

Zusammenfassung

Pyrrolizidinalkaloide (PAs) sind sekundäre Pflanzenmetabolite, die weltweit vorkommen. Menschen und Tiere sind PAs über die Kontamination von Tee, Honig, Blattgemüse oder Futtermitteln ausgesetzt. Nach akuter oder chronischer Aufnahme von PAs können schwere Leber- oder Lungenschäden auftreten. Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, die strukturelle Abhängigkeit der Aufnahme der PAs in den Körper sowie des Metabolismus in den Zielorganen Darm, Leber und Lunge aufzuklären. Außerdem zeigt diese Arbeit gentoxische Effekte, die durch PAs induziert werden. Dieser Aspekt wurde ebenfalls auf eine mögliche Strukturabhängigkeit beleuchtet. Die Ergebnisse wurden außerdem mit der Untersuchung von Zellzyklusveränderungen ergänzt. Dabei bestätigten sich die zuvor beobachteten Strukturabhängigkeiten. Zusätzlich wurde eine transkriptomweite Untersuchung der Lunge aus einer 28-tägigen *in-vivo*-Studie durchgeführt. Dabei ging es um die Detektion von frühen PA-induzierten Effekten. Die bioinformatische Analyse zeigte Veränderungen der Genexpression in den Lungen der behandelten Ratten bei Genen, die mit Entzündungsreaktionen und der Aktivierung von Immunreaktionen in Verbindung stehen.

Insgesamt deckt diese Arbeit verschiedene Aspekte der PA-induzierten Toxizität ab. Die Ergebnisse zeigten konsistent strukturabhängige Effekte, wobei die Wirkungen von Monoester-PAs weniger ausgeprägt waren als die von Diester-PAs. Darüber hinaus ermöglichen die Ergebnisse eine detaillierte Bewertung der Substrukturen der Necinsäuren und deren Einfluss auf den Metabolismus und die nachfolgenden Wirkungen. Zusammenfassend liefert diese Arbeit neue Erkenntnisse für eine strukturbasierte Risikobewertung als auch neue Einblicke in die molekularen Signalwege der PA-induzierten Effekte in Leber und Lunge. Darüber hinaus geben sie einen Überblick über PA-induzierte Effekte in verschiedenen Organen des Körpers.

Abstract

Pyrrolizidine alkaloids (PAs) are secondary plant metabolites found worldwide. Humans and animals are exposed to PAs via contamination of tea, honey, leafy vegetables, or feed. Severe liver or lung damage can occur following acute or chronic ingestion of PAs. One of the main goals of this work was to elucidate the structural dependence of PAs uptake into the body and metabolism in the target organs intestine, liver, and lung. Furthermore, this work shows genotoxic effects induced by PAs. This aspect was also illuminated for possible structure dependence. The results were also completed with the study of cell cycle changes. Thereby, the observed structure dependencies were confirmed. In addition, a transcriptome-wide examination of the lung from a 28-day *in vivo* study was performed. This focused on the detection of early PA-induced effects. Bioinformatical analysis revealed changes in gene expression in the lungs of treated rats for genes associated with inflammatory responses and activation of immune responses.

Overall, this work covers several aspects of PA-induced toxicity. The results consistently showed structure-dependent effects, with the effects of monoester PAs being less pronounced than those of diester PAs. In addition, the results provide a detailed assessment of the substructures of necine acids and their influence on metabolism and subsequent effects. In summary, this work provides new insights for a structure-based risk assessment as well as new insights into the molecular pathways of PA-induced effects in liver and lung. Furthermore, an overview of PA-induced effects in different organs of the body is provided.