



Perfluorierte Tenside

Einzigartige Eigenschaften, jedoch bedenklich für Mensch und Umwelt

Wasserabweisende Kleidung, Kochgeschirr mit Antihalt-Beschichtung und Imprägniersprays sind Errungenschaften unserer industrialisierten Welt. Sie machen das Leben angenehmer und die Verbraucher möchten nicht mehr darauf verzichten. Für die Herstellung dieser und weiterer Produkte mit wasser-, fett- und schmutzabweisenden Oberflächen werden Chemikalien verwendet, die in hohen Dosen gesundheitlich bedenklich sein können. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) untersucht mit eigenen Forschungsprojekten den Einfluss dieser Substanzen auf den menschlichen Stoffwechsel. Mit diesen Daten soll die aktuelle Risikoabschätzung dieser Substanzen auf europäischer Ebene unterstützt werden.

Perfluorierte Tenside (PFT) sind eine Substanzgruppe mit einzigartigen Eigenschaften. Eine Vielzahl von industriellen Produkten, deren Oberflächen mit PFT beschichtet sind, zeichnen sich durch wasser-, fett- und schmutzabweisende Eigenschaften aus. Zu diesen Produkten, die jeder aus dem Alltag kennt, zählen zum Beispiel Backpapier, Textilien mit Imprägnierungen oder Kochgeschirr mit Antihalt-Beschichtungen. Die Industriechemikalie Perfluor-



Abbildung 1: Struktur von PFOA

oktansäure (PFOA; Abb. 1) wird für die Herstellung von PFT benötigt. In den Produkten bleibt sie in Spuren als Verunreinigung aus dem Herstellungsprozess enthalten. Darüber hinaus werden PFT beispielsweise in der Müllverbrennung maximal bis zur Stufe von PFOA abgebaut. PFOA gelangt demnach nicht nur bei der Herstellung von PFT, sondern auch bei deren Abbau in die Umwelt. PFOA selbst ist außerordentlich stabil. Die Substanz kann mit Standardmethoden weder chemisch noch thermisch abgebaut werden und es ist kein biologisches System bekannt, dass sie umzuwandeln vermag. Aufgrund dieser extremen Stabilität hat sich PFOA in den vergangenen Jahrzehnten in der Umwelt und in der Nahrungskette angereichert und gilt heutzutage als globale Kontaminante von Böden, Luft und Wasser.

Aufnahme und Ausscheidung von PFOA

Eine Vielzahl von Studien belegen, dass sich Spuren von PFOA weltweit in menschlichen Blutproben nachweisen lassen. Der Mensch nimmt die Substanz in erster Linie über die Nahrung und hier insbesondere über kontaminiertes Trinkwasser sowie über den Verzehr von kontaminiertem Fisch auf. Sie wird sehr gut resorbiert und reichert sich im Blut an. Ausgerechnet beim Menschen ist die Ausscheidung über die Niere sehr langsam im Vergleich zu verschiedenen Versuchstierarten. Bei Maus, Ratte, Hamster und Hund liegen die

Halbwertszeiten zur Ausscheidung von PFOA im Bereich von Stunden bis einigen Tagen. Das ist die Zeit, in der die Hälfte der verabreichten Dosis einer Substanz über die Niere wieder ausgeschieden wird. Für den Menschen wurde die Halbwertszeit für die Verweildauer von PFOA im Körper mit knapp vier Jahren abgeschätzt.

Toxizität

Die Toxizität von PFOA wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten eingehend untersucht. Tierversuche mit Ratten haben gezeigt, dass die dauerhafte Gabe hoher Dosen dieser Substanz in erster Linie die Leber belastet. Nach mehreren Monaten wurde das vermehrte Auftreten von Lebertumoren in den Versuchstieren beobachtet. Desweiteren wurden die Hoden und Bauchspeicheldrüse durch die dauerhaft hohe Belastung der Tiere mit PFOA geschädigt. Auf molekularer Ebene konnte die Aktivierung eines spezifischen Transkriptionsfaktors, dem sogenannten Peroxisomen Proliferator-aktivierten Rezeptor alpha (PPAR α) durch PFOA als Ursache für die Lebertoxizität der Substanz identifiziert werden. PPAR α ist ein Protein mit zentraler Funktion vor allem in der Leber, wo es unter anderem an der Regulation des Fettstoffwechsels beteiligt ist. Nun ist jedoch bekannt, dass dieser Rezeptor vor allem bei Nagern ein sehr wichtiges Protein ist. Im Menschen übt das Protein zwar vergleichbare Funktionen aus, insgesamt spielt es aber eher eine untergeordnete



