

Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

*Heinrich Heine*  
HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT  
DÜSSELDORF

2005/2006

*Heinrich Heine*



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2005/2006**



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2005/2006**

**Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:  
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2006  
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf  
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität  
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Adobe Times  
ISBN 3-9808514-4-3

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Gedenken</b> .....	15
<b>Rektorat</b> .....	17
ALFONS LABISCH (Rektor)	
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist eine Forschungsuniversität ..	19
HILDEGARD HAMMER	
Der Bologna-Prozess – Chancen und Schwächen einer erzwungenen Studienreform .....	29
CHRISTOPH AUF DER HORST	
Das Studium Universale der Heinrich-Heine-Universität zwischen „akademeia“ und „universitas“ .....	41
<b>40 Jahre Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
HERMANN LÜBBE	
Universitätsjubiläen oder die Selbsthistorisierung der Wissenschaften .....	53
<b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	69
WOLFGANG H. M. RAAB (Dekan) und SIBYLLE SOBOLL	
Forschung und Lehre in der Medizinischen Fakultät .....	73
JÜRGEN SCHRADER	
Systembiologie – Neue Perspektiven für die Medizin? .....	79
ORTWIN ADAMS und HARTMUT HENGEL	
Husten, Schnupfen, Heiserkeit – Über alte und neue Respirationstraktviren .....	85
WILFRIED BUDACH und EDWIN BÖLKE	
Strahlende Zukunft – Radioonkologie 2010 .....	103
HILDEGARD GRASS und STEFANIE RITZ-TIMME	
Frauen- und Geschlechterforschung, Gewaltopfer und Rechtsmedizin .....	107
GESINE KÖGLER und PETER WERNET	
Die José Carreras Stammzellbank Düsseldorf – Entwicklung, klinische Ergebnisse und Perspektiven .....	119

NIKOLAS HENDRIK STOECKLEIN und WOLFRAM TRUDO KNOEFEL Disseminierte Tumorzellen bei gastrointestinalen Karzinomen – Molekular- genetische Analyse der relevanten Tumorzellen zum Aufsuchen therapeu- tischer Zielstrukturen für effektive adjuvante Therapien .....	137
---	-----

### **Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät**

<i>Dekanat</i> .....	151
----------------------	-----

<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	153
--	-----

PETER WESTHOFF (Dekan)

Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Der Weg im Jahr 2005 .....	159
--	-----

JÖRG BREITKREUTZ

Arzneizubereitungen für Kinder .....	161
--------------------------------------	-----

STEFAN U. EGELHAAF

Weiche Materie – Treffpunkt von Physik, Chemie und Biologie .....	173
---	-----

THOMAS HEINZEL

Nanoelektronik und mesoskopischer Transport .....	185
---	-----

MICHAEL LEUSCHEL und JENS BENDISPOSTO

Das ProB-Werkzeug zur Validierung formaler Softwaremodelle .....	199
--	-----

CHRISTINE R. ROSE

Doppelt hält besser – Elektrische und chemische Signalgebung in Gehirnzellen .....	209
---	-----

### **Philosophische Fakultät**

<i>Dekanat</i> .....	227
----------------------	-----

<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	229
--	-----

BERND WITTE (Dekan)

Die Philosophische Fakultät auf dem Weg in die entgrenzte Wissensgesellschaft .....	231
--	-----

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, WILHELM G. BUSSE und

CHRISTOPH KANN

Das Forschungsinstitut für Mittelalter und Renaissance .....	237
--	-----

SABINE KROPP

Institutionenbildung in postsowjetischen Ländern – Entwurf eines Analysekonzepts .....	245
---	-----

KARL-HEINZ REUBAND

Teilhabe der Bürger an der „Hochkultur“ – Die Nutzung kultureller Infrastruktur und ihre sozialen Determinanten .....	263
--	-----

