

## 7H-Dibenzo[c,g]carbazole과 Dibenz[a,j]acridine에 의한 DNA adduct의 $^{32}\text{P}$ -postlabeling 분석

연세대학교 의과대학 예방의학교실

노 재 훈·문 영 한

신시내티대학교 의과대학 환경보건학과 케터링연구소

데이비드 봄스키·글렌 탈라스카

### — Abstract —

**$^{32}\text{P}$ -postlabeling Analysis of 7H-Dibenzo[c,g]carbazole and Dibenz[a,j]acridine DNA Adduct in Mice**

JH Roh, YH Moon

*Dept. of Preventive Medicine & Public Health,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

D. Warshawsky, G. Talaska

*Kettering Laboratory, Dept. of Environmental Health, College of Medicine,  
University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA*

N-Heterocyclic aromatics (NHA) are widely occurring environmental pollutants formed during the pyrolysis of nitrogen-containing organic chemicals. NHA are found in significant amounts in tobacco condensates, synthetic fuels, polluted river sediment, and effluents from the heating of coal. Following topical application 7H-dibenzo[c, g]carbazole (DBC) induces cancer in liver as well as skin, indicating that dermal exposure can lead to systemic effect. DBC and dibenz[a,j]acridine (DBA) are examples of NHA. The potency of many carcinogenic compounds is related, at least in part, to the efficiency of their biological activation. We undertook studies to determine which initial metabolites lead to the formation of high levels of carcinogen-DNA adducts *in vivo*. DBC and DBA's, DBA, *trans*-DBA-1,2-dihydrodiol (DBA-1,2-DHD), *trans*-DBA-3,4-dihydrodiol (DBA-3,4-DHD), and *trans*-DBA-5,6-dihydrodiol (DBA-5,6-DHD), were applied to the skin of mice.

\*본 연구는 1992학년도 연세의대 암연구소 학술 연구비 및 산업보건연구소의 연구비로 이루어 졌음

There were six adducts that were related to DBC application. These adducts were seen in the target organ, liver at high levels, but at very low levels in non-target organs, skin, lung and kidney. In skin, DBA produced two distinct adducts. The same two adducts were seen when DBA-3,4-DHD was applied. In addition the total adduct level elicited by DBA-3,4-DHD higher than that of parent compound. Two adducts were seen when DBA-5,6-DHD was applied, but these were very different from adducts seen with DBA. These results suggested that activation of DBA to DNA-binding compounds in skin includes initial formation of DBA-3,4-DHD.

**Key Words :** 7H-dibenzo[c, g]carbazole, Dibenz[a, j]acridine, trans-DBA-3,4-dihydrodiol, DNA adduct, <sup>32</sup>P-postlabeling assay

## 서 론

N-Heterocyclic aromatics(NHA)는 유기질소 화합물의 열분해시 생성되는 산업 오염물질이다. 7H-dibenzo[c,g]carbazole(DBC)과 dibenz[a,j]acridine(DBA)은 NHA의 대표적인 예로서 합성연료(Ho 등, 1981), 배기ガス(Serth와 Hughes, 1980), 석탄 유출물(Wright 등, 1985), 담배 연기(Van Duuren 등, 1960), 하천 오염물(West 등, 1984) 등에서 발견되면 이에 관한 발암성 연구가 많이 진행되고 있다.

DBC를 햄스터 기관내에 투여하여 폐암(Sellakumar와 Shubik, 1972; Sellakumar 등, 1977), 생쥐에 경구투여하여 위암(Armstrong과 Bonser, 1950)과 폐암(Andervont와 Shimkin, 1940)이 발생되었다. 또한 DBC를 피부에 투여하여 투여 부위에 피부암(Warshawsky와 Barkley, 1987)과 내장기관인 방광에 암(Bonser 등, 1954)이 유발되어 DBC가 발암의 국소 및 전신작용이 있음을 제시하고 있다.

DBA를 마우스의 피하에 투여하여 상피성 암이 발생되었으며 이는 dibenz[a, h]acridine, dibenz[c, h]acridine 투여시 보다 높았으며 DBC와 benzo[a]pyrene 투여시 보다는 낮았다(Lacassagne 등, 1956; Wynder, 1963; Warshawsky와 Barkley, 1987). 반면 DBA를 마우스의 피하에 주입하였으나 상피종(epithelioma)의 발생은 관찰되지 않았다(Lacassagne 등, 1956). 또한 쥐와 햄스터의 기도내에 DBA를 주입하였으나 폐암이 발생되지 않

았다(Stenback와 Rowland, 1979; Deutsch-Wenzel 등, 1983). 이와 같이 DBA에 의한 발암성에 관해 서는 서로 의견이 일치하지 않고 있다.

