

## **Analyse des Einflusses von HF und NF-EMF auf Signalpfade zwischen Genen und Krankheiten**

**Christopher J. Portier<sup>1</sup>, Fred Parham<sup>2</sup>, Xiaoqing Chang<sup>2</sup>, Reuben Thomas<sup>3</sup>, Meike Mevissen<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> National Center for Environmental Health and Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA; <sup>2</sup> National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA; <sup>3</sup> University of California-Berkeley, Berkeley, CA, USA; <sup>4</sup> Abteilung Veterinär-Pharmakologie & Toxikologie, Universität Bern; Korrespondenz an: Meike Mevissen

### **Hintergrund**

Verschiedene Forschungsgruppen haben in unterschiedlichen humanen Zelllinien die Aktivierung oder verminderte Expression von Genen nach Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern (niederfrequente und hochfrequente) untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war es, diese sogenannten ‚Microarray‘-Studien (Experimente, wo tausende von Genen auf einem Chip nach EMF-Exposition ausgewertet werden) zu verwenden, um eine mögliche Assoziation zwischen der EMF-Exposition und damit verbundenen Krankheiten zu identifizieren.

### **Methode**

Wir haben 5 Studien im niederfrequenten Bereich mit vollständigen Labordaten (incl. der Rohdaten, die nicht in den Publikationen auftauchen) und 3 Studien mit ausreichend spezifischen Daten zur Genexpression gefunden (siehe Tabelle 1). Im Bereich der Arbeiten zu hochfrequenten Feldern haben wir 13 bzw. 5 Studien identifiziert (ebenfalls Tabelle 1).

Um plausible Zusammenhänge zwischen elektromagnetischen Feldern und durch diese möglicherweise induzierte Krankheiten zu finden, haben wir drei wichtige Ebenen berücksichtigt und die Daten entsprechend analysiert. Dieser dreistufige Prozess gliederte sich in: a) Identifizierung der in internationalen Datenbanken beschriebenen Gene, die bestimmten grösseren Krankheitsbildern (z. B. Krebs) zugeordnet werden können und die Verbindung dieser Gene zu Signalwegen, die relevant für verschiedenste Prozesse in der Zelle oder des Zellverbandes sind; b) Verknüpfen der bekannten molekularen Pfade mit den vorhandenen Daten aus den Genaktivierungsstudien (‚Microarray‘); c) Bestimmen von Signalpfaden, die zu bestimmten Krankheitsbildern gehören und ähnlichen Signalpfaden, die durch EMF-Exposition eingeschaltet werden.

### **Ergebnisse**

(a) Insgesamt waren 60 biochemische Pfade mit Krankheiten des Menschen assoziiert. Die meisten betrafen grundlegende zelluläre Prozesse, wie den ‚jak-stat‘ Signalweg oder die Biotransformation durch Cytochrom-P450 Enzyme, die für Abbau und Aktivierung von körpereigenen, aber auch körperfremden Stoffen verantwortlich sind. Die Krebsentstehung war assoziiert mit 21 Signalwegen, überwiegend solche für metabolische Funktionen (7), die Regulation von Hormonen

(2), DNS-Reparatur (3) und zelluläre Replikation (3). Andere Signalwege, die eine signifikante Assoziation mit Krebs zeigten und die bekannterweise relevant für die Krebsentstehung sind, waren der sogenannte ‚jak-stat‘ Signalweg (siehe **Bild 1**), die Langzeitpotenzierung (wichtig für die Erregungsausbreitung im Hirn) und die Beeinflussung von Adipozytokinen. Zusammenfassend zeigten 18 der insgesamt 21 identifizierten Signalpfade eine Verbindung zur Krebsentstehung auf.

Kardiovaskuläre Krankheiten waren mit 17 Signalwegen assoziiert, chemische Abhängigkeit mit 11, neurologische Erkrankungen mit 10, metabolische Krankheiten mit 22, Krankheiten im Zusammenhang mit der Reproduktion mit 12 Signalwegen. Die Assoziation mit anderen Krankheitskomplexen war gering und unsere Analyse ergab nur einige wenige Verbindungen. Viele Signalwege waren mit fünf oder mehr Krankheiten (Krankheitskomplexen) verknüpft und sind im Bereich von Funktionen angesiedelt, die grundlegend für die Zellen sind; z. B. ‚jak-stat‘ (siehe **Bild 1**), Zytokin-Zytokin-Interaktionen und die Interaktion zwischen neuroaktiven Rezeptorliganden (=Substanzen, die an einen Rezeptor binden).