SHINGO SHIMADA	
Wozu „Modernes Japan“? Zur Konzeptualisierung des Lehrstuhls „Modernes Japan II mit sozialwissenschaftlichem Schwerpunkt“ .....	285
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	293
CHRISTOPH J. BÖRNER (Dekan)	
Bachelor und Master in der Betriebswirtschaftslehre – Der Düsseldorfer Ansatz .....	295
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME	
Demographische Entwicklung und Globalisierung – Ökonomische Konsequenzen .....	311
HORST DEGEN und PETER LORSCHIED	
„Euro = Teuro“ – Lässt sich diese Gleichung statistisch belegen? .....	329
BERND GÜNTER und LUDGER ROLFES	
Wenn Kunden lästig werden – Kundenbewertung und Umgang mit unprofitablen Kundenbeziehungen durch Unternehmen .....	345
BERND GÜNTER	
Über den Tellerrand hinaus – „Studium laterale“ .....	359
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	367
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	
Das Bachelor-Master-System – Ein Modell für die Juristenausbildung? .....	369
ANDREAS FEUERBORN	
Der integrierte deutsch-französische Studiengang der Juristischen Fakultäten der Université de Cergy-Pontoise und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	379
ULF PALLME KÖNIG	
Die rechtliche Einordnung der Kooperationsvereinbarung zwischen Uni- versität und Universitätsklinikum nach nordrhein-westfälischem Recht .....	387
<b>Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.</b>	
GERT KAISER	
Die Freundesgesellschaft der Heinrich-Heine-Universität .....	401
OTHMAR KALTHOFF	
Jahresbericht 2005 .....	405

## **Sonderforschungsbereiche der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

- CHRISTEL M. MARIAN und WILHELM STAHL  
 Der Sonderforschungsbereich 663  
 „Molekulare Antwort nach elektronischer Anregung“ ..... 409

## **Forscherguppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

- VICTORIA KOLB-BACHOFEN, MIRIAM CORTESE, JÖRG LIEBMANN,  
 SABINE KOCH und NICOLE FITZNER  
 Regulation der Entzündungsreaktion –  
 Eine wichtige Rolle für Stickstoffmonoxid ..... 421

- DIRK SCHUBERT und JOCHEN F. STAIGER  
 Die Analyse von „Was“ und „Wo“ in neuronalen Netzen  
 des primären somatosensorischen Kortex ..... 433

## **Graduiertenkollegs der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

- OSWALD WILLI  
 Das Graduiertenkolleg 1203  
 „Dynamik heißer Plasmen“ ..... 453

- AXEL GÖDECKE  
 Proteininteraktionen und -modifikationen im Herzen –  
 Das Graduiertenkolleg 1089 auf dem Weg  
 in das postgenomische Zeitalter ..... 459

## **Zentrale wissenschaftliche Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

### *Humanwissenschaftlich-Medizinisches Forschungszentrum*

- DIETER BIRNBACHER  
 Das Humanwissenschaftlich-Medizinische Forschungszentrum  
 der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ..... 475

- DIETER BIRNBACHER und LEONORE KOTTJE-BIRNBACHER  
 Ethische Fragen bei der Behandlung von Patienten  
 mit Persönlichkeitsstörungen ..... 477

## **Biotechnologie – Ein gemeinsamer Forschungsschwerpunkt der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich**

- KARL-ERICH JAEGER  
 Das Zentrum für Mikrobielle Biotechnologie ..... 491

CHRISTIAN LEGGEWIE, THOMAS DREPPER, THORSTEN EGGERT, WERNER HUMMEL, MARTINA POHL, FRANK ROSENAU und KARL-ERICH JAEGER Molekulare Enzymtechnologie – Vom Gen zum industriellen Biokatalysator .....	501
--	-----

JÖRG PIETRUSZKA, ANJA C. M. RIECHE, NIKLAS SCHÖNE und THORSTEN WILHELM Naturstoffchemie – Ein herausforderndes Puzzlespiel .....	519
--	-----

### **Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

#### *Institut für umweltmedizinische Forschung*

JEAN KRUTMANN Das Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH .....	535
--	-----

#### **Institute in Zusammenarbeit mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

#### *Düsseldorfer Institut für Dienstleistungs-Management*

WINFRIED HAMEL Das Düsseldorfer Institut für Dienstleistungs-Management – Eine virtuelle Forschungseinrichtung .....	561
--	-----

#### *Institut für Internationale Kommunikation*

CHRISTINE SCHWARZER und MATTHIAS JUNG Universitätsnah wirtschaften – Das Institut für Internationale Kommunikation in Zusammenarbeit mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V. ....	573
---	-----

#### **Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

#### *Universitäts- und Landesbibliothek*

IRMGARD SIEBERT und CAROLA SPIES Aufbruch in die Zukunft – Der 94. Deutsche Bibliothekartag in Düsseldorf .....	589
---	-----

#### *Universitätsrechenzentrum*

STEPHAN OLBRICH, NILS JENSEN und GABRIEL GAUS EVITA – Effiziente Methoden zur Visualisierung in tele-immersiven Anwendungen .....	607
---	-----



