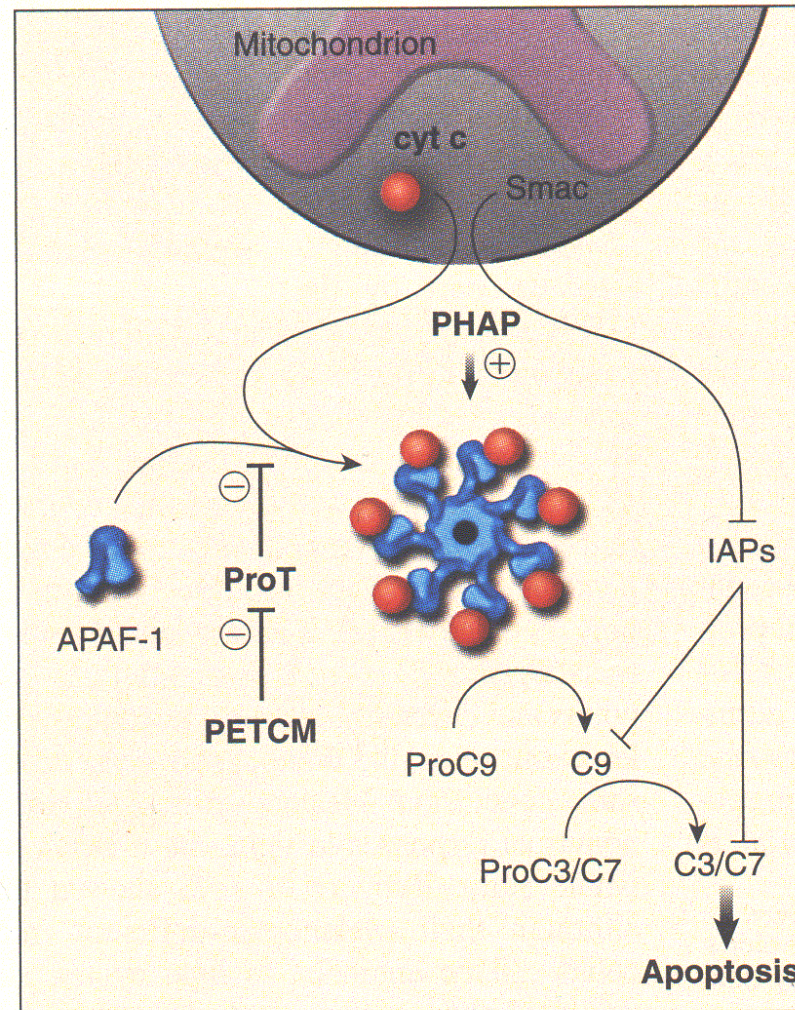


Li and Thompson,
Science 298, 2002

Activation of Apoptosis by cytochrome c and Smac

In response to DNA-damage cytochrome c is released and induces assembly of Apaf-monomers to the apoptosome that activates caspases.

IAP proteins inhibit caspases. Smac coreleased with cyt. C release this inhibition.



