

## Abstract

The use of nanomaterials in various industries rises concerns about their safety. Zinc and iron oxide nanoparticles are frequently used materials in consumer products but knowledge about their toxicity is still incomplete - especially the interactions of the particles with the gastrointestinal tract and the xenobiotic metabolism need further research.

It was shown in an artificial digestion system that zinc oxide nanoparticles and  $ZnCl_2$  are tremendously altered by the digestive juices. They form particles in the saliva, dissolve in the stomach juice and reform nanoparticles in the intestinal fluid, independent of concentration. Contrary, the particles dissolved concentration dependent in cell culture medium. On the other hand, iron oxide nanoparticles (IONs) did neither change during the artificial digestion process nor in cell culture medium which made them suitable to *in vitro* testing.

For IONs, one main question was the size distribution of particles in E172 pigments, a pigment composed of iron oxides. A multimethod characterization was used and it was shown for the first time that the fraction of nanoparticles in many E172 samples exceeded 50 %. Hence, oral uptake of IONs is likely to occur.

Moreover, the interference of different IONs with CYPs was investigated using HepaRG cells. It could be shown that treatment with most IONs impaired gene expression, protein level and activity of CYPs. Since there was no clear dependency on size, shape or chemical structure of the particle, these results emphasize the need to focus on each particle individually for risk assessment.

Taken together, this thesis provides a better understanding of the interactions between IONs as well as zinc oxide nanoparticles and the gastrointestinal and hepatic system.

## Zusammenfassung

Nanopartikel (NP) wie Zink- und Eisenoxid-NP, werden vermehrt in verschiedenen Industriezweigen eingesetzt. Allerdings existieren noch Wissenslücken über ihre Toxizität - insbesondere die Wechselwirkungen der NP mit dem Magen-Darm-Trakt und dem xenobiotischen Metabolismus müssen weiter erforscht werden.

In einem künstlichen Verdauungssystem wurde gezeigt, dass Zinkoxid-NP und  $ZnCl_2$  durch die Verdauungssäfte stark verändert werden. Sie bilden konzentrationsunabhängig NP im Speichel, lösen sich im Magensaft auf und bilden NP in der Darmflüssigkeit. Im Gegensatz dazu lösen sich die Partikel im Zellkulturmedium konzentrationsabhängig auf. Eisenoxid-NP verändern sich hingegen weder während des künstlichen Verdauungsprozesses noch im Zellkulturmedium, was sie für *in vitro*-Tests geeignet macht.

Um die orale Exposition gegenüber Eisenoxid-NP zu untersuchen, wurden eisenoxidhaltige E172-Pigmente hinsichtlich ihrer Partikelgrößenverteilung charakterisiert. Mit mehreren Methoden konnte ersten Mal gezeigt werden, dass der Anteil der NP in vielen E172-Proben über 50 % lag. Daher ist eine orale Aufnahme von Eisenoxid-NP wahrscheinlich.

Darüber hinaus wurde der Einfluss verschiedener Eisenoxid-NP auf CYPs mit Hilfe von HepaRG-Zellen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit den meisten Eisenoxid-NP die Genexpression, den Proteinspiegel und die Aktivität der CYPs beeinträchtigte. Da es keine klare Abhängigkeit von Größe, Form oder chemischer Struktur des Partikels gab, unterstreichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit, jeden Partikel in der Risikobewertung einzeln zu beurteilen

Zusammengenommen ermöglicht diese Arbeit ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Eisenoxid- sowie Zinkoxid-NP und dem gastrointestinalen und hepatischen System.