

Minisymposium

12. März, 10-12 Uhr

Kanzerogene Stoffe - Einbeziehung von Mode of action-Überlegungen in die Einstufung

Programm

10:00 – 10:10	Einführung	Werner Lilienblum
10:10 – 10:30	Das Einstufungssystem von MAK	Andrea Hartwig
10:30 – 10:50	Aspekte des Mode of Action bei genotoxischen Befunden	Günter Speit
10:50 – 11:10	Berücksichtigung des Mode of Action bei Grenzwertvorschlägen des UA III	Gisela Degen
11:10 – 12:00	Gibt es eine Wirkungsschwelle für kanzerogene Stoffe?	
	Statement:	Helmut Greim
	Diskussion:	Gisela Degen, Andrea Hartwig, Hans-Günter Neumann, Günter Speit

Organisation: AK Regulatorische Toxikologie (Walter Aulmann, Ursula Gundert-Remy)

Kanzerogene Stoffe - Einbeziehung von Mode of action-Überlegungen in die Einstufung

Einführung

Einstufung, 3 Kategorien nach Evidenz:

- krebserzeugend beim Menschen
- krebserzeugend im Tierversuch
- Verdachtskategorie

Was macht die Bewertung der Datenlage und die Einstufung so schwierig?

Was wissen wir, was müssten wir noch wissen?

Wo stehen wir beim Thema Chemische Kanzerogenität?

- **Definition krebserzeugender Stoff:** verursacht eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Neoplasien in einem Kollektiv (Labortier oder Mensch).
- Die **wirksamen Dosierungen** (Potenz) kanzerogener Stoffe überstreichen einen Bereich von ca. 10 Größenordnungen (z.B. als TD-25-Werte).
- Die **Bandbreite** der Wirksamkeit:
 - sehr starke Kanzerogene mit direkt gentoxischen und stark promovierenden Eigenschaften einerseits
 - sehr schwache, (fast) nicht-gentoxische Kanzerogene andererseits, bei deutlichen **mechanistischen Unterschieden**.
- **Direkte Gentoxizität** (Initiation) ist gut untersucht und gut messbar. Validierte Testmethoden sind vorhanden. Aber: Rolle im Kanzerogenese-Prozess ist unklar, vor allem im Niedrigdosis-Bereich (notwendig / hinreichend?).
- **Promotion:** Die Rolle der weiteren Schritte im Kanzerogenese-Prozess, viele der beteiligten Faktoren und ihr Zusammenspiel sind unklar.
- Es gibt so gut wie keine validierten Tumorpromotionsmodelle.

