

# **Nový typ aduktu s krevními proteiny: S-(3-aminobenzanthron-2-yl)cystein jako produkt metabolismu karcinogenu 3-nitrobenzanthronu**



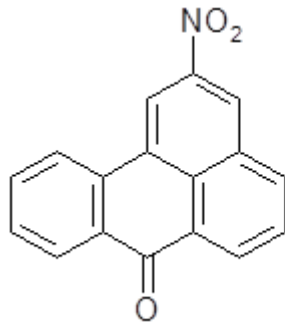
**Linhart I.**

*VŠCHT Praha*

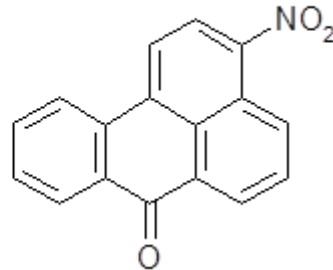
**Hanzlíková I., Mráz J., Dušková Š., Dabrowská L.,  
Chrástecká H., Vajtrová R., Tvrdíková M.**

*Státní zdravotní ústav, Praha*

## Nitrobenzanthrony



2-NBA

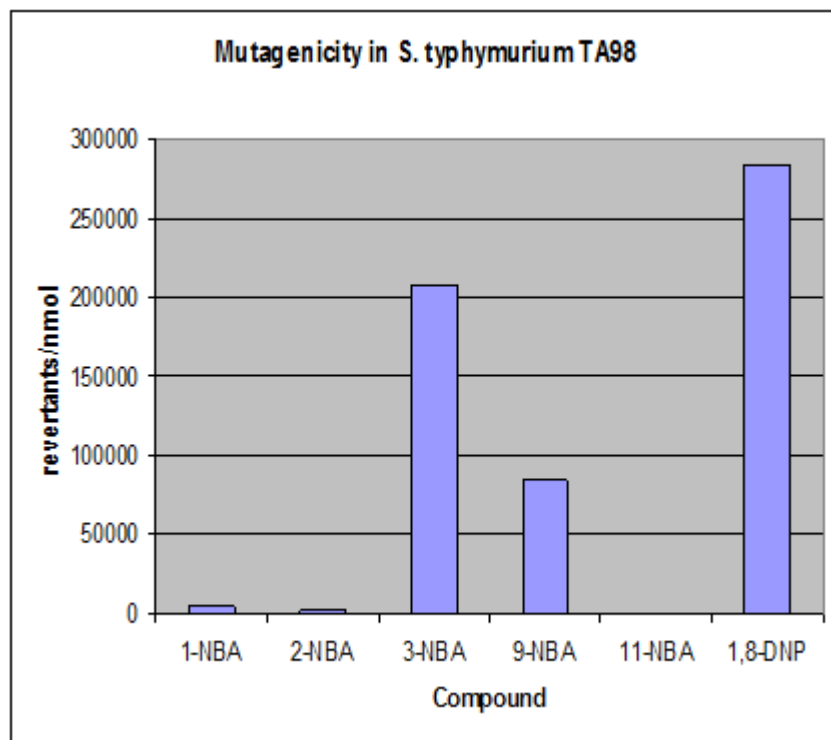


3-NBA

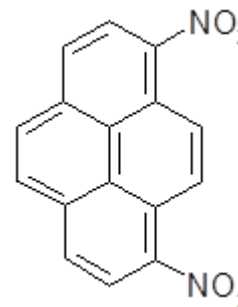


- popsány 1997 (Enya et al.)
- polutanty z dieselových emisí adsorbované na pevné částice
- další zdroje: pálení dřeva, atmosférické procesy (reakce benzantronů s  $\text{NO}_2$  a  $\text{O}_3$ )
- koncentrace v městském nebo průmyslovém ovzduší: řádově  $\text{pg/m}^3$

# Mutagenita pro *Salmonella typhimurium* TA98



Compound	revertants/nmol
1-NBA	5,560
2-NBA	3,000
3-NBA	208,400
9-NBA	84,870
11-NBA	6
1,8-DNP	283,000

