

European Food Safety Authority (EFSA)
EFSA Scientific committee:
A harmonized approach for risk
assessment of compounds which are both
genotoxic and carcinogenic

H. Greim
Technische Universität München

Beschreibung der Wirkungsintensität von Kanzerogenen

Ableitung eines NOEL bei nicht genotoxischen Kanzerogenen ist generell akzeptiert.

Bei genotoxischen Kanzerogenen:

„Narrative“ approach der EPA

Beschreibung des Risikos einer bestimmten Exposition

Dosis, die 25 bzw. 50% Tumoren auslöst (T_{25} oder T_{50})

Margin of Exposure (MOE)

Proposed EPA Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment and Classification

To the identification of hazard a characterization of evidence and conclusions in the following parts of risk assessment is emphasized:

For Hazard: Can the agent present a carcinogenic hazard to humans, and if so, under what circumstances?

For Dose Response; At what levels of exposure might effects occur?

For Exposure: What are the conditions of human exposure?

For Risk: What is the character of the risk? How well do data support conclusions about the nature and extent of risk?

Provisional evaluation of potency classification (EU)

Using the descriptor **T25** (dose that induces a 25% tumor incidence in animal studies) carcinogens are classified according their potency. For the purpose of assigning specific concentration limits, it is proposed that:

Carcinogens of
high potency:

$T25 \leq 1$ mg/kg body weight/day

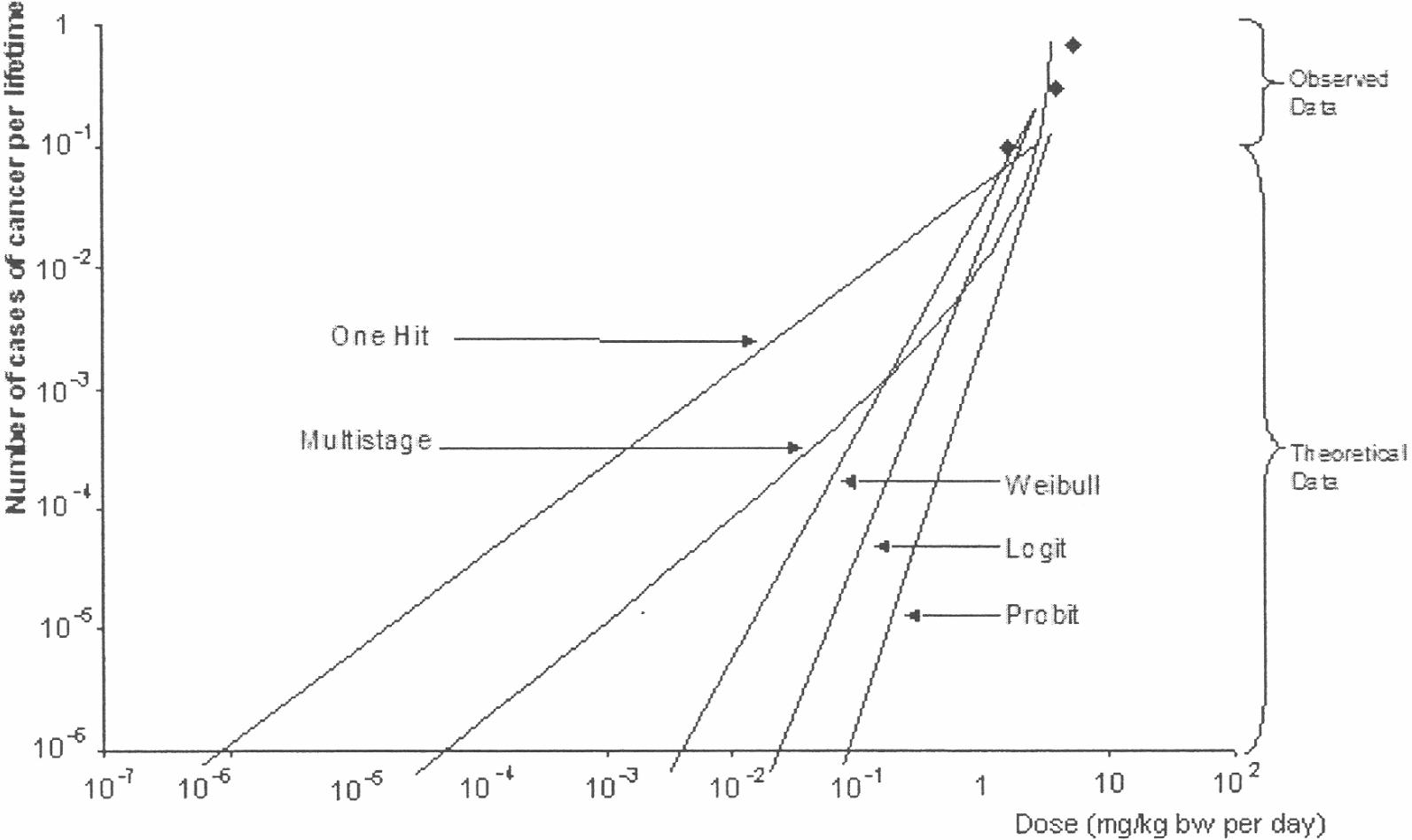
medium potency:

