

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.

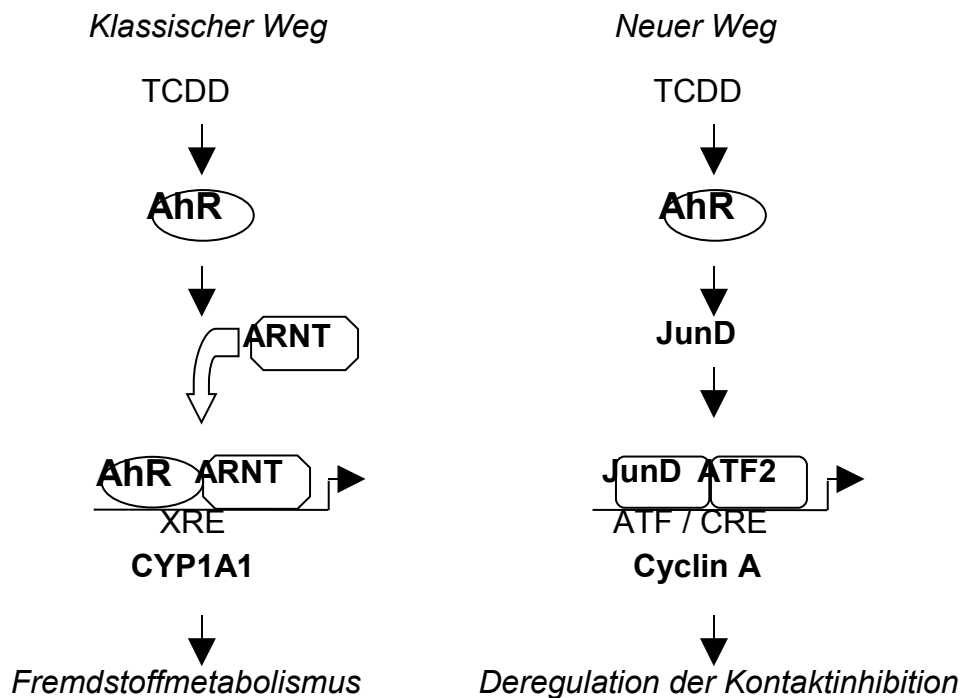


Abbildung 1: Vorgeschlagenes Modell für einen neuen AhR-abhängigen, wahrscheinlich ARNT-unabhängigen Signalweg, der zum Verlust der Kontaktinhibition führt. Im klassischen Signalweg (links) assoziiert der AhR nach Ligandenbindung mit seinem Partner ARNT, bindet an spezifische responsive Elemente in bestimmten 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

Curriculum Vitae

Name: PD Dr. rer. nat. et med. habil. Cornelia Dietrich
Geburtsdatum: 3. März 1964
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung

1970-1974: Besuch der Grundschule St. Paulin in Trier
1974-1983: Besuch des Angela-Merici-Gymnasiums in Trier
1983: Reifeprüfung

Studium

1983-1987: Studium der Pharmazie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt
September 1985: 1. Staatsexamen
Juni 1987: 2. Staatsexamen
Juli 1988: 3. Staatsexamen und Approbation zur Apothekerin

Promotion

Januar 1989- März 1993: Anfertigung der Dissertation am Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz bei Prof. Heinz Kilbinger, betreut vom Fachbereich Pharmazie und Chemie durch Prof. Ulf Pindur. Thema: "Muskarinische und serotoninerge Modulation der Acetylcholinfreisetzung aus Ringmuskel- und Längsmuskelpräparaten des Meer-schweinchendünndarms" (magna cum laude)

Habilitation

Juli 2003: Habilitation für das Fach Pharmakologie und Toxikologie am Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Thema: „Signaltransduktion der Kontaktinhibition sowie deren Beeinflussung durch den Tumorpromotor 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin.“

Sonstige Qualifikationen

Oktober 1997: Prüfung zur „Fachpharmakologin DGPT“

Berufliche Tätigkeit

- 1987-1988:* Praktisches Jahr in der „Apotheke zur Steipe“ in Trier
- 1989-1995:* Anstellung als Apothekerin (stundenweise) in der Volker-Apotheke in Alzey, mehrere Urlaubsvertretungen in verschiedenen Apotheken
- 1992/1993:* wissenschaftliche Angestellte am Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- Juni 1993-Dezember 1999:* Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Toxikologie, Abteilung Zellbiologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- November 1997-Mai 1998:* Erziehungsurlaub
- seit Juli 1998:* Leiterin der Abteilung Zellbiologie am Institut für Toxikologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- seit Januar 2000:* Wissenschaftliche Assistentin (C1)
- Oktober 2002-April 2003:* Erziehungsurlaub
- Juli 2003-Okt. 2006:* Privatdozentin am Institut für Toxikologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (C1)
- Seit Nov. 2006:* Akademische Rätin (auf Lebenszeit)

