

1,4-Dihydroxybenzol

[123-31-9]

Nachtrag 2002

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1994)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2002)	Kategorie 3 A

Seit der Begründung von 1994 von 1,4-Dihydroxybenzol (Hydrochinon) sind neuere Übersichtsarbeiten zur Toxikologie (DeCaprio 1999; WHO 1994) sowie zur Genotoxizität (ECETOC 1997) der Substanz erschienen.

Genotoxizität

In der Begründung von 1994 wird dargelegt, dass 1,4-Dihydroxybenzol Genmutationen, Chromosomenaberrationen, Mikronuklei, DNA-Einzelstrangbrüche und oxidative DNA-Schäden induziert. Als Auslöser der chromosomalen Effekte kommen sowohl oxidative DNA-Schäden als auch Bindung an Tubulin und Hemmung von Topoisomerasen in Frage.

In vitro

In einer neueren Untersuchung wird eine Hemmung der menschlichen Topoisomerase II (Hutt und Kalf 1996), in einer anderen keine Hemmung der menschlichen Topoisomerase I und II durch 1,4-Dihydroxybenzol berichtet (Chen und Eastmond 1995). 1,4-Dihydroxybenzol bzw. sein Oxidationsprodukt 1,4-Benzochinon reagiert mit SH-Gruppen von Proteinen und Glutathion (Boatman et al. 2000 a, b); ein tris-Glutathionyl-1,4-Dihydroxybenzol-Konjugat ist stark nephrotoxisch und wird für die 1,4-Dihydroxybenzol-induzierten Nierentumoren bei Ratten verantwortlich gemacht (Lau et al. 2001).

1,4-Dihydroxybenzol induzierte in Syrischen Hamster-Embryo-(SHE)-Zellen morphologisch transformierte Zellen, Mutationen zur Ouabain- und 6-Thioguanin-Resistenz sowie Schwesterchromatidaustausch und nicht-replikative DNA-Synthese (Tsutsui et al. 1997).

2 1,4-Dihydroxybenzol

In vivo

Somazellen

1,4-Dihydroxybenzol wurde im Rahmen eines EU-Programms von mehreren Arbeitsgruppen in vivo auf aneugene Wirkung untersucht; die Ergebnisse wurden von Adler zusammenfassend berichtet (1993). 1,4-Dihydroxybenzol induzierte im Knochenmark der Maus strukturelle Chromosomenaberrationen sowie Mikronuklei. Der Anteil CREST-positiver, d. h. ein Kinetochor enthaltender Mikronuklei, betrug nur 15%. Dieser relativ niedrige Wert zeigt, dass ein klastogener, nicht ein vorwiegend aneugener Mechanismus für die Mikronukleus-Induktion verantwortlich ist (Miller et al. 1991). Andererseits enthielten Mikronuklei, die durch 1,4-Dihydroxybenzol in menschlichen Lymphozytenkulturen induziert wurden, zu über 60% ein Kinetochor, sodass in diesem Fall ein vorwiegend aneugener Mechanismus anzunehmen ist (Robertson et al. 1991).

Ein Mikronukleustest, bei dem Mäuse an 6 aufeinanderfolgenden Tagen Futter mit einem 1,4-Dihydroxybenzol-Gehalt von 0,8% erhielten, ergab 24 Stunden nach Fütterungsende keine Zunahme der Mikronukleus-Inzidenz im Knochenmark; diese Dosis entspricht einer Tagesdosis von ca. 1000 mg/kg KG (O'Donoghue et al. 1999).

Keimzellen

Bei *Drosophila melanogaster* induzierte 1,4-Dihydroxybenzol sowohl nach Fütterung der Tiere mit Zuckerlösungen mit einer 1,4-Dihydroxybenzol-Konzentration von 50 und 100 mM (Gocke et al. 1981) und von 254 mM (entsprechend 28 000 ppm; Foureman et al. 1994) als auch durch Injektion keine X-chromosomalen rezessiven Letalmutationen (SLRL).

Bei der Maus wird in zwei Untersuchungen über die Induktion von hyperploiden Metaphasen in sekundären Spermatozyten durch 1,4-Dihydroxybenzol berichtet. Dieser Effekt ist ein Indikator für die Induktion von Non-Disjunction in der ersten meiotischen Teilung.

Der Anteil hyperploider Metaphasen war 6 Stunden nach einer i.p. Dosis von 100 mg 1,4-Dihydroxybenzol/kg KG auf 1,0% gegenüber 0,3% in der Kontrolle erhöht ($p < 0,05$); bei Dosierungen von 80 oder 120 mg/kg KG wurden nach 6, 14 oder 22 Stunden 0,3-0,8% hyperploide Metaphasen gefunden. Diese Werte waren jedoch nicht signifikant höher als der Kontrollwert (Miller und Adler 1992).

Ähnliche Ergebnisse berichtet eine weitere Gruppe. Drei i.p. Dosierungen von 1,4-Dihydroxybenzol wurden untersucht: 40, 80 oder 120 mg/kg KG. Bei der mittleren Dosis war die Häufigkeit hyperploider Metaphasen nach 8 Stunden mit 2,5% signifikant höher ($p < 0,001$) als in der entsprechenden Kontrolle (0,3%). Zu den anderen Zeitpunkten, 6 oder 13 Tage nach Behandlung, ergab sich in der mittleren Dosis keine signifikante Erhöhung der hyperploiden Metaphasen. Die niedrige und hohe Dosis war zu allen Zeitpunkten ohne Effekt. Hypoploide Metaphasen wurden ebenfalls beobachtet, waren jedoch nicht mit der Behandlung korreliert; sie wurden wegen der Möglichkeit ihrer Entstehung als Artefakte bei der Präparation nicht gewertet (Leopardi et al. 1993).