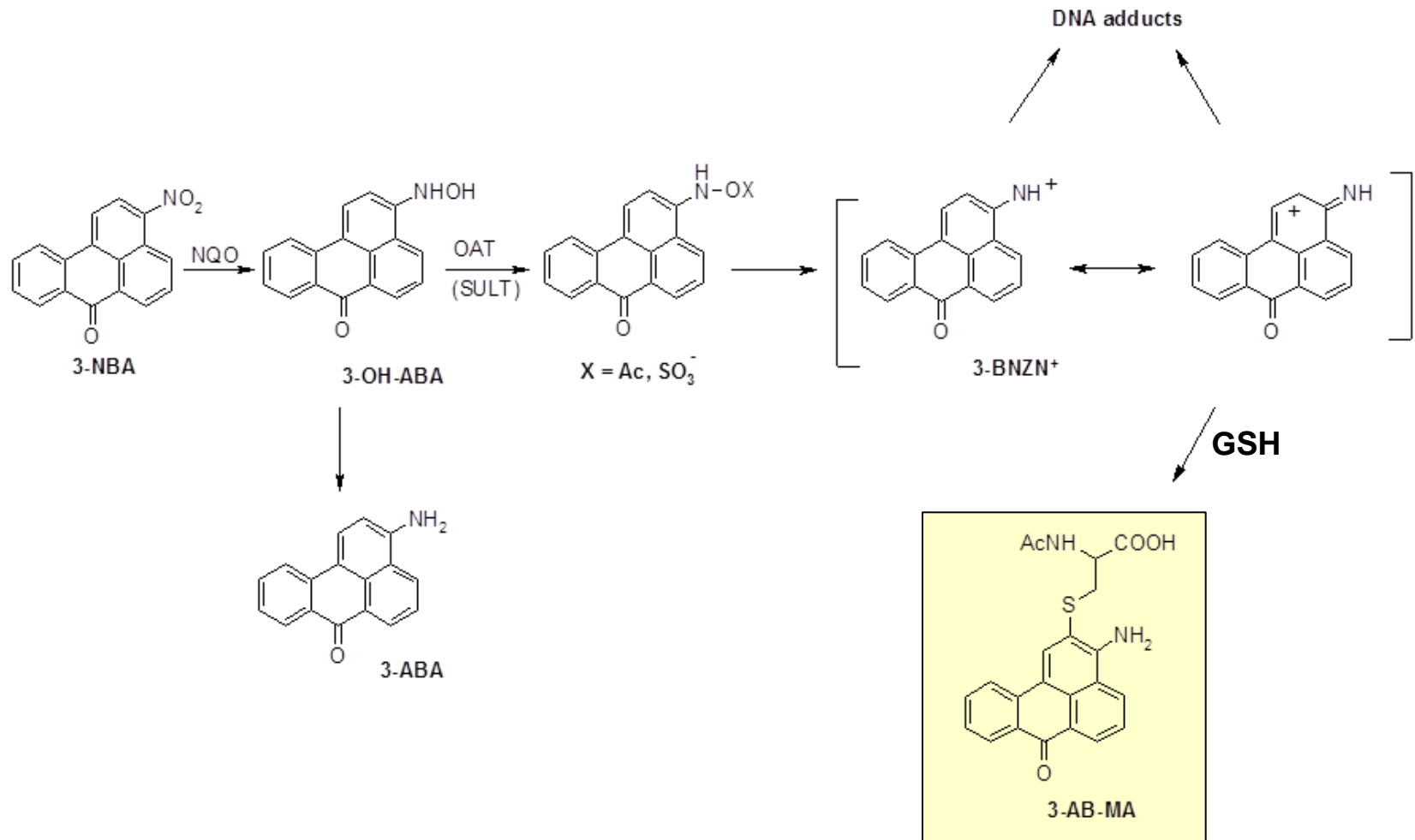


1,8-DNP  
 nejsilnější známý  
 mutagen

## 3-NBA:

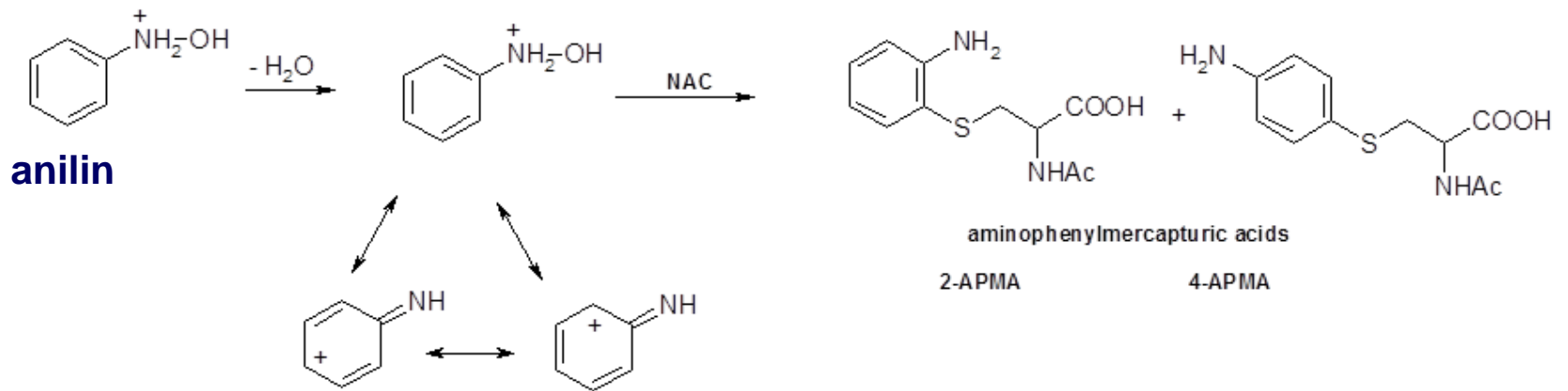
