

Felix Hermann Englert
Dr. med.

Hepatocellular effects of micro and nano plastic particles

Fach/Einrichtung: Innere Medizin / Zentrum für Alkoholforschung
Universität Heidelberg

Doktorvater: Prof. Sebastian Mueller, M.D., Ph.D.

Mikro- und Nanoplastikpartikel (MNPs) sind inzwischen weit in der Umwelt verbreitet. Durch ihre Präsenz in Wasser, Luft und entlang der Nahrungskette bleibt auch eine menschliche Exposition unausweichlich. MNPs wurden bereits im menschlichen Blut nachgewiesen und quantifiziert, und eine Anreicherung der Partikel in Organen wie (insbesondere) der Leber wird erwartet. Es ist bislang jedoch unzureichend untersucht, wie sich solche Partikel auf das Lebergewebe auswirken – insbesondere die relevantesten Partikel, nämlich verwitterte und nanoskopische Partikel, wurden in der bestehenden Literatur bislang vernachlässigt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die hepatozellulären Effekte unveränderter („primärer“) mit denen verwitterter („sekundärer“) MNPs verschiedener Größen zu vergleichen. Als Modellerkrankung diente aufgrund ihrer hohen Prävalenz und ihrer komplexen Pathogenese die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic liver disease, NAFLD).

Die Verwitterung der MNPs in der Umwelt wurde in einer UV-Kammer simuliert. Als Zellmodell diente eine menschliche Hepatoma Zelllinie (HepaRG), welche für 24 h verschiedenen MNPs (25 nm, 100 nm, 3 μm) exponiert wurde. Hierbei wurden sowohl die Zellviabilität, als auch NAFLD-relevante Zellantworten (wie Lipidanreicherung, Oxidativer Stress sowie pathologisch veränderte Zellkernmorphologien) in einem Hochdurchsatzverfahren mit roboter-unterstützter Mikroskopie und Fluoreszenzassays beobachtet und quantifiziert. Darüberhinaus liefert die Studie erste Daten zur Expression von Genen des Fettstoffwechsels, der Entzündungsreaktion und Karzinogenese nach MNP-Exposition.

Der Verwitterungsansatz mittels UV-Strahlung induzierte physisch-chemikalische Veränderungen der Partikeloberflächen, die auch in Proben verwitterter MNPs aus verschiedenen Umwelten beobachtet werden. Nach Kontakt zu primären MNPs über 24 h zeigten die HepaRG Zellen eine bemerkenswerte Robustheit; sogar bei erhöhten Konzentrationen von 100 $\mu\text{g ml}^{-1}$ ließ sich keine Zelltoxizität feststellen. Im Gegensatz hierzu

fürten die UV-verwitterten MNPs allerdings bereits bei niedrigsten Konzentrationen von $0.1 \mu\text{g ml}^{-1}$ zu signifikanten Effekten auf die Zellviabilität: insbesondere die Exposition gegenüber verwitterten Partikeln mit einer Größe von $3 \mu\text{m}$ senkte die Zellviabilität um bis zu $86.5 \pm 12.2\%$. Interessanterweise zeigten sich auch bezüglich intrazellulärer Lipidanreicherung, Oxidativem Stress sowie den Zellkernmorphologien nur Reaktionen bei Kontakt zu UV-verwitterten Nanopartikeln, nicht aber zu primären MNPs.

Allgemein scheint die Zellviabilität am ehesten durch mikroskopische MNPs und die intrazellulären Effekte am stärksten durch nanoskopische MNPs beeinträchtigt zu werden, was auf unterschiedliche, größenabhängige Toxizitätsmechanismen hinweisen könnte. Die Expression der getesteten Gene war durch nahezu alle der hier untersuchten Partikel verändert.

Die hier präsentierten Daten zeigen, dass UV-verwitterte Mikro- und Nanoplastikpartikel in realistischen Konzentrationen eine höhere hepatozelluläre Toxizität bezüglich NAFLD-assoziiertes Endpunkte aufweisen als primäre MNPs. Desweiteren deuten sie auf eine Größenabhängigkeit der zugrundeliegenden toxikologischen Mechanismen hin. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen eines Zellmodells unterstreichen diese Daten die Notwendigkeit, in toxikologischen Studien zu MNPs die Verwitterung der Partikel zu berücksichtigen, und verdeutlichen die Dringlichkeit weiterer Untersuchungen zur menschlichen MNP-Exposition, insbesondere hinsichtlich der induzierten toxikologischen Mechanismen und ihres Potentials, die Pathogenese oder den Progress von Lebererkrankung zu beeinflussen.