

Repetitive Exposition mit Kohlenstoffnanopartikeln induziert Zellzyklus-Arrest, Seneszenz und den Verlust von zellulärer Kommunikation in Lungenepithelzellen

Partikuläre Luftverschmutzung ist einer der hauptsächlichen Umweltrisikofaktoren, die zu organischen und systemischen Erkrankungen des Menschen beitragen. Als eines der Haupteintrittsorgane dieser Schadstoffe ist besonders die Lunge von schädigenden Wirkungen betroffen. So konnte die chronische Inhalation von luftgetragenen Partikeln mit alters-assoziierten degenerativen Erkrankungen der Atemwege, wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), assoziiert werden. Im Verlauf dieser Erkrankungen werden Symptome einer vorzeitigen Lungenalterung beobachtet. Als hauptsächliche Quelle für Partikelstäube in der modernen Umwelt können vor allem Verbrennungsprozesse verantwortlich gemacht werden. Hierbei entstehen elementare Kohlenstoffpartikel, die je nach Art der Verbrennung mit verschiedenen zusätzlichen Schadstoffen beladen sein können. Untersuchungen zur Wirkung von inhalierten Partikeln zeigten, dass besonders die ultrafeinen Umweltpartikel mit negativen Effekten für die menschliche Gesundheit assoziiert sind. Untersuchungen mit Kohlenstoffnanopartikeln, als Modellpartikel für ultrafeine Umweltpartikel, ergaben Hinweise auf die Entwicklung zellulärer Seneszenz im Lungenepithel und im Endothel [1].

Es ist bekannt, dass die Inhalation von hohen Konzentrationen derartiger Nanopartikel zu Entzündungsprozessen in der Lunge führen kann. Allerdings ist hiermit nicht der langfristige Entstehungsverlauf von Erkrankungen zu erklären, da die meisten Menschen trotz täglicher Exposition keine chronische Entzündung der Lunge aufweisen. Vielmehr ist bislang unbekannt, welche Folgen eine dauerhafte Exposition gegenüber niedrigen Partikelkonzentrationen hat, bei der keine Entzündungsreaktionen zu beobachten sind, wobei aber dennoch von einer direkten Interaktion der Nanopartikel mit Gewebezellen ausgegangen werden kann. In dieser Arbeit sollte daher untersucht werden, welche Veränderungen in Folge einer dauerhaften Belastung mit Kohlenstoffnanopartikeln in alveolaren Lungenepithelzellen auftreten. Hierfür wurden Lungenepithelzellen über zwei Wochen repetitiv jeden zweiten Tag mit industriell gefertigten Kohlenstoffnanopartikeln exponiert, die als Modellpartikel für verbrennungsgenerierte Umweltnanopartikel mit einer Primärgröße von 14 nm dienten. Es zeigte sich, dass repetitiv exponierte Zellen Anzeichen vorzeitiger Zellalterung aufwiesen. Die Induktion dieser zellulären Seneszenz konnte auf verschiedenen Ebenen als Störung der proliferativen Aktivität nachgewiesen werden [2]. Die exponierten Epithelzellen zeigten einen Verlust der Replikationsfähigkeit. Diese konnte auch nach einer Rekultivierung in Abwesenheit der Partikel nicht wiedererlangt werden. In diesem Zusammenhang war die für Zellalterung typische Akkumulation der Zellzyklusinhibitoren p16 und p21 in exponierten Zellen zu beobachten. Des Weiteren zeigte sich ein Verlust der Redox-sensitiven Histon-Deacetylase Sirtuin-1, was ebenfalls auf einen fortgeschrittenen Alterungsprozess hindeutet. Neben der Störung der proliferativen Aktivität konnte als weiteres Alterungsmerkmal ein epithelialer Funktionsverlust in Form von verminderter interzellulärer Kommunikation beobachtet werden [2]. Durch die Exposition der Epithelzellen wurde ein dramatischer Verlust der Gap Junction-abhängigen interzellulären Kommunikation ausgelöst. Dieser mittels Dye-Transfer-Assay untersuchte Prozess ist ein weiterer Hinweis auf vorzeitige Alterung. Der Funktionsverlust wird durch verringerte Expression und veränderte subzelluläre Lokalisation von Connexin 43, einem der wichtigsten Gap Junction formenden Proteine, ausgelöst.

In ersten Untersuchungen im Tiermodell ließen sich die Partikeleffekte auf Alterungsprozesse auf Ebene der Zellzyklusinhibitoren p16 und p21 verifizieren. Hier wurde Mäusen repetitiv eine geringe Dosierung von Kohlenstoffnanopartikeln appliziert. Der Entzündungsstatus der Tiere wurde durch die Analyse von Zellzahlen und inflammatorischen Zytokinen in bronchoalveolären Lavagen überprüft. Es zeigte sich, dass es zu keinem Zeitpunkt zu Entzündungsreaktion in der Lunge kam. Somit kann von einem direkten Effekt der Partikel auf das Lungenepithel ausgegangen werden.

Die dargestellten Untersuchungen zeigen, dass die direkte Interaktion von Kohlenstoffnanopartikeln mit Lungenepithelzellen zu zellulärer Seneszenz und einem Funktionsverlust des Lungenepithels führt.

[1] Buchner, N., Ale-Agha, N., Jakob, S., Sydlik, U., Kunze, K., Unfried, K., Altschmied, J., & Haendeler, J. (2013). Unhealthy diet and ultrafine carbon black particles induce senescence and disease associated phenotypic changes. *Exp Gerontol*, 48(1), 8-16. doi:10.1016/j.exger.2012.03.017

[2] Spannbrucker, T., Ale-Agha, N., Goy, C., Dyballa-Rukes, N., Jakobs, P., Jander, K., Altschmied, J., Unfried, K., & Haendeler, J. (2018). Induction of a senescent like phenotype and loss of gap junctional intercellular communication by carbon nanoparticle exposure of lung epithelial cells. *Exp Gerontol*. doi:10.1016/j.exger.2018.11.017