

# ARBETSMILJÖ

---

# FONDENS

---

# SAMMANFATTNINGAR

---

1276

---

## Studier av olika mineralfibers förmåga att skada DNA

---

*För innehållet i sammanfattningen svarar Christer Tagesson och Per Leanderson, Avdelningen för yrkesmedicin, Universitetet i Linköping, 581 85 LINKÖPING, tel 013-19 1000.*

*Pnr 87-0898 Mineraler och mineralprodukter (17)*

*Mars 1989*

---

### Bakgrund

Mineral-fibrer (mineralull) är ett samlingsnamn för syntetiska oorganiska fibermaterial av amorf karaktär. Begreppet omfattar bla slaggull, stenuull, glasull, specialfibrer och sk kontinuerliga fibrer. Mineralfibrerna utgörs av oxider med kisel, aluminium, järn, kalcium och natrium/kalium som dominerande komponenter.

Mineralfibrer är en ur arbetsmedicinsk synvinkel mycket viktig grupp av ämnen. Den utbredda användningen av fibrerna för isoleringsändamål gör att många olika yrkeskategorier exponeras, och förutom arbetare inom tillverkningsindustrin är ett stort antal byggnadsarbetare, isolerare, elektriker och rörarbetare exponerade för mineralfibrer.

Två stora studier av arbetare inom tillverkningsindustrin i Europa och USA har visat på en klart ökad incidens av lungcan-

cer hos dem som exponerats för mineralfibrer. Även flera laboratorieförsök har visat på mineralfibers cancerframkallande förmåga. Således har man studerat hur form och längd påverkar glasfibers tumörbildande förmåga och funnit att fibrer med en längd av  $> 8$   $\mu\text{m}$  och en tjocklek av  $< 1,5$   $\mu\text{m}$  är lika karcinogena som asbestfibrer vad gäller induktion av lungsäckstumörer.

De mekanismer som ligger bakom fibrernas DNA-skadande effekt är icke klarlagda. Senare tids forskning har dock visat att fibrernas membran- och cellskadande effekter sannolikt står i samband med bildning av sk aktiva syreradikaler. Sådana bildas bla av alveolära makrofager när de exponeras för glasfibrer och andra asbestliknande fibrer. Aktiva syreradikaler uppkommer också när asbestfibrer inkuberas tillsammans med väteperoxid. Nyare studier har dessutom visat på syreradikalbildande förmåga hos asbest-

fibrer även utan tillsats av väteperoxid. I de två sistnämnda studierna misstänks radikalbildningen bero av metallatomer bundna till fiberns yta.

Aktiva syreradikaler kan ge skador på DNA, vilket i sin tur kan ge upphov till ökad felkodning vid reparation och replikation av DNA. Exempel på sådana DNA-skador är strängbrott och modifiering av olika pyrimidinbaser. Nyligen har introducerats möjligheten att studera modifieringen av nukleosiden deoxyguanosin (dG) till 8-hydroxydeoxyguanosin (8-OHdG), en förändring som induceras av hydroxylradikaler. Denna teknik har tidigare använts för att påvisa varierande grad av DNA-skada hos olika asbestfibrer.

Det finns alltså ett antal studier som visar att asbestfibrer kan ge upphov till aktiva syreradikaler som i sin tur kan skada DNA. Några liknande undersökningar av mineralfibers effekt på DNA tycks dock icke ha genomförts. I föreliggande projekt har därför olika mineralfibers förmåga att skada DNA studerats. Avsikten har varit dels att dokumentera DNA-skadande förmåga hos mineralfibrer, dels att utarbeta en enkel, praktisk användbar metodik för att mäta den DNA-skadande förmågan hos olika mineralfibrer.