**JEAN KRUTMANN**

## **Das Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH**

### **Einleitung**

Im Mittelpunkt der modernen umweltmedizinischen Forschung steht die Aufklärung der molekularen Wirkungsmechanismen von Umwelttoxinen, die zu Gesundheitsschäden beim Menschen führen. Diese Erkenntnisse sind die Voraussetzung für Abschätzungen von Gesundheitsrisiken der Bevölkerung sowie für präventive und therapeutische Maßnahmen. Im Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH werden umweltmedizinisch relevante Mechanismen in den Arbeitsbereichen Zellbiologie, Immunologie/Allergologie, Toxikologie, Partikelforschung, Epidemiologie und Molekulare Altersforschung fächerübergreifend untersucht. Das IUF widmet sich mit einer Vielzahl von Forschungsarbeiten den biologischen Wirkungen, die Umweltschadstoffe (insbesondere Partikel und nicht-ionisierende Strahlung) auf den menschlichen Organismus ausüben. Dabei stehen umweltinduzierte Alterungsprozesse und Störungen des Immunsystems im Vordergrund.

### **Organisationsstruktur**

Das IUF wurde im Jahr 2001 in der Rechtsform einer gemeinnützigen GmbH gegründet. Alleiniger Gesellschafter ist die Gesellschaft zur Förderung umweltmedizinischer Forschung e.V. – ein Zusammenschluss von sieben renommierten medizinischen Fachgesellschaften. Das IUF wird vom Land Nordrhein-Westfalen institutionell gefördert. Es hat derzeit 117 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, von denen nahezu zwei Drittel über projektgebundene Fördermittel des Bundesministeriums für Umwelt, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der EU, der Deutschen Krebshilfe und anderer Drittmittelgeber finanziert werden.

Institutsdirektor und wissenschaftlicher Leiter des IUF ist Univ.-Prof. Dr. Jean Krutmann, der als Inhaber des Lehrstuhls für umweltmedizinische Forschung Mitglied der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist. Kaufmännischer Geschäftsführer des IUF ist Michael Hövelmann. Die innere wissenschaftliche Struktur des IUF ergibt sich aus dem Zusammenwirken von zurzeit sechs Arbeitsbereichen: Zellbiologie, Immunologie/Allergologie, Toxikologie, Partikelforschung, Epidemiologie und Molekulare Altersforschung.

Durch einen Kooperationsvertrag ist das IUF mit dem Status eines An-Institutes eng an die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angebunden. Es existieren zahlreiche inhaltliche Verflechtungen der wissenschaftlichen Aktivitäten. So trägt das IUF mit seinem Forschungsprogramm wesentlich zum Forschungsschwerpunkt „Umweltmedizin und Altersforschung“ der Medizinischen Fakultät bei. Das IUF ist mit Projekten im Sonderfor-

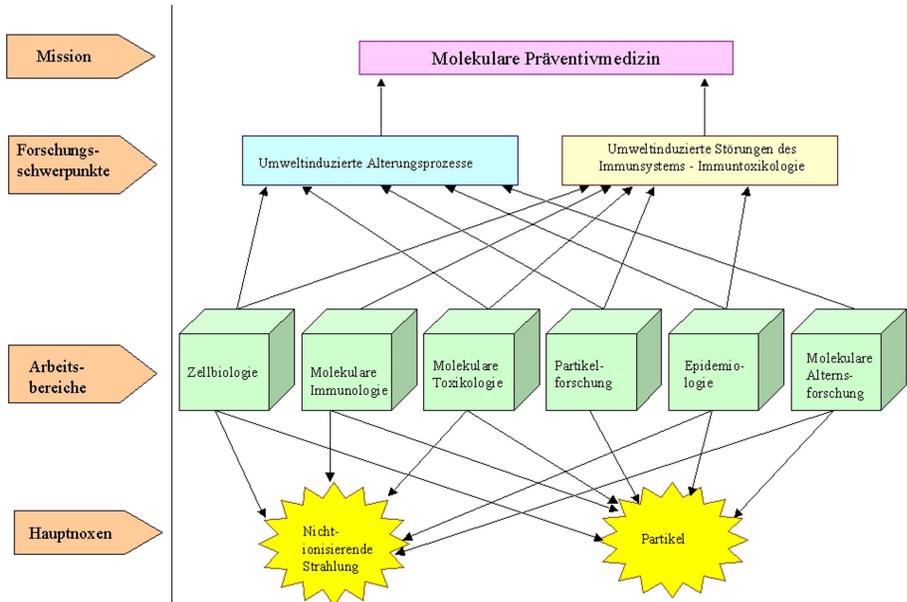


Abb. 1: Übersicht über die Forschungsstruktur des Instituts für umweltmedizinische Forschung

schungsbereich (SFB) 503 „Molekulare und zelluläre Mediatoren exogener Noxen“ und im SFB 575 „Experimentelle Hepatologie“ beteiligt. Zudem ist Professor Krutmann Initiator und Sprecher des Graduiertenkollegs (GK) 1033 „Molekulare Ziele von Alterungsprozessen und Ansatzpunkte der Altersprävention“ und einer SFB-Initiative zum Thema „Umweltinduzierte Alterungsprozesse“. Auch am kürzlich bewilligten GK 1427 „Nahrungsinhaltsstoffe als Signalgeber nukleärer Rezeptoren im Darm“ (Sprecherin: Univ.-Prof. Dr. Regine Kahl) ist das IUF mit sechs von insgesamt neun Projekten maßgeblich beteiligt.