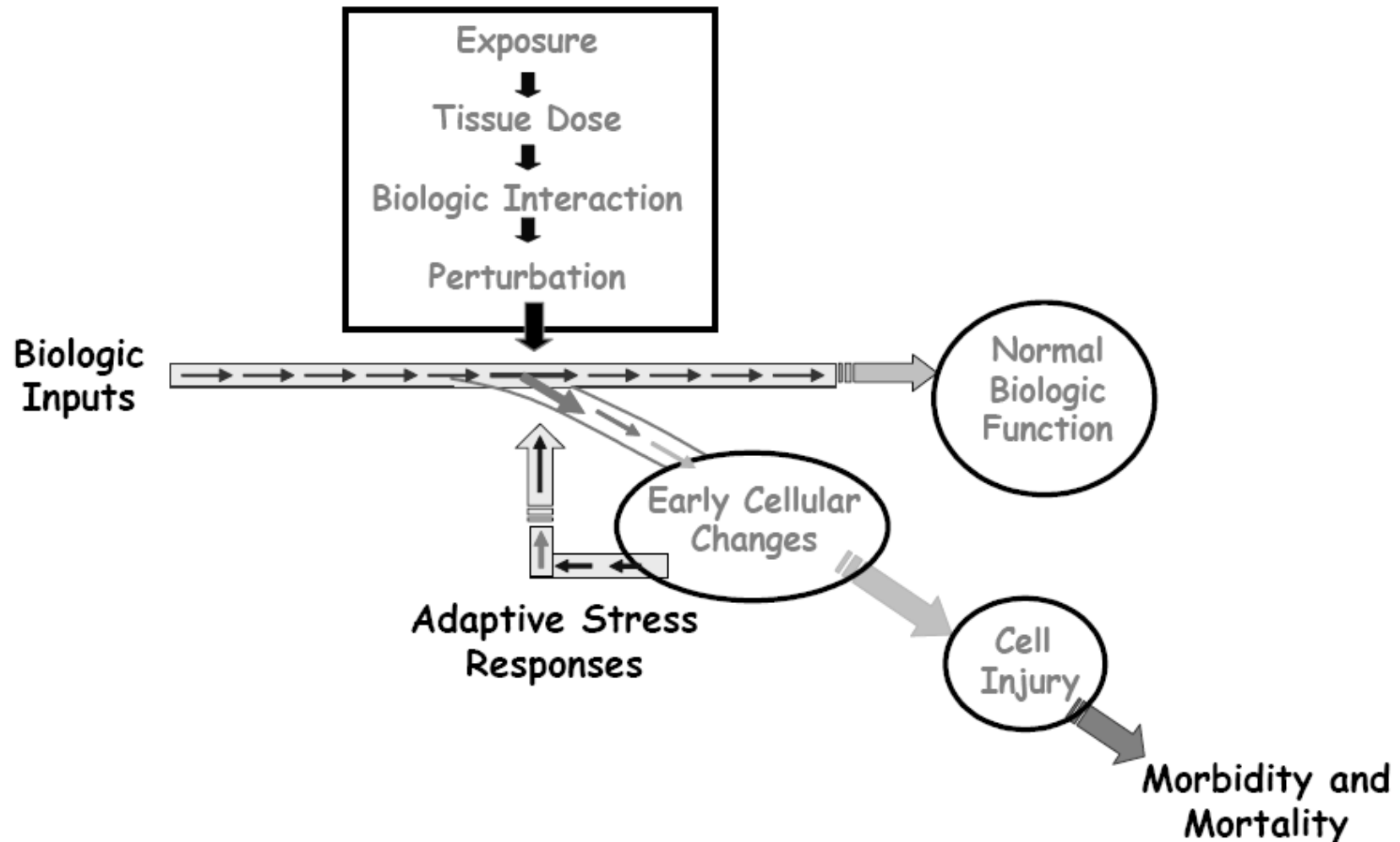
Problematik von Wirkschwellen

- Die **Existenz von Wirkungsschwellen** bei krebserzeugenden Stoffen wird seit mindestens 3 Jahrzehnten **kontrovers** diskutiert.
- Die **Definition** von Wirkungsschwellen beim Kanzerogenese-Prozess ist **umstritten**.
- **Unterscheidungen** von Wirkungsschwellen: „praktische“ WS, „apparente“ WS, „biologische“ WS, „statistische“ WS, „perfekte WS“, „absolute“ WS, „echte“ oder „wahre“ WS
- Für die direkte genotoxische Wirkung krebserzeugender Stoffe gibt es bislang keine experimentellen Belege für Wirkungsschwellen im Niedrigdosisbereich.

Aber gilt dies auch für die krebserzeugende Wirkung dieser Stoffe?

Eine Methodik, dies experimentell zu prüfen, ist nicht bekannt.

