

Regulation und Funktion des Arylhydrokarbon Rezeptor Repressors (AhRR) *in vivo*

Heike Weighardt, Thomas Haarmann-Stemmann, Markus Korkowski, Josef Abel and Irmgard Förster

Institut für Umweltmedizinische Forschung, Universität Düsseldorf,
Auf'm Hennekamp 50 40225 Düsseldorf

Der Organismus ist ständig einer Vielzahl von Substanzen aus der Umwelt ausgesetzt, die über die Lunge, den Magendarmtrakt und auch über die Haut aufgenommen werden. Diese Umweltfaktoren müssen im Organismus abgebaut werden, um eine Anreicherung zu vermeiden, die den Organismus schädigen könnte. Einige dieser Umweltschadstoffe werden von einem Rezeptor, dem Arylhydrokarbon Rezeptor (AhR) erkannt. Dieser wird durch Bindung der Liganden, beispielsweise halogenierte oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aktiviert. Im Zellkern induziert er nach Bindung an den Cofaktor AhR-nuclear Translocator (Arnt), die Transkription von Genen, die für den Fremdstoffmetabolismus essentiell sind. Neuere Daten zeigen, dass der AhR aber nicht nur beim Abbau von Umweltschadstoffen eine Rolle spielt, sondern auch in physiologische Prozesse, wie etwa die Hormonproduktion eingreift. Der AhR-Repressor (AhRR) weist hohe Homologie zu AhR und Arnt auf. *In vitro* Daten zeigen, dass der AhRR durch AhR-Aktivierung induziert wird und durch Bindung an Arnt, die durch den AhR induzierte Signaltransduktion inhibiert. Er wirkt so als negativer Feedback-Regulator des AhR-Signalweges. Ob der AhRR *in vivo* die Funktion des AhR unter physiologischen Bedingungen oder nach AhR-Aktivierung inhibiert, ist im Moment noch unklar.

Um die Expression und die Funktion des AhRR *in vivo* untersuchen zu können, haben wir AhRR-defiziente Mäuse generiert. Die kodierende Region des AhRR wurde in diesem Mausstamm durch eine Kasette, die für „enhanced green fluorescent protein“ (EGFP) kodiert, ersetzt. Somit ist es möglich die Expression des AhRR mittels Fluoreszenzanalyse zu verfolgen. Erste Expressionsdaten von AhRR^{gfp/+} Reporter-mäusen zeigen konstitutive Expression des AhRR in der Epidermis und Dermis der Haut. Während in der Epidermis MHCII-positive Langerhanszellen den AhRR exprimieren, zeigen in der Dermis MHCII-positive dermale dendritische Zellen, wie auch CD90.2-positive Zellen, wahrscheinlich dermale Fibroblasten, Expression des AhRR. Weiter konnten wir zeigen, dass der

AhRR von dendritischen Zellen und T-Zellen der Lamina propria des Darmes exprimiert wird.

Im Weiteren wollen wir die Induktion von AhR-induzierten Genen in AhRR-defizienten Mäusen (AhRR^{gfp/gfp}) unter physiologischen Bedingungen und nach Aktivierung des AhR durch Xenobiotika analysieren. Außerdem möchten wir die AhRR-defizienten Tiere auf mögliche Entwicklungs- oder Fertilitätsstörungen untersuchen, da der AhRR auch in die Produktion von Östrogen eingreift.