발암성 NHA가 細胞內巨大分子와 공유결합하여 발암성을 나타내기 위해서는 新電子性(electrophilic) 화합물로의活性화가 요구된다(Conney, 1982; Pelkonen과 Nebert, 1982; Schurdak 등, 1987). NHA 발암성의 bay region 가설은 bay region 부위의 이중결합 구조인 benzo-ring dihydrodiol로부터 유도된 diolepoxyde가 最終發癌原(ultimate carcinogen)임을 의미한다(Levin 등, 1983; Wood 등, 1983; Chang 등, 1984; Lehr 등, 1985; Steward 등, 1987; Bonin 등, 1989). Gill 등(1987)은 DBA가 3-methyl cholanthrene에 의해 유발된 백서 간 미크로좀에 의해 trans-DBA-3,4-dihydrodiol(DBA-5,6-DHD), DBA-5,6-oxide, 3-hydroxy와 4-hydroxy DBA로 대사됨을 밝혔다.

DBC와 DBA의 화학적 구조가 다른 발암성 NHA와 같이 bay region을 함유하고 동물 실험 결과 발암성이 상이하여 DBC, DBA와 그 대사산물에 의한 DNA adduct 형성에 관하여 실험하였다. 본 연구의 구체적 목적은 첫째, DBC 발암의 국소 및 전신 작용을 밝히고 둘째, DBC 발암성의 표적장기를 알아내고 셋째, DBA의 어떤 대사물이 DNA adduct를 강력하게 형성시키는지 규명하는 것이다.

## 실험재료 및 방법

## 1. 실험재료

DBC와 DBA는 Amersham(Arlington Heights, IL)로부터 구입하였으며 DBC-1,2-DHD, DBA-3, 4-DHD와 DBA-5,6-DHD는 Rosario 등(1987)의 방법에 따라 실험실에서 합성하였다. DNA 분리와 DNA adduct 분석을 위한 시약 및 연구재료는 Talaska 등(1987, 1990)의 방법과 같다.

## 2. 실험동물 및 약물투여

8~10주 된 Hsd:ICR(Br) 마우스를 실험동물로 사용하였으며 약물 투여를 위해 배부의 약 6cm<sup>2</sup> 부위를 전기가위로 각았다. 실험군당 3마리의 마우스의 피부에 약물(DBC, DBA, DBA-1,2-DHD, DBA-3,4-DHD, DBA-5,6-DHD) 100ug을 50ul 아세톤에 혼합하여 1회 도포하였다. 대조군은 아세톤 50ul를 도포하였다. 처리 24시간후에 마우스를 회생시킨 후 피부, 간, 폐, 신장을 취해 DNA 분석시 까지 -80°C 하에서 냉동보관하였다.

## 3. DNA 분리 및 adduct 분석

단백질과 RNA를 효소법으로 분해시켰으며 용제추출법으로 DNA를 분리하였다(Gupta, 1978). DNA adduct는 수정 <sup>32</sup>P-postlabeling 법을 사용하여 분석하였다(Gupta 등, 1982; Reddy 등, 1984; Talaska 등, 1987; 1992). 뉴클레오티드 분해물(digests)은 DNA에 비하여 상대적으로 제한된 양의 [<sup>32</sup>P]ATP를 사용한 adduct intensification 조건하에서 labeling시켰다. 정상 뉴클레오티드를 Gupta 등(1982)의 방법을 이용하여 박막 크로마토그램시켰다. Adduct의 2차원적 분리는 D<sub>3</sub>에서 용제 III와 D<sub>4</sub>에서 용제 IV 또는 V를 이용하였다(Table 1). Adducts의 위치선정을 위해서 Kodak XAR-5 필름과 X-Omatic regular intensifying screen을 이용하여 -80°C 상에서 자가감광시켰다

(Reddy 등, 1984; Randerath 등, 1985).

