

Untersuchungen zum Mechanismus der Genotoxizität von Stickstoffdioxid

Dorothee Fuchs, Christian Köhler, Agmal Scherzad, Stephan Hackenberg, Rudolf Hagen und Norbert Kleinsasser

Einleitung

Stickstoffdioxid (NO_2) ist ein Luftschadstoff, der vor allem durch Industrie- und Verkehrsabgase freigesetzt wird und genotoxische und zytotoxische Schäden an Zellen des oberen Aerodigestivtraktes verursacht.⁽¹⁾ Der genaue Wirkmechanismus der Toxizität ist allerdings bislang noch unklar, ein Zusammenhang mit oxidativen Stress wird diskutiert.⁽²⁾ In der aktuellen Arbeit wurde am Modell der humanen Nasenschleimhaut der Mechanismus der Genotoxizität von NO_2 untersucht.

Material und Methoden

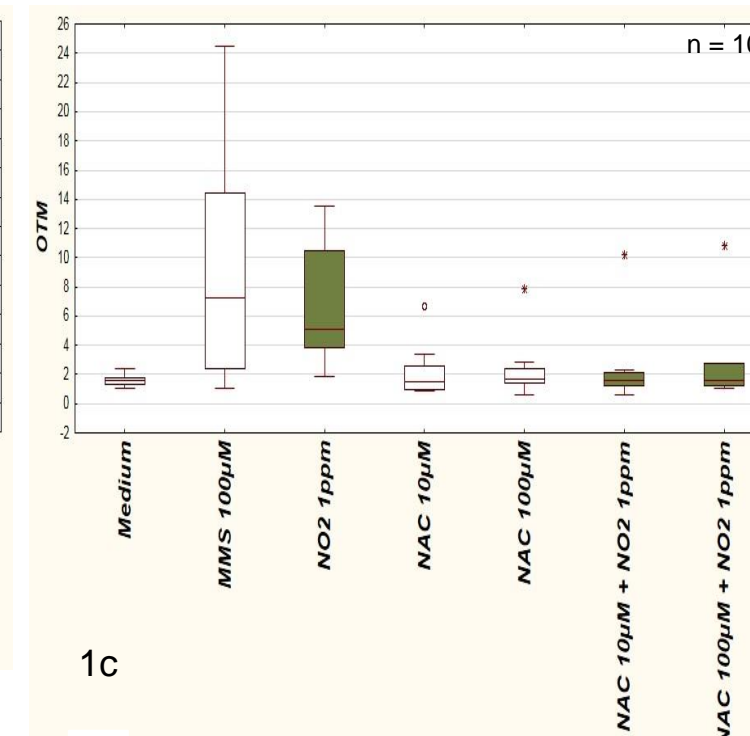
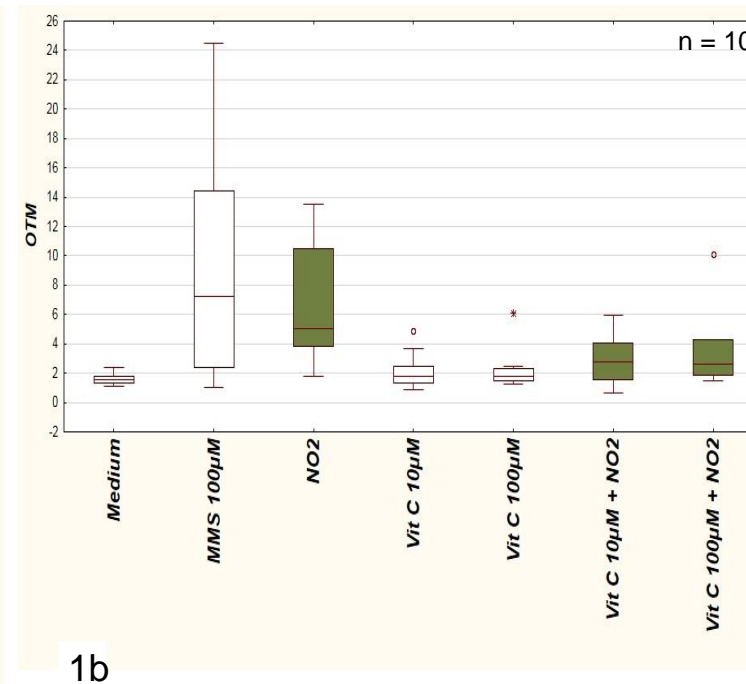
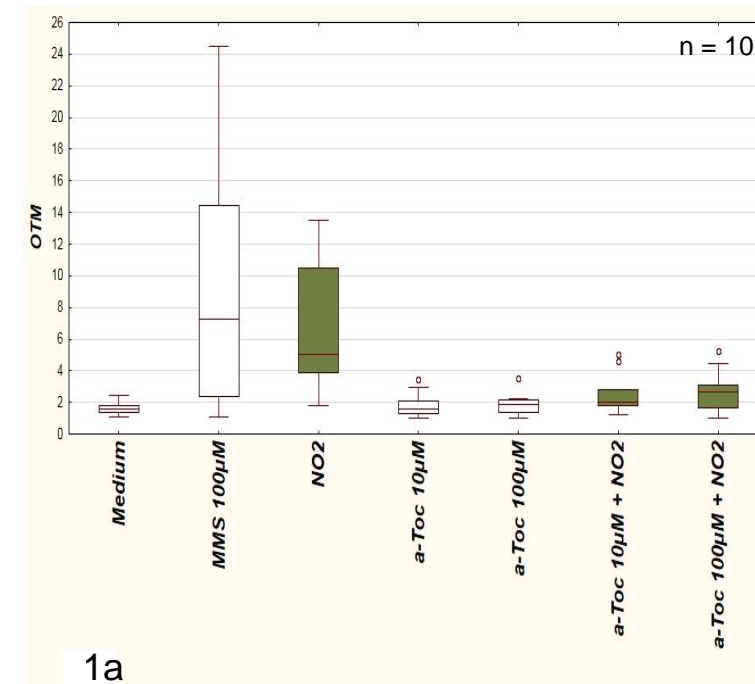
Humane Nasenschleimhaut wurde im Air-Liquid-Interface kultiviert und für eine Stunde mit den Antioxidantien Vitamin C, α -Tocopherol oder N-Acetylcystein in den Konzentrationen $10\mu\text{M}$ und $100\mu\text{M}$ inkubiert. Daran schloss sich eine ein-stündige Begasung der Zellen mit 1ppm NO_2 an.