## Resultat

- (a) Inledande försök visade att såväl asbestfiber (krysotil) som stenull (rockwool) och glasfiber reagerade med dG under bildning av 8-OHdG. Mängden bildad 8-OHdG ökade med inkubationstiden och var i de inledande försöken ca 10 gånger högre för krysotil än för rockwool och glasfiber. Någon säker skillnad i förmågan att bilda 8-OHdG mellan rockwool och glasfiber kunde i dessa försök icke konstateras.
- (b) De fortsatta försöken visade att såväl rockwool som glasfiber hade förmågan att hydroxylera dG också i intakt DNA. Således ökade antalet 8-OHdG/ $10^5$  dG i DNA som inkuberats under 34 timmar med rockwool från 0,8 till 5,0, medan motsvarande ökning i DNA som inkuberats med glasfiber var från 0,8

till 3,5. Någon säker skillnad i DNA-hydroxylerande förmåga mellan de olika mineralfibertyperna framkom icke i dessa experiment.

- (c) I försök med ett större antal mineralfibrer påvisades emellertid betydande skillnader i benägenheten att hydroxylera dG mellan olika fibertyper (Tabell 1). Fibrer med obetydligt eller lågt järninnehåll hade genomgående sämre hydroxyleringsförmåga. Någon uppenbar korrelation fanns icke mellan fiberens ytstorlek och deras hydroxylerande förmåga, även om man genom att krossa en fiber och på så sätt öka dess yta också ökade dess hydroxylerande förmåga. Undersökningarna visade vidare att om fibrerna förbehandlades med järnbindande ämnen (desferoxamin) eller upphettades till 200–400°C medförde detta att den hydroxylerande förmågan reducerades avsevärt. Samtidigt kunde konstateras att tillsats av järn, liksom tillsats av väteperoxid, ökade mineralfibrernas hydroxylerande förmåga, och att sådana ämnen som hämmar bildningen av reaktiva syremetaboliter, tex dimetylsulfoxid och natriumbenzoat, hämmade hydroxyleringen. Undersökningarna visade vidare en god korrelation mellan fibrernas förmåga att hydroxylera dG i lösning och deras förmåga att hydroxylera dG i DNA (Tabell 1).
- (d) Försök med makrofager (P388D1) i kultur visade att mineralfibrer (stenull) till skillnad från asbestfibrer (antofyllit) och väteperoxid hade ringa cytotoxisk effekt. Någon säker inverkan av mineralfibrer (rockwool) på kvoten 8-OHdG/dG i cellernas DNA kunde ej påvisas.

## Diskussion

- De genomförda undersökningarna visar att (1) mineralfibrer har förmåga att hydroxylera dG-rester i DNA. En sådan hydroxylering har tidigare visats leda till felavläsning i samband med DNA-molekylens replikation och kan därför

misstänkas vara ett viktigt led i exogena agens mutagenicitet och i kemisk carcinogenes.

- (2) olika mineralfiber har olika benägenhet att hydroxylera DNA. Sådana fiber som helt saknar eller innehåller obetydliga mängder järn tycks mindre benägna att hydroxylera DNA än andra. Också fiberytans storlek tycks vara en faktor av viss om än oklar betydelse.
- (3) det finns en god överensstämmelse mellan hydroxyleringen av dG i lösning och hydroxyleringen av DNA för olika mineralfiber. Detta skapar förutsättningar för att med ett enkelt förfarande — hydroxylering av dG i lösning — mäta den DNA-hydroxylerande och därmed den potentiellt DNA-skadande benägenheten hos olika mineralfiber.

*Sammantaget* har projektet således dokumenterat att olika mineralfiber har DNA-skadande förmåga och det har också visat på möjligheten att på ett praktiskt enkelt sätt mäta och uppskatta den DNA-skadande förmågan hos olika mineralfiber. Vad som ytterst betingar den DNA-skadande förmågan hos fibrerna har däremot icke klarlagts. De undersökta fibrernas kemiska sammansättning har icke varit i detalj känd eller säkerställd på ett sådant sätt att säkra slutsatser kan dras om enskilda komponenters betydelse för den DNA-skadande förmågan. Hos en del av fibrerna har dock kunnat illustreras betydelsen av järn; detta har skett med bla energidispersiv röntgenspektroskopi.

