

GT-Toxicology-Preis 2008, gemeinsam gestiftet von der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie (GT) und der Zeitschrift „Toxicology“

PD Dr. Cornelia Dietrich, Institut für Toxikologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz und **Dr. Carsten Weiss**, Institut für Toxikologie und Genetik, Forschungszentrum Karlsruhe

Deregulation der Kontaktinhibition durch den Arylhydrocarbon-Rezeptor Der Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR) stellt einen Transkriptionsfaktor dar, der sowohl physiologische Funktionen besitzt, als auch die Toxizität von Dioxin und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAKs), vermittelt. Dioxin stellt einen der stärksten Tumorpromotoren dar, die jemals im Nagetier getestet wurden. Sowohl Dioxin als auch der PAK Benzo[a]pyren wurden von der internationalen Kommission für Krebsforschung (IARC) als Gruppe 1-Karzinogene klassifiziert. Bislang war bekannt, dass die Aktivierung des AhR zu einer Interaktion mit ARNT (aryl hydrocarbon-receptor-nuclear-translocator) und anschließender transkriptionellen Aktivierung von fremdstoffmetabolisierenden Phase 1- und Phase 2-Enzymen führt. Während dieser klassische Signalweg die Toxifizierung und damit genotoxischen Wirkungen von PAKs bedingt, kann die tumorpromovierende Wirkung von Dioxin und PAKs damit nicht erklärt werden. Über 30 Jahre nach der Identifizierung des AhR sind die zugrunde liegenden Mechanismen der Dioxin-Toxizität immer noch weitgehend unverstanden.

Cornelia Dietrich und Carsten Weiss konnten nun erstmals einen neuen Signalweg des Arylhydrocarbon-Rezeptors identifizieren, der sich mechanistisch vom bislang bekannten klassischen Signalweg unterscheidet (1,2). Mittels zell- und molekularbiologischer Methoden haben sie gezeigt, dass Dioxin in Ovalzellen (Stammzellen) aus der Rattenleber zu einer Zunahme des Transkriptionsfaktors JunD führt, der wiederum die transkriptionelle Aktivierung des zellzyklusregulatorischen Proteins Cyclin A induziert. Diese durch Dioxin und PAKs induzierte Signalkette bewirkt schließlich eine verstärkte Zellteilung und einen Verlust der Kontaktinhibition - typische Merkmale entarteter (transformierter) Zellen. Interessanterweise ist dieser Signalweg absolut abhängig vom AhR, aber höchstwahrscheinlich unabhängig von ARNT und stellt somit einen neuen, vom klassischen Signalweg unterschiedlichen Mechanismus dar. Erst durch die Entschlüsselung AhR-abhängiger Wirkungen können Mechanismen der Dioxin- und PAK- Toxizität auf zellulärer Ebene und im Gesamtorganismus verstanden werden. Die Beschreibung neuer AhR regulierter zellulärer Prozesse und deren weitergehenden Untersuchung in Tiermodellen könnte die Grundlage liefern, um erstmals eine wissenschaftliche Risikoabschätzung für Dioxin-artige AhR-Liganden zu ermöglichen.

Literatur

1. Andrysik *et al.*, 2007, *Mut. Res.*, **615**, 87-97.
2. Weiss *et al.*, 2008, *Oncogene*, **27**, 2198-2207.

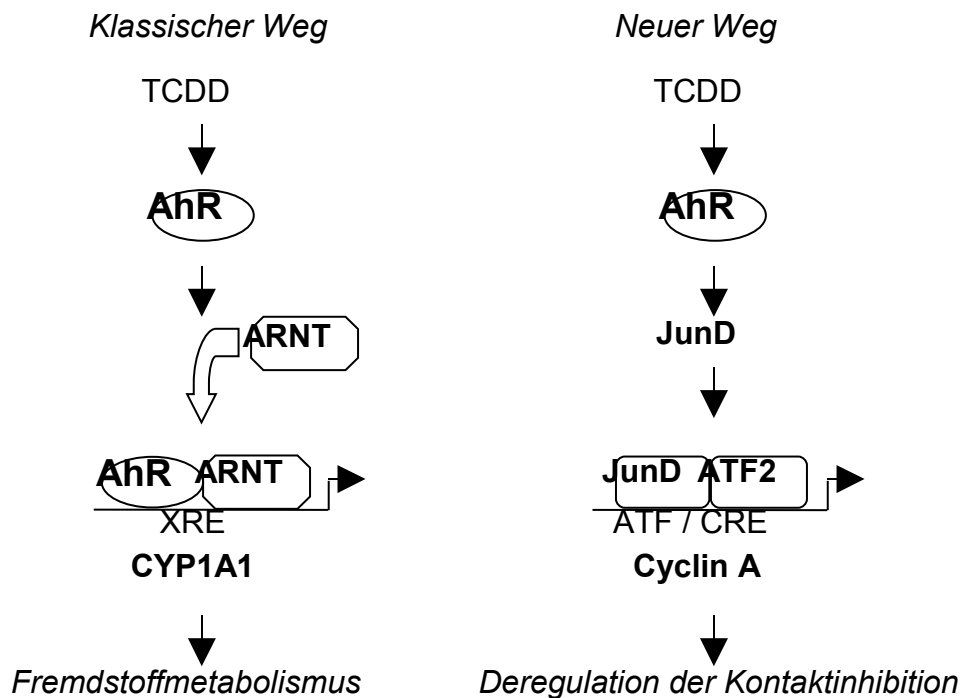


Abbildung 1: Vorgeschlagenes Modell für einen neuen AhR-abhängigen, wahrscheinlich ARNT-unabhängigen Signalweg, der zum Verlust der Kontaktinhibition führt. Im klassischen Signalweg (links) assoziiert der AhR nach Ligandenbindung mit seinem Partner ARNT, bindet an spezifische responsive Elemente in bestimmten Promoteregionen und aktiviert so die Transkription einiger Fremdstoff-metabolisierender Enzyme, wie z.B. CYP1A1. Im neuen Signalweg (rechts) führt die Aktivierung des AhR zur Induktion des Transkriptionsfaktors JunD, der in Assoziation mit ATF-2 die Transkription des Protooncogens Cyclin A stimuliert. Die Konsequenz ist eine Störung der Zellzykluskontrolle, d.h. Verlust der Kontaktinhibition.

Korrespondenzadressen:

Dr. Carsten Weiss
 Institut für Toxikologie und Genetik
 Forschungszentrum Karlsruhe
 Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
 D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen

Tel.: 07247-824906
 Fax: 07247-823354

PD Dr. Cornelia Dietrich
 Institut für Toxikologie
 Johannes Gutenberg-Universität
 Obere Zahlbacherstr. 67
 D- 55131 Mainz

Tel.: 06131 - 3933066
 Fax: 06131 - 230506