Abbildung 2: Imprägnierte Textilien

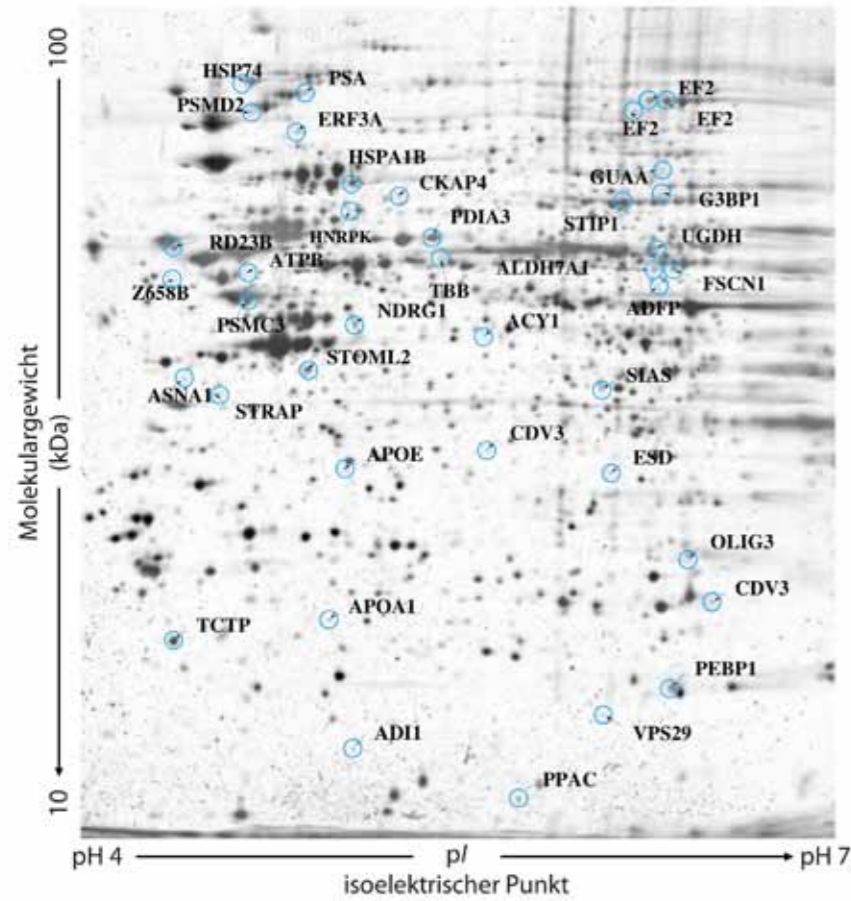


Abbildung 3: Durch PFOA in HepG2-Zellen deregulierte Proteine. Dargestellt ist die Auftrennung aller Proteine von HepG2-Zellen in der zweidimensionalen Gelelektrophorese. Proteinspots, die in ihrer Intensität durch die Inkubation der Zellen mit PFOA verändert wurden, sind blau hervorgehoben und mit ihrem Gennamen bezeichnet. Die Proteine wurden mit massenspektrometrischen Methoden (MALDI-TOF-Analyse) identifiziert.

Rolle. Es war daher nicht klar, in welchem Umfang die in den Tierversuchen beobachteten lebertoxischen Effekte von PFOA überhaupt auf den Menschen übertragbar sind. Eine zentrale Frage bei der Bewertung des Risikos von PFOA für die menschliche Gesundheit war, ob die Substanz zusätzlich zu PPARα noch weitere Signal- und/oder Stoffwechselwege in der menschlichen Leberzelle beeinflusst.