$T25 > 1 \leq 100$ mg/kg body weight/day

low potency:

$T25 > 100$ mg/kg bodyweight/day

Extrapolationsmodelle



Begründung für EFSA-Vorschlag

Die verschiedenen Extrapolationsmodelle führen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Wegen der nicht ausreichenden Kenntnisse über die Prozesse bei der Krebsentstehung und damit der fehlenden Begründbarkeit für die Anwendung eines spezifischen Modells zur Extrapolation von Daten aus Tierversuchen bei hoher Exposition auf die niedrigere Exposition des Menschen hat EFSA sein Scientific Committee gebeten, einen Alternativvorschlag zu entwickeln.

Die eingesetzte Arbeitsgruppe hat die verschiedenen Modelle diskutiert und EFSA die Berechnung des Margin of Exposure (MOE) empfohlen.

1.3 EFSA Conclusion (about extrapolation):

- It is rarely known, whether a model actually reflects the underlying biological process. There may be significant non-linearities in toxicokinetics and mode of action at low intakes, while cytotoxicity at high doses may influence the shape of the dose-response relationship in animal studies.
- The numerical estimate of risk obtained is critically dependent on which model is used and is very little influenced by the actual data; this can result in estimates of risk for the same compound varying by several orders of magnitude, depending on the model selected.

The SC therefore explored the possibility of basing advice to risk managers on a margin of exposure approach.

2.2 Selection of appropriate point of comparison

Points of comparison may be

- T50 or T25
- Benchmark Dose

2.3 Estimation of human exposure

Intake by highly exposed individuals as represented by the 90th, 95th, 97.5th and 99th percentiles of the population group (Zahl soll noch diskutiert werden)

2.4 Calculation of the margin of exposure

MOEs are calculated by dividing the point of comparison on the dose response curve, e.g. BMDL, T50 or T25 by the estimated human intakes.

Begründung des Faktors 10.000

1. Faktor 100 als allgemein akzeptierter Faktor für Inter- und Intraspezies-Unterschiede (10x10) für nicht-genotoxische Stoffe, der auch für genotoxische Kanzerogene gilt
2. Zusätzlicher Faktor 10 zur Berücksichtigung individueller Unterschiede der DNA-Reparatur und Zellzyklus-Kontrolle
3. Zusätzlicher Faktor 10, da eine BMDL keinen NOEL darstellt
4. Weiterer Faktor 2,5, wenn T25 als „point of comparison“ verwendet wird.

