

UDP-Glucuronyltransferase 2B15-Polymorphismus und Bisphenol A-Konzentrationen im Blut

Falko Partosch, Ursula Gundert-Remy

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Bisphenol A (BPA) ist eine weit verbreitete Chemikalie, die aufgrund ihrer endokrinen Wirkung und wegen der weiten Verbreitung (hohes Produktionsvolumen von über einer Million Tonnen pro Jahr innerhalb der EU) Gegenstand aktueller Forschungen ist. Bisphenol A findet in der Industrie unter anderem Anwendung bei der Herstellung von polymeren Kunststoffen und Epoxidharzen. Über Nahrungsmittel, die Kontakt zu entsprechenden kunststoffhaltigen Verpackungsmaterialien hatten, ist eine orale Exposition möglich.

Es existieren zahlreiche Studien zu den Wirkungen von BPA, einige von ihnen auch *in vitro*, die vielfältige Wirkungen aufzeigen, deren Ergebnisse aber nicht immer eindeutig zu interpretieren sind. Die Datenlage ist so schwierig zu bewerten, dass die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine aktuelle Neubewertung in Auftrag gegeben hat.

Beim Menschen wird Bisphenol A nach oraler Aufnahme im First-Pass-Effekt zu 90 % eliminiert. Im Phase-II-Metabolismus wird der Stoff glucuronidiert und sulfatiert, die entstehenden Phase-II-Metabolite werden anschließend renal eliminiert. UGT2B15 zeichnet primär für die Glucuronidierung von BPA verantwortlich. Daneben sind zu einem geringeren Anteil auch UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT2B4 und UGT2 beteiligt.¹ UGT2B15 ist beim Menschen polymorph exprimiert. In einem neuen Ansatz wurde mit Hilfe von physiologisch basiertem Modellierung der Einfluss der funktionell relevanten UGT2B15-Polymorphismen auf die BPA-Konzentration im Blut berechnet.² Die experimentell in humanen Leberzellen von 8 Männern und 7 Frauen ermittelten metabolischen Parameter Michaeliskonstante K_m und maximale Umsatzgeschwindigkeit V_{max} der UGT-Polymorphismen wurden aus der Arbeit von Kuester and Sipes (2007) übernommen.³

Markante Unterschiede des Metabolismus in Abhängigkeit vom Polymorphismus

Das physiologisch basierte Modell berücksichtigt die Eliminierung durch den hepatischen Metabolismus mittels Glucuronidierung und Sulfatierung.

Die Modellierung der Blutkonzentrationen nach oraler Aufnahme sah eine Exposition von 1 µg/kg/Tag als *worst case* und eine realitätsnähere Exposition von 0,05 µg/kg/Tag verteilt auf drei Einzeldosen vor. Letzterer Wert stammt als Median aus Biomonitoring-Studien aus den Vereinigten Staaten und Europa.

Die modellierte orale Exposition von 1 µg/kg/Tag führte zu maximalen Blutkonzentrationen zwischen 7,8 und 36,9 pg/ml und Flächen unter den Kurven (AUC-Werte) zwischen 29,9 und 139,4 pg/ml x h.

Dem gegenüber standen bei einer Exposition von 0,05 µg/kg/Tag maximale Blutkonzentrationen (C_{max}) von 0,39 bis 1,85 pg/ml mit AUCs im Bereich von 1,5 bis 6,9 pg/ml x h.

Die intrinsische Clearance $Cl_{int} = V_{max}/K_m$ variierte zwischen 2,4 und 14,3 ml/min/g Leber.

Damit unterschieden sich bei gleichen verabreichten Dosen von 1 und 0,05 µg/kg/day bei *high* und *low metabolisers* die Spitzenkonzentrationen um den Faktor 4,7 und die AUC-Werte um den Faktor 4,6. Die intrinsischen Clearances unterschieden sich um den Faktor 6. Die *low metabolisers* weisen allerdings höhere Ausscheidungswerte von BPA mittels Sulfatierung auf als *high metabolisers*, und „kompensieren“ die geringere Glucuronidierungskapazität; dies zeigt, dass eine Betrachtung der Glucuronidierung allein keine vollständige Bewertung ermöglicht.

Tabelle 1: Berechnete BPA-Werte im Blut der Probanden bei einer verabreichten Dosis von 1 µg/kg/Tag.

	Cl_{int} ml/min/g	C_{max} pg/ml	AUC pg/ml x h
Männer	2,4 - 10,5	10,7 - 36,9	40,5 - 139,4
Frauen	3,5 - 14,3	7,8 - 25,5	29,9 - 101,5

Fazit

Die hier gezeigten Ergebnisse erlauben folgende Schlussfolgerungen:

Die polymorphe Expression von UGT2B15 könnte die systemisch verfügbare („interne“) Dosis von BPA (C_{max} und AUC) beeinflussen. Da der BPA-Metabolismus sowohl von der Glucuronidierung als auch von der Sulfatierung abhängt, steigen C_{max} und AUC weniger an, als in einigen *in vitro*-Modellen vorhergesagt, die sich nur auf eine Glucuronidierung mittels UGT2B15 bezogen. Träger des beeinträchtigten Enzyms zeigen höhere Blutkonzentrationen als solche mit normaler Enzymaktivität.

- 1) Hanioka N., Naito T., Narimatsu S. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere* 2008; 24: 33–362
- 2) Partosch F., Mielke H., Gundert-Remy U. Functional UDP-glucuronyltransferase 2B15 polymorphism and bisphenol A concentrations in blood: results from physiologically based kinetic modeling. *Arch Toxicol* 2013; 87: 1257-1264
- 3) Kuester R. K., Sipes I. G. Prediction of metabolic clearance of bisphenol A (4,4-dihydroxy-2,2-diphenylpropane) using cryopreserved human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1910–1915