정상 뉴클레오티드와 adduct의 활성도를 측정하고 relative adduct labeling(RAL) 값은 다음 식으로 결정하였다. RAL값은 10<sup>7</sup>개의 정상 뉴클레오티드 중의 adduct의 수를 나타낸다.

$$RAL = \frac{cpm\ adduct}{cpm\ unadducted\ nucleotides} \times 10^7$$

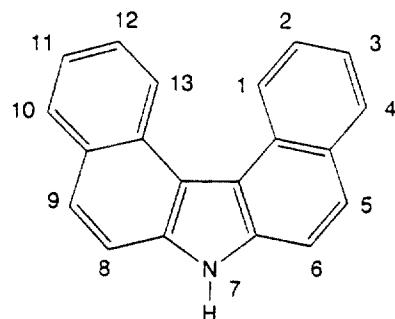
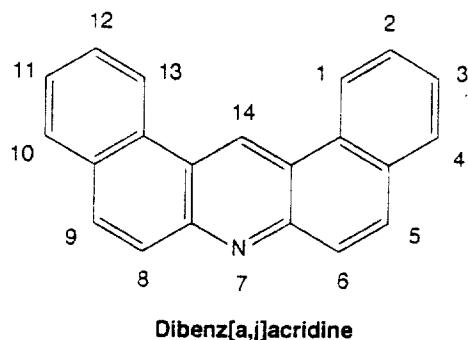


Fig. 1. Structures of 7H-dibenzo[c, g]carbazole (DBC) and dibenz[a, j]acridine (DBA)

Table 1. Solvents used for thin layer chromatogram

Solvents	Composition	Direction
I	0.7M sodium phosphate, pH6.0	D <sub>1</sub>
II	3.2M lithium formate, 7.6M urea pH3.5 for DBC	D <sub>3</sub>
III	2.6M lithium formate, 6.0M urea for DBA	D <sub>3</sub>
IV	0.8M lithium chloride, 0.5M tris, 8.0M urea, pH8.0	D <sub>4</sub>
V	1.5M sodium phosphate, pH 6.8	D <sub>5</sub>

## 결 과

DBC 투여에 의해 마우스의 간, 피부, 폐, 신장에서 DNA adduct 형성이 관찰되었다(Fig. 2). 마우스의 간에서는 6개의 adduct(1, 2, 3, 6, 7, 8)가 형성되었는데 adduct 양이 다른 조직에 비해 가장 높았으며 총 RAL치는  $149.3 \times 10^7$ 이었다. 폐에서는 4개의 adduct(2, 3, 6, 7)가 형성되었으나 총 RAL  $5.6 \times 10^7$ 로 간 조직에 비해 낮았다. 또한 신장에서 4개의 adduct(3, 6, 7, 8) 형성되었으며 RAL치 역시 낮았으며 adduct 7과 8은 혼적만 나타나 계수되지 않았다. 피부에서는 6개의 adduct(1, 2, 3, 4, 6, 7)가 형성되었으며 그 양상은 adduct 2와 3이 높아 adduct 6의 RAL이 높은 간과 폐와는 달랐다(Fig. 3). DBC는 작용 부위인

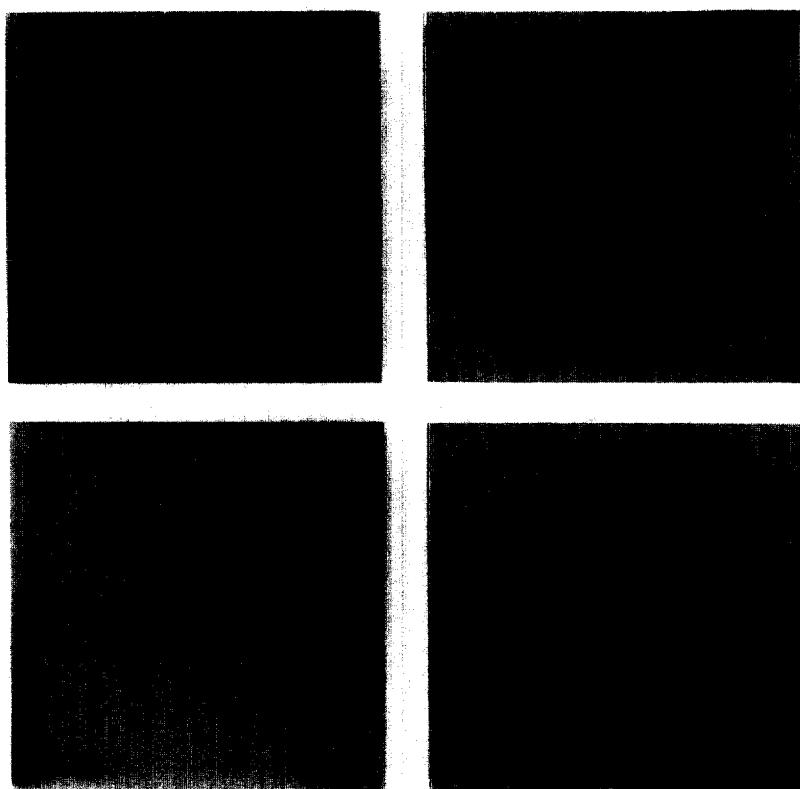
**Table 2.** DNA adduct levels in mouse tissue, expressed as RAL  $\times 10^7$  values, 24 h after topical application of 100ug DBC