Molekulare Effekte

Auf der Suche nach weiteren, PPARα-unabhängigen Wirkmechanismen von PFOA hat das BfR ein Forschungsprojekt durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurde der Einfluss von PFOA auf die Gesamtheit aller zellulären Proteine, das sogenannte Proteom untersucht. Dazu wurde eine humane Hepatokarzinomzelllinie (HepG2), die als Modell für humane Leberzellen diente, genutzt. Die Behandlung der Zellen mit PFOA führte bei 51 von insgesamt knapp 3.300 untersuchten

Proteinen zu einer signifikanten Änderung der Proteinmenge im Vergleich zu unbehandelten Zellen (Abb. 3). Die nachfolgende eingehende Analyse dieser 51 deregulierten Proteine ergab, dass in der untersuchten Zelllinie in erster Linie nicht PPARα, sondern ein anderer wichtiger Regulator beeinflusst wurde: der sogenannte Hepatozyten nukleäre Faktor 4 alpha (HNF4α) (Abb. 4). Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass die Aktivität von HNF4α durch PFOA gehemmt wird. HNF4α spielt eine zentrale Rolle in der Leberentwicklung und in der Embryogenese, und eine Hemmung könnte negative Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung bzw. auf die Entwicklung bestimmter Organe haben.

Fazit

Auf der Basis der Ergebnisse verschiedener Studien der vergangenen Jahre mehren sich inzwischen die Hinweise, dass PFOA noch weitere Signal- und Stoffwechselwege beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass die Substanz sowohl den konstitutiven Androstanrezeptor (CAR) als auch den Pregnan-X Rezeptor (PXR)

aktiviert. Diese beiden Proteine haben zentrale Funktionen bei der Regulation des Metabolismus von Fremdstoffen. Auch der Östrogenrezeptor (ERα) wird durch PFOA aktiviert. Da dieser Rezeptor normalerweise durch Östrogen stimuliert wird, könnte PFOA über eine Aktivierung des Östrogenrezeptors einen Einfluss auf den Hormonhaushalt ausüben. Alles in allem zeichnet sich inzwischen deutlich ab, dass PFOA entgegen der bisherigen Annahme nicht nur über PPARα in zelluläre Prozesse eingreift, sondern dass die Substanz darüber hinaus noch weitere Signal- und Stoffwechselwege beeinflusst, die für den Menschen womöglich von noch größerer Bedeutung sind (Tab. 1). Diese neuen Erkenntnisse werden nun in die Bewertung eines möglichen Risikos von PFOA für die menschliche Gesundheit einfließen und letztendlich zu der Entscheidungsfindung beitragen, ob die Verwendung von PFOA in Zukunft beschränkt werden sollte.