Begründung des zusätzlichen Faktors 10 zur Berücksichtigung individueller Unterschiede der DNA-Reparatur und Zellzyklus-Kontrolle

1. Bei Krebspatienten mit um 20-35% erniedrigter DNA-Reparatur-Kapazität ist das Krebsrisiko erhöht
2. Molekular-epidemiologische Studien zeigen eine Assoziation zwischen Variabilität von Allelen für DNA-Reparatur-Gene und Krebshäufigkeit
3. Die meisten Gene zur Verhinderung genomischer Instabilität sind beim Menschen polymorph
4. *In vitro* Exposition von Zellsystemen mit genotoxischen Substanzen führt zu Unterschieden in der DNA-Reparaturaktivität im Bereich einer Größenordnung.

Wichtige Aussagen im EFSA-Vorschlag

Keine Risikoextrapolation aus Tierversuchen mit hohen Dosen auf niedrige Expositionen des Menschen ohne Kenntnis der interspezies- und individuellen Unterschiede.

Je nach Datenlage Berechnung der Benchmarkdosis, der TD25 oder TD50 als „point of comparison“ zur Berechnung des Margin of Exposure (MOE).

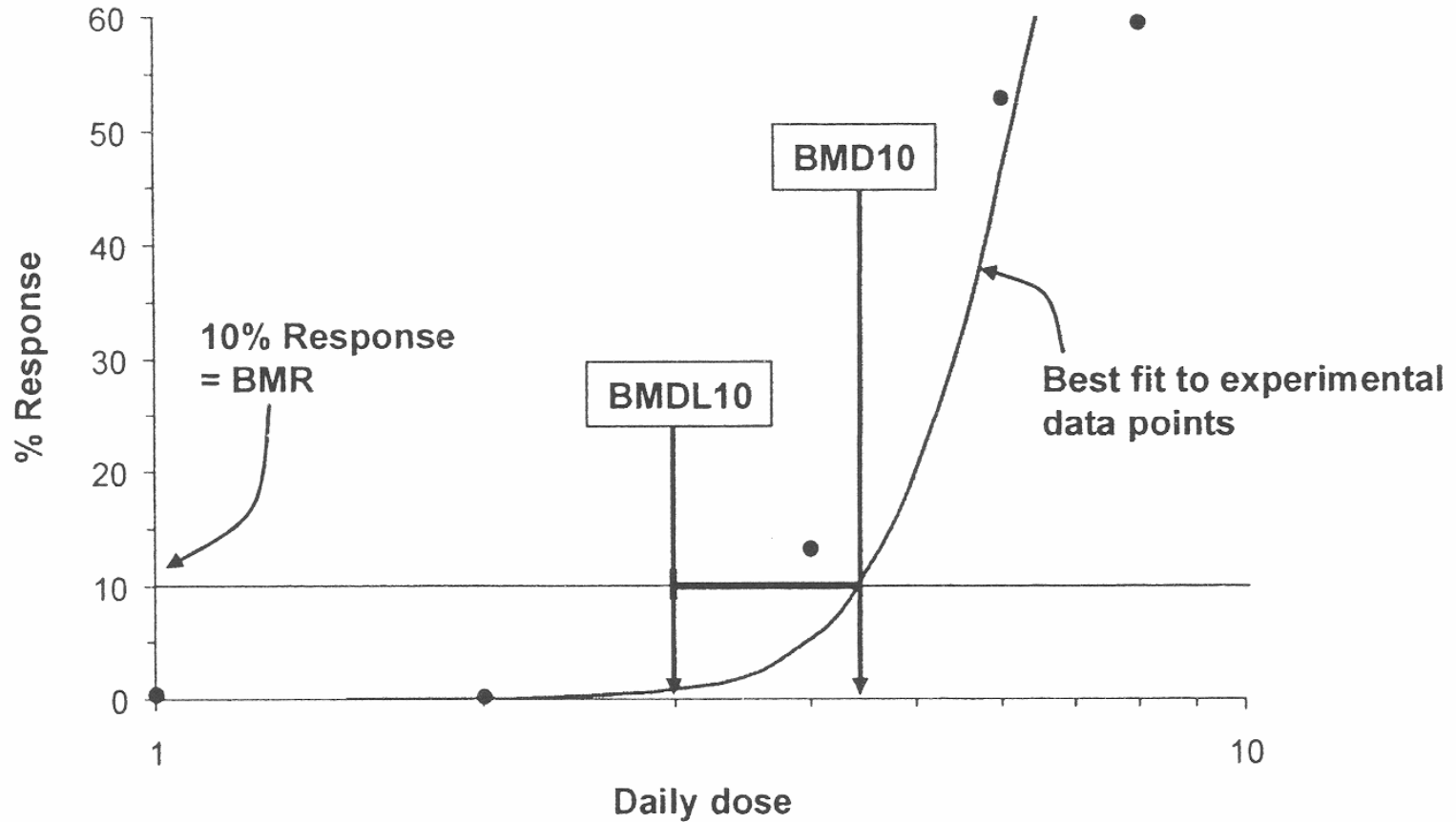
Ein MOE von 10.000 oder größer (berechnet aus BMDL) oder 25.000 (berechnet aus T25) würde geringes Risiko bedeuten „and might be viewed as low priority for risk management“.