Adduct <sup>a</sup>	Liver	Skin	Lung	Kidney
1	8.8 $\pm$ 2.4 <sup>b</sup>	3.6 $\pm$ 2.2	—	—
2	11.6 $\pm$ 4.7	9.4 $\pm$ 2.6	0.7 $\pm$ 0.2	—
3	28.4 $\pm$ 8.5	6.0 $\pm$ 1.0	2.0 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 0.9
6	91.3 $\pm$ 28.9	2.4 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.0
7	4.6 $\pm$ 0.8	—	0.6 $\pm$ 0.3	—
8	4.4 $\pm$ 2.0	—	—	—
Total	149.3	21.4	5.6	3.0

<sup>a</sup>Adduct numbers correspond to those of Figure 2. Adducts 4, 7 in skin, adducts 2, 7, 8 in kidney could not be accurately quantitated because of inconsistent recoveries.

<sup>b</sup>SD of the mean

피부와 내장기관인 간, 폐, 신장에 DNA adduct를 형성시켜 DBC는 국소 및 전신작용을 나타내는 것을 알 수 있으며 DNA adduct 형성이 간에서



**Fig. 2.** Autoradiogram of  $^{32}\text{P}$ -postlabeled DNA obtained from mouse tissues prior to treatment with 100ug DBC. left : DNA adduct patterns in the liver. Right upper ; DNA adduct patterns in the mouse kidney. Left lower ; DNA adduct patterns in the mouse lung. Right lower ; DNA adduct patterns in the mouse skin.

가장 높아 DBC 발암의 주표적장기는 간이며 피부, 폐, 신장은 비표적장기로 판단된다. 또한 DNA adduct의 유형이 간조직과 피부조직이 달라 조직에 따라 대사경로와 최종 발암원이 상이함을 암시한다.

$^{32}\text{P}$ -postlabeling 분석 결과 폴리에틸렌-셀룰로오스 박막 크로마토그램(polyethyleneimine-cellulose thin-layer chromatogram)상에서 DBA, DBA-3,4-DHD와 DBA-5,6-DHD는 각각 2개의 DNA adduct를 피부에서 형성하였으나 DBA-1,2-DHD는 DNA Adduct를 형성하지 않았다(Fig. 3). 대사물에 의한 피부 DNA adducts에서 DBA-3,4-DHD와 DBA 둘다 동일한 DNA adduct 양상을 나타내었으나 DBA-5,6-DHD에 의한 DNA adduct 양상은 DBA와 DBA-3,4-DHD와는 상이하였다(Fig. 3).

DBA의 국소처리후 피부에서 취한 addcut 농도

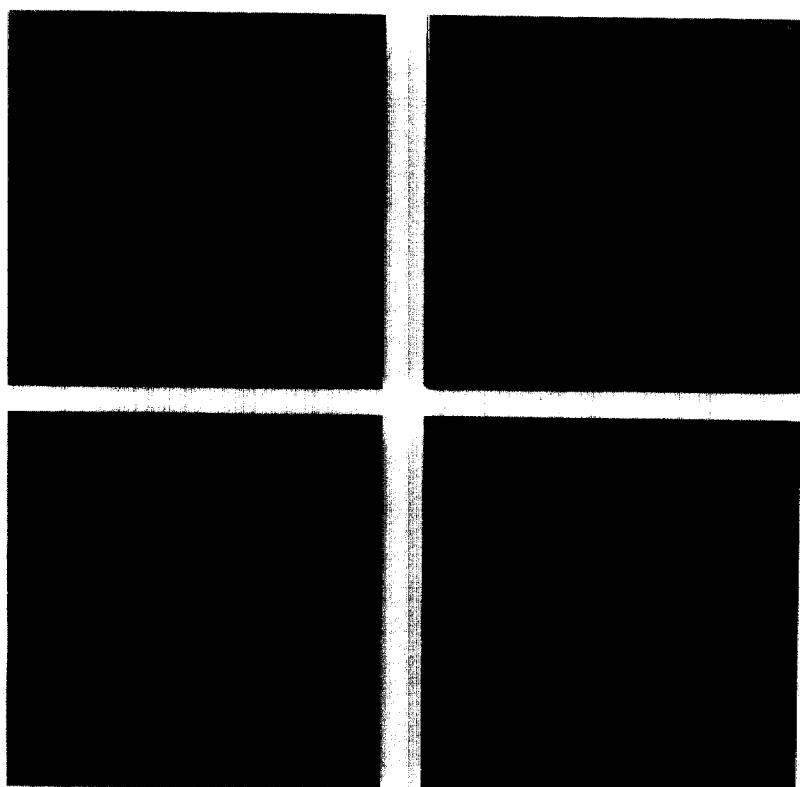
**Table 3.** DNA adduct levels in mouse tissue, expressed as RAL $\times 10^7$  values, 24h after topical application of DBA and its metabolites