(b) In unserer Studie wurden 13 Experimente im Bereich Hochfrequenz (A-M), 1 im Bereich Niederfrequenz (N) und 4 im Bereich Tieffrequenz/ELF (O-R) analysiert. Für diese Studien waren alle Datensätze der Experimente, inklusive aller Rohdaten vorhanden. Weiterhin waren zwei Datensätze für Hochfrequenzexposition vorhanden, wo 5 Studien zusammengenommen wurden (S) und 3 ELF-Datensätze aus der Literatur, wo verschiedene Zelllinien, verschiedene Feldstärken und verschiedene Expositionszeiten getestet wurden. Diese Studien hatten eine signifikante Aktivierung von Genen gezeigt.

Generell kann gesagt werden, dass die individuellen Datensätze mit einer Reihe von verschiedenen Signalwegen in Zusammenhang gebracht werden konnten. Die Anzahl der Signalwege war sehr verschieden und reichte von 3 für Datensatz P bis zu 26 für Datensatz B. Die separaten Analysen der individuellen Studien bei hochfrequenten elektromagnetischen Feldern ergaben 31 Signalpfade, die in mehr als einer Studie statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) waren. Bei Kombination von allen hochfrequenten Studien, wurden 25 statistisch signifikante Signalwege ermittelt.

(c) Psychologische Erkrankungen waren signifikant assoziiert mit zwei Datensätzen (B,C) und in beiden Fällen waren dieselben 5 Signalwege involviert (Tyrosin-Metabolismus; Linolsäure Metabolisierung; kalziumabhängige Signalwege; Interaktionen neuroaktiver Substanzen; Langzeit-Depression). Es bleibt zu bemerken, dass diese signifikanten Assoziationen mit Tyrosin-Metabolisierung und den Kalzium-Signalwegen nicht mehr zu finden waren, wenn die Datensätze (A-N) gepoolt wurden. Die anderen Erkrankungen zeigten minimale Assoziationen.

Die Studien im Bereich ELF EMF zeigten weitaus schwächere Assoziationen mit Signalwegen, verglichen mit den Hochfrequenzstudien. Für die vier individuellen Studien, für die komplette Datensätze vorhanden waren (O-R), ergaben sich jeweils 3 bis 14 Assoziationen. Nur 2 Signalwege waren statistisch signifikant in mehr als einer Studie. Diese beiden Signalpfade: Inositol-Phosphat Metabolisierung und FC-

gamma R vermittelte Phagozytose sind nicht miteinander verknüpft. Die Analyse von allen ELF-EMF Daten in Kombination (O-R,T) ergab 15 Signalwege, die statistisch signifikant waren. Kein offensichtliches Muster konnte bei diesen Signalwegen identifiziert werden.

Keine der kompletten Datensätze (O-R) waren statistisch signifikant mit einer Erkrankung oder einem Krankheitskomplex verknüpft. Überraschenderweise waren die Daten aus dem kombinierten Datensatz (T) assoziiert mit Krebs, chemische Abhängigkeit, metabolischen (Stoffwechsel) Krankheiten, neurologischen Krankheiten (überwiegend via die Metabolisierung von Linolsäure, Retinolsäure und via Arzneimitteln welche Cytochrom-P450 Enzyme betreffen). Keiner der kombinierten Datensätze war mit einer Erkrankung verknüpft.

### **Diskussion und Schlussfolgerung**

Die grösste Stärke dieser Analyse liegt in der grossen Objektivität des Designs. Die Daten wurden aus der Literatur entnommen (Rohdaten wurden angefordert) und alle Daten wurden gleichbehandelt. Alle Ergebnisse wurden mit objektiven statistischen Methoden erzielt, welche die Stärke der Verknüpfung zwischen Signalwegen und EMF-Exposition sowie Krankheiten quantifizierten. Die grösste Schwäche dieser Analyse liegt im Vorhandesein von relativ wenigen EMF ‚microarray‘ Datensätzen und in deren Komplexität, die es schwierig macht, eine genaue bzw. umfassende Analyse durchzuführen. Daher kann diese Studie lediglich Hypothesen generieren, die in Zukunft in der Forschung verfolgt werden sollten. Änderungen in der Genaktivität korrelieren nicht immer mit entsprechenden Änderungen von Proteinen, wie Enzymen und Transkriptionsfaktoren, die die Signalwege und den Stoffwechsel der Zellen steuern und beeinflussen. In Zukunft sollten demnach Studien gefördert werden, die die Genaktivität und die Änderungen von Proteinen berücksichtigen. Hierbei sollte der Fokus insbesondere auf Effekte hochfrequenter elektromagnetischer Felder (RF-EMF) auf psychologische und neurologische Funktionen gelegt werden, da diese, entsprechend unserer Analyse, die vielversprechendsten Gebiete für weitere Forschung sind. Zudem sind Änderungen von Stoffwechselfunktionen relevant für die EMF Forschung.

**Legende Bild 1:** JAK-STAT Signalpfad