Mit dem Comet Assay wurden genotoxische Schäden, mit dem Fpg (Formamidopyrimidin-Glykosylase)-modifizierten Comet Assay oxidative Schäden ebenfalls mit dem Olive Tail Moment erfasst.

Ergebnisse

Im Comet Assay konnte nachgewiesen werden, dass keiner der verwendeten Antioxidantien signifikante DNA-Schäden induziert. In Kombination mit der Begasung durch NO_2 erfolgte bei allen verwendeten Antioxidantien eine signifikante Hemmung des NO_2 -induzierten genotoxischen Schadens (s. Abb.1).

Alle drei Antioxidantien waren in der Lage, entstandenen oxidativen Stress signifikant zu reduzieren (s. Abb.2).



— Median — 25%- 75%
□ Bereich ohne Ausreißer
○ Ausreißer * Extremwerte

Abb. 1: Genotoxizität im Comet Assay.

Stickstoffdioxid induziert genotoxische Schäden. Durch Hinzufügen von Antioxidantien werden DNA-Schäden signifikant reduziert.

alpha-Toc: α -Tocopherol; Vit.C: Vitamin C; NAC: N-Acetylcystein; NO_2 : Stickstoffdioxid; MMS (Methylmethansulfonat): Positivkontrolle; Medium: Negativkontrolle

