MERCURY TOXICOKINETICS IN HUMAN TERM PLACENTA: FUNCTIONAL PROOF AND LOCALIZATION OF INVOLVED CANDIDATE PROTEINS



Projektträger:
Universitätsklinikum Tulln

Wissenschaftliche Leitung:
Claudia Gundacker

Forschungsfeld:
Pränatale Medizin

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS10-026

Projektbeginn: 01. Oktober 2011

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 270.000,00

Kurzzusammenfassung:
Das Schwermetall Quecksilber ist ein ubiquitärer Schadstoff mit hohem neurotoxischem Potential. Die pränatale Quecksilberbelastung vor allem mit organischem Methylquecksilber (MeHg), das über den Verzehr von kontaminiertem Fisch aufgenommen wird, kann die neurologische Entwiklung von Kindern beeinträchtigen. In den letzten Jahren mehren sich Hinweise, dass bereits sehr geringe MeHg-Belastungen schädigen können. MeHg passiert sowohl die Plazenta als auch die Blut-Hirnschranke und akkumuliert in Nieren, Leber und Gehirn des Fetus. Das Neugeborene zeigt im Mittel eine höhere Belastung als seine Mutter, ein aktiver Quecksilber-Transport über die Plazenta wird daher vermutet. Insgesamt variiert die Menge an Quecksilber, die den Fetus erreicht, sehr stark von Individuum zu Individuum; dies unabhängig von den jeweiligen Fischverzehrsgewohnheiten. Dieser Umstand legt nahe, dass der individuelle genetische Hintergrund beeinflusst, welche Menge an Quecksilber die Plazenta speichern bzw. in Richtung Fetus transportieren kann. Hinsichtlich pränataler Quecksilberbelastung kommt der Plazenta bzw. jenen genetischen Faktoren, die die Funktion der Plazenta in Bezug auf Transport und Speicherung von Quecksilber determinieren, also eine Schlüsselrolle zu.
Obwohl seit Jahrzehnten bekannt ist, dass Quecksilber stark neurotoxisch wirkt und zudem ungehindert die Plazenta passiert, ist unser Wissen zu den Mechanismen des Plazentatransfer äußerst gering. Aus Tierexperimenten und in vitro Studien ist bekannt, dass Quecksilber über Aminosäuren-Transporter in die Zelle geschleust wird, im Zellinneren an Metallothioneine und Glutathion gebunden und somit entgiftet wird, und die Zelle über sogenannte ABC-Transporter wieder verlässt. Eine Reihe weiterer Kandidatenproteine soll in die zelluläre Toxikokinetik (Aufnahme, Biotransformation, Verteilung und Abtransport) von Quecksilber involviert sein. Insgesamt handelt es sich dabei um 25 Kandidaten-Proteine bzw. -Gene. Obwohl es anzunehmen ist, ist bislang nicht untersucht, ob diese Proteine tatsächlich am plazentaren Quecksilbertransfer beteiligt sind. Genetische Variationen, sogenannte Polymorphismen, können zudem die Funktion und Aktivität der Proteine beeinflussen. Unerforscht ist, inwieweit Polymorphismen in Kandidatengenen die Quecksilberspeicherung in der Plazenta beeinflusst. Weiters ist nicht bekannt, wo die Kandidatenproteine in der Plazenta lokalisiert sind, daher ist auch nicht bekannt, ob sie -wie im Falle eines Transporters- in Richtung fetale und/oder maternale Seite transportieren.
Im vorliegenden Projekt werden erstmals folgende Fragestellungen untersucht: 1) Beeinflussen funktionelle genetische Polymorphismen die Quecksilber-Gehalte in Plazenta, maternalem Blut und Nabelschnurblut? 2) Wirkt sich die funktionelle Eliminierung von Kandidatengenen (single-knockdown bzw. double-knockdown) auf Quecksilber-Akkumulation und

Quecksilber-assoziierte Schadeffekte in humanen Plazentazellen aus? 3) Wo sind die Kandidatenproteine in den Plazentaschichten Synzytiotrophblast und fetales Endothel exakt lokalisiert?
Die neuen Kenntnisse zur funktionellen Relevanz der Proteine werden uns ermöglichen, die große Auswahl an Kandidatenproteinen auf jene Proteine zu reduzieren, die nachweislich eine funktionelle Rolle im plazentaren Quecksilber-Metabolismus besitzen und, zusammen mit den Lokalisationsdaten, erlauben, ein schlüssiges Bild des plazentaren Quecksilbertransfers zu zeichnen. Dies ist eine unerlässliche Grundlage für weiterführende, sehr aufwändige Studien zum Transport von Quecksilber in humanen Plazentazellen. Eine so große Anzahl an Kandidatenproteinen/genen wurde bislang noch nicht untersucht. Die Ergebnisse werden dazu beitragen, unser Wissen zur plazentaren Quecksilber-Toxikokinetik in beträchtlichem Ausmaß zu erweitern. Diese Kenntnisse können auch für den Plazenta-Transport anderer Schadstoffe und den Quecksilbertransfer über andere Membranen (Leber, Niere, Blut-Hirnschranke) von größter Bedeutung sein. Schlussendlich ermöglichen die neuen Erkenntnisse, die genetisch suszeptiblen Risikogruppen zu erkennen und geeignete Präventivmaßnahmen bzw. neue Therapieansätze für diese zu entwickeln.

Schlüsselbegriffe:
prenatal exposure, methyl mercury, placenta barrier, syncytiotrophoblast, fetal endothel cells, siRNA knockdown, protein localization