Auslandsaufenthalt

Juli 1996-September 1996: Forschungsaufenthalt an der Universität Leicester (UK) im Department of Immunology in der Arbeitsgruppe von Dr. Wilhelm Schwäble

Preise

Posterpreis:

Andrysik, Z., Kranz, A., Kremer, P., Faust, D., Kozubik, A., Machala, M., Dietrich, C., and Vondracek, J. „Disruption of cell cycle by polycyclic aromatic hydrocarbons in rat liver epithelial cells – the role of the AHR?“, XXIII. Xenobiochemical symposium, 16.-19. Mai, Valtice, Czech Republic.

Toxicology Award 2008, Deutsche Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT, 13. März 2008

Verzeichnis der Publikationen

Originalarbeiten

1. Kilbinger, H., Dietrich, C., von Bardeleben, R.S. (1992) Functional relevance of presynaptic muscarinic autoreceptors. *J. Physiol.-Paris*, **86**, 77-81.
2. Dietrich, C., and Kilbinger, H. (1995) Prejunctional M1 and postjunctional M3 muscarinic receptors in the circular muscle of the guinea-pig ileum. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **351**, 237-243.
3. Dietrich, C., and Kilbinger, H. (1996) 5-HT_{1a} receptor-mediated inhibition of acetylcholine release from guinea-pig myenteric plexus: potential mechanisms. *Neuropharmacology*, **35**, 483-488.
4. Dietrich, C., Bartsch, T., Schanz, F., Oesch, F., and Wieser, R. (1996) p53-dependent cell cycle arrest induced by N-Acetyl-L-Leucynyl-L-Leucynyl-L-Norleucinal in PDGF-stimulated human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 10815-10819.
5. Dietrich, C., Plaumann, T., Oesch, F., and Wieser, R. (1996) Subcellular distribution of *ras* in human and murine fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **226**, 172-175.
6. Dietrich, C., Wallenfang, K., Oesch, F., and Wieser, R. (1997) Translocation of cdk2 to the nucleus during G1-phase in PDGF-stimulated human fibroblasts. *Exp. Cell Res.*, **232**, 72-78.
7. Dietrich, C., Wallenfang, K., Oesch, F., and Wieser, R. (1997) Difference in the mechanisms of growth control in contact-inhibited and serum-deprived human fibroblasts. *Oncogene*, **15**, 2743-2747.
8. Wieser, R., Faust, D., Dietrich, C., and Oesch, F. (1999) p16^{ink4} mediates contact-inhibition of growth. *Oncogene*, **18**, 277-281.
9. Dietrich, C., Gumpert, N., Heit, I., Borchert-Stuhlträger, M., Oesch, F. and Wieser, R. (2001) Rottlerin induces a transformed phenotype in human keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **282**, 575-579.
10. Heit, I., Wieser, R., Herget, T., Faust, D., Borchert-Stuhlträger, M., Oesch, F. and Dietrich, C. (2001) Involvement of Protein kinase C δ in contact-dependent inhibition of growth in human and murine fibroblasts. *Oncogene*, **20**, 5143-5154.
11. Dietrich, C., Scherwat, J., Faust, D., and Oesch, F. (2002) Subcellular distribution of β -catenin is regulated by cell-density. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **292**, 195-199.
12. Dietrich, C., Faust, D., Budt, S., Moskwa, M., Kunz, A., Bock, K.-W., and Oesch, F. (2002) TCDD-dependent release from contact-inhibition in WB-F344 cells: involvement of cyclin A. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **183**, 117-126.

