

Dr. Markus Frericks, Department of Cell Biology, Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute Stockholm

Metaanalyse des Arylhydrokarbon Rezeptor (AhR): spezifische Expression, beeinflussende Faktoren und physiologische Aktivität

Der AhR, ist ein ligandeninduzierter Transkriptionsfaktor, der im Metabolismus und der Vermittlung der toxischen Effekte vieler Umweltschadstoffe, wie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, eine wichtige Rolle spielt. Darüber hinaus hat der AHR eine wichtige Funktion in verschiedenen Entwicklungsprozessen und der Funktion des Immunsystems. Auch nach über 30 Jahren der AHR-Forschung sind viele der molekularen Mechanismen, die zu den umfassenden toxischen Effekten einer AHR-Aktivierung beitragen nicht umfassend verstanden. Für ein besseres Verständnis der toxischen Wirkung des AHR ist daher eine genaue Kenntnis der physiologischen Rolle des AHR wichtig.

Durch eine Kombination von molekularbiologischen und bioinformatischen Analysen ist es mir gelungen zu zeigen, das AHR-vermittelte Expressionsänderungen in hohem Maße zelltypspezifisch sind. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Expression und Aktivität anderer Transkriptionsfaktoren, wie des Östrogen Rezeptors oder des Hypoxie induzierten Faktors (HIF) einen starken Einfluss auf die AHR vermittelte Genexpression besitzen.

Durch den Vergleich eigener und veröffentlichter Expressionsdaten ist es mir gelungen eine Genbatterie zu erstellen, die für AHR Zielgene angereichert ist. Diese Markergenbatterie wurde dazu verwendet, in einer zu diesem Zweck erstellten Datenbank aus veröffentlichten Genexpressionsprofilen verschiedene Entwicklungsprozesse, Krankheitsmodelle und Behandlungsmodelle herauszufiltern, in denen der AHR und seine Zielgene reguliert werden. Viele der identifizierten Prozesse zeigen nach Aktivierung des AHR durch Giftstoffe oder einer Deletion des AHR eine physiologische Veränderung. Darüber hinaus konnten jedoch viele physiologische Prozesse identifiziert werden, die bisher nicht mit dem AHR in Verbindung gebracht wurden.

Durch eine Verbesserung der Markergenbatterie, Erweiterung unserer Erkenntnisse der Faktoren die die Aktivität des AHR beeinflussen und Erweiterung der verwendeten Genexpressionsdatenbank, z.B. auf den Menschen, wird sich das Vorhersagepotential dieses Ansatzes immer weiter verbessern, so dass sich ein immer genaueres Bild der physiologischen Rolle des AHR abzeichnet.

Bisher wurde dieser Ansatz hauptsächlich für die Analyse des AHR-Systems verwendet, er ist aber frei für andere Fragestellungen adaptierbar.

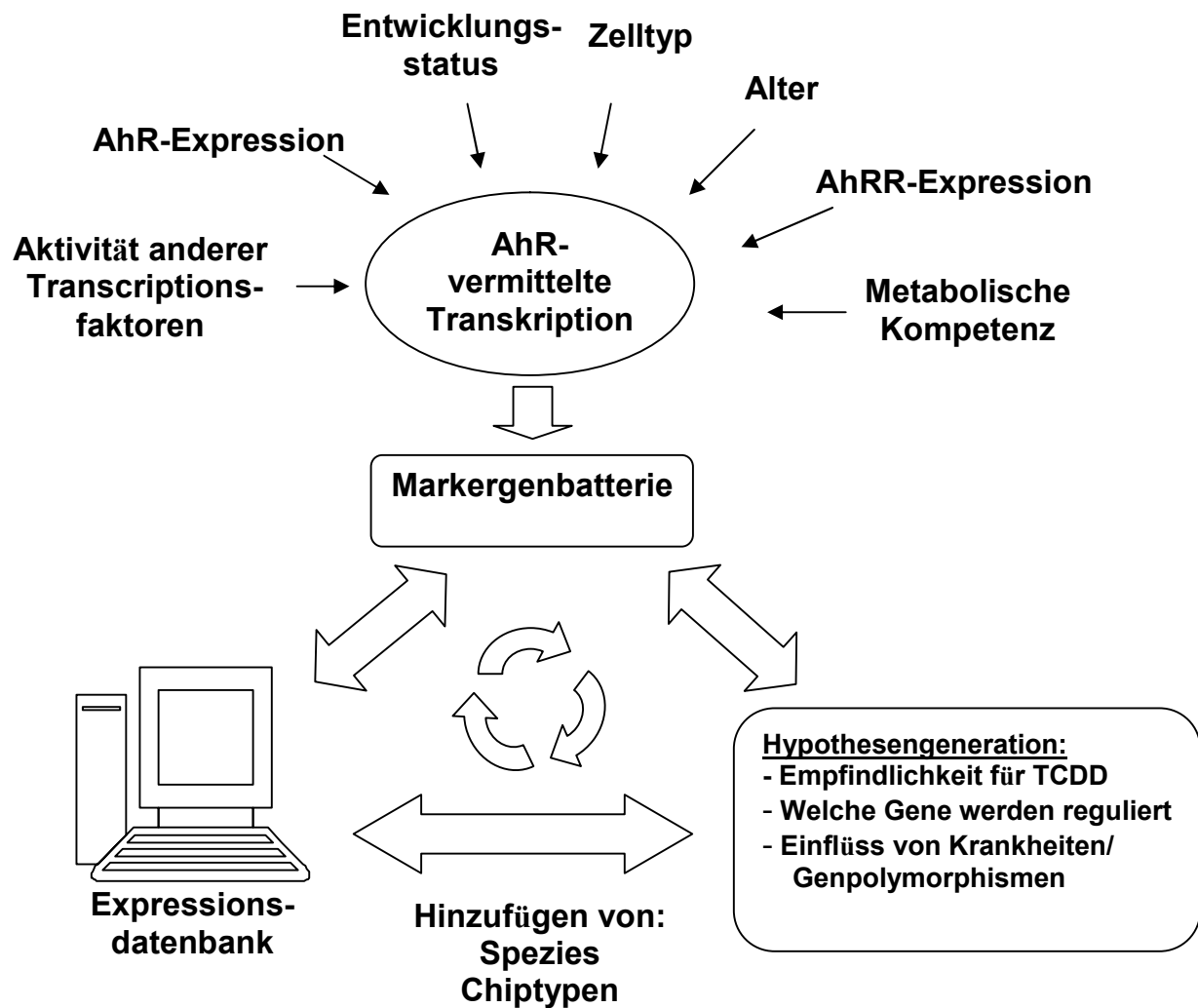


Abbildung 1: Modell der Integration molekularbiologischer und physiologischer Kenntnisse mit veröffentlichten high throughput Datensätzen. Die Kombination von molekularbiologischen Daten mit der steigenden Zahl veröffentlichter Expressions und Sequenzdaten entwickelt ein zunehmend detaillierteres Bild der physiologischen Prozesse die der toxischen Wirkung von Substanzen zugrunde liegen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Markus Frericks
 Department of Cell Biology/Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology
 Karolinska Institutet
 Nobelsväg 16
 SE-171 77 Stockholm