Cellular homeostasis and thresholds of toxic action

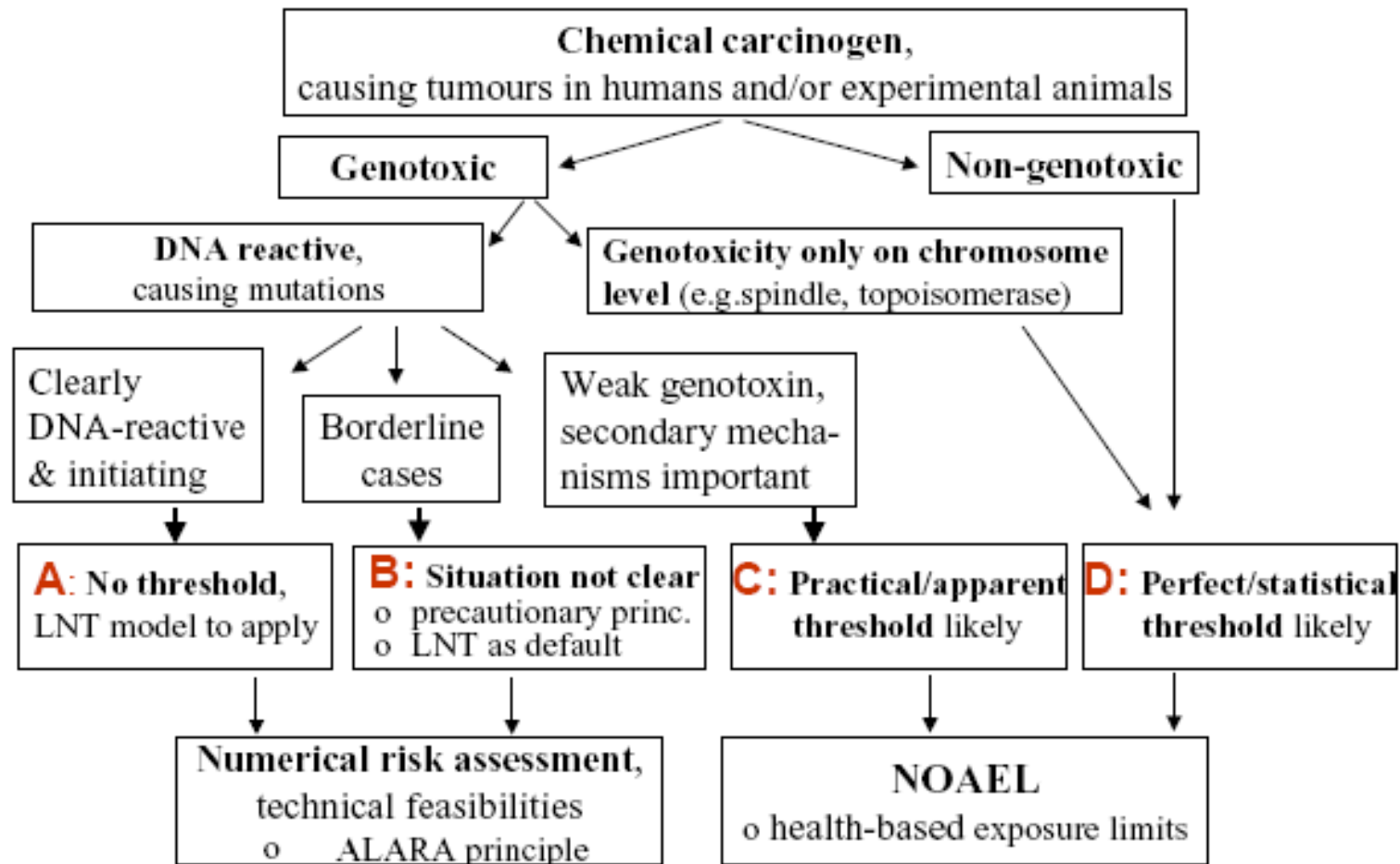


Source: Committee on Toxicity and Assessment of Environmental Agents, National Research Council (2007)

<http://www.nap.edu/catalog/11970.html>

Mode of action and derivation of thresholds

„Dose-Effect Relations in the Low Dose Range and Risk Evaluation“
(Streffler et al. 2004; Europäische Akademie Bad Neuenahr-Ahrweiler)



LNT, linear non-threshold
extrapolation

Quelle: Bolt et al., Toxicol. Lett. 151, 29-41 (2004)

In toxicology, there are only two lessons to learn:

Dose and Response

Unfortunately, it takes three decades
to learn one of them.

Melvin E. Andersen, The Hamner Institute, December 2008

Minisymposium

12. März, 10-12 Uhr

Kanzerogene Stoffe - Einbeziehung von Mode of action-Überlegungen in die Einstufung

Programm

10:00 – 10:10	Einführung	Werner Lilienblum
10:10 – 10:30	Das Einstufungssystem von MAK	Andrea Hartwig
10:30 – 10:50	Aspekte des Mode of Action bei genotoxischen Befunden	Günter Speit
10:50 – 11:10	Berücksichtigung des Mode of Action bei Grenzwertvorschlägen des UA III	Gisela Degen
11:10 – 12:00	Gibt es eine Wirkungsschwelle für kanzerogene Stoffe?	
	Statement:	Helmut Greim
	Diskussion:	Gisela Degen, Andrea Hartwig, Hans-Günter Neumann, Günter Speit

Organisation: AK Regulatorische Toxikologie (Walter Aulmann, Ursula Gundert-Remy)