

# Toxikologie von Cadmium



Prof. Dr. Andrea Hartwig  
*Technische Universität Berlin*  
*Institut für Lebensmitteltechnologie und Lebensmittelchemie*  
*Fachgebiet Lebensmittelchemie und Toxikologie*

# Toxikologie von Cadmium - Kanzerogenität

## Inhalation:

- Beim Menschen (IARC 2009): **Lunge**: „sufficient evidence“; **Niere, Prostata**: „limited evidence“)
- Im Tierversuch: **Lunge**

## Orale Aufnahme bzw. Umweltexposition:

- Beim Menschen: Hinweise auf Lungen-, Prostata-, Blasen-, Gebärmutter- und Brusttumoren
- Im Tierversuch: Tumoren der Prostata, Hoden, Nebenniere

# Wirkungsmechanismen Kanzerogenität

- Keine direkte Wechselwirkung mit der DNA
- Induktion von oxidativem Stress, wahrscheinlich durch Hemmung von oxidativen Schutzsystemen (z.B. antioxidativen Enzymen)
- Hemmung von DNA-Reparaturprozessen
- Inaktivierung von Tumorsuppressorproteinen, z.B. p53
- Aktivierung von Protoonkogenen und Deregulierung des Zellwachstums
- Veränderung von DNA-Methylierungsmustern

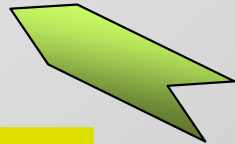
# Netzwerk zellulärer Antworten auf DNA-Schäden

- Endogene Prozesse (ROS, DNA Basenabspaltungen...)
- Umweltmutagene (Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkylantien, Metallverbindungen...)
- Ionisierende Strahlung, UV-Strahlung

Reparatur



Aktivierung der Zellzykluskontrolle



DNA-Schäden



Apoptose

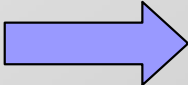


Schadenstoleranz

Mutation



# Relevante sonstige nicht kanzerogene Wirkungen

- **Respirationstoxische Wirkungen** (bei beruflicher Exposition und bei Rauchern)
  - **Knochensubstanzschädigende Wirkungen** (entweder direkt oder indirekt als Folge von Nierenfunktionsstörungen)
  - **Nierentoxizität** (tubuläre Schädigung in der Nierenrinde)
-  Empfindlichster Parameter der Cadmiumtoxizität

# Cadmiumkonzentrationen in Körperflüssigkeiten und Geweben der Allgemeinbevölkerung in Deutschland

Probenmaterial	Median	Bereich	Konzentration
Blut ( $\mu\text{g/l}$ )	0,2 (Nichtraucher)	0,1 - 0,5	0,9 - 4,5 nM
	1,3 (Raucher)	0,3 - 3,0	2,7 - 27 nM
Urin ( $\mu\text{g} / \text{l}$ )	0,24 (Nichtraucher)	0,08 - 0,65	0,7 - 5,85 nM
	0,44 (Raucher)	0,13 - 1,29	1,2 - 11,6 nM
<b>Leber</b> ( $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)		<b>0,5 - 5</b>	<b>4,4 - 44 <math>\mu\text{M}</math></b>
<b>Nierenrinde</b> ( $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)	<b>ca. 20</b>	<b>3 - 230</b>	<b>26,7 <math>\mu\text{M}</math> - 2,0 mM</b>