Man kann davon ausgehen, dass auch für genotoxische Kanzerogene ein NOEL abgeleitet werden kann. Gegenwärtig fehlen jedoch Kenntnisse der dafür kritischen Parameter und entsprechende Nachweisverfahren: Forschungsbedarf !!.

Wesentliche Kritikpunkte

- Keine Begründung für Wahl von BMDL (LED10) oder T25 anstatt NOEL, LOEL, PBPK-Modellen etc
- Keine Darstellung der Aussagefähigkeit der Modelle
- Keine Angaben zur BMDL-Berechnung
- Faktor 10.000 unzureichend begründet
- Keine ausreichende Begründung für die Aussage, dass sich auch für genotoxische Kanzerogene ein NOEL definieren lässt

Benchmarkdose (BMD) und BMDL



Lower 95% confidence interval on dose giving a 10% response

Benchmark-Dose

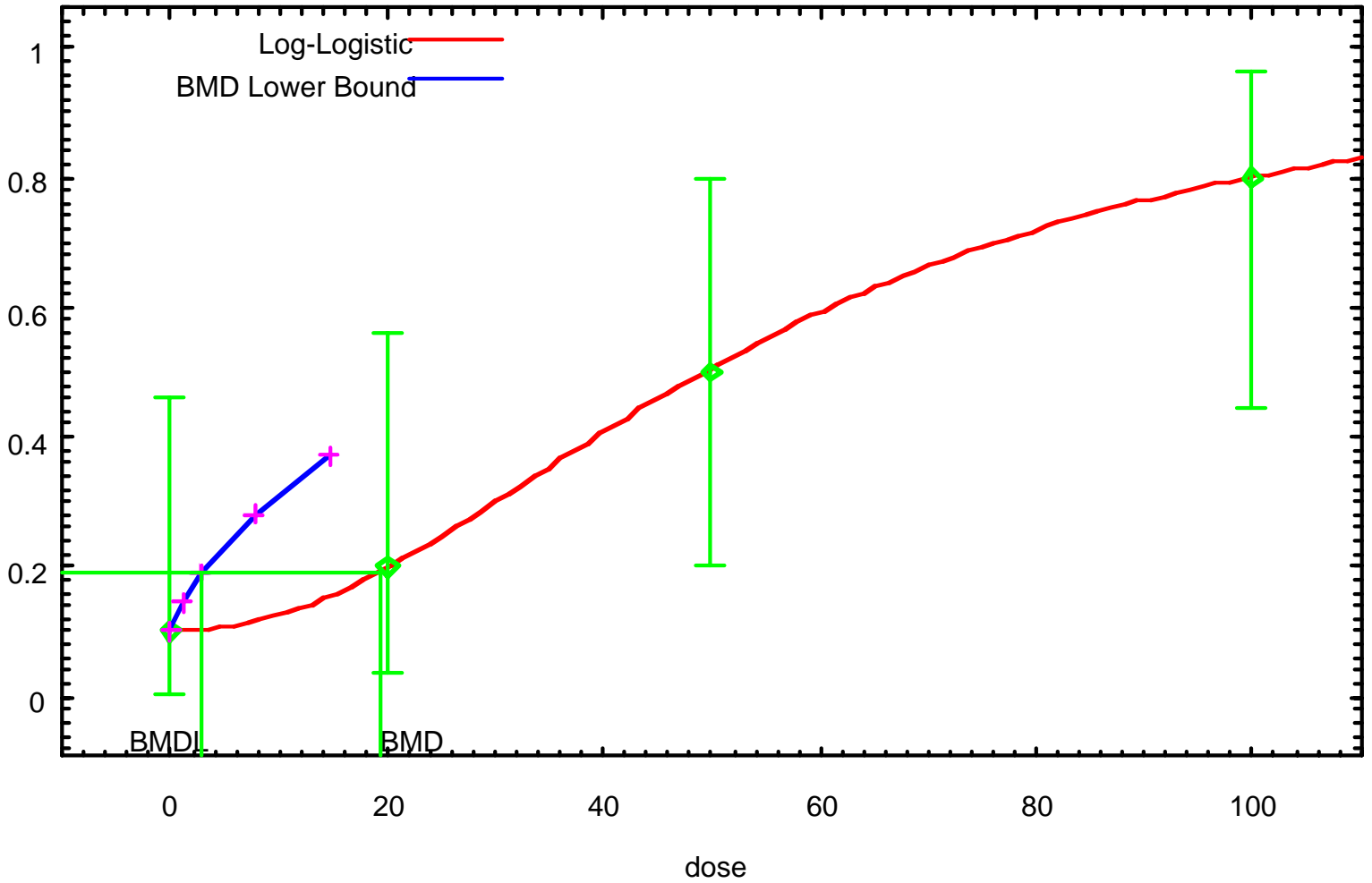
Benchmark-Dose calculation depends on the extrapolation model applied.

Log-logistic and log-Probit model the “classic” sigmoid dose-response, the others a linear curve.

