

Symposium der GD-Fachgruppe Sicherheitsbewertung und Verkehrsfähigkeit:
Hautsensibilisierung und -irritation – Regulatorische Anforderungen und
Teststrategien

Zukünftige Entwicklungen der In-vitro- Ansätze zur Einschätzung der Hautsensibilisierung und -irritation

Priv.-Doz. Dr. Matthias Peiser

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

Im Konzept der „Adverse Outcome Pathways“ (AOPs) der OECD werden über die Arbeitsgruppe EAGMST AOPs für verschiedene toxikologische Endpunkte entwickelt. Dabei wird ein AOP als eine sequenzielle Kette kausal zusammenhängender Ereignisse auf verschiedenen Stufen biologischer Organisation verstanden. AOPs sind ein Tool für die mögliche zukünftige Bewertung von Chemikalien und Arzneimitteln. AOPs werden als Toxikologische Pathways ausgehend von einem Molecular Initiating Event (MIE) über ein bis mehrere Key Events (KE) bis hin zum adversen Effekt auf die menschliche Gesundheit (Adverse Outcome) definiert. Der erste akzeptierte AOP ist der „Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitization initiated by covalent Binding to Proteins“ (OECD 2012). In diesem Signalweg ist die Kovalente Bindung an Hautproteine ein MIE, Aktivierung von Keratinozyten, Aktivierung von dendritischen Zellen, Aktivierung von T-Zellen konsekutive Key Events, die schließlich zum Adversen Effekt Hautsensibilisierung führen.

Über die Open Source Plattform AOP Wiki sind diese Key Events mit OECD-akzeptierten In-vitro-Methoden wie dem Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA, Test No. 442C), der ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (KeratiSens, Test No. 442D) und dem Human Cell Line Activation Test (h-CLAT, Test No. 442E) verlinkt. Allein für den Key Event Aktivierung von T-Zellen fehlt bis heute ein OECD-akzeptiertes Testsystem. In der Forschung werden zurzeit einige vielversprechende Ansätze für T-Zellsysteme, in denen z.B. Biomarker (Zytokine, Oberflächenmoleküle) bei blockierten koinhibitorischen Molekülen gemessen werden, entwickelt.

Auch für den Endpunkt Hautirritation können akzeptierte OECD-Testmethoden wie z.B. die Reconstructed Human Epidermis Test Method (Test No. 439) und auch neuentwickelte Testmethoden mit der AOP Wiki Plattform direkt verbunden werden.

