



Katrin Frauenstein

02/2013 - Heute Wissenschaftliche Mitarbeiterin beim Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf

Ausbildung:

05/2009 - 01/2013 Anfertigung der Doktorarbeit „Die Rolle des Arylhydrokarbon Rezeptors bei der UVB-induzierten Apoptose“ am Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf
Abschluss: Dr. rer. nat

02/2007 - 03/2009 Studium der Ökotoxikologie an der Christian Albrechts Universität zu Kiel
Abschluss: M.Sc.

10/2003 - 01/2007 Studium der Ökotoxikologie an der Christian Albrechts Universität zu Kiel
Abschluss: B.Sc.

Mitgliedschaften:

03/2013 - Heute Mitglied bei der "Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V." (DGPT)

Fortbildungen:

01/2010 - Heute Teilnahme am Fortbildungsprogramm „Fachtoxikologie DGPT“

Young Scientist Toxicology Award

Die Rolle des Arylhydrokarbon-Rezeptors bei der UVB-induzierten Apoptose

Katrin Frauenstein

Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf

Der Arylhydrokarbon-Rezeptor (AHR) ist ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor, der die toxischen Effekte von Umweltgiften wie 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin sowie Benzo(*a*)pyren vermittelt. Wie Arbeiten des IUF aufzeigen konnten, wird der AHR auch durch UVB-Exposition epidermaler Keratinozyten aktiviert. Das initiale Ereignis hierfür stellt die intrazelluläre Bildung eines Photoproduktes (6-Formyl-[3,2b]-Indolcarbazol) der Aminosäure Tryptophan dar. Dieses Photoprodukt kann mit hoher Affinität an den AHR binden. Daraufhin transloziert der Rezeptor in den Zellkern und induziert die Transkription von Genen, die für den Fremdstoffmetabolismus essentiell sind (z.B. Cytochrom P450 1A1). Des Weiteren führt eine Ligandenbindung des AHR auch zur Aktivierung des sogenannten

nicht-genomischen Signalweges, der zur Induktion von einem weiteren Set an Zielgenen führt (z.B. Cyclooxygenase-2).

UVB-Strahlung stellt den Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Nicht-Melanom-Hautkrebs dar. So weisen Menschen, die über Jahre hinweg intensiver solarer oder artifizieller UV-Strahlung ausgesetzt sind, ein erhöhtes Risiko auf an Hautkrebs zu erkranken. Ob der AHR einen Einfluss auf die Krebsentstehung der Haut hat und welche weiteren molekularen Mechanismen der AHR in UVB-bestrahlter Haut beeinflusst, bleibt zunächst noch größtenteils ungeklärt.

Durch Untersuchungen an UVB-bestrahlten humanen Keratinozyten konnte nun eine anti-apoptotische Funktion des AHR beobachtet werden. So führte eine Hemmung des AHR mittels shRNA-Technik oder chemischen Inhibitors zu einer erhöhten Apoptoserate in UVB-exponierten Keratinozyten. Mechanistische Untersuchungen ergaben, dass der AHR die basale Expression der Zellzyklusregulatoren E2F1 und *Checkpoint Kinase 1* (CHK1) in Keratinozyten reguliert. Die Kinase CHK1 wird nach DNA-Schädigung aktiviert und induziert den Zellzyklusarrest, wodurch die geschädigte Zelle Zeit gewinnt um entweder die DNA-Reparatur oder die Apoptose zu initiieren. Aus vorangegangenen Studien war bekannt, dass eine Hemmung von CHK1 in Gegenwart von genotoxischem Stress zur Umgehung jeglicher Reparaturprozesse und zur direkten Einleitung der Apoptose führt. Da eine chemische oder shRNA-basierte Hemmung des AHR zum sequentiellen Verlust von E2F1 und seinem Zielgen CHK1 führte, gingen UVB-geschädigte Keratinozyten mit gehemmten AHR-Signalweg somit vermehrt in den apoptotischen Zelltod. Durch extrachromosomale Überexpression von E2F1 oder CHK1 konnte diese Erhöhung der Apoptose-Sensibilität der Keratinozyten aufgehoben werden. Der initiale Verlust von E2F1 nach Hemmung des AHR ging auf eine signifikant gesteigerte Expression von p27^{KIP1} zurück. Dieses Protein inhibiert die Phosphorylierung der *cyclin-dependent-kinase-2* (CDK2). Nach Aktivierung phosphoryliert die CDK2 den Bindungspartner von E2F1, das Retinoblastom Protein (Rb). E2F1 löst sich daraufhin von Rb und kann als Transkriptionsfaktor die Expression seiner Zielgene (u.a. CHK1) sowie seine eigene (Autoregulation) induzieren. Durch eine erhöhte Expression von p27^{KIP1} mittels AHR-Inhibition wurde diese Signalkaskade unterbrochen und die Expression von CHK1 und E2F1 gehemmt.

Weiterführende Untersuchungen an UVB-bestrahlten AHR-profizienten und AHR-defizienten SKH-1 haarlosen Mäusen konnten die *in vivo*-Relevanz der aufgezeigten anti-apoptotischen Wirkung des AHR in der Haut belegen. Auch hier wurde eine Reduktion der E2F1- und CHK1-Proteinexpression sowie eine erhöhte Apoptoserate nach UVB-Bestrahlung beobachtet. Eine Hemmung des AHR scheint somit den Prozess der mitotischen Manifestation von UVB-induzierten DNA-Schäden vorzubeugen – ein Effekt, der hinsichtlich der Hautkrebs-Prävention von Vorteil ist!