Agent	ADD1*	ADD2	ADD3	ADD4	Total
DBA	2.6	0.0	0.0	0.0	2.6
DBA-3, 4-DHD	10.9	7.3	0.0	0.0	18.2
DBA-5, 6-DHD	0.0	0.0	2.1	1.5	3.6
DBA-1, 2-DHD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Dermal application of 100ug DBA's in 50 ul acetone.

Animals were sacrificed 24 h following treatment, a ; adduct

와 대사물은 다음과 같다(Table 3). DBA-3,4-DHD DNA adduct의 총 RAL은 DBA DNA adduct의 RAL에 비해 7배 높았다. 기술한 바와 같이 동일한 2개의 DNA adduct(adducts 1과 2)가 DBA와 DBA-3,4-DHD를 투여하였을 때 관찰되었으며 다른 형태의 adducts(adduct 3과 4)가 DBA-5, 6-DHD 투여에 의해 형성되었다. DBA-5,6-



**Fig. 3.** Autoradiogram of  $^{32}\text{P}$ -postlabeled skin DNA obtained from mice back skin. Left upper ; DNA adduct patterns in the mouse back skin prior to treatment with dibenz[a,j]acridine (DBA). Right upper : DNA adduct patterns prior to treatment with DBA-3,4-DHD. Left lower ; DNA adduct patterns prior to treatment with DBA-5, 6-DHD. Right lower ; DNA adduct was not seen in mice back skin prior to treatment with DBA-1, 2-DHD.

DHD DNA adduct의 RAL은 DBA adduct보다는 1.4배 높고, DNA-3,4-DHD adduct보다는 5배 낮았다(Table 3). 이상의 결과로 DBA는 국소발암물질이며 DNA adduct 형성이 DBA 보다 대사를 인 DBA-3,4-DHD에서 높아 DBA의 最終 發癌原(ultimate carcinogen)은 DBA-3,4-DHD이며 DBA-1,2-DHD는 無毒化 代謝物質로 추측된다.

## 고 찰

$^{32}P$ -postlabeling 법의 장점은 다른 방법에 비해 분석 감도가 높아  $10^9$ – $10^{10}$  뉴클레오티드 중의 1개의 adduct까지 분석할 수 있고 값비싼 방사선 동위 화합물의 합성이 필요하지 않다는 점이다. 이 분석법을 이용하여 DBC의 DNA adduct 형성을 분석한 결과 DNA adduct 형성이 主標的臟器인 간에서는 높게 나타나고 非標的臟器인 피부, 폐, 신장에서는 낮았다. 또한 간과 피부의 DNA adduct 양상이 달랐는데 이는 간의 최종 발암물질이 3-hydroxy-7H-dibenzo[c,g]carbazole이고 피부에서는 이 화합물의 역할이 작기 때문이다(Schudak 등, 1987).

쥐의 피부에서는 DBA, DBA-1,2-DHD, DBA-3,4-DHD와 DBA-5,6-DHD에 의한 DNA adduct 형성을 비교하기 위해서  $^{32}P$ -postlabeling 분석을 하였다. 본 실험은 DBA-DNA adduct의 상대적 농도를 쉽게 결정하기 위해 계획되었으나 이 연구 결과로부터 절대적 adduct 농도를 규명하는 것은 불가능하다. 본 연구결과는 국소도포후 쥐의 피부에 DBA와 이의 주요대사물이 피부 DNA와 결합함을 보여주었다. DBA-3,4-DHD는 피부에서 DNA adduct를 형성하는 DBA의 主活性 代謝物로 판단된다. DBA-DNA adduct의 양상은 DBA-3,4-DHD와 동일하였다. 덧붙여 DNA adduct의 농도는 DBA-3,4-DHD를 이의 母化合物(parent compound)과 동일한 양으로 투여하였을 때보다 7배 높은데 이는 활성대사물이 유전독성 발현에 관여됨을 의미한다.