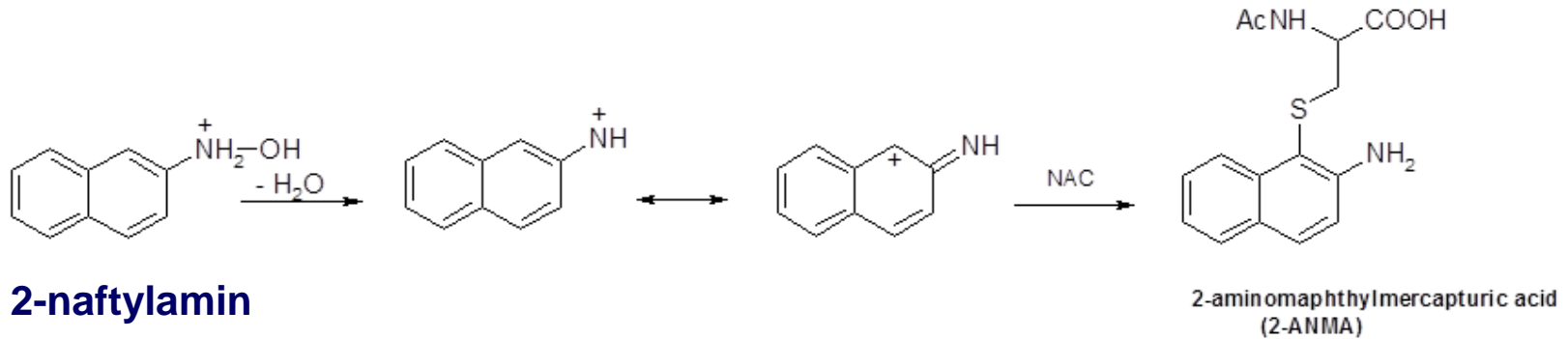
- jeden z nejsilnějších známých mutagenů (“Diesel devil”)
- prokázaná karcinogenita dýchacích cest po instilaci u potkanů