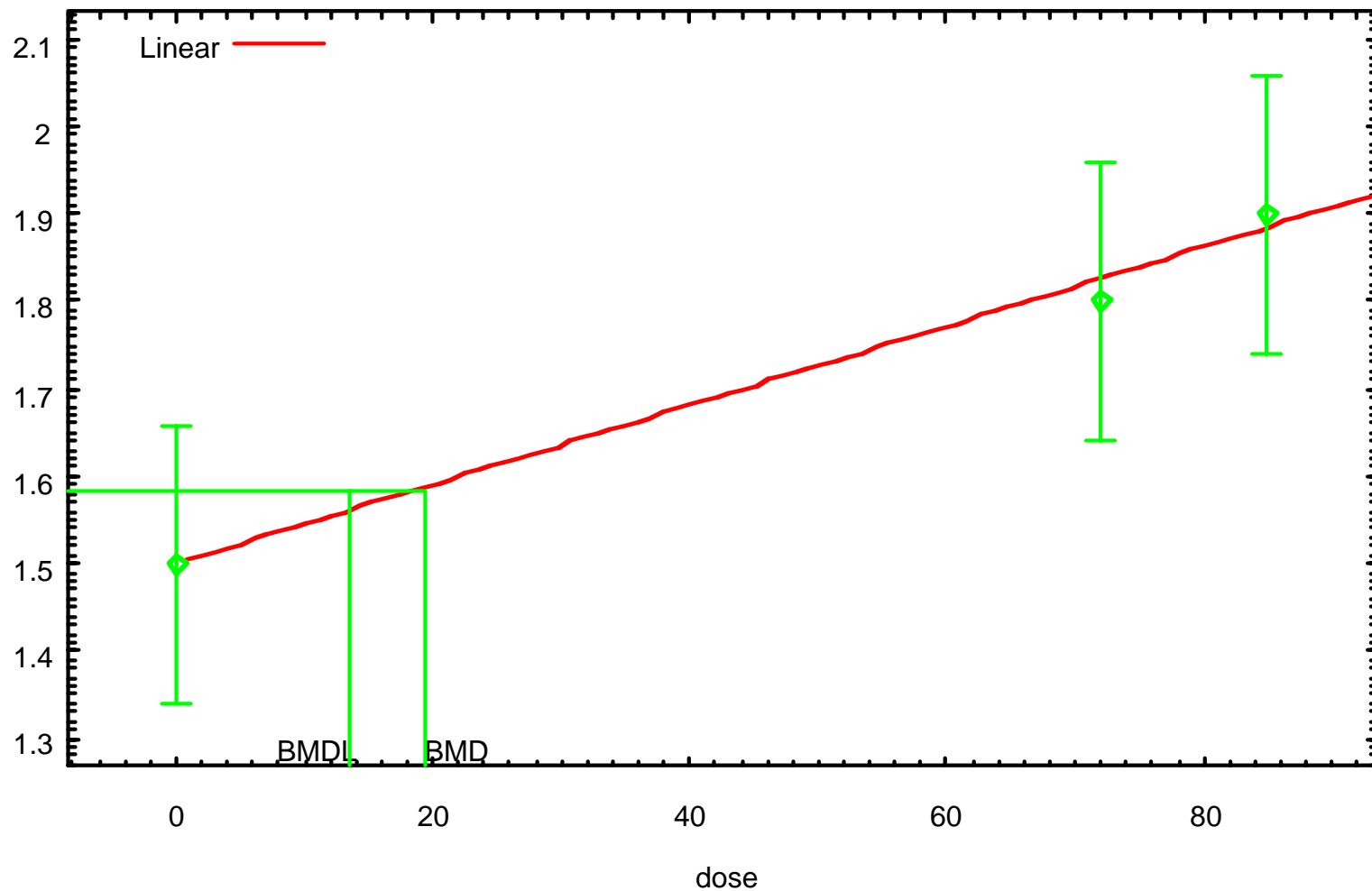
Use of BMDL

- 5% or 10% of effect.
- 90% or 95% upper confidence interval.