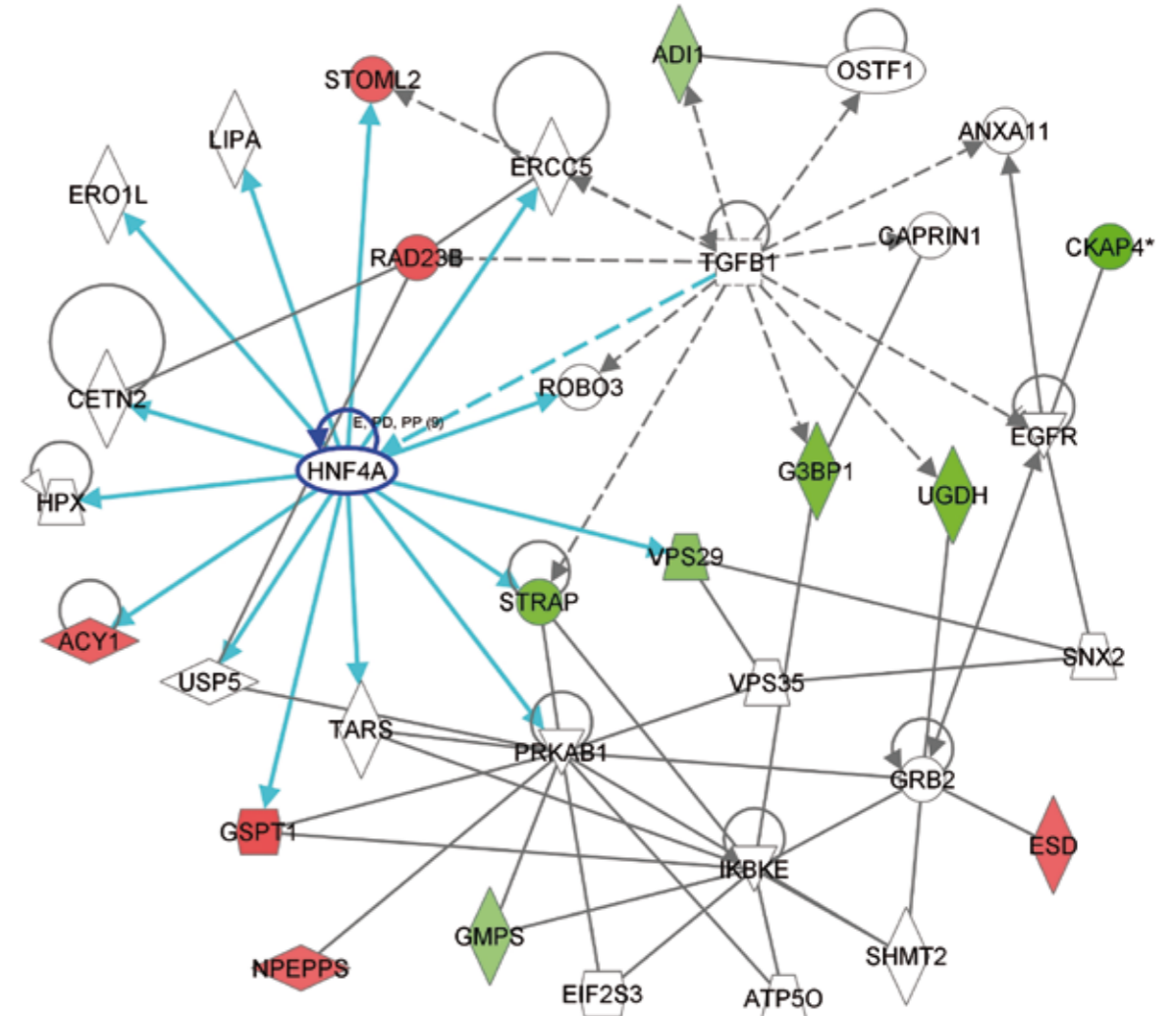


Abbildung 4: Netzwerkanalyse der durch PFOA in HepG2-Zellen deregulierten Proteine. Die Proteine sind mit ihren Gennamen benannt. Durch PFOA herunterregulierte Proteine sind grün gekennzeichnet, hochregulierte Proteine sind rot markiert. Die Funktion des jeweiligen Proteins ist durch die Form des Symbols gekennzeichnet: Transkriptionsfaktor (oval), Enzym (stehende Raute), Peptidase (liegende Raute), Zytokin (Quadrat), Transporter (Trapez), Kinase (Dreieck), andere (Kreis). Die Art der Interaktion zwischen den Proteinen ist durch die Form der Verbindung zwischen ihnen gekennzeichnet; ein Pfeil von A nach B bedeutet, dass A einen Einfluss auf die Expression von B hat, wohingegen eine Linie eine direkte Protein-Protein-Bindung bedeutet. Durchgezogene Linien stehen für direkte und gestrichelte Linien für indirekte Interaktionen. Durch blaue Farbe hervorgehoben ist der Transkriptionsfaktor HNF4a (HNF4A), der der zentrale Regulator des dargestellten Netzwerkes ist.

PFOA beeinflusst	Rezeptor	mögliche Auswirkungen auf
aktiviert	PPARα	Leberfunktionen Fettsäuremetabolismus
aktiviert	CAR	Fremdstoffmetabolismus
aktiviert	PXR	Fremdstoffmetabolismus
aktiviert	ERα	Hormonhaushalt
inhibiert	HNF4α	Leberentwicklung Embryogenese

Abbildung 4: Netzwerkanalyse der durch PFOA in HepG2-Zellen deregulierten Proteine. Die Proteine sind mit ihren Gennamen benannt. Durch PFOA herunterregulierte Proteine sind grün gekennzeichnet, hochregulierte Proteine sind rot markiert. Die Funktion des jeweiligen Proteins ist durch die Form des Symbols gekennzeichnet: Transkriptionsfaktor (oval), Enzym (stehende Raute), Peptidase (liegende Raute), Zytokin (Quadrat), Transporter (Trapez), Kinase (Dreieck), andere (Kreis). Die Art der Interaktion zwischen den Proteinen ist durch die Form der Verbindung zwischen ihnen gekennzeichnet; ein Pfeil von A nach B bedeutet, dass A einen Einfluss auf die Expression von B hat, wohingegen eine Linie eine direkte Protein-Protein-Bindung bedeutet. Durchgezogene Linien stehen für direkte und gestrichelte Linien für indirekte Interaktionen. Durch blaue Farbe hervorgehoben ist der Transkriptionsfaktor HNF4a (HNF4A), der der zentrale Regulator des dargestellten Netzwerkes ist.



Dr. Thorsten Buhrke, Eileen Scharmach und Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen
Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

thorsten.buhrke@bfr.bund.de