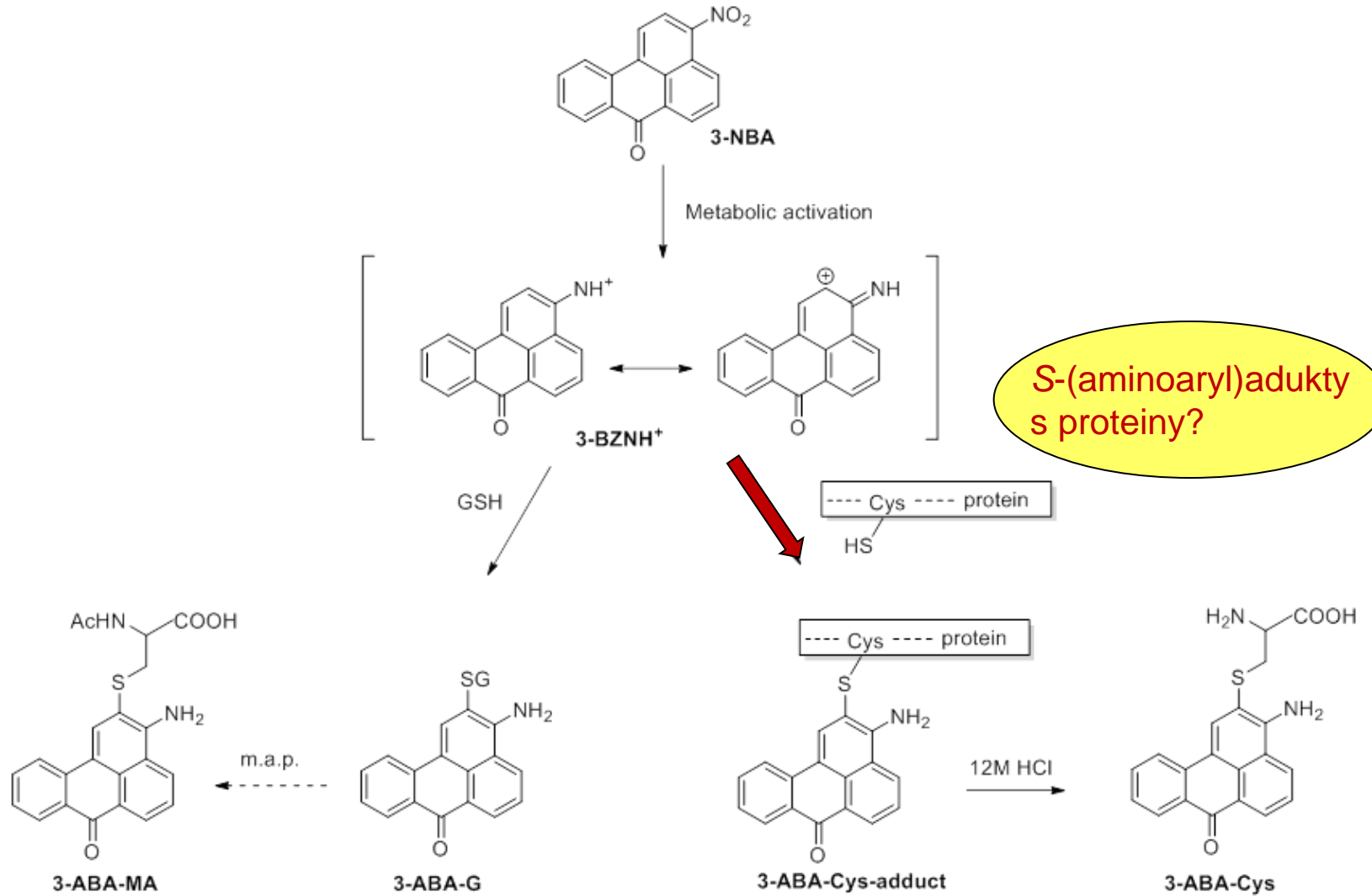
# Biotransformace 3-NBA



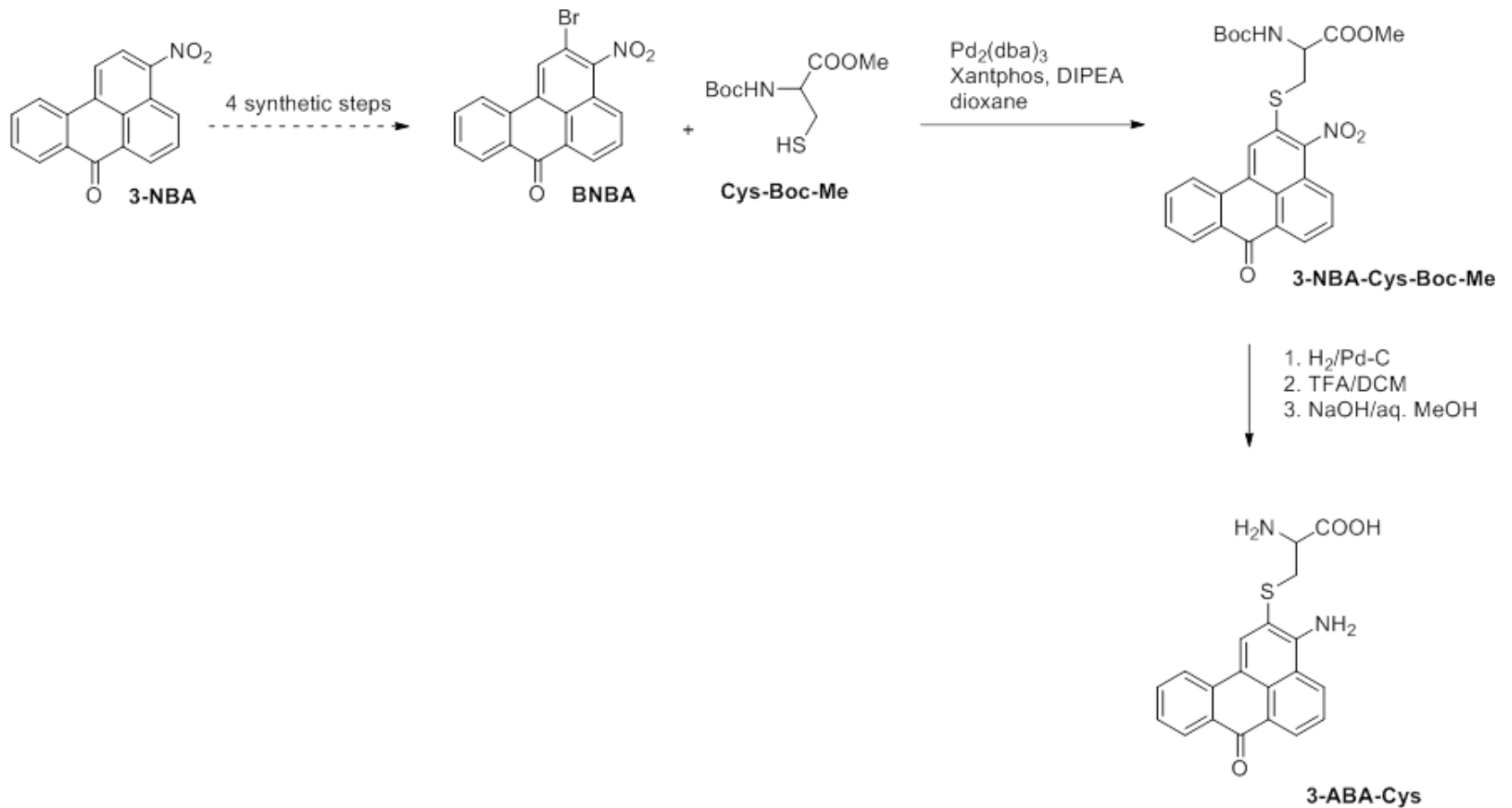
Linhart et al.,  
Tox. Lett. 2012

## Jediné dosud známé aminoarylmercapturové kyseliny (Boyland et al., 1962 a 1963)