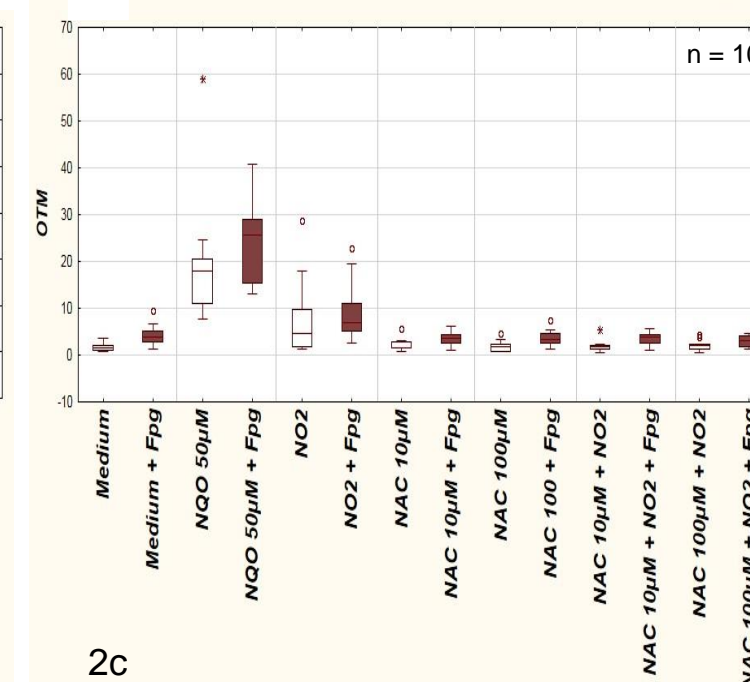
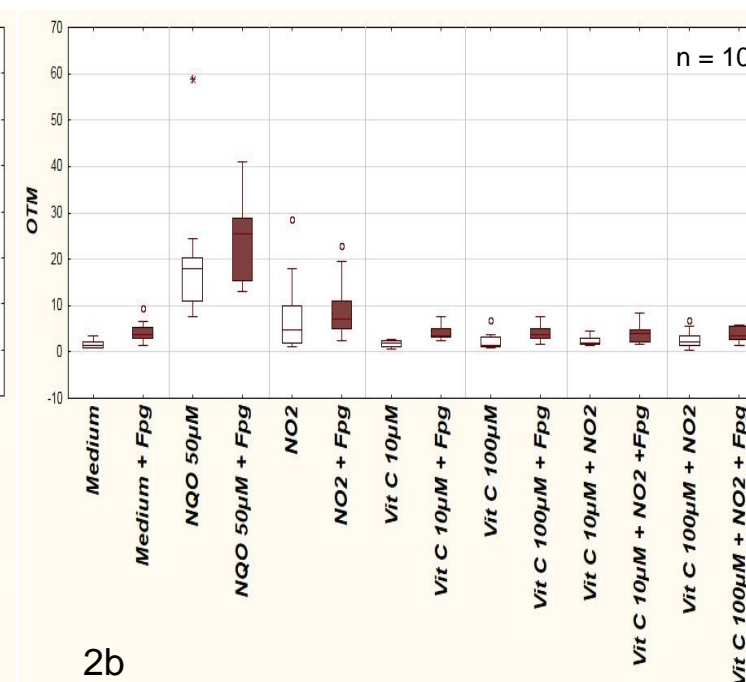
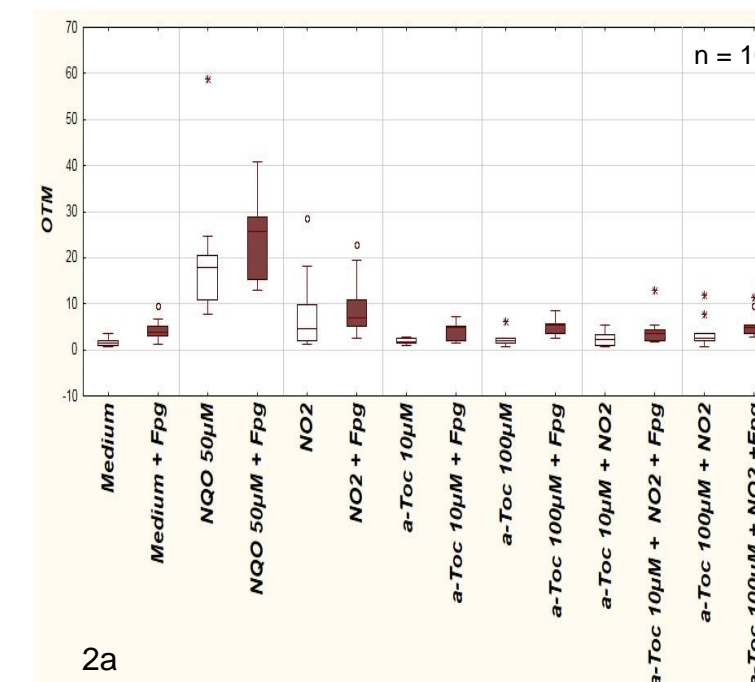


Abb. 2: Oxidativer Stress im Fpg-Comet Assay.

Durch die Fpg-Behandlung sind oxidative Schäden nachweisbar. Alle Antioxidantien hemmen signifikant oxidative Schäden.

Fpg: Formamidopyrimidin-Glykosylase; alpha-Toc: α -Tocopherol; Vit.C: Vitamin C; NAC: N-Acetylcystein; NO_2 : Stickstoffdioxid; NQO (4-Nitroquinolin 1-Oxid): Positivkontrolle; Medium: Negativkontrolle

Schlussfolgerung

Die aktuellen Ergebnisse weisen darauf hin, dass NO_2 durch oxidativen Stress DNA-Schäden induziert. Diese können durch die Anwesenheit aller untersuchten Antioxidantien bei allen gewählten Konzentrationen deutlich reduziert werden.

- Literatur:** (1) Köhler et al. Nitrogen dioxide is genotoxic in urban concentrations, Inhal Toxicol., 2013
(2) Han et al. Nitrogen dioxide inhalation induces genotoxicity in rats, Chemosphere, 2013