DBA-5,6-DHD의 투여는 모화합물을 투여하였을 때보다 1.4배 강한 DBA-DNA adduct 형성을 유도하였으나 DNA adduct의 양상은 모화합물 투

여에 의한 DNA adduct와는 질적으로 달랐다. 다른 저자의 생체의 실험(*in vitro*) 연구보고(Gill 등, 1987; Wan 등, 1992)에서 DBA-5,6-DHD가 DBA의 주활성대사물이었다고 하나 지금까지 연구 결과 피부 조직에서 특이한 DBA-5,6-DHD의 DNA adduct를 발견하지 못하였고 그농도 또한 상대적으로 낮아서 생체내(*in vivo*)에서는 DBA-5,6-DHD로의 대사가 주요경로가 아님을 시사한다.

본 연구에서는 DBA-1,2-DHD 투여 후 특이할 만한 DNA adduct를 발견할 수 없었는데 이는 DBA-1,2-DHD로의 대사는 다른 생체의 실험 연구 결과와(Gill 등, 1986) 같이 발암성 DNA adduct를 형성하지 않는 解毒經路로 판단된다. 덧붙여 Bonin 등(1989)은 DBA보다 DBA-1,2-DHD가 *Salmonella*에서 강한 돌연변이원성이 있다고 보고하였는데 이러한 연구결과의 상이성은 생체내(*in vivo*) 실험과 생체외(*in vitro*) 실험의 차이 그리고 포유류 동물과 원핵생물계(procaryotes) 대사의 현저한 차이에 기인되었다고 판단된다.

본 연구는 발암성 DBA-DNA adduct가 형성되기 위해서는 특정한 대사과정이 필요함을 보여주었으며 발암물질의 폭로-효과의 생체감시물(bio-marker) 즉, DNA adduct를 이용하여 산업장 오염물질인 DBA 최종 發癌原은 이의 활성대사물인 DBA-3,4-DHD임을 확인하였다. 이 연구결과를 적용한다면 예를 들어 DBA의 主代謝經路가 DBA-3,4-DHD인 生物種에서는 주로 DBA-1,2-DHD로 대사되는 生物種에 비해 더 높은 발암 위험이 있다고 추정할 수 있다는 점이다. 이런 점을 일반화하기 위하여 다른 생물종에 관한 연구를 계획하고 있다.

## 요 약

7H-dibenzo[c,g]carbazole(DBC)과 dibenz[a, j]acridine(DBA) 및 이의 대사를 *trans*-DBA-1,2-dihydrodiol(DBA-1,2-DHD), *trans*-DBA-3,4-dihydrodiol(DBA-3,4-DHD), *trans*-DBA-5,6-dihydrodiol(DBA-5,6-DHD)]에 의한 DNA adduct 형성을 알기 위해 Hsd:ISR 생쥐 피부에 이를 투여하고 용

매 추출법으로 DNA를 분리하고  $^{32}P$ -postlabeling 법으로 DNA adduct를 분석하였다.

DBC를 피부에 투여하여 DNA adduct가 국소작용 부위인 피부와 내장기관인 간, 폐 및 신장에 형성되어 DBC는 국소 및 전신 발암작용이 있음을 알 수 있었다. 또한 DNA adduct 활성도가 간에서는 높고 피부, 폐, 신장에서는 상대적으로 낮아 DBC에 의한 발암의 주 표적 장기는 간임을 추측할 수 있었다. DBA, DBA-3,4-DHD 및 DBA-5,6-DHD 투여에 의해 두개의 adduct가 피부에서 관찰되었다. 대사 물질인 DBA-5,6-DHD에 의해 2개의 adduct가 형성되었으나 그 양상이 DBA 및 DBA-3,4-DHD와는 달랐으며 DBA-1,2-DHD에 의해서는 DNA adduct 형성이 관찰되지 않았다. 이상의 결과로 DBA는 국소발암작용이 있으며 활성 대사물인 DBA-3,4-DHD가 최종 발암원(ultimate carcinogen)이고 DBA-1,2-DHD는 무독화 대사물질로 추측된다.