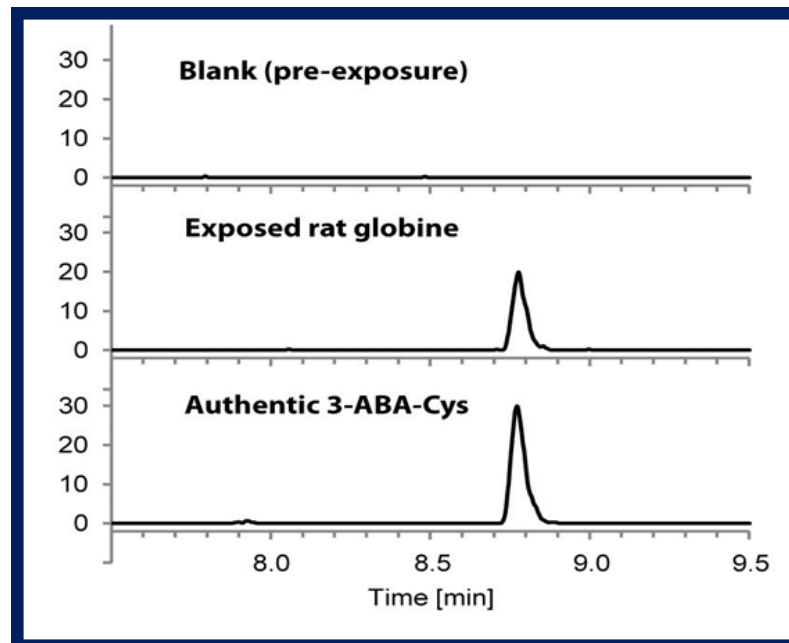


## Syntéza 3-ABA-Cys

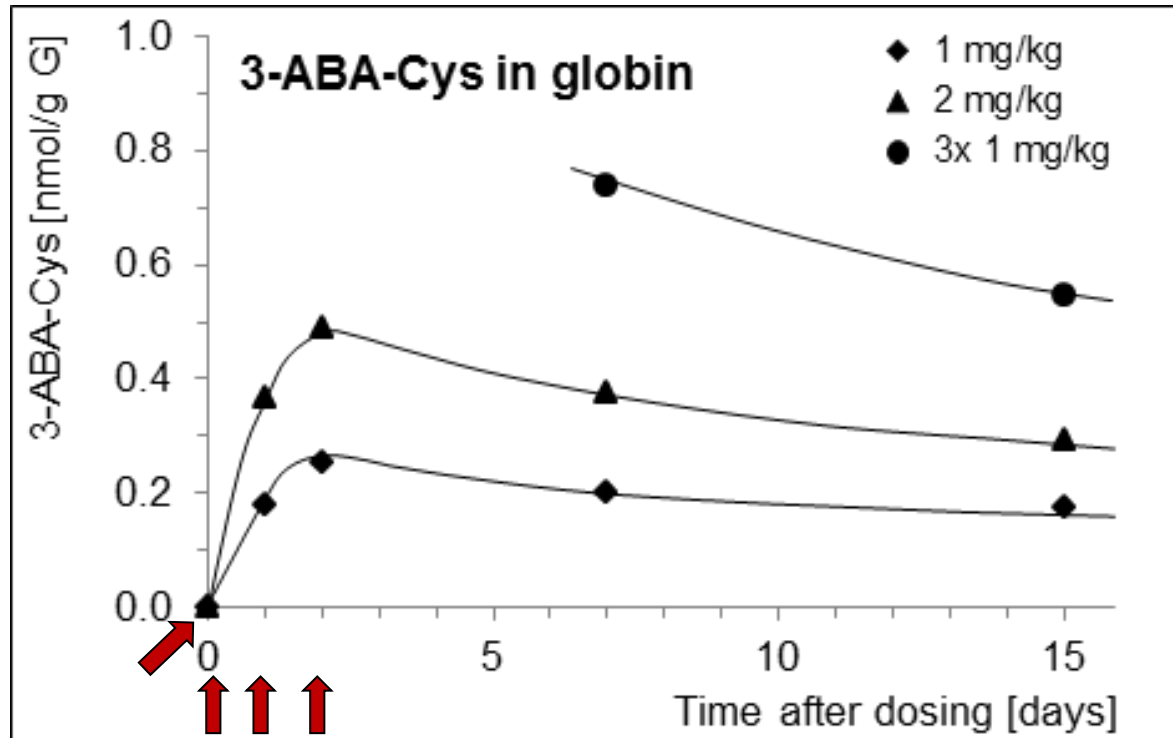


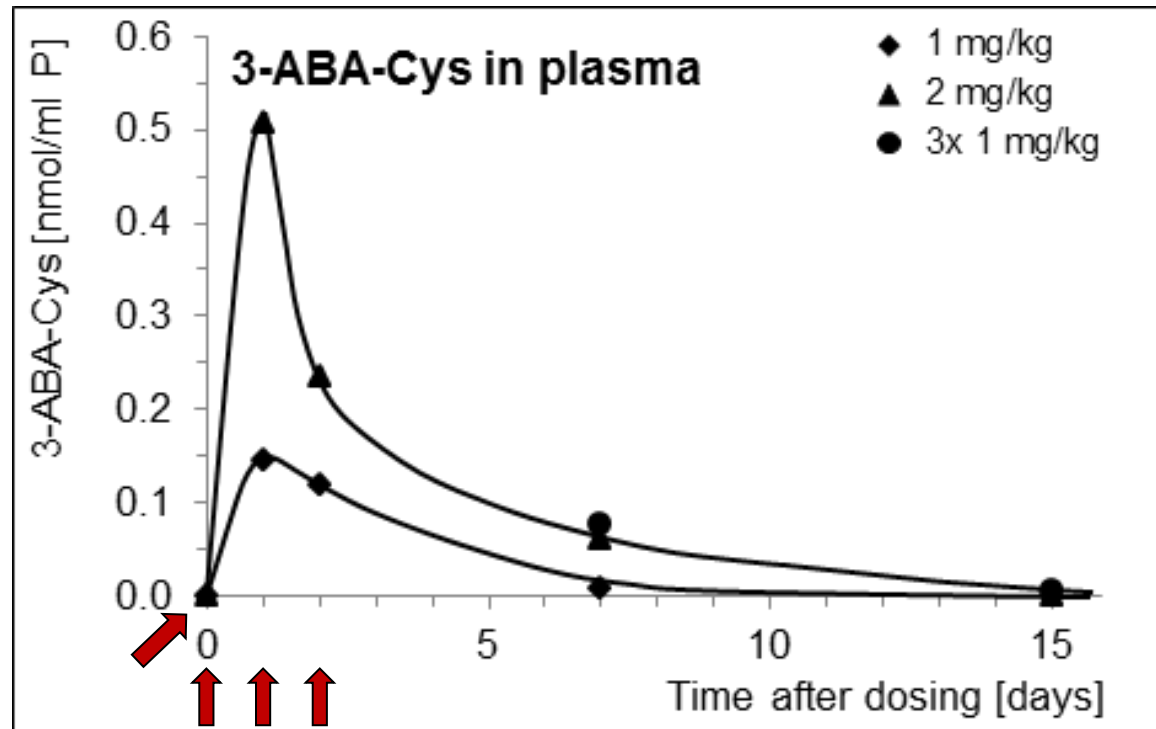
## Identifikace 3-ABA-Cys v globinu potkanů po expozici 3-NBA

- i.p. podání 3-NBA v DMSO, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3×1 mg/kg
- odběry krve za 1, 2, 7 a 14 d, oddělení plasmy, izolace globinu
- kyselá hydrolýza 12 M HCl, 16 h × 100 °C
- analýza HPLC-MS/MS,  $m/z$  365.0954 → 276.0478