Außer numerischen wurden auch strukturelle Chromosomenaberrationen bei der Maus nach 1,4-Dihydroxybenzol-Applikation berichtet. Zu verschiedenen Zeiten nach einer

i.p. Dosis von 40, 80 oder 120 mg/kg KG wurden meiotische Metaphasen untersucht. Chromatidenaberrationen waren 12 Tage nach der Behandlung mit 80 mg/kg KG signifikant vermehrt, dies entspricht der Induktion im Präleptotän-Stadium der Meiose. Ein signifikanter Effekt in diesem Stadium wurde auch nach einer Dosis von 40 mg/kg KG beobachtet, dagegen nicht nach 120 mg/kg KG. Schließlich wurde eine signifikante Induktion von Chromatidenbrüchen auch in Mitosen von Spermatogonien nach Dosen von 40, 80 oder 120 mg/kg KG festgestellt (Ciranni und Adler 1991).

Ein Dominant-Letal-Test wurde an Ratten mit wiederholter Applikation von 1,4-Dihydroxybenzol durchgeführt. Die männlichen Ratten erhielten in Gruppen von 25 Tieren während 10 Wochen 5mal wöchentlich 1,4-Dihydroxybenzol via Schlundsonde in den Dosierungen von 0, 30, 100 oder 300 mg/kg KG. Nach dem Ende der Behandlung wurde jede männliche Ratte über den Zeitraum von 2 Wochen mit einer unbehandelten virginen weiblichen Ratte jeweils 1 Woche lang gepaart. Die trächtigen Tiere wurden am 14. Tag der Trächtigkeit auf lebende Implantate und frühe oder späte Embryoverluste untersucht. Es wurden keine Indikatoren für dominante Letalmutationen gefunden (Eastman Kodak 1984).

Bewertung

1,4-Dihydroxybenzol hat in mehreren Untersuchungen an männlichen Mäusen klastogene und aneugene Wirkungen in Keimzellen induziert, jedoch keine dominanten Letalmutationen, und wird daher in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagen eingestuft.

Literatur

- Adler ID (1993) Synopsis of the in vivo results obtained with the 10 known or suspected aneugens tested in the CEC collaborative study. *Mutat Res* 287: 131–137
- Boatman RJ, English JC, Perry LG, Fiorica LA (2000 a) Covalent protein adducts of hydroquinone in tissues from rats: identification and quantitation of sulfhydryl-bound forms. *Chem Res Toxicol* 13: 853–860
- Boatman RJ, English JC, Perry LG, Fiorica LA (2000 b) Covalent protein adducts of hydroquinone in tissues from rats: quantitation of sulfhydryl-bound forms following single gavage or intraperitoneal administration or repetitive gavage administration. *Chem Res Toxicol* 13: 861–872
- Chen H, Eastmond DA (1995) Topoisomerase inhibition by phenolic metabolites: a potential mechanism for benzene's clastogenic effects. *Carcinogenesis* 16: 2301–2307
- Ciranni R, Adler ID (1991) Clastogenic effects of hydroquinone: induction of chromosomal aberrations in mouse germ cells. *Mutat Res* 263: 223–229
- DeCaprio AP (1999) The toxicology of hydroquinone – relevance to occupational and environmental exposure. *Crit Rev Toxicol* 29: 283–330
- Eastman Kodak (1984) Hydroquinone: a dominant lethal assay in male rats. Bericht Nr. 180299E TX-84-23, unveröffentlichte Untersuchung der Eastman Kodak Company, Rochester, NY
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1997) Aneuploidy, Monograph No.27, ECETOC, Brüssel
- Fourreman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ Mol Mutagen* 23: 51–63

4 1,4-Dihydroxybenzol

- Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 90: 9–109
- Hutt AM, Kalf GF (1996) Inhibition of human DNA topoisomerase II by hydroquinone and p-benzoquinone, reactive metabolites of benzene. *Environ Health Persp* 104: 1265–1269
- Lau SS, Monks TJ, Everitt JL, Kleymenova E, Walker CL (2001) Carcinogenicity of a nephrotoxic metabolite of the „nongenotoxic“ carcinogen hydroquinone. *Chem Res Toxicol* 14: 5–33
- Leopardi P, Zijno A, Bassani B, Pacchierotti F (1993) In vivo studies on chemically induced aneuploidy in mouse somatic and germinal cells. *Mutat Res* 287: 119–130
- Miller BM, Adler ID (1992) Aneuploidy induction in mouse spermatocytes. *Mutagenesis* 7: 69–76
- Miller BM, Zitzelsberger HF, Weier HUG, Adler ID (1991) Classification of micronuclei in murine erythrocytes: Immunofluorescent staining using CREST antibodies compared to in situ hybridisation with biotinylated gamma satellite DNA. *Mutagenesis* 6: 297–302
- O'Donoghue J, Barber ED, Hill T, Aebi J, Fiorica L (1999) Hydroquinone: genotoxicity and prevention of genotoxicity following ingestion. *Food Chem Toxicol* 37: 931–936
- Robertson ML, Eastmond DA, Smith MT (1991) Two benzene metabolites, catechol and hydroquinone, produce a synergistic induction of micronuclei and toxicity in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 249: 201–209
- Tsutsui T, Hayashi N, Maizumi H, Huff J, Barrett JC (1997) Benzene-, catechol-, hydroquinone- and phenol-induced cell transformation, gene mutations, chromosome aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cell. *Mutat Res* 373: 113–123
- WHO (World Health Organization) (1994) Hydroquinone. IPCS–Environmental health criteria 157, WHO, Genf

abgeschlossen am 18.09.2001