## 참 고 문 헌

- Andervont BH, Shimkin MB : *Biologic testing of carcinogens II. Pulmonary tumor induction techniques.* J Natl Cancer Inst 1940 ; 1 : 225-239
- Armstrong EC, Bonser GM : *Squamous carcinoma of the forestomach and other lesions in mice following oral administration of 3, 4, 5, 6-dibenzcarbazole.* Br J Cancer 1950 ; 2 : 203-211
- Bonin AM, Rosario AC, Duke CC, Baker RSU, Ryan AJ, Holder GM : *The mutagenicity of dibenz[a, j]acridine, some metabolites and other derivatives in bacteria and mammalian cells.* Carcinogenesis 1989 ; 10 : 1079-1084
- Bonser GM, Crabble JGS, Jull JW : *Induction of epithelial neoplasms in the urinary bladder of the dog by intravesical injection of a chemical carcinogen.* J Pathol Bacteriol 1954 ; 68 : 561-564
- Chang RL, Levin W, Wood AW, Kumar S, Yagi H, Jerina DM, Lehr RE, Conney AH : *Tumorigenicity of dihydrodiols and diol epoxides of benz[c]acridine in newborn mice.* Cancer Res 1984 ; 44 : 5161-5164
- Conney AH : *Introduction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons : GHA Clowes Memorial Lecture.* Cancer Res 1982 ; 42 : 4875-4917
- Deutsch-Wenzel RP, Brunel H, Grimmer G : *Experimental studies on the carcinogenicity of five nitrogen containing polycyclic aromatic compounds directly injected into rat lungs.* Cancer Lett 1983 ; 20 : 97-101
- Gill JH, Duke CC, Rosario CA, Ryan AJ, Holder JM : *Dibenz[a, j]acridine metabolism : identification of in vitro products formed by liver microsomes from 3-methylcholanthrene pretreated rats.* Carcinogenesis 1986 ; 7 : 1371-1378
- Gill JH, Duke CC, Ryan AJ, Holder GH : *Dibenz[a, j]acridine : Distribution of metabolites formed by liver and lung microsomes from control and pretreated rats.* Carcinogenesis 1987 ; 8 : 425-431
- Gupta RC, Reddy MV, Randerath K :  *$^{32}P$ -Postlabeling analysis of non-radioactive aromatic carcinogen-DNA adducts.* Carcinogenesis 1982 ; 3 : 1081-1092
- Gupta RC : *Nonrandom binding of the carcinogen N-hydroxy-2-acetylaminofluorene to repetitive sequences of rat liver DNA in vivo.* Proc Natl Acad Sci 1984 ; 81 : 6943-6947
- Ho CH, Clark BR, Guerin MR, Barkenbus BD, Rao TK, Epler JL : *Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies. IV. Studies of the chemical structure-mutagenic activity relationships of aromatic nitrogen compounds relevant to synfuels.* Mutat Res 1981 ; 85 : 335-345
- Lacassagne A, Buu-Hoi NP, Daudel R, Zajdela F : *The relationship between carcinogenic activity and the physical and chemical properties of angular benzacridines.* In : Greenstein JP, Haddow A (eds) *Advances in cancer research.* Academic Press, Vol 1956 ; 4 : pp 315-369
- Lehr RE, Kumars S, Levin W, Wood AW, Chang RL, Conney AH, Yagi H, Sayer JM, Jerina DM : *The bay region theory of polycyclic aromatic hydrocarbons carcinogenesis.* In Harvey RG (ed) *Polycyclic hydrocarbons and carcinogenesis.* ACS Symposium series No. 283. Washington D.C., American Chemical Society, pp63-84, 1985
- Levin W, Wood AW, Chang RL, Kumar S, Yagi H, Jerina DM, Lehr RE, Conney AH : *Tumor-initiating activity of benz[c]acridine and twelve of its derivatives on mouse skin.* Cancer Res 1983 ; 43 : 4625-4628
- Pelkonen O, Nebert DW : *Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons : etiologic role in carcinogenesis.* Pharmacol Rev 1982 ; 34 : 189-222
- Randerath K, Randerath E, Agrawal HP, Gupta RC, Schurdak ME, Reddy ME : *Postlabeling methods for carcinogen-DNA adduct analysis.* Environ Health Perspect 1985 ; 62 : 57-65

