



Hanna Lohren

Seit 12/2015: Postdoktorand, Abteilung Lebensmittelchemie, Universität Potsdam

01/2012 - 11/2015: Dissertation, Abteilung Lebensmittelchemie, Universität Potsdam/Universität Münster

11/2010 – 10/2011 Berufspraktisches Jahr , 2. Staatsexamens für Lebensmittelchemiker, LANUV NRW, Deutschland

10/2005 – 05/2010: Studium der Lebensmittelchemie, 1. Staatsexamen, Universität Münster

Sanofi-Aventis-Preis für das beste Poster

„New insights in toxicokinetics and toxicity of organic and inorganic mercury species regarding the central nervous system“

Hanna Lohren

Abteilung Lebensmittelchemie, Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam

Quecksilber (Hg) ist in der Umwelt ubiquitär verbreitet, wobei sich organisches Methylquecksilber (MeHg) in der marinen Nahrungskette anreichert. Die Hg-haltige Verbindung Thiomersal wird als Konservierungsmittel z.B. in Impfstoffen verwendet. Eine Exposition gegenüber organischen Quecksilberspezies kann zu Schäden im Zentralen Nervensystem (ZNS) führen. Obwohl das ZNS nicht das Zielorgan anorganischer Hg Verbindungen zu sein scheint, sollte anorganisches Hg bei der Untersuchung des neurotoxischen Potentials von Hg Spezies mit einbezogen werden, da es als Folge einer Dealkylierung der organischen Spezies sowie nach einer Oxidation von elementarem Hg im ZNS vorkommen kann [1,2].

Ziel dieser Studie war es spezies-spezifische Unterschiede zwischen MeHg Chlorid (MeHgCl), Thiomersal und Hg Chlorid (HgCl₂) im Hinblick auf toxische Mechanismen in ZNS-assoziierten Zellen sowie Transfereigenschaften in das bzw. aus dem ZNS aufzuzeigen. Eine wichtige Voraussetzung für die Bewertung des neurotoxischen Potentials ist das Verständnis von Transfermechanismen im Hinblick auf das ZNS. Um den Kenntnisstand dahingehend zu erweitern, wurde der Transfer von MeHgCl, Thiomersal und HgCl₂ über etablierte *in vitro* Modelle der Blut-Hirn Schranke sowie der Blut-Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) Schranke untersucht.

Mit Hg-Transferraten von 50 – 75% konnten MeHgCl und Thiomersal im Gegensatz zum anorganischen HgCl₂ die Blut-Hirn Schranke nach Aufgabe auf der Blutseite in Richtung der Hirnseite passieren. Die Blut-CSF Schranke scheint nicht zum Transfer von Hg Spezies in das ZNS beizutragen, da ein vergleichbarer Transfer zur Hirnseite in dem *in vitro* Modell für alle Hg Spezies ausblieb [3]. In einem weiterführenden Versuchsansatz wurde ein möglicher Hg Transfer von der Hirn- zur Blutseite (Efflux) in beiden Schrankenmodellen untersucht. Die organischen Spezies konnten die *in vitro* Blut-Hirn Schranke auch von der Hirn- zur Blutseite überwinden wenn auch mit geringeren Transferraten im Vergleich zum Influx. Obwohl nur ein sehr geringer Transfer der Hg Spezies über die *in vitro* Blut-CSF Schranke zur Hirnseite hin zu beobachten war, wurde ein erheblicher Transport mit Transferraten bis zu 100% der organischen Spezies zur Blutseite hin erfasst. Die schnelle Hg-Akkumulation auf der Blutseite nach beidseitiger Aufgabe deutet auf einen aktiven Transportmechanismus hin.

Neuronen und Astrozyten stellen innerhalb des ZNS die Hauptzielzellen für Hg Spezies dar. Aus diesem Grund wurden vergleichende Studien zur Untersuchung der toxischen Effekte von MeHgCl, Thiomersal und HgCl₂ in humanen Astrozyten (CCF-STTG1) und differenzierten humanen Neuronen (LUHMES) durchgeführt. Verbunden mit einer höheren Bioverfügbarkeit wiesen die organischen Hg Spezies in beiden zellulären Systemen ein höheres zytotoxisches Potential als anorganisches HgCl₂ auf [4]. Im Vergleich zu den Astrozyten zeigten die differenzierten Neuronen gegenüber allen Hg Spezies eine höhere Sensitivität. Zudem wurden nach Exposition gegenüber den Hg Spezies um ein Vielfaches höhere zelluläre Hg Gehalte in den Neuronen als in den Astrozyten quantifiziert. Eine Co-Inkubation organischer und anorganischer Hg-Spezies führte zu einer mehr als additiven Verstärkung der Zytotoxizität in den Astrozyten wobei ein vergleichbarer Effekt in differenzierten Neuronen ausblieb.

Zusammenfassend zeigten diese Studien deutliche spezies-abhängige Unterschiede sowohl hinsichtlich des Transfers über *in vitro* Modelle der Blut-Hirn und der Blut-CSF Schranke als auch in Bezug auf die Toxizität in Hirn-assoziierten Zellen.

Literatur:

[1] EFSA, 2012, Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. EFSA Journal 10:1-241.

[2] Dorea JG, Farina M, Rocha JB, 2013, Toxicity of ethylmercury (and Thimerosal): a comparison with methylmercury. Journal of applied toxicology: JAT 33(8):700-11.

[3] Lohren H, Bornhorst J, Galla HJ, Schwerdtle T, 2015, The blood-cerebrospinal fluid barrier – first evidence for an active transport of organic mercury compounds out of the brain. Metallomics 7(10):1420-30.

[4] Lohren H, Blagojevic L, Fitkau R, Ebert F, Schildknecht S, Leist M, Schwerdtle T, 2015, Toxicity of organic and inorganic mercury species in differentiated human neurons and human astrocytes, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 32:200-8.