## Aufgaben und Forschungsschwerpunkte

Zentrale Aufgabe des IUF ist die präventivmedizinische Erforschung molekularer Mechanismen umweltinduzierter Erkrankungen. Durch die Analyse und Bewertung des Risikos, das exogene Noxen für die Gesundheit des Menschen darstellen, sollen die Gesundheitsvorsorge im Hinblick auf Umweltbelastungen verbessert und präventive bzw. therapeutische Ansätze entwickelt werden. Dabei konzentrieren sich die Forschungsarbeiten des IUF auf die molekularen Mechanismen vorzeitiger Alterungsprozesse, degenerativer Erkrankungen sowie umweltinduzierter Veränderungen von Immunantworten, insbesondere Allergien. In diesem Zusammenhang stehen derzeit vor allem zwei Umweltnoxen im Zentrum des Interesses: Schwebstäube und nicht-ionisierende Strahlung. Zur Analyse ihrer Wirkungsmechanismen werden modernste zellbiologische, immunologische und molekular-

larbiologische Methoden eingesetzt. Ergänzt werden diese Arbeiten durch epidemiologische Studien. Eine Übersicht über die Forschung des IUF gibt Abbildung 1.

Die im Institut vorhandene wissenschaftliche Kompetenz ermöglicht es, fächerübergreifende Untersuchungen durchzuführen. So verfügt das IUF über eine vermutlich bundesweit einmalige Expertise in den Bereichen Zellbiologie, Immunologie und Allergologie, Toxikologie, Epidemiologie und Molekulare Altersforschung. Neben *In-vitro*-Untersuchungen an kultivierten Zellen werden *In-vivo*-Untersuchungen sowohl an Tiermodellen als auch in einer extra hierfür eingerichteten klinischen Untersuchungseinheit am Menschen durchgeführt. Somit betreibt das IUF sowohl Grundlagen- wie auch angewandte Forschung.

## Arbeitsbereich Zellbiologie

Im Arbeitsbereich Zellbiologie gibt es derzeit drei Arbeitsgruppen, die sich mit der Analyse der Beeinflussung unterschiedlicher zellulärer Strukturen durch Umwelttoxine (Partikel, UV- und Infrarotstrahlung sowie Schwermetalle) befassen. Von besonderem Interesse sind zurzeit (a) Wirkungen auf die Zellmembran und die sich daraus ergebenden Signalprozesse in der Zelle, die zur Induktion von Genexpression führen, (b) Effekte auf die Struktur und die Funktion des Zellkerns, insbesondere die Proteindegradation durch das nukleäre Ubiquitin-Proteasomen-System, und (c) die an der durch Infrarotstrahlung induzierten Signaltransduktion beteiligten Prozesse, insbesondere die Rolle von oxidativem Stress.

## UV-induzierte Signaltransduktion

Der Schwerpunkt der Arbeiten der Gruppe von PD Dr. Susanne Grether-Beck liegt auf der Analyse der photobiologischen und molekularen Grundlagen der Induktion von Genexpression durch ultraviolette Strahlung im langwelligen UVA-Bereich. Dies ist deshalb von wesentlicher Bedeutung, weil gerade dieser Anteil des UV-Spektrums nicht durch die Ozonschicht in der Stratosphäre adsorbiert wird und somit die Erdoberfläche in vollem Ausmaß erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Bestrahlung mit physiologischen UVA-Dosen zu einer Aktivierung von Genen in den Keratinozyten der Basalschicht der Oberhaut führt. In diesem Zusammenhang sei angemerkt, dass unter „physiologischer Dosis“ eine Bestrahlung verstanden wird, der ein Spaziergänger in unseren Breiten an einem sonnigen Frühjahrs- tag während eines Spazierganges von etwa 30 Minuten ausgesetzt ist. An der Genaktivierung sind reaktive Sauerstoffspezies initial beteiligt. Hierdurch kommt es zur Freisetzung von sekundären Botenstoffen. Die aus einem