

Einfluss von Quercetin auf die Toxikokinetik und Toxizität bei F344 Ratten

MSc Zein Abbas

1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Wolffram

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob im Futter verabreichtes Quercetin die Ochratoxin A (OTA)-Toxikokinetik und Toxizität bei adulten männlichen F344 Ratten beeinflusst. Es sollte einerseits geklärt werden, ob Quercetin zu einer Verzögerung der OTA Exkretion aufgrund von kompetitiver Hemmung während der Elimination kommt. Andererseits sollte untersucht werden, ob das Antioxidans Quercetin den pro-oxidativen Effekten von OTA entgegenwirken kann. Es wurden zwei Versuche durchgeführt, in denen eine Basisdiät ohne oder mit Supplementierung von OTA (10 mg/kg Diät, tägliche Aufnahme von 0.6 mg/kg Körpergewicht) und/oder Quercetin (100 mg/kg Diät) verfüttert wurde ("Kontrolle", "OTA", "OTA+Q", bzw. "Quercetin"). Im ersten Versuch wurde die Toxikokinetik von OTA in den Gruppen OTA und OTA+Q (n = 9) untersucht. 30 % der insgesamt aufgenommenen OTA-Menge wurde mit dem Urin und dem Kot ausgeschieden, hauptsächlich in Form des Hauptmetaboliten OT α . In den Geweben wurde die höchste Konzentration im Plasma und in absteigender Reihenfolge in der Niere/Leber, Muskel und im Hirn gefunden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Im zweiten Experiment wurden alle vier Versuchsgruppen (n = 12), Kontrolle, Quercetin, OTA und OTA+Q, miteinander verglichen. Tiere die OTA bekamen hatten eine reduzierte Gewichtszunahme aufgrund reduzierter Futteraufnahme. Eine zusätzliche Supplementierung von Quercetin änderte diesen Befund nicht. Die Ergebnisse der Gewebeanalysen oxidativer Parameter, 8-iso-PGF_{2 α} , α -TOC und relativer mRNA Konzentration von HO-1 und SOD, zeigten, dass OTA das frühe Indikatorgen für oxidativen Stress HO-1 in der Niere hochregulierte und dies gemeinsam mit einer erhöhten α -TOC Gewebekonzentration auf pro-oxidative Effekte schließen lässt. Die Zugabe von Quercetin verminderte die HO-1 Expression. In der Leber wurde kein Hinweis für oxidativen Stress gefunden. Möglicherweise verhinderten die durch OTA und Quercetin stimulierten zelleigenen antioxidativen Abwehrmechanismen wie SOD die Manifestation von oxidativem Stress. Die mRNA-Konzentrationsanalysen der Effluxtransporter weisen darauf hin, dass die Hochregulation der intestinalen Transporter BCRP und MRP2 und des renalen P-gp eine kompetitive Hemmung, wie sie *in vitro* demonstriert wurde, kompensierten.

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass Quercetin die Toxikokinetik von OTA nicht beeinflusst, weil *in vivo* eine Hochregulation von Effluxtransportern eine kompetitive Hemmung der intestinalen sowie der renalen tubulären Sekretion kompensierte und dass Quercetin in der Niere in der Lage war, von OTA verursachte prooxidative Effekte auf molekularer Ebene zu vermindern.