

Mono-azo színezékek testtömeg-változásra és génextpresszióra gyakorolt hatásainak vizsgálata állatkísérletes tesztrendszerben

**Raposa Bence¹, Szijártó György¹, Kisbenedek Andrea²,
Berényi Károly¹, Varjas Tímea^{1*}**

¹Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Népegészségtani Intézet

²Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar,
Fizioterápiás és Táplálkozástudományi Intézet, Táplálkozástudományi és Dietetikai Tanszék

Összefoglalás

Hazánkban a Magyar Élelmiszerkönyv alapján a tartrazin és az azorubin engedélyezett élelmiszer színezék, azonban tudjuk, hogy a használatukat több országban mérsékeltek, egyes helyeken betiltották. Mindkét színezéket lekvárokbán, gyümölcs tartalmú szeszes italokban, mustárban, gyermekek által kedvelt cukorkákban, kekszekben is használják, valamint manapság kozmetikumok színezésére is alkalmazzák. Esetleges daganatkeltő hatása nem bizonyított, azonban génextpresszió módosító hatásukat már leírták.

Jelen tanulmányban a karcinogenezis folyamatában szerepet játszó NFκB, GADD45α és MAPK8 génekre gyakorolt expresszió módosító hatásukat vizsgáltuk mRNS szinten, különböző dózisban (egyszeres ADI, tízszeres ADI), speciális azorubin és tartrazin tartalmú tápot fogyasztó AKR/J egerek májában. A vizsgálat során nyomon követtük az egerek testtömeg változását, a génextpressziókat kvantitatív RT-PCR-rel határoztuk meg, SYBR Green protokoll szerint. Eredményeink azt mutatják, hogy az egerek testtömeg változására gyakorolt szignifikáns hatáson felül a génextpressziós mintázatot is megváltoztatta a két színezék NFκB és MAPK8 gének esetén. GADD45α overexpressziót nem okozott sem az azorubin, sem a tartrazin.

A két gén expresszió változása arra enged következtetni, hogy a vizsgált mesterséges színezékek szerepet játszhatnak a tumor promócióban, azonban ezen állításunk alátámasztására még további vizsgálatokra van szükség.

Kulcsszavak: tartrazin, azorubin, génextpresszió, karcinogenezis

Effects of artificial food colorants on alterations in body mass and gene expression in mice

Summary

In our homeland, Hungary, azorubin and tartrazine are commercially used artificial food colorants authorized by the Hungarian Food Safety Office and Codex Alimentarius Hungaricus (member of the international organization, Codex Alimentarius Commission, since 1968) based on the guidelines of the Codex General Standard for Food Additives (GSFA). Worldwide they are already under restriction or on the list of banned substances in some countries. Both azorubin and tartrazine are widely used in the food industry, they are found in

Másodközlésre engedélyezve *

Megjelent a Magyar Epidemiológia 2012 évi IX. évfolyam 3. számában (p. 129-138)

mustards, in jams and alcoholic beverages with high fruit content, candies and cookies and nowadays they even appear as an ingredient in cosmetics. Their tumour-inducing effect has not yet been proved; on the other hand publications already indicate that they modulate gene expression.

Our main aim was to focus on the effect of these two artificial colorants at different concentrations (ADI: 1x, 10x) on the expressions of NF κ B, GADD45 α and MAPK8 genes on the level of mRNA. These genes play an inevitable role in carcinogenesis. In our study design AKR/J mice were kept on azorubin and tartrazine containing diet. Follow up included registration of changes in body mass and gene expression analysis with quantitative RT-PCR using SYBR Green protocol.

Our results show that azorubin and tartrazine significantly influenced the alterations in body mass and modified gene expression patterns for NF κ B and MAPK8 genes, while the overexpression of GADD45 α was not detectable. Consequently these results will be the base for further investigations into their possible role in tumour promotion.

