

# Effekte ultrafeiner Partikel in einem Primärzellmodell der oberen Atemwege

Totta Ehret Kasemo<sup>1</sup>, Till Meyer<sup>1</sup>, Agmal Scherzad<sup>1</sup>, Rudolf Hagen<sup>1</sup>, Stephan Hackenberg<sup>2</sup>

1) Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, Universitätsklinikum Würzburg

2) Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, RWTH Universitätsklinikum Aachen, Pauwelsstr. 30 52074 Aachen

## Einleitung

Ultrafeine Partikel (UFP) sind <100 nm groß und entstehen z.B. durch Waldbrände, Verkehr oder beim Schweißen. Sie sind gesundheitsschädlich; die Mechanismen der Toxizität von UFP für die Atemwege sind aber weitgehend unverstanden. Veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass etablierte *in vitro*- und *in vivo*-Modelle nicht ausreichen, um die Auswirkungen von UFP auf den Menschen vorherzusagen.

## Material und Methoden

Aus primären Nasenschleimhautbiopsien wurde ein Epithelzellmodell in der Air-Liquid Interface (ALI) aufgebaut. Anschließend erfolgte die Exposition der Zellen mit UFP. Die Barriere wurde durch Messungen zum transepithelialen elektrischen Widerstand (TEER) untersucht. Tight-Junction-Proteine wurden mittels Immunfluoreszenz analysiert und eine Zytotoxizitätsanalyse mit dem MTT-Assay durchgeführt.

## Ergebnisse

TEER-Messungen bestätigen eine intakte Barriere, weisen aber eine hohe Varianz zwischen Replikaten an frühen Zeitpunkten auf. Nach 21 Tagen sind die Modelle differenziert und die Varianz geringer. Die Modelle werden zu diesem Zeitpunkt mit UFP exponiert. MTT-Tests zeigen eine konzentrationsabhängige Antwort auf UFP nach 24 Stunden. Erste Hinweise für eine leichte Veränderung der Lokalisierung des Tight-Junction-Proteins ZO-1 wurden gefunden.

## Schlussfolgerungen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass die Grenzwerte für toxikologische Auswirkungen in unserem Primärzellmodell gegenüber z.B. Zelllinien erhöht sind. Wir können die Hypothese aufstellen, dass ein Tight-Junction-Protein re-lokalisiert während seine Expression unverändert bleibt. Da unser Primärzellmodell zu neuen Ergebnissen und Schlussfolgerungen führt, halten wir Modelle wie das unsere für essenziell für die korrekte Bewertung von Gesundheitsrisiken im Zusammenhang mit UFP.

\*\*\*\*\*English

# Effects of ultrafine particles in a primary cell model of the upper respiratory tract

## Introduction

Ultrafine particles (UFP) are <100nm in size and arise in e.g. forest fires, traffic and welding. They are harmful to our health; however, the toxic mechanisms in the airways are poorly understood.

Published data suggest that existing *in vitro* and *in vivo* models are insufficient to predict the effects of UFPs in humans.

## Materials and Methods

An epithelial cell model in air liquid interface (ALI) was established from biopsies of nasal mucosa, and models were exposed to UFPs. The barrier was investigated by transepithelial electrical resistance (TEER) measurements. Tight junction proteins were analyzed by immunofluorescence and an analysis of cytotoxic effects performed by the MTT-Assay.

## Results

TEER measurements confirmed an intact barrier, however, at early time-points the variance between replicates was high. After 21 days, the model was differentiated and the variance lower. At this time-point, exposures to UFPs was performed. The MTT assay revealed a concentration-dependent response to UFPs after 24h. Current data suggest a subtle change in localization of the tight junction protein ZO-1.

## Discussion

Preliminary results suggest higher thresholds for toxicological effects in our primary cell model compared to e.g. cell lines. We hypothesize that a tight junction protein re-localizes without changing its expression. Since our primary cell model leads to new results and conclusions, we consider this and similar models essential for accurate risk analysis of health risks related to UFPs.