- Reddy MV, Gupta RC, Randerath E, Randerath K : *<sup>32</sup>P-postlabeling test for covalent DNA bining of chemicals in vivo: application to a variety of aromatic carcinogens and methylating agents.* *Carcinogenesis* 1984 ; 5 : 231-243
- Rosario CA, Holder GM, Duke CC : *Synthesis of potential metabolites dibenz [a,j] acridine : phenols and dihydrodiols.* *J Org Chem* 1987 ; 52 : 1064-1072
- Schurdak ME, Stong DB, Warshawsky D, Randerath K : *<sup>32</sup>P-postlabeling analysis of DNA adduction in mice by synthetic metabolite of the environmental carcinogen 7H-dibenzo [c,g] carbazole : chromatographic evidence for 3-hydroxy-7H-dibenzo [c, g] carbazole being a proximate genotoxicant in liver but not skin.* *Carcinogenesis* 1987 ; 8 : 591-597
- Sellakumar A, Shubik P : *Carcinogenicity of 7H-dibenzo [c,g] carbazole in the respiratory tract of hamsters.* *J Natl Cancer Inst* 1972 ; 48 : 1641-1646
- Sellakumar A, Stenbäck F, Rowland J, Shubik P : *Tumor induction by 7H-dibenzo [c,g] carbazole in the respiratory tract of Syrian hamsters.* *J Toxicol Environ Health* 1977 ; 3 : 935-939
- Serth RW, Hughes TW : *Polycyclic organic matter (POM) and trace element contents of carbon black vent gas.* *Environ Sci Technol* 1980 ; 14 : 298-301
- Steward AR, Kumar S, Sikka HC : *Metabolism of dibenz [a, h] acridine by rat liver microsomes.* *Carcinogenesis* 1987 ; 8 : 1043-1050
- Stenbäck F, Rowland J : *Experimental respiratory carcinogenesis in hamsters : environmental physicochemical and biological aspects.* *Oncology* 1979 ; 36 : 63-71
- Talaska G, Au WW, Ward JB, Randerath K, Lagator MS : *The correlation between DNA adducts and chromosomal aberrations in the target organ of benzidine exposed, partial-hepatectomized mice.* *Carcinogenesis* 1987 ; 8 : 1899-1905
- Talaska G, Dooley KB, Kadlubar FF : *Detection and characterization of carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells from 4-aminobiphenyl treated dogs by [<sup>32</sup>P] postlabeling and subsequent thin layer- and high pressure liquid chromatography.* *Carcinogenesis* 1990 ; 11 : 639-646
- Talaska G, Roh J, Getek T : *<sup>32</sup>P-postlabeling and mass spectrometric methods for analysis of bulky, polycyclic aromatic carcinogen-DNA adducts in humans.* *J Chromatogr* 1992 ; 580 : 293-323
- Van Duuren BL, Bilbao JA, Joseph GA : *The carcinogenic nitrogen heterocycles in cigarette smoke condensates.* *J Natl Cancer Inst* 1960 ; 25 : 53-61
- Wan L, Xue W, Reilmann R, Radike M, Warshawsky D : *Comparative metabolism of 7H-dibenzo [c, g] carbazole and dibenz [a, j] acridine by rat and mouse liver microsomes.* *Chem Biol Interact* 1992 ; 81 : 131-147
- Warshawsky D, Barkley W : *Comparative carcinogenic potencies of 7H-dibenzo [c, g] carbazole, dibenz [a, j] acridine benzo [a] pyrene in mouse skin.* *Cancer Lett* 1987 ; 37 : 337-334
- West WR, Smith PA, Stocker PW, Booth GM, Smith-Oliver T, Butterworth BE, Lee ML : *Analysis and genotoxicity of a PAC-polluted river sediment.* In Cooke M, Dennis AJ (eds) *Polynuclear aromatic hydrocarbons : mechanisms, methods and metabolism.* Columbus, OH, Battelle Press, pp 135-1441, 1984
- Wright CW, Later PW, Pelroy RA, Mahlum DD, Wilson BW : *Comparative chemical and biological analysis of coal tar-based therapeutic agents to other coal-derived materials.* *J Appl Toxicol* 1985 ; 5 : 80-88
- Wynder EL, Hoffman D : *Ein experimenteller Beitrag zur Tobak vauch Kaukerogenase.* *Deutsch Med Wochenschr* 1963 ; 88 : 623-628
- Wood AW, Chang RL, Levin W, Ryan DE, Thomas PE, Lehr RE, Kumar S, Schaefer-Ridder M, Engelhardt U, Yagi H, Jerina DM, Conney AH : *Mutagenicity of diol-epoxides and tetrahydroepoxides of benz [a] acridine and benz [c] acridine in bacteria and mammalian cells.* *Cancer Res* 1983 ; 43 : 1656-1662