Log-Logistic Model with 0.95 Confidence Level

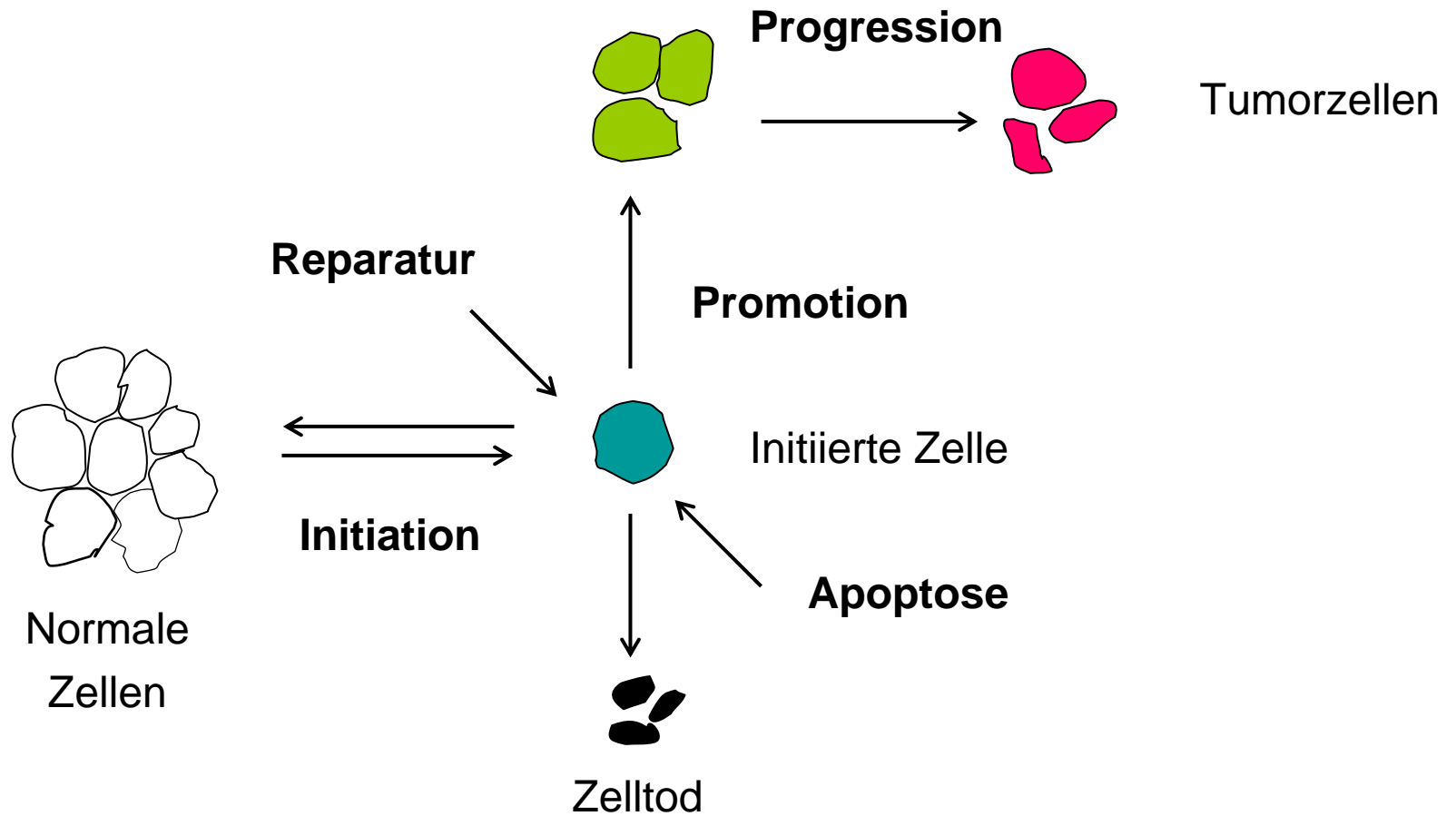


Linear Model with 0.95 Confidence Level



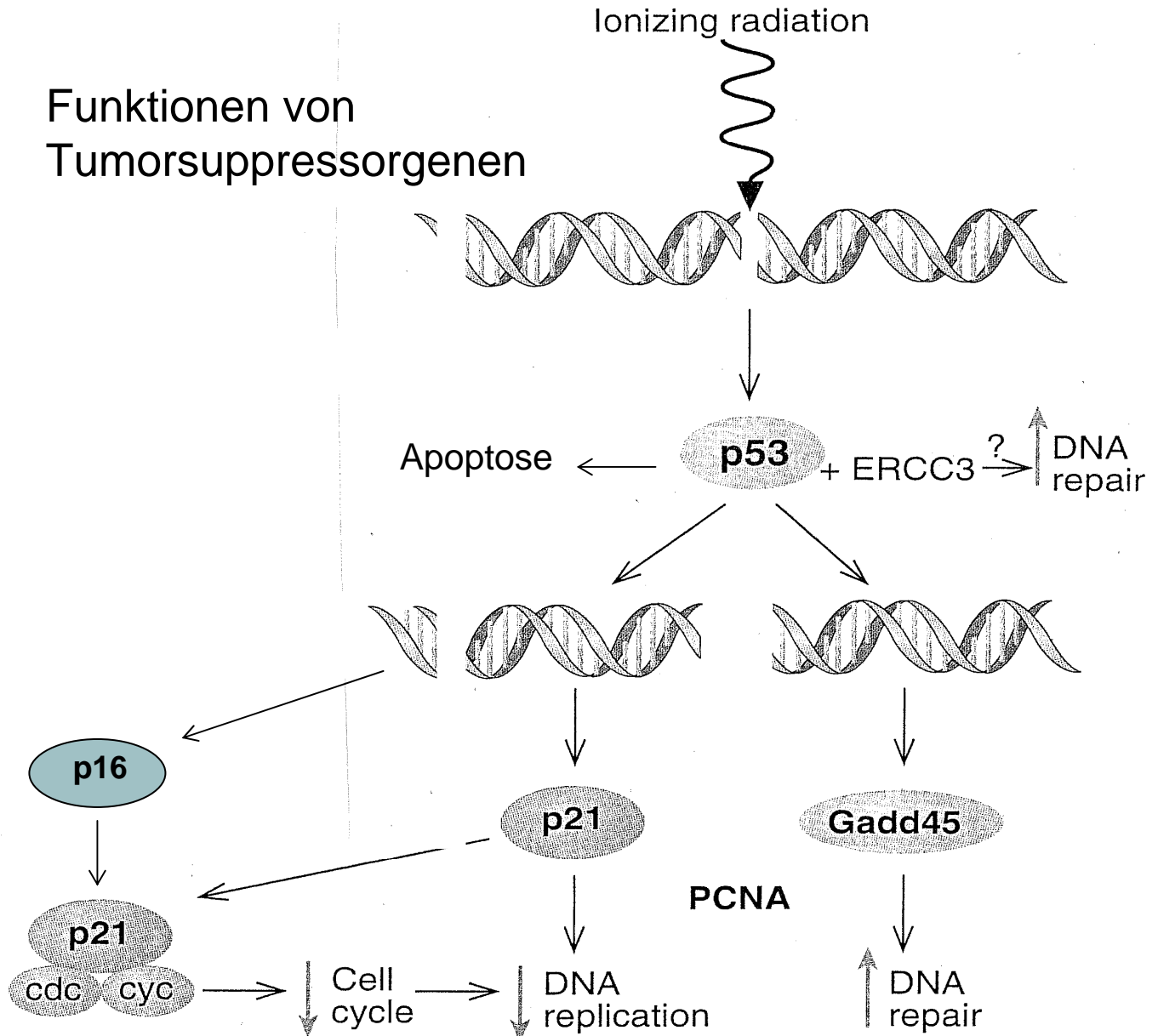
NOEL für genotoxische Kanzerogene?

Die Vielfalt zellulärer Abwehrmechanismen gegenüber durch genotoxische Substanzen ausgelöste Veränderungen macht es wenig wahrscheinlich, dass ein einzelnes Ereignis bereits zu einer Mutation und zur Entstehung von Krebs führt. Daher ist das Paradigma, dass selbst niedrigste Expositionen gegenüber genotoxischen Substanzen Krebs auslösen zu überprüfen.



Mehrstufenmodell der Kanzerogenese

Funktionen von Tumorsuppressorgenen



PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen
 PTEN: Tumor suppressor gene on chromosome 10

Gadd 45: Growth Arrest and DNA Damage Inducible
 ERCC: Excision repair molecule: erkennt & elimin. geschädigte DNA-Abschnitte

Schlussfolgerung

Die Vielzahl von Reparaturmechanismen einer Zelle macht es unwahrscheinlich, dass ein einziges genotoxisches Ereignis zu einem nicht mehr eliminierbaren Schaden führt.

Daraus ergibt sich die Frage, ob auch niedrigste Expositionen gegenüber genotoxischen Substanzen noch zu einem bestimmten Krebsrisiko führen.

Obwohl man die zellulären Abwehrmechanismen zunehmend versteht, müssen die rate limiting Parameter und die Dosisabhängigkeit dieser Prozesse untersucht werden. Nur dann können diese Informationen bei der Bestimmung des Risikos einer Exposition gegenüber genotoxischen Karzinogenen mit herangezogen werden.