

International Agency for Research on Cancer  
Centre International de Recherche sur le Cancer

**BGFA**



Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der  
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung  
Institut der Ruhr-Universität Bochum

# SYNERGY – ein Beitrag zur Klärung der Synkanzerogenese

Thomas Brüning

27. Januar 2009

## SYNERGY – Gepoolte Analyse von Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese beruflicher Kanzerogene bei der Entwicklung von Lungenkrebs

### Internationales Verbundprojekt

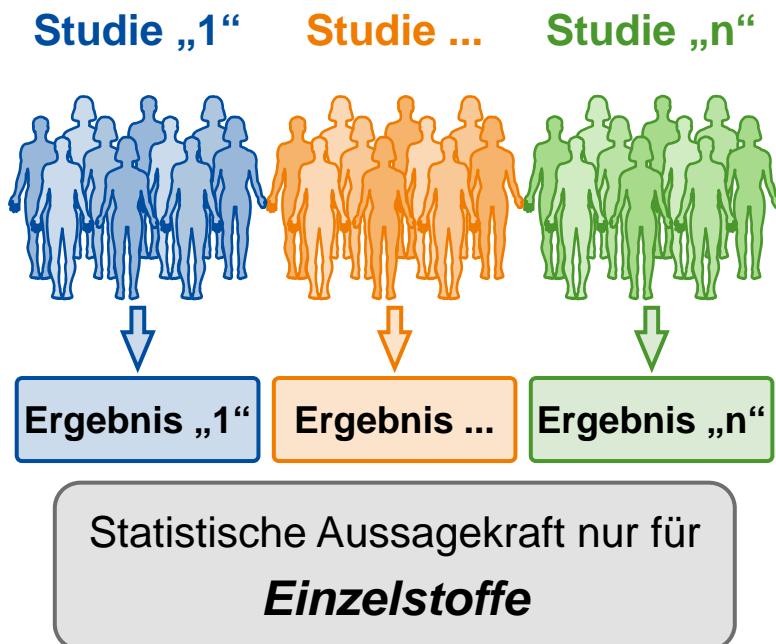
- DGUV-Drittmittelprojekt
- Koordination: IARC und BGFA,

Untersuchung der Lungenkrebsrisiken von  
**Asbest, PAK, Quarzfeinstaub, Chrom und Nickel**

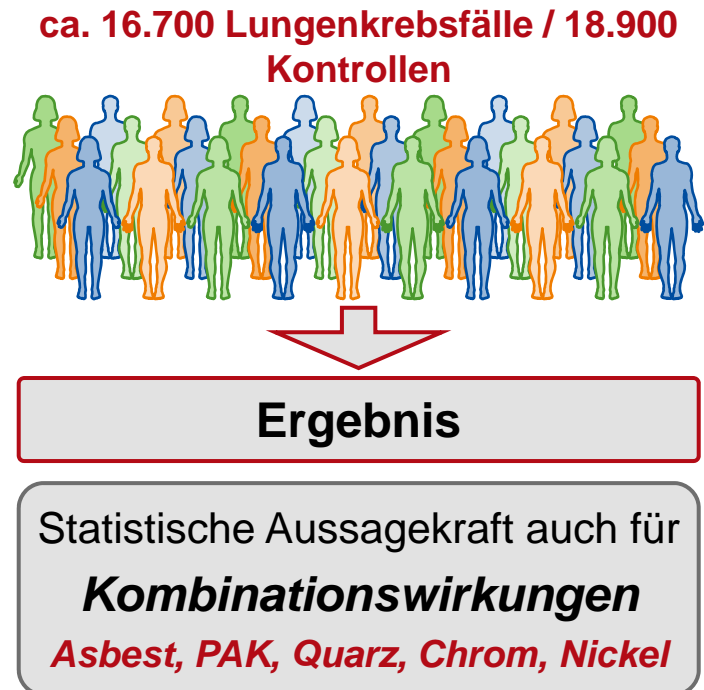
- für jeden Gefahrstoff einzeln
- **für ausgewählte Gefahrstoff-Kombinationen**
- im Zusammenwirken mit Rauchen als Störfaktor oder Effektverstärker