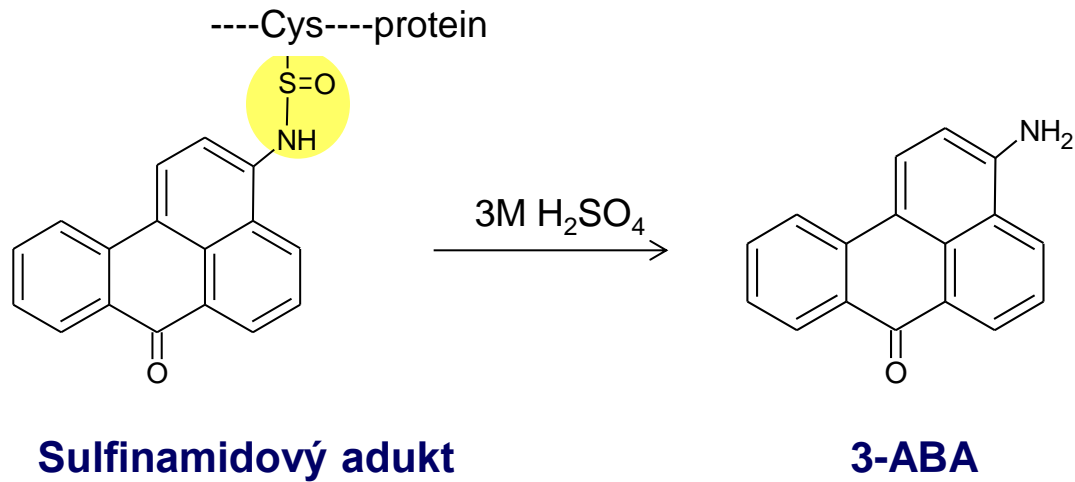


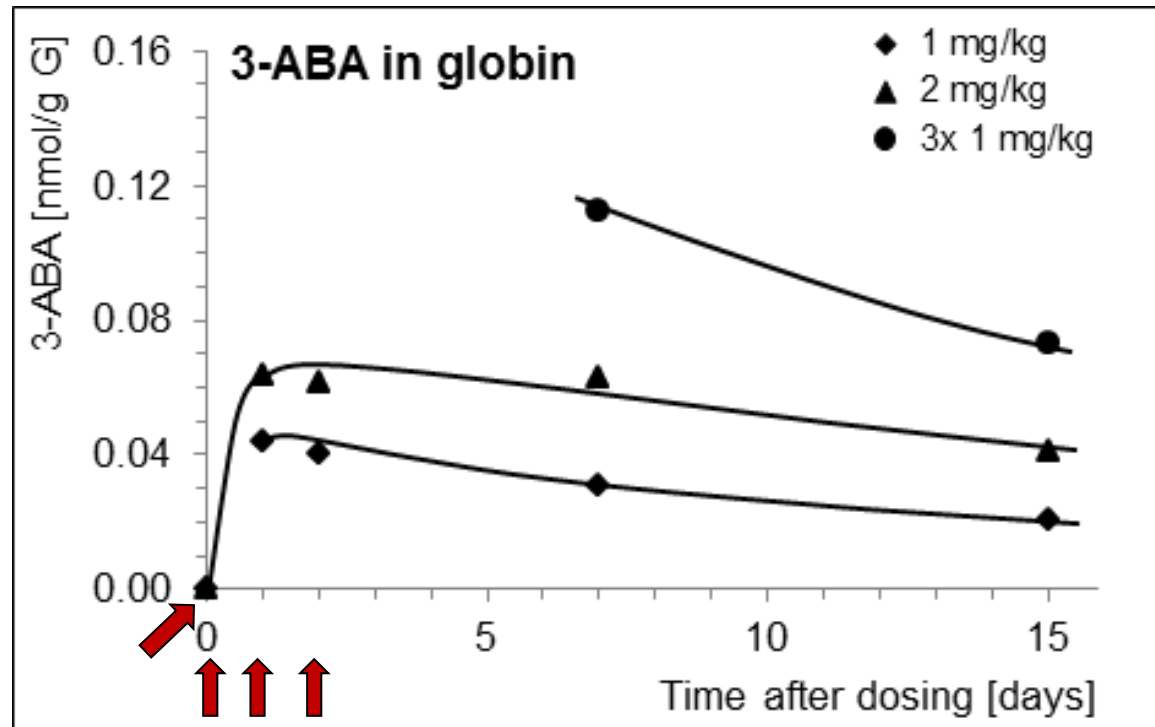


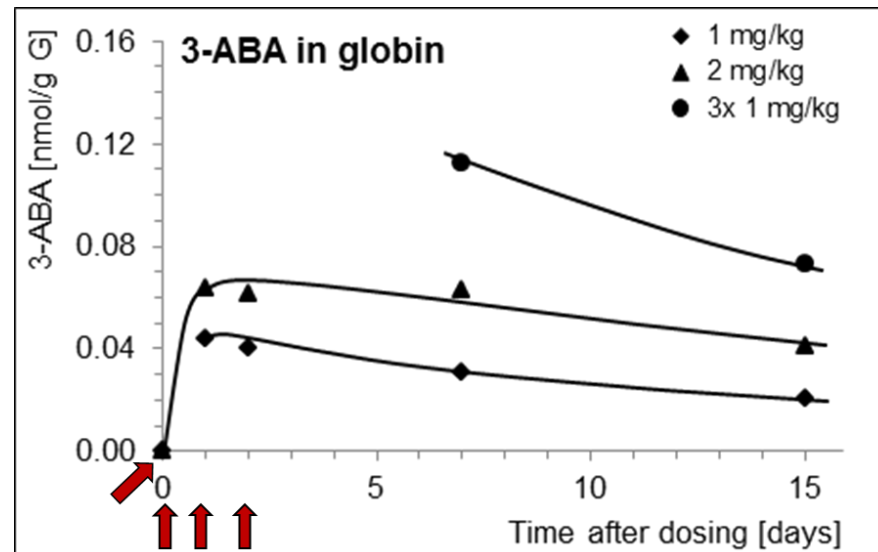
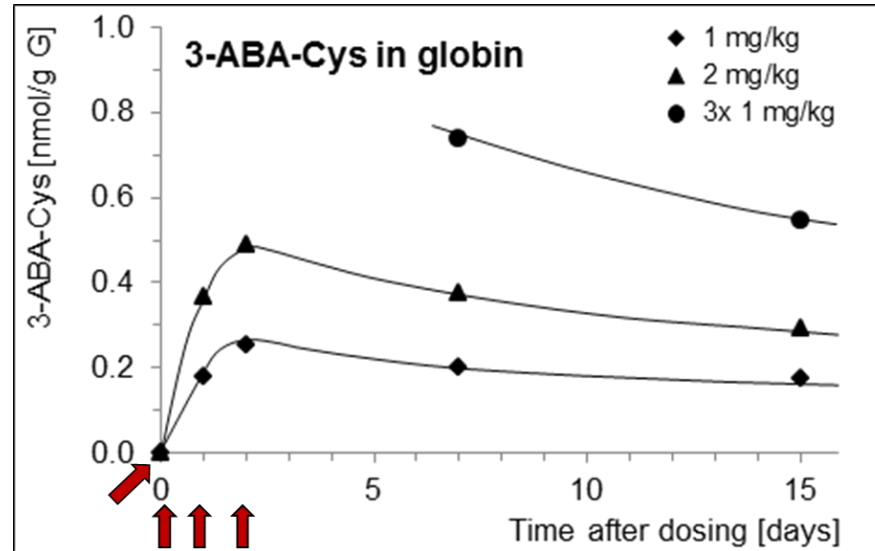