Tabell 1

Olika mineralfibers förmåga att hydroxylera DNA och deoxyguanosin i lösning. Tabellen visar relationen mellan ytarea, DNA-hydroxylering och hydroxylering av deoxyguanosin i lösning (dG-hydroxylering) för 16 olika mineralfiber (g=glasull, c=keramisk fiber, s=slaggull, r=stenull). Ytarea mättes genom gasdesorption, DNA-hydroxyleringen som antalet bildade 8-OHdG/10<sup>5</sup> dG och dG-hydroxyleringen som mängden bildade 8-OHdG relativt bildningen i kontrollinkubationer utan fiber. Korrelationskoefficienten mellan DNA-hydroxylering och dG-hydroxylering är 0,83.

Fiber (typ)	Ytarea <sup>1</sup>	DNA-hydroxylering	dG-hydroxylering
1 (c)	0.95	0.58 ± 0.05	2.1 ± 0.1
2 (g)	0.91	0.08 ± 0.04	2.9 ± 1.6
3 (c)	1.10	0.60 ± 0.25	3.0 ± 0.9
4 (r)	1.30	0.69 ± 0.05	6.4 ± 2.2
5 (r)	0.36	0.27 ± 0.10	6.4 ± 2.8
6 (r)	0.60	1.51 ± 0.57	7.8 ± 0.9
7 (r)	0.73	4.54 ± 0.49	8.1 ± 2.1
8 (r)	1.01	1.72 ± 0.29	8.4 ± 0.9
9 (r)	1.28	3.82 ± 2.55	9.7 ± 0.6
10 (r)	1.16	4.29 ± 0.29	9.8 ± 1.2
11 (r)	1.18	3.33 ± 0.47	14.5 ± 1.5
12 (s)	1.14	2.48 ± 0.87	17.1 ± 1.9
13 (r)	1.30	5.04 ± 0.98	18.4 ± 3.1
14 (r)	1.06	3.94 ± 0.50	28.2 ± 6.5
15 (s)	0.90	9.04 ± 1.09	29.3 ± 1.1
16 (r)	0.62	7.41 ± 1.65	39.2 ± 2.0

<sup>1</sup> m<sup>2</sup>/g

Som nämnts har bildningen av 8-OHdG i DNA tidigare satts i samband med felavläsning under DNA-replikation och därmed kommit att misstänkliggöras som en viktig faktor vid kemisk carcinogenes. Det är bla mot denna bakgrund man har att bedöma mineralfibrernas förmåga att kemiskt modifiera DNA i enkla modellsystem. En viktig fråga blir således om mineralfibrerna ger upphov till 8-OHdG inte bara i enkla experimentella modellsystem utan också i levande celler. De hittills genomförda experimenten har icke demonstrerat att så är fallet. Det finns emellertid anledning betona att de genomförda undersökningarna härvidlag är av preliminär natur: Ett begränsat antal experiment är genomförda, ett fåtal experimentella betingelser testade, endast

en celltyp (med fullvärdigt försvars- och reparationsystem mot oxidativ DNA-skada) är undersökt, och endast en mineralfibertyp (rockwool/stenull) har studerats. Det finns således anledning att i fortsatta undersökningar närmare penetrera frågan om olika mineralfibrer under olika betingelser kan ge upphov också till intracellulär DNA-skada och därmed risk för cancerutveckling.

## Rapporten

Studier av olika mineralfibrers förmåga att skada DNA (53 sid), kan beställas vid avdelningen för yrkesmedicin, universitetet i Linköping, 581 85 Linköping, tel 013/19 10 00. Pris 150 kr.

**Arbetsmiljofonden**

Box 1122, 111 81 Stockholm  
Tel 08-796 47 00 (vx)