# Bindung von Cadmium an Metallothionein

## **Metallothionein:**

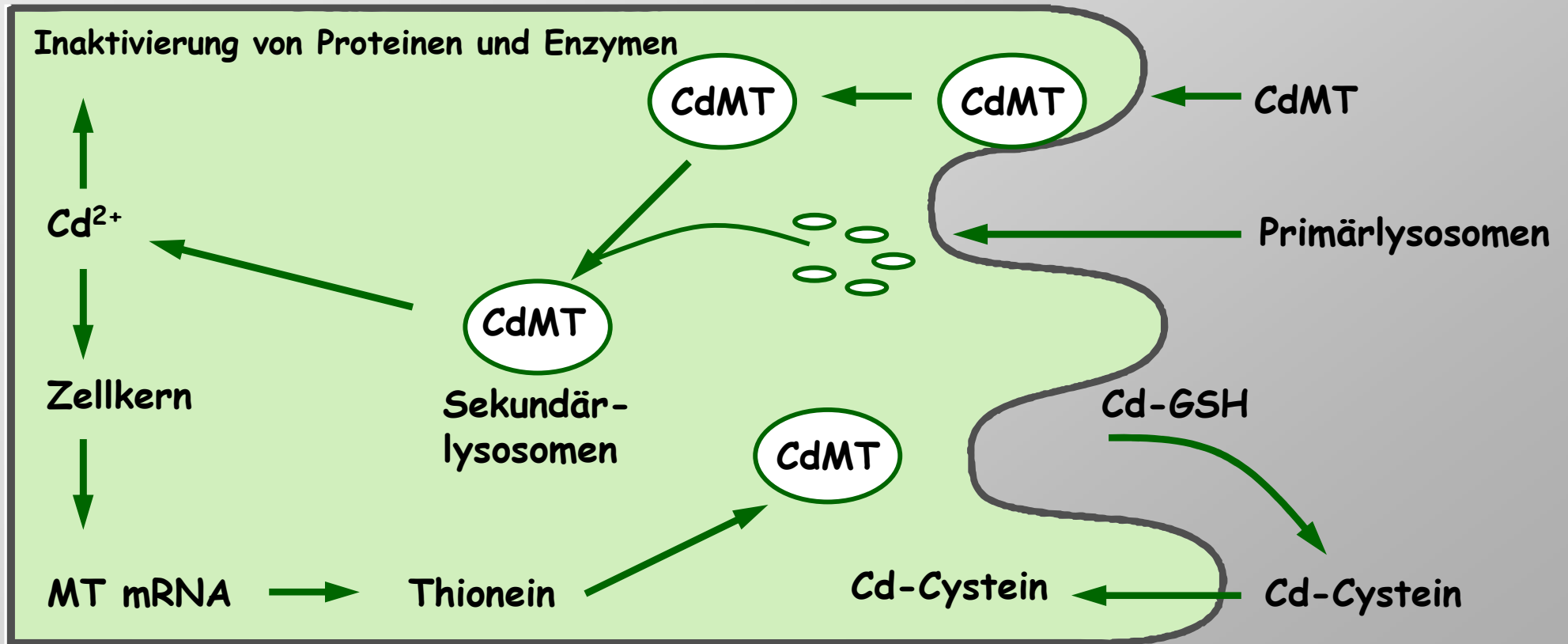
- kleines, cysteinreiches Protein
- bindet Zink und andere Schwermetalle
- induzierbar
- schützt vor akuter Toxizität
- bewirkt aber lange Halbwertszeit

# Mechanismus der nephrotoxischen Wirkung von Cadmium

Basolateralmembran

Bürstensaummembran

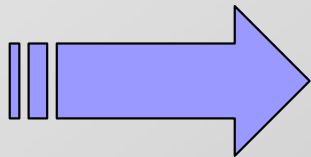
Tubuluslumen



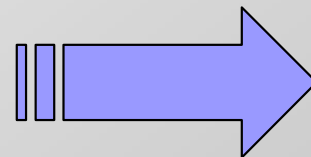


# Ableitung des TWI anhand der Nierentoxizität durch die EFSA

- Ausscheidung von  $\beta$ -2-Mikroglobulin im Urin als Biomarker für Nierentoxizität
- Benchmark-Ableitung (5% Konfidenzlimit):  $3,9 \mu\text{g Cd/g Kreatinin}$
- Sicherheitsfaktor 3.9 (interindividuelle Variation der Cd-Ausscheidung)



$1 \mu\text{g Cd/g Kreatinin}$



Zur Einhaltung dieses Wertes bei 95 % der 50-jährigen Bevölkerung: TWI-Wert von  $2,5 \mu\text{g Cd/kg KG}$