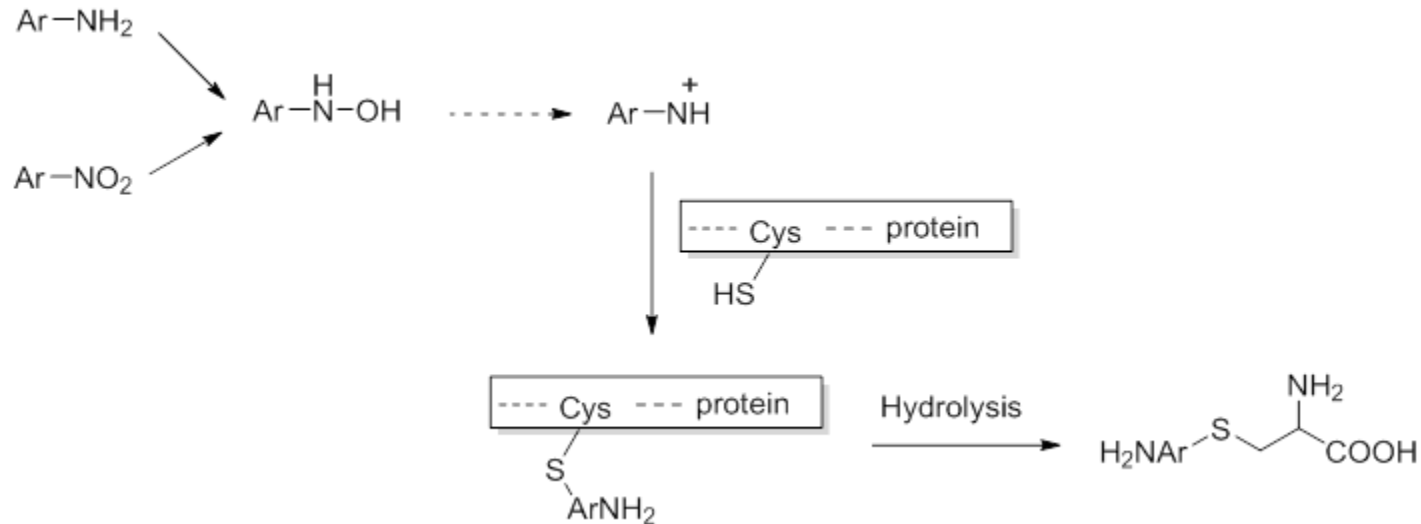
## Tvoří 3-NBA s proteiny také sulfinamidové adukty ?







## Obecné schéma tvorby S-(aminoaryl)cysteinových aduktů přes arylnitreniový ion



Další mutagenní a karcinogenní arylaminy a nitroareny, které **pravděpodobně** tvoří S-(aminoaryl)cysteinové adukty:

- alkylaniliny
- složky dehtu, cigaretového dýmu a emisí z motorů
- suroviny pro výrobu barviv
- heterocyklické aminy v tepelně upravených potravinách apod.

## Perspektivy

- Prokázání vzniku S-(aminoaryl)cysteinových aduktů jako metabolických produktů dalších mutagenů a karcinogenů
- Využití v biologickém monitorování jako biomarkery dlouhodobých expozic výchozím látkám

## Poděkování

**MZ ČR**

Projekt institucionálního výzkumu RVO-SZÚ

**European Regional Development Fund (ERDF)**

IOP Reg. No. CZ.1.06/3.2.01/11.08435.

### Publikace

Linhart I., Hanzlíková I., Mráz J., Dušková Š.:

S-(3-Aminobenzanthron-2-yl)cysteine in the globin of rats as a novel type of adducts and possible biomarker of exposure to 3-nitrobenzanthrone, a potent environmental carcinogen.

*Arch. Toxicol.* 2017; DOI 10.1007/s00204-017-1943-8