

Abstract

Pyrrolizidine alkaloids are a structurally diverse group of secondary plant metabolites. Contamination with 1,2-unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) can occur in food products such as tea, honey, herbal spices, and dietary supplements, as well as animal feed. This is problematic because these compounds can cause severe liver damage. In addition, PAs exhibited genotoxic and carcinogenic properties in animal studies. PAs show a variable, structure-dependent toxicity, and to date there is still some uncertainty about the underlying molecular mechanisms. Nevertheless, in risk assessment they are considered as equipotent substances. In order to find a less conservative approach to classify PAs according to their structure-dependent toxicity, a better understanding of their structure-activity relationship is needed. Therefore, the aim of this work was firstly to investigate the differential uptake of PAs in the established human liver cell line HepaRG, and secondly to analyze microRNAs (miRNAs) as additional molecular mediators in PA toxicity.

It was found that the uptake of PAs into the cells occurs predominantly in an active and structure-dependent way and is mediated by two uptake transporters of the SLC transporter family. It could be deduced that the selective uptake may play a crucial role in the structure-dependent toxicity of PAs. Moreover, it was found that miRNAs may indeed represent an additional molecular mechanism of PA toxicity, which is likely to further enhance their structure-dependent toxicity.

Zusammenfassung

Pyrrolizidinalkaloide sind eine strukturell vielfältige Gruppe sekundärer Pflanzenmetaboliten. Eine Kontamination mit 1,2-ungesättigten Pyrrolizidinalkaloiden (PAs) stellt ein Problem für einige Lebensmittel wie Tee, Honig, pflanzliche Gewürze und Nahrungsergänzungsmittel sowie für Tierfutter dar, da diese Verbindungen schwere Leberschäden verursachen können. Darüber hinaus weisen PAs genotoxische und kanzerogene Eigenschaften in Tierversuchen auf. PAs zeigen eine unterschiedliche, strukturabhängige Toxizität auf und bis heute bestehen noch einige Unklarheiten über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen. Dennoch werden sie in der Risikobewertung als äquipotente Substanzen betrachtet. Um einen weniger konservativen Ansatz zu finden, der die PAs nach ihrer strukturabhängigen Toxizität klassifiziert, ist ein besseres Verständnis ihrer Struktur-Aktivitäts-Beziehung erforderlich. Ziel dieser Arbeit war es daher, zum einen die unterschiedliche Aufnahme von PAs in die etablierte humane Leberzelllinie HepaRG zu untersuchen, und zum anderen microRNAs (miRNAs) als zusätzliche molekulare Mediatoren in der PA-Toxizität zu analysieren.

Es konnte festgestellt werden, dass die Aufnahme der PAs in die Zellen überwiegend aktiv und strukturabhängig stattfindet und von zwei Aufnahmetransportern der SLC-Transporterfamilie vermittelt wird. Es konnte abgeleitet werden, dass die selektive Aufnahme eine entscheidende Rolle bei der strukturabhängigen Toxizität von PAs spielen kann. Außerdem konnte festgestellt werden, dass miRNAs tatsächlich einen zusätzlichen molekularen Mechanismus von PAs darstellen können, der vermutlich ihre strukturabhängige Toxizität weiter verstärken kann.