

Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen und
dem Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Köln

ve

COPIED BY MCA FOR DISTRIBUTION TO THE VINYL CHLORIDE TECHNICAL
PANEL, AUGUST 27, 1976, MR. M. FREIFELD

Untersuchungen über die Reaktivität von Stoffwechsel-
produkten des Vinylchlorid

H.M. Bolt, H. Kappus, A. Buchter und W. Bolt

Einleitung

Die vorliegenden Konzeptionen zum molekularen Mechanismus der chemischen Kanzerogenese gehen davon aus, daß ein chemisches Kanzerogen - entweder selbst oder in der Form eines im Organismus gebildeten reaktiven Metaboliten - mit makromolekularen Zellbestandteilen in Wechselwirkung tritt (siehe z.B. die Übersichten von Miller, 1970; Stier, 1973; Greim, 1974). Hierbei konzentriert sich das Interesse auf die Möglichkeit, daß durch irreversible (kovalente) Bindung von reaktiven Substanzen an zelluläre DNS die genetische Information der Zelle verändert werden kann. Daraus sich ergebende mutagene Wirkungen werden in bakteriellen Testsystemen untersucht (Greim, 1974). Andererseits können solche Effekte durch somatische Mutationen zur Kanzerogenese führen. Aus diesen Gründen konzentrierten sich unsere im Folgenden zusammengefaßten Arbeiten über Vinylchlorid (VC) auf die Frage der möglichen Interaktion von reaktiven Vinylchloridmetaboliten mit Makromolekülen im Sinne einer kovalenten Bindung an Proteine und Nukleinsäuren. Unsere Untersuchungen wurden sämtlich an Ratten

Köln, 1976

ITEM 2 (d)

COPIED BY MCA FOR DISTRIBUTION TO THE VINYL CHLORIDE TECHNICAL PANEL,
AUGUST 27, 1976, MR. M. FREIFELD

Untersuchungen zum Stoffwechsel von Vinylchlorid unter dem Blickpunkt
der chemischen Karzinogenese

H.M. Bolt, H. Kappas, A. Buchter und W. Bolt

Institut für Toxikologie der Universität Tübingen und
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität
Köln

Neueste Untersuchungen haben gezeigt, daß Vinylchlorid (VC) in vivo einem schnellen Stoffwechsel unterliegt (1 - 6). Als primärer Metabolit wird dabei wahrscheinlich das sehr reaktionsfähige Epoxid (Chloräthylenoxid) gebildet (3, 5 - 9). Reaktionen von Metaboliten des Vinylchlorid mit makromolekularen Zellbestandteilen sind von großem Interesse, da diese in Zusammenhang mit der Wirkung des Vinylchlorid als chemisches Kanzerogen gesehen werden. In bakteriellen Testsystemen wurde festgestellt (8, 10, 11), daß mikrosomale Enzyme der Leber aus Vinylchlorid Metabolite bilden, die mutagene Wirkungen besitzen. Wir konnten früher zeigen (12), daß bei Inkubationen in vitro mit Lebermikrosomen und NADPH ebenfalls Metabolite entstehen, die irreversibel (kovalent) an SH-Gruppen enthaltenen Proteine und an Nukleinsäuren (RNS) binden. Auch nach Vinylchlorid-Exposition von Ratten in vivo sind in der Leber

VC5777