Nicholson & Thornberry
Science 299, 2003

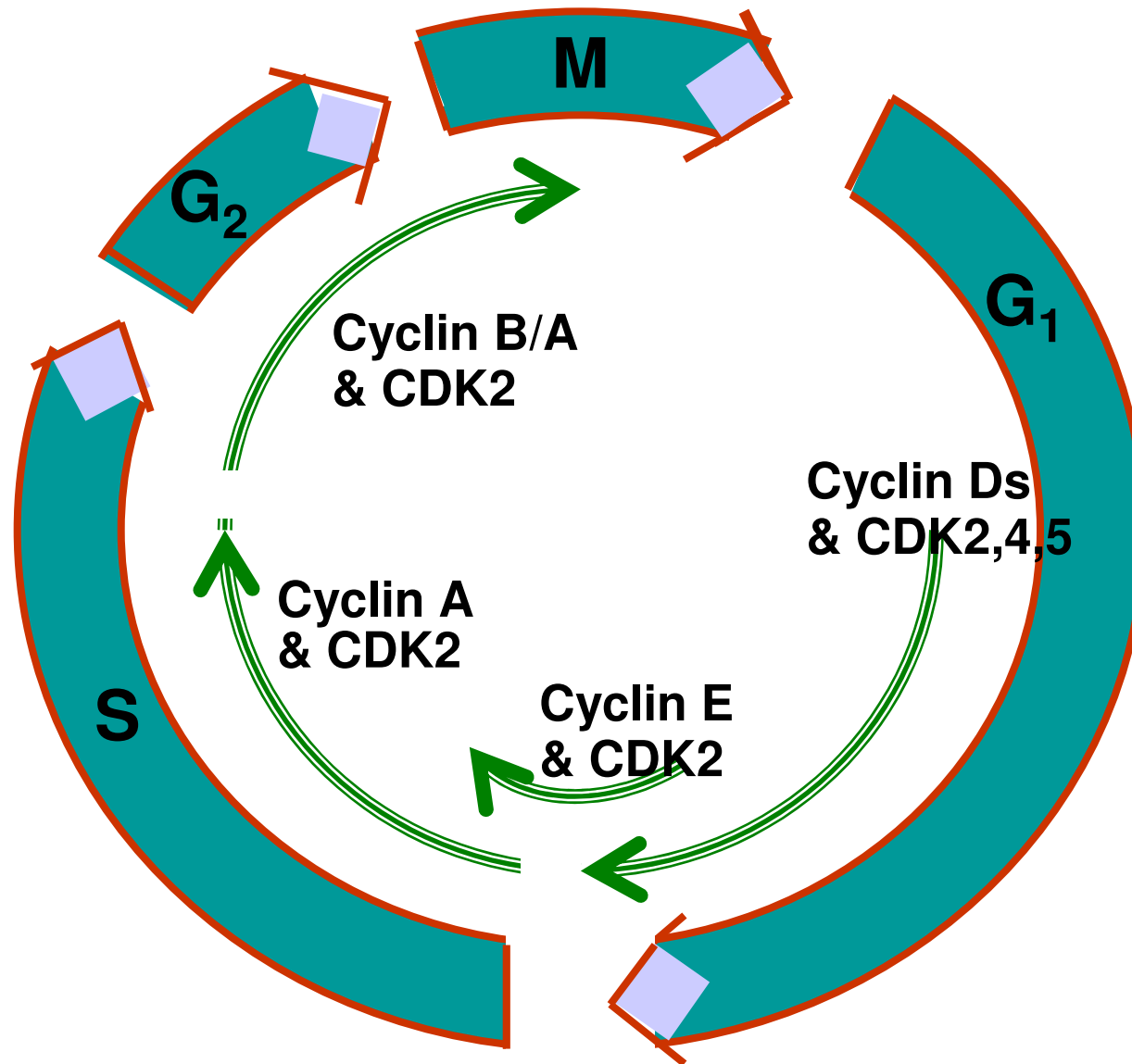
Schlussfolgerung

Die Vielzahl von Reparaturmechanismen einer Zelle macht es unwahrscheinlich, dass ein einziges genotoxisches Ereignis zu einem nicht mehr eliminierbaren Schaden führt.

Damit stellt sich die Frage, ob auch niedrigste Expositionen gegenüber genotoxischen Substanzen noch zu einem bestimmten Krebsrisiko führen.

Obwohl man die zellulären Abwehrmechanismen zunehmend versteht, müssen die rate limiting Parameter und die Dosisabhängigkeit dieser Prozesse untersucht werden. Nur diese Informationen können dazu beitragen, die Dosis-abhängigen Vorgänge einer Exposition gegenüber genotoxischen Karzinogenen zu verstehen.

Die Cyclin-Dependent-Kinases (CDK) treiben den Zellzyklus zur Mitose (M)



G₁: Postmitotische **G₂:** Prämitotische Ruhephasen **S:** DNA-Synthesephase

The Globally Harmonized System (GHS)

The GHS has simplified and harmonized the classification criteria and categories of IARC and the European Commission for carcinogens but failed to introduce criteria for consideration of exposure and by that carcinogenic risk as criteria for classification. Several international institutions already consider exposure and potency of carcinogens as relevant information for classification and setting exposure limits. These are:

European Commission, EFSA, EPA, MAK-Commission, SCOEL

IARC	Europe	GHS
Group 1 Human evidence	Category 1 Human evidence	Category 1A Human evidence
Group 2A Limited human evidence, strong animal and mechanistic evidence	Category 2 Sufficient evidence for human carcinogenesis from animal data	Category 1B Animal evidence for carcinogenicity in humans
Group 2B Limited human evid., less than sufficient animal evid. or strong mechanistic data		
Group 3 Inadequate human and animal data for classification	Category 3 Inadequate data for classification	Cat. 2 Suspected human carcinogen, inadequate data for classification
Group 4 No indication for carcinog.		

EPA's Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (March 29, 2005)

upon advice of the Science Advisory Report

“EPA began revising the 1986 cancer guidelines in light of significant advances in our understanding of the process of cancer development and the modes of actions of disease at the cellular level. The risk assessment guidelines are meant to be dynamic, flexible documents that would evolve to reflect the current state of the science and risk assessment practices.”

The guidelines recommend that an agent's human carcinogenic potential be described in a weight-of-evidence narrative.

To provide additional clarity and consistency a set of *weight of evidence descriptors* to accompany the narratives are suggested.

- ***Carcinogenic to Humans***
- ***Likely to be Carcinogenic to Humans***
- ***Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential***
- ***Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential***
- ***Not Likely to be Carcinogenic to Humans***

In keeping with the goal of harmonizing cancer and non-cancer risk assessment practices, the Guidelines recommend the use of EPA's approach to setting non-cancer reference values (oral reference doses [RfD] and inhalation reference concentrations [RfC]) in situations where the carcinogenic mode of action is determined to be nonlinear.