

## Aufnahme und Transport von hepatotoxischen Pyrrolizidinalkaloiden

A.-M. Enge, Berlin/D, J. Waizenegger, Berlin/D, H. Hammer, Reutlingen/D, O. Pötz, Reutlingen/D, F. Kaltner, München/D, C. Gottschalk, München/D, A. Lampen, Berlin/D, A. Braeuning, Berlin/D, S. Hessel-Pras, Berlin/D

Bundesinstitut für Risikobewertung, Abteilung Lebensmittelsicherheit, Max-Dohrn-Str. 8-10, 10589 Berlin/D

Thema des Kurzvortrags: "Uptake and transport of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids in HepaRG cells"

Pyrrolizidinalkaloide (PA) sind sekundäre Pflanzenstoffe, die von etwa 3% aller blühenden Pflanzen gebildet werden. Sie kommen als Kontaminanten in Lebensmitteln wie Honig, Kräutertees und Gewürzkräutern wie Oregano vor. Es sind mehr als 660 strukturell verschiedene Verbindungen bekannt, wobei strukturabhängige Unterschiede in der Toxizität beschrieben wurden. Nach oraler Aufnahme werden PA über den Darm aufgenommen und gelangen anschließend in die Leber, wo Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme die Aktivierung zu reaktiven Metaboliten katalysieren. Der Aufnahmemechanismus in die Hepatozyten ist noch weitestgehend unbekannt. Daher stehen die selektive Aufnahme und der Transport von PA als eine Ursache für die strukturbedingten Toxizitätsunterschiede im Fokus dieser Studie.

Die humane Hepatomzelllinie HepaRG diente als Modell für die Untersuchung der Aufnahme und des Transports von PA. Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Zytotoxizität einzelner PA und ihrem Aufnahmemechanismus besteht: gering toxische Vertreter wie z.B. der Monoester Intermedin wiesen eine geringe Aufnahme nach 24 h Inkubation auf, wobei toxische Vertreter wie z.B. der Diester Senecionin nach 24 h vollständig aus dem Zellkulturmedium aufgenommen wurden.

Für eine große Auswahl an basolateralen und apikalen ATP-*binding cassette* (ABC)- und *solute carrier* (SLC)-Transportern, die potenziell für den Ein- oder Austransport von PA-Muttersubstanzen und -Metaboliten relevant sind, wurde die Gen- und Proteinexpression untersucht. Das basolateral exprimierte *multidrug resistance-associated protein 1* (MRP1/ABCC1), das basolateral exprimierte Na<sup>+</sup>-*taurocholat cotransporting polypeptide* (NTCP/SLC10A1) und das apikal exprimierte *multidrug resistance protein 1* (MDR1/ABCB1) wurden nach 24 h PA-Behandlung verstärkt exprimiert. Ausgewählte Efflux- und Influx-Transporter wurden anschließend pharmakologisch inhibiert und die Aufnahme des PA Senecionin in die Zellen mittels LC-MS/MS ermittelt. Die Inhibierung von ABCC1 durch MK-571 und die Inhibierung von *breast cancer resistance protein* (BCRP/ABCG2) durch Ko143 hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Aufnahme und den Export von Senecionin und seinem Metaboliten Senecionin-N-oxid. Inhibierung von ABCB1 und SLC10A1 durch Cyclosporin A hingegen verringerte signifikant die Aufnahme von Senecionin und der Export des Senecionin-Metaboliten Senecionin-N-oxid wurde reduziert.

Diese Studie konnte zeigen, dass PA aktiv und strukturabhängig in HepaRG-Zellen transportiert werden. Außerdem scheint ein starker Zusammenhang zwischen der

Aufnahme von PA und ihrer strukturabhängigen Toxizität zu bestehen. Dabei spielt höchstwahrscheinlich der leberspezifische basolaterale Importer SLC10A1 eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme von Senecionin.