Key words: tartrazine, azorubin, carcinogenesis, gene expression

Irodalom

1. Magyar Élelmiszerkönyv (Codex Alimentarius Hungaricus) 1-2-94/36 számú előírása az élelmiszerekben használható színezékekről, Budapest, 2009.
2. OÉTI Élelmiszer adalékanyagok alkalmazása, Az élelmiszer adalékanyagok alkalmazásával kapcsolatos megnyugtató információk. Budapest, 2006.
3. Sohár Pné. Élelmiszer adalékanyagok. Országos Élelmiszerbiztonsági és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest, 2006.
4. McCann A, Barrett C, Cooper D, Crumpler L, Grimshaw D, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2007; 370(9598):1560-1567.
5. Connolly A, Hearty Á, Nugent A, McKeivitt A, Boylan E, Flynn A, Gibney MJ. Pattern of intake of food additives associated with hyperactivity in Irish children and teenagers. *Food Additives and Contaminants – Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* 2010; 27(4):447-456.
6. Amin KA, Abdel Hameid H, Abd Elsttar AH. Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48:2994-2999.
7. Poul M, Jarry G, Elhkim MO, Poul JM. Lack of genotoxic effect of food dyes amaranth, sunset yellow and tartrazine and their metabolites in the gut micronucleus assay in mice. *Food Chem Toxicol* 2009; 47:443-448.
8. Walker R. The metabolism of azo compounds: a review of the literature. *Food and Cosmetics Toxicology* 1970; 8(6):659-676.
9. Tsuda S, Murakami M, Matsusaka N, Kano K, Taniguchi K, Sasaki YF. DNA damage induced by red food dyes orally administered to pregnant and male mice. *Toxicol. Sci.* 2001; 61:92-99.
10. Raposa B, Budán F, Nowrasteh G, Kisbenedek A, Varjas T, Ember I. Az azorubin kezelt egerekben kialakult mRNS expressziós mintázat vizsgálata Q-RT-PCR-al. *Magyar Epidemiológia* 2009 6:(1) pp. 84-85.
11. Kisbenedek A, Raposa B, Polyák É, Müller K, Szabó Sz, Armbruszt S, et al. Examination on effect of tartrazine and azorubin on gene expression in mice treated DMBA. *Z Gastroenterol* 2011; 49:637-666.
12. Brasier AR. „The NF- κ B regulatory network”. *Cardiovasc. Toxicol.* 2006; 6(2):111-130.
13. Smith ML, Chen IT, Zhan Q, Bae I, Chen CY, Gilmer TM, et al. Interaction of the p53-regulated protein Gadd45 with proliferating cell nuclear antigen. *Science* 1994; 25:266(5189):1376-1380.
14. Gilmore TD. „Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives”. *Oncogene* 2006; 25(51):6680-6684.
15. Miotto B, Struhl K. JNK1 phosphorylation of Cdt1 inhibits recruitment of HBO1 histone acetylase and blocks replication licensing in response to stress. *Mol Cell* 2011; 7;44(1):62-71.
16. Shi Y, Cosentino F, Camici GG, Akhmedov A, Vanhoutte PM, Tanner FC, et al. Oxidized low-density lipoprotein activates p66Shc via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, protein kinase C-beta, and c-Jun N-terminal kinase kinase in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; (9):2090-2097.
17. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisits *FASEB J.* 2007; 22:659-661.
18. European Food Safety Agency. EFSA – Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effects of some colours and sodium benzoate on children’s behaviour. *EFSA J.* 2008; 660:1-53.
19. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo-controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of Disease in Childhood* 2004; 89:506-551.
20. Freeman HS, Esancy JF, Esancy MK, Mills KP, Whaley WM, Dabney BJ. An approach to the design of non-mutagenic azo dyes: 1. The identification of non-mutagenic precursors and potential metabolites. *Dyes and Pigments* 1987; 8(6):417-430.
21. Chung KT, Cerniglia CE. Mutagenicity of azo dyes: Structure-activity relationships. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology* 1992; 277(3):201-220.
22. Gőcze K, Gombos K, Juhász K, Ember I. Környezeti karcinogének korai hatásainak mikro-RNS-alapú molekuláris epidemiológiai biomarkerekkel történő monitorizálása (új utak a primer prevencióban). *Magyar Epidemiológia* 2011; 8(2):83-95.