# Synkanzerogenese bei der Entwicklung von Lungenkrebs

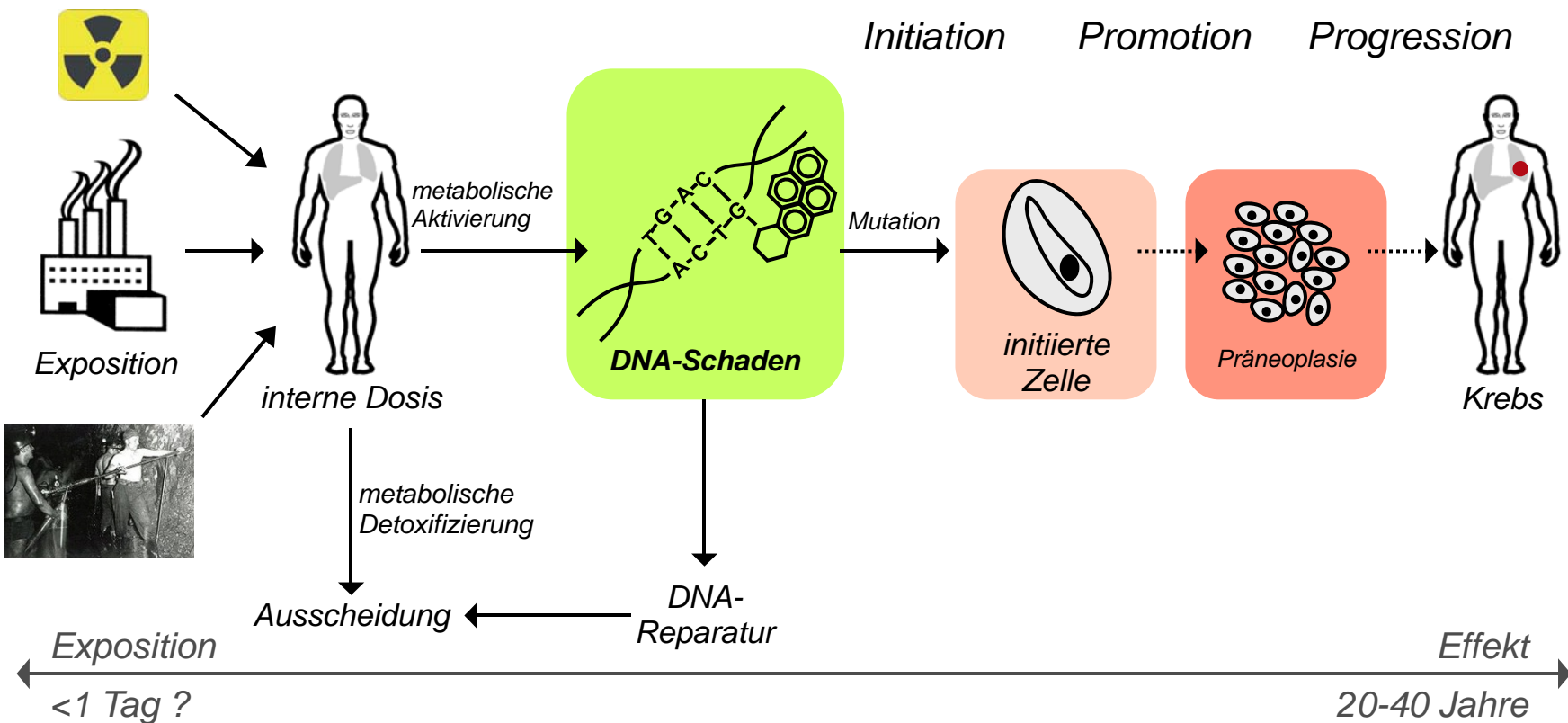
## Einzelstudien



## Gepoolte Studie:



# Krebsursachen

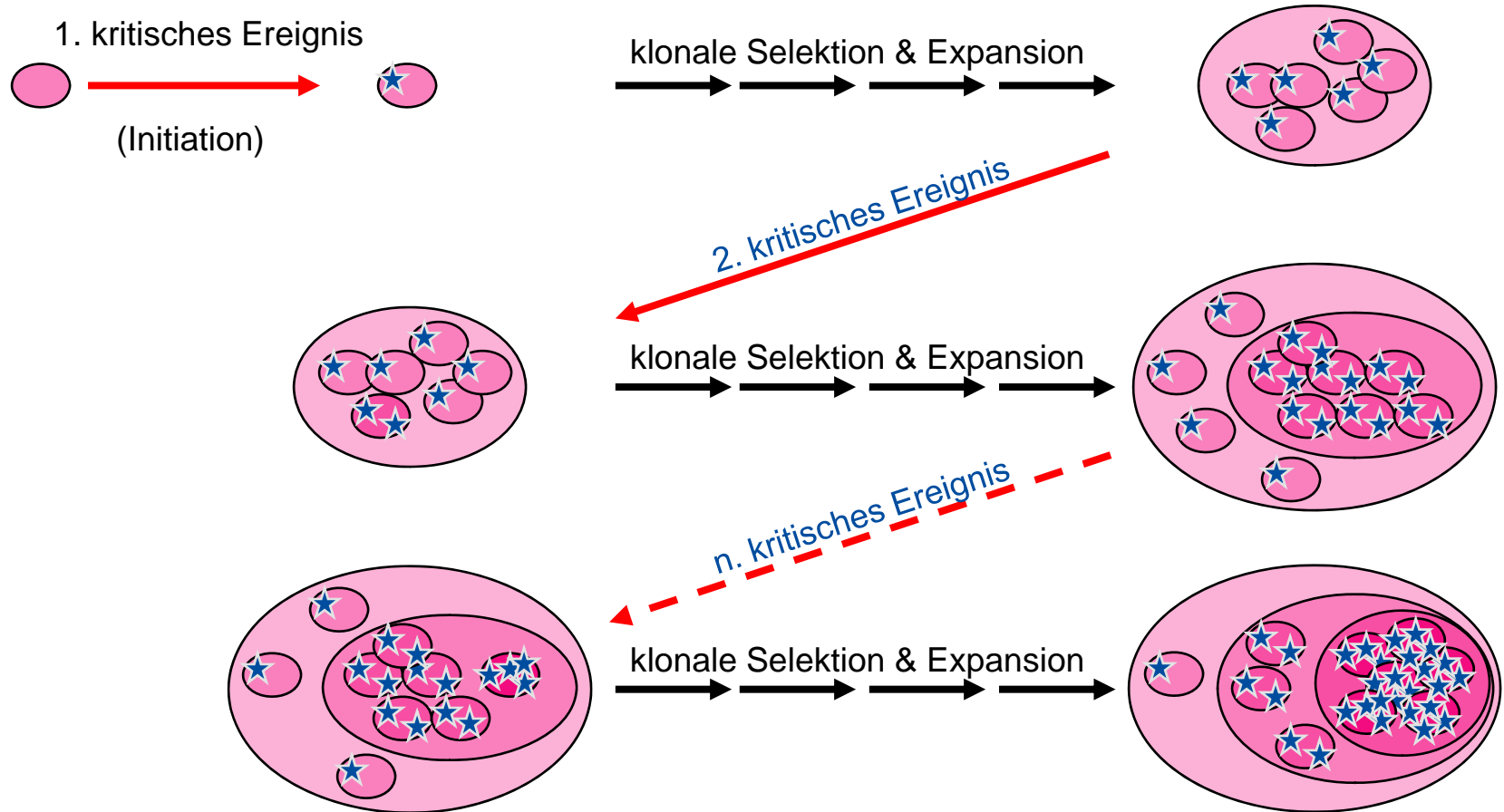


mehrere Schadstoffe: Verstärkung (Synkanzerogenese) oder Abschwächung (Antikanzerogenese) ?

## Molekulare Aspekte der Kanzerogenese

- Erkrankung durch Schädigung des Genoms/Epigenoms
- Defekte betreffen vor allem Ein- und Ausschaltung von Schlüsselgenen
- Schutz- und Kontrollfunktionen werden ausgeschaltet
- Für Transformation notwendige Zahl der Defekte ist nicht genau bekannt
- Mehrstufenprozeß, der analog einer Darwin'schen Evolution verläuft (*klonale Selektion*)

