DIE TOXIKOKINETIK VON QUECKSILBER IN DER HUMANEN PLAZENTA: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GENOTYP UND PHENOTYP IN GESUNDEN UND KRANKEN PLAZENTEN



Projektträger:
Universitätsklinikum Tulln

Wissenschaftliche Leitung:
Claudia Gundacker

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universitätsklinikum Tulln

Forschungsfeld:
Toxico-Genetik, Placenta-Pathophysiologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS15-014

Projektbeginn: 01. Dezember 2016

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 299.100,00

Kurzzusammenfassung:
Eine normale Funktion der Plazenta ist entscheidend für die optimale Entwicklung des Fetus. Die Ätiologie der Plazenta-Dysfunktion is multifaktoriell und beruht auf Gen-Umwelt-Interaktionen. Plazenta-Dysfunktionen sind die Ursache zahlreicher Schwangerschaftskomplikationen, darunter Gestationsdiabetes (GDM), Prä-Eklampsie (PE) und Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR).
Wir beabsichtigen einen spezifischen Aspekt der Reproduktionstoxikologie zu untersuchen, die Toxikokinetik von Quecksilber in gesunden und kranken (GDM, PE, IUGR) Plazenten. Ausgehend von Vordaten zu den hierbei involvierten Kandidatenproteinen/-genen, möchten wir nun die Rolle und Funktion der Proteine in gesunden und kranken Plazenten vergleichen. Wir vermuten, dass sich die Quecksilber-Toxikokinetik in der dysfunktionalen Plazenta deutlich von jener in der gesunden Plazenta unterscheidet.
In unseren Voruntersuchungen haben wir festgestellt, dass Proteine, die in die Quecksilber-Toxikokinetik involviert sind, in der Plazenta unterschiedlich stark exprimiert sind. Unsere Hypothesen sind: 1) Sequenzvariationen in den entsprechenden Genen beeinflussen die Proteinlevel und damit auch die Toxikokinetik von Quecksilber in der humanen Plazenta, 2) der genetische Hintergrund zur Quecksilber-Toxikokinetik unterscheidet sich signifikant in gesunden und dysfunktionalen Plazenten. Die Plazenta eignet sich hervorragend für die Untersuchung von Genotyp-Phänotyp-Assoziationen, da sie einfach verfügbar ist, Proteinexpression und -funktion gut messbar sind und sich auch primäre Zellen daraus gewinnen lassen. Methyl-Quecksilber (MeHg) betrachten wir als Modellsubstrat, da auch Aminosäuren oder Krebsmedikamente zumindest teilweise dieselben Wege der Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung gehen. Die neu gewonnenen Erkenntnisse werden also nicht nur für das Gebiet der Reproduktionstoxikologie relevant sein.
Drei Gruppen von Proteinen, die in die Quecksilber-Toxikokinetik involviert sind, spielen auch in Plazentadysfunktionen eine Rolle. Zu ihnen zählen die System L Aminosäuretransporter (beeinflussen vermutlich direkt das intrauterine Wachstum), Enzyme des antioxidativen Glutathion(GSH)-Systems (PE ist mit oxidativem Stress assoziiert) und Efflux-Transporter aus der Familie der ABC-Transporter (sind vermutlich in GDM, PE und IUGR involviert). Wir schlagen sechs Proteine (LAT1, b0,+, GGT1, GSTA1, MRP1, MRP3) für die Untersuchung vor. Wir möchten in der vorliegenden Studie untersuchen, ob 1) der Einfluss, den diese Proteine auf die Quecksilber-Toxikokinetik haben, ein direkter Einfluss ist. Nachdem dies experimentell bestätigt ist, werden wir 2) jene genetischen Varianten bestimmen, die einen signifikanten Zusammenhang auf Proteinexpression und Quecksilbergehalte in gesunden und dysfunktionalen Plazenten haben.

Schlüsselbegriffe:
Reproductive toxicology, Pregnancy diseases, Fetal-Maternal Medicine