

Sanofi-Aventis-Preis (Poster) 2013 für Annetta Semisch

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Andrea Hartwig
Institut für Angewandte Biowissenschaften, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Titel des Posters: Differences of intracellular bioavailability and metal ion release of nano- and microscale copper oxide: Impact on genomic stability

Kupferoxidnanopartikel (CuO NP) werden zunehmend als Katalysatoren oder für antimikrobielle Zwecke eingesetzt, wodurch es zu einer erhöhten Exposition in der Umwelt oder am Arbeitsplatz kommen kann. Im Vergleich zu anderen metallbasierten Nanomaterialien scheinen jedoch kupferhaltige Partikel besonders toxisch zu sein. Als ein möglicher Grund kommt eine Störung der zellulären Kupferhomöostase durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit in Frage. Bisher sind systematische Studien, die die Bioverfügbarkeit und das toxische Potential von CuO NP im Vergleich mit mikroskaligem Kupferoxid (CuO MP) oder Kupferchlorid (CuCl₂) betrachten, allerdings rar. Durch die in der vorliegenden Studie durchgeführte physiko-chemische Charakterisierung der CuO NP und CuO MP stellten wir in wässrigen Modellflüssigkeiten eine stärkere Löslichkeit der CuO NP sowie deutliche Unterschiede hinsichtlich der Partikelgröße und -oberfläche fest. Daraufhin untersuchten wir die Zytotoxizität in zwei humanen, adhärenen Krebszelllinien und beobachteten einen starken Rückgang der Koloniebildungsfähigkeit nach Inkubation mit CuO NP und CuCl₂, wohingegen CuO MP nicht zytotoxisch waren.

Um den zugrundeliegenden Mechanismus des Zelltodes einzugrenzen, untersuchten wir Endpunkte der Apoptose und fanden einen geringen Anteil an apoptotischen Zellen nach Inkubation mit CuO NP. Ferner induzierten nur CuO NP signifikant DNA-Strangbrüche. Im Gegensatz dazu erhöhten alle drei Verbindungen die Anzahl an DNA-Strangbrüchen unter pro-oxidativen Bedingungen. Eine wichtige Funktion bei der DNA-Einzelstrangbruchreparatur (SSBR) und der Basenexzisionsreparatur (BER) besitzt die sogenannte Poly(ADP-ribosyl)ierung, die durch das zinkbindende Enzym Poly(ADP-ribose)polymerase-1 katalysiert (PARP-1) wird. In unserer Studie beobachteten wir eine Verringerung des Ausmaßes an H₂O₂-induzierter Poly(ADP-ribosyl)ierung durch alle drei Verbindungen. Daraufhin untersuchten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen den ermittelten Toxizitätsunterschieden und der zellulären Aufnahme sowie der intrazellulären Bioverfügbarkeit. Eine Inkubation mit jeder der drei Verbindungen erhöhte den Kupfergehalt in den löslichen Fraktionen des Zytoplasmas und des Zellkerns einer humanen Lungenkrebszelllinie. Dabei erhöhte sich der Kupfergehalt der zytoplasmatischen Fraktion vergleichbar stark nach Inkubation mit CuO NP oder CuCl₂. In der Kernfraktion wurde jedoch die höchste Kupferkonzentration nach Inkubation mit CuO NP beobachtet.

Zusammengefasst belegen unsere Untersuchungen eine stärkere Toxizität von CuO NP gegenüber CuO MP; dabei scheinen die erhöhte extrazelluläre Löslichkeit und die intrazelluläre Bioverfügbarkeit wichtige, aber nicht die einzigen relevanten Parameter zu sein.