# Krebsentstehung als Mehrstufenprozeß



Selektion der anpassungsfähigsten Zellen  
analog einer Darwin'schen Evolution

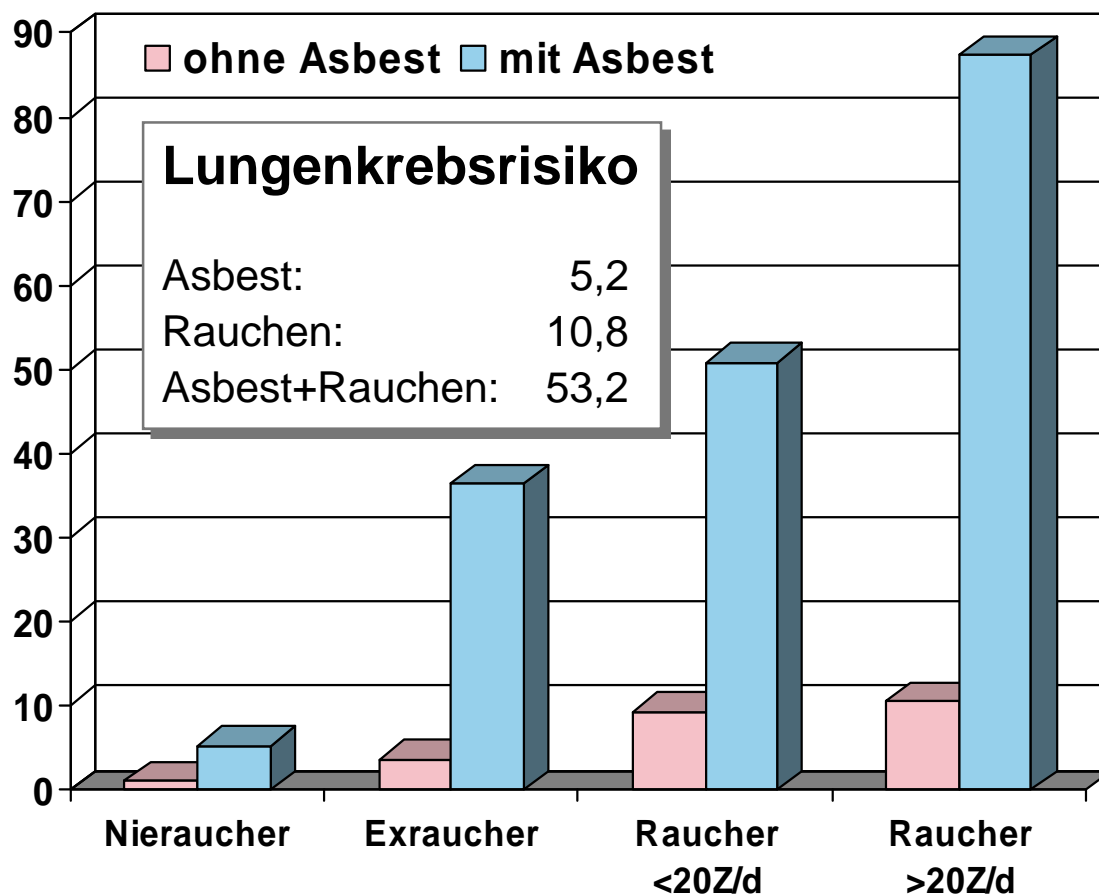
# Definition der Synkanzerogenese

(nach Hayes 2001)

- Zusammenwirken zweier oder mehrerer genotoxischer Substanzen
- Art des Zusammenwirkens
  - *additiv, überadditiv, potenzierend, subadditiv, antagonistisch*
- Exposition gleichzeitig oder sequenziell  
(Reihenfolge nicht entscheidend)
- Wirkung am gleichen Zielorgan
  - Beschränkung auf Humankanzerogene

**Aber:** Nicht-genotoxische Substanzen können das Zusammenwirken sowohl in eine verstärkende als auch abschwächende Richtung modulierend beeinflussen

## Überadditivität bei Kombination von Kanzerogenen (epidemiologisch gesicherte Erkenntnisse beim Menschen)



- Rauchen + Asbest \*
- Rauchen + Radon \*
- Rauchen + Arsen \*
- Rauchen + Alkohol \*
- Rauchen + PAK

(\* IARC-Konsensus)

*Pastorino et a. 1984*

# Mechanistische Hypothesen des potenzierenden Zusammenwirkens von PAK und Asbest

## PAK / Asbest-Kombinationswirkung

- Zwei K1-Stoffe mit gleichem Zielorgan
- Beide Stoffe wirken als Tumorinitiatoren und –promotoren
- Faserbedingte Vorschädigung von Zellen und Organellen bedingt bessere zelluläre Aufnahme von PAK
- Entzündlich-proliferative Gewebsschädigung führt zu einer erhöhten Wirkungsstärke von PAK