- 13.** Dietrich, C., Faust, D., Moskwa, M., Kunz, A., Bock, K.-W., and Oesch, F. (2003) TCDD-dependent downregulation of γ -catenin in rat liver epithelial cells. *Int. J. Cancer*, **103**, 435-439.
- 14.** Hengstler, J.G., Bolm-Audorff, U., Faldum, A., Janssen, K., Reifenrath, M., Gotte, W., Jung, D., Mayer-Popken, O., Fuchs, J., Gebhard, S., Bienfait, H.G., Schlink, K., Dietrich, C., Faust, D., Epe, B., and Oesch, F. (2003). Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis*, **24**, 63-73.
- 15.** Hölper, P., Faust, D., Oesch, F., and Dietrich, C. (2004) TGF- β is not involved in TCDD-dependent release from contact-inhibition in WB-F344 cells. *Arch. Toxicol.*, **78**, 643-648.
- 16.** Hölper, P., Faust, D., Oesch, F., and Dietrich, C. (2005) Evaluation of the role of c-scr and MAPK in TCDD-dependent release from contact-inhibition in WB-F344 cell. *Arch. Toxicol.*, **79**, 201-207.
- 17.** Vondracek, J., Bryja, V., Chramostova, K., Krcmar, P., Dietrich, C., Kampl, A., Kozubik, A., and Machala, M. (2005) Aryl hydrocarbon-receptor-activating polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites induce cell proliferation in contact-inhibited rat liver epithelial cells. *Toxicol. Sci.*, **83**, 53-63.
- 18.** Weiss, C., Faust, D., Dürk, H., Kolluri, S.K., Pelzer, A., Schneider, S., Dietrich, C., Oesch, F., and Göttlicher, M. (2005) TCDD induces c-jun expression via a novel Ah (dioxin) receptor mediated p38- MAPK dependent pathway. *Oncogene*, **24**, 4975-4983.
- 19.** Oesch-Bartlomovicz, B., Huelster, A., Wiss, O., Antoniou-Lipfert, P., Dietrich, C., Arand, M., Weiss, C., Bockamp, E., and Oesch, F. (2005) Aryl hydrocarbon receptor activation by cAMP versus dioxin: divergent signaling pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 9218-9223.
Comment in: *Nature Chem. Biol.*, News and Views, Aug. 2005
- 20.** Faust, D., Dolado, I., Cuadrado, A., Oesch, F., Weiss, C., Nebreda, A., and Dietrich, C. (2005) p38 MAPK is required for contact-inhibition. *Oncogene*, **24**, 7941-7945
- 21.** Andrysik, Z., Vondracek, J., Machala, M., Krcmar, A., Svihalkova-Sindlerova, L., Kranz, A., Weiss, C., Faust, D., Kozubik, A., and Dietrich, C. (2007). The aryl hydrocarbon-receptor-dependent deregulation of cell cycle control induced by polycyclic aromatic hydrocarbons in rat liver epithelial cells. *Mut. Res.*, **615**, 87-97
- 22.** Weiss, C., Faust, D., Schreck, I., Ruff, A., Farwerck, T., Melenberg, A., Schneider, S., Oesch-Bartlomowicz, B., Zatloukalova, J., Vondracek, J., Oesch, F., and Dietrich, C. (2008). TCDD deregulates contact-inhibition in rat liver oval cells via AhR, JunD and Cyclin A. *Oncogene*, **27**, 2198-2207
- In Vorbereitung:**
- 23.** Küppers, M., Itrich, C., and Dietrich, C. Transcriptome analysis of contact-inhibition.

24. Faust, D., Schmitt, C., Weiss, C., Oesch, F., Nebreda, A., and Dietrich, C. Dual role of p38 MAPK in fibroblasts: proliferation versus cell cycle arrest.

Buchbeiträge:

B1. Raimund Wieser, Dagmar Faust, Gaby Gradl, Cornelia Dietrich, and Franz Oesch (1996) Cell Growth: a Matter of Contact. In: "Control Mechanisms of Carcinogenesis" (Hengstler, J. and Oesch, F. eds.) Druckerei Thieme, Meissen, pp 282

B2. D. Falke, K. Mölling, C. Dietrich. Virus und Tumor: Grundbegriffe der Onkologie. In: Springer Lexikon Medizin (Herausgeber: P. Reuter), Springer-Verlag

B3. D. Falke, K. Mölling, C. Dietrich. Virus und Tumor: Grundbegriffe der Onkologie. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. (Herausgeber: Hahn, Falke, Kaufmann, Ullmann), Springer Verlag, pp 479-490.

B4. F. Oesch, C. Weiss, C. Dietrich and B. Oesch-Bartlomowicz (2008). Dose-response and potential thresholds in tumour development. In: Mechanisms of chemical carcinogenesis and their impact on dose-response relationships - the examples of dioxin and benzo[*a*]pyrene. ECNIS reports. (Dietrich, C., Oesch, F., Oesch-Bartlomowicz, B., Weiss, C. eds), in press

Übersichtsarbeit:

Cornelia Dietrich (1998) Zellzyklus und Krebs. *Med. Monatsschrift für Pharmazeuten*, **3**: 69-75.

Dr. Carsten Weiss

Studium der Biologie, Universität Karlsruhe (1987-1995); Promotion am Institut für Toxikologie und Genetik (ITG), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) (5/1999); Post-Doc am ITG, FZK (11/1999); Post-Doc am EMBL, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg (EMBO long-term fellowship)(3/2001); Post-Doc an der Universität Rochester, NY, USA (12/2002); Gruppenleiter am Institut für Toxikologie, Universität Mainz (11/2005); Gruppenleiter am Institut für Toxikologie und Genetik, Forschungszentrum Karlsruhe (FZK).

Forschungsschwerpunkte: Wirkungsweise des Arylhydrocarbonrezeptors, Stress induzierte Signaltransduktion