## Fachgespräch Synkanzerogenese HVBG und DGAUM 11/2005 Zwischenfazit

1. Beschränkung auf PAK und Asbest
2. Bisher keine belastbaren epidemiologischen Studien
3. Epidemiologische Evidenz einer überadditiven Wirkung von Rauchen und Asbest
- Aber 4.** Unterschiedliches Schadstoffprofil von Tabakrauch und beruflicher PAK-Belastung
5. Tierexperimentelle Befunde einer überadditiven Wirkung von PAK und Asbest
6. Plausible Hypothesen für ein Zusammenwirken von zwei K1-Stoffen (PAK und Asbest) mit Zielorgan Lunge

## Synkanzerogenese PAK und Asbest

### Fachgespräch HVBG und DGAUM 11/2005

- Konvention: PAK und Asbest wirken additiv-synkanzerogen (Lungenkrebs)
  - Umsetzung durch ÄSVB beim BMAS

### Wissenschaftliche Begründung des ÄSVB 1/2007

- Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und PAK

### Referentenentwurf - 2. BKV-ÄndV 12/2008

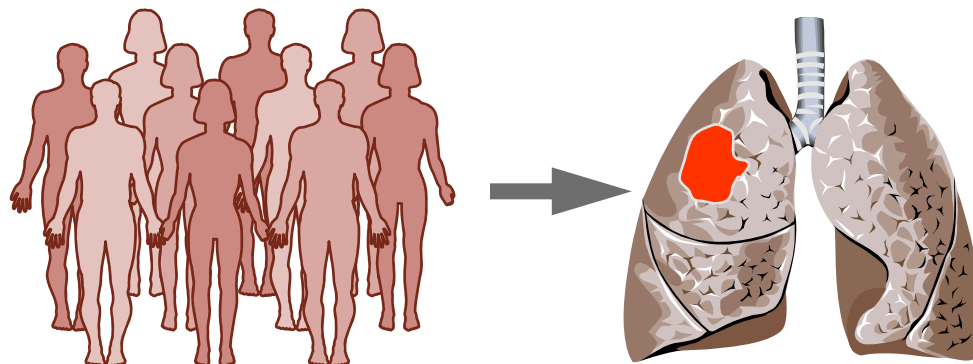
- BK 4114: Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und PAK bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer VW von mindestens 50 % ... entspricht

## Synkanzerogenese – offene Fragen

### DFG MAK-Liste 2008: 351 Krebs erzeugende Arbeitsstoffe

#### Modellsubstanzen

- Nickel
- Chrom
- Asbest
- PAK
- Quarz



- Verstärkung?
- Abschwächung?
- Aufhebung?
- Keine Änderung?

## Ausgangslage

- (1) Risikoabschätzung im BK-Recht basiert auf isolierter Betrachtung einzelner Gefahrstoffe.
- (2) Häufig Mischexpositionen am Arbeitsplatz; Kombinationswirkungen bisher nicht ausreichend epidemiologisch untersucht.
- (3) Zusammenwirken von beruflichen und außerberuflichen Faktoren, insbesondere mit Rauchen, für viele Gefahrstoffe nicht ausreichend bekannt.

## Lösungsansätze

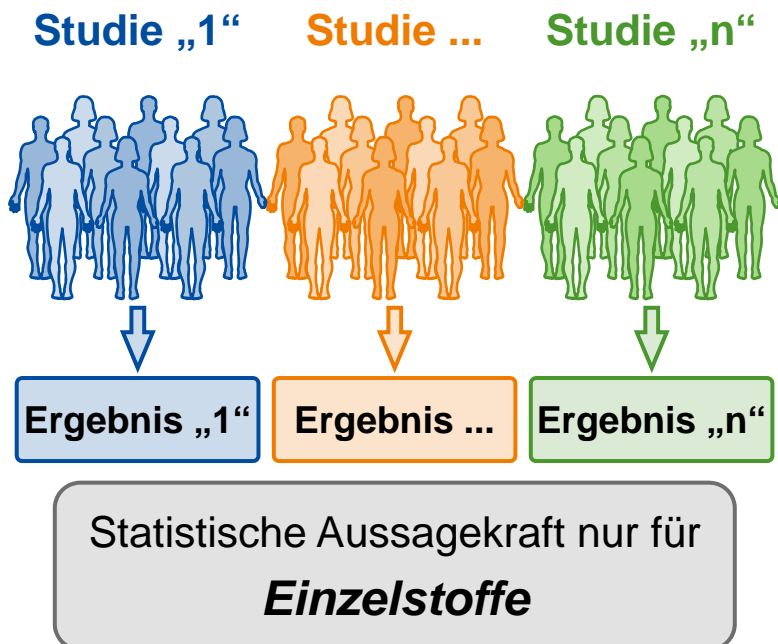
- *in vitro*
- Tierexperiment
- Epidemiologie

## Zielführender epidemiologischer Ansatz

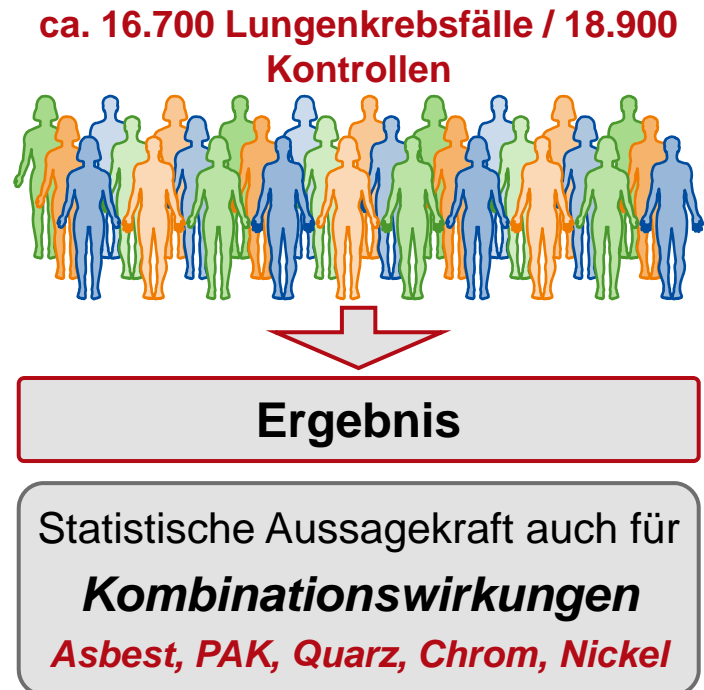
- Zusammenführung (Poolen) von Daten aus vorhandenen epidemiologischen Studien
- Expositionsbewertung
- Gepoolte statistische Analyse der zusammengeführten Daten

# Synkanzerogenese bei der Entwicklung von Lungenkrebs

## Einzelstudien



## Gepoolte Studie:

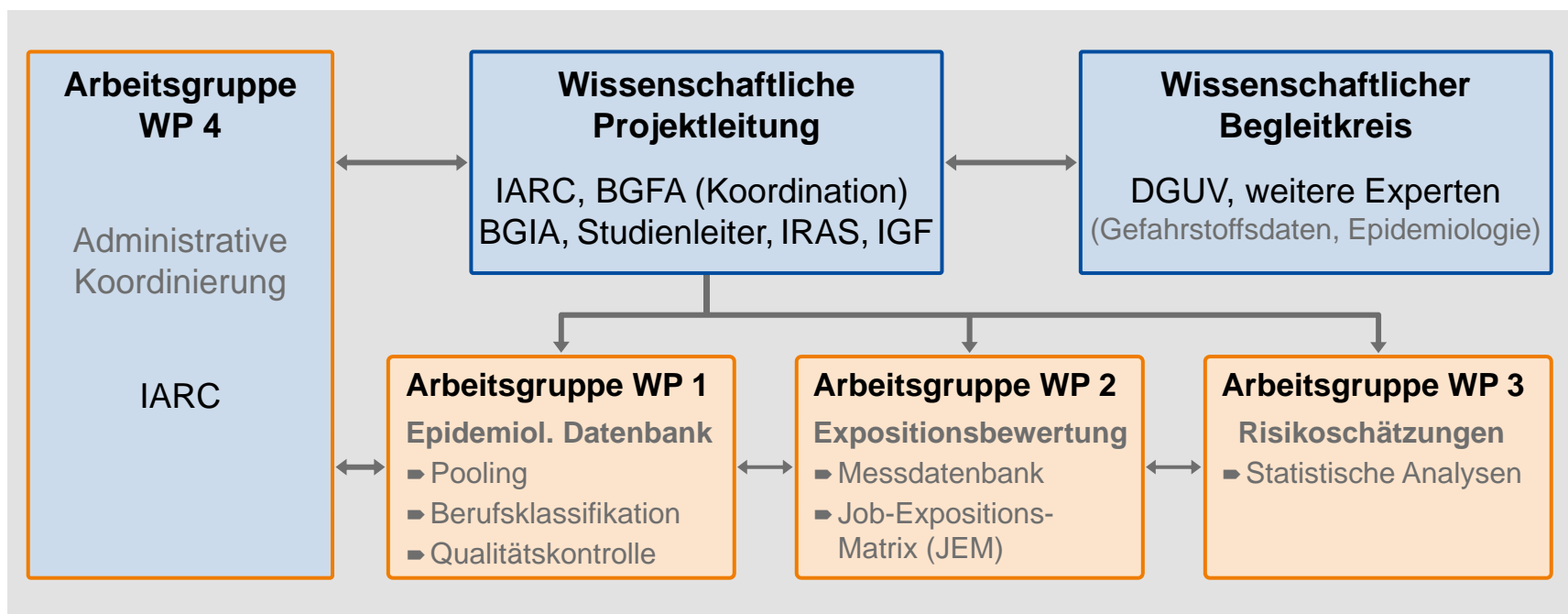


## Die Ziele von SYNERGY

### Abschätzung der kombinierten Lungenkrebsrisiken für Asbest, PAK, Quarz, Chrom, Nickel

- **Dosis-Wirkungs-Beziehungen** für jedes einzelne Kanzerogen
- **Interaktionen** zwischen beruflichen Lungenkanzerogenen
- **modifizierender Effekt** von Tabakrauch
- Optimierung von Präventionsmaßnahmen
- Generierung von Wissen zur Beurteilung des Zusammenwirkens für BK-Recht

# Projektstruktur



## WP 1: Einrichtung einer SYNERGY Datenbank

- Bewertung der Geeignetheit von vorhandenen Studien
- Auswahl der geeigneten Studien zum Poolen
- Definition einer gemeinsamen SYNERGY-Datenstruktur
- Konvertierung von nationalen Klassifikationen von Berufen und Branchen in internationale Klassifikationen: ISCO 1968, ISIC Rev2
- Pooling der Daten aus den einzelnen Studien:  
**epidemiologische Datenbank** von SYNERGY
- Maßnahmen zur Qualitätskontrolle von Rauch- und Berufsdaten

## WP 1: Studien in der SYNERGY Datenbank

- AUT und HdA (Deutschland)
- EAGLE, TURIN und ROME (Italien)
- LUCAS (Schweden)
- PARIS, LUCA; ICARE pending (Frankreich)
- INCO (Polen, Ungarn, Rumänien, Slowakei, Tschechien, RUS, UK)
- MONTREAL (Kanada)

### Aktueller Stand:

- ~16,700 Lungenkrebsfälle und ~ 18,900 Kontrollen sind in die SYNERGY Datenbank gepoolt worden
- Rauchdaten unter Qualitätskontrolle

## WP 2 – Expositionsabschätzung

- Auswahl der zu untersuchenden Kanzerogene:  
**Asbest, PAK, Quarzfeinstaub, Chrom, Nickel**
- Recherche von Quellen für Expositionsdaten
- Zusammenstellung von Messdaten in einer SYNERGY  
**Expositionsdatenbank**
- **Aufstellung einer SYNERGY Job-Expositions-Matrix**
  - Berufe und Branchen
  - Kanzerogene
  - Land
  - Zeit der Exposition



## WP 3: Statistische Analyse

- Für jede kanzerogene Substanz:  
Schätzen der **Dosis-Wirkungs-Beziehung**
- Zusammenhang der kanzerogenen Substanzen:  
Schätzen der **Interaktionen**
- Analyse des **Rauchverhaltens**
- **Zusatzanalysen** (Subproposals)

## Aktueller Stand

### Abgeschlossen

- **Erstellung der epidemiologischen Datenbank (Pooling)**
- Qualitätskontrolle für Rauchen
- *Detaillierte Analyse des Lungenkrebsrisikos von Tabakrauch*
- Entwicklung der Struktur der Expositionsdatenbank

### Fortlaufend

- **Zusammenstellung von Expositionsdaten**
- Einbindung von MEGA und COLCHIC
- **Zusatzanalysen** (Subproposals)

## Ausblick auf die Ergebnisse von SYNERGY

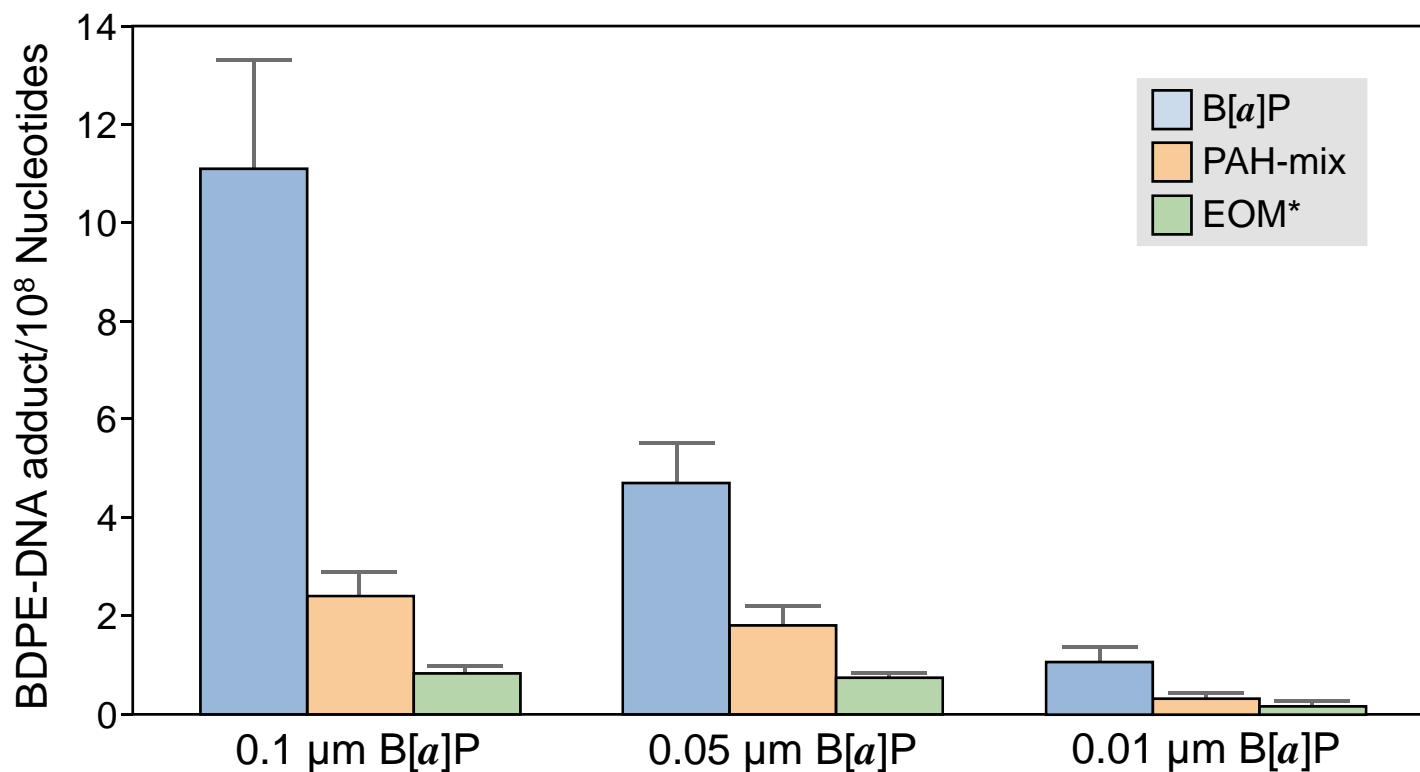
### Abschätzung der Lungenkrebsrisiken für Asbest, PAK, Quarz, Chrom, Nickel

- anhand der **weltweit größte Datensammlung** von Lungenkrebsfällen
- auf Basis der **weltweit umfangreichsten JEM** für eine quantitative Expositionsbewertung

### Ermittlung von Art und Ausmass der Interaktionen zwischen Kanzerogenen und zum modifizierender Effekt von Tabakrauch

- Optimierung von Präventionsmaßnahmen
- Generierung von Wissen zur Beurteilung des Zusammenwirkens für BK-Recht

## Verminderung des B[a]P-abhängigen BPDE-DNA Adduktlevels durch Zugabe weiterer PAHs bzw. EOM



\* an einatembare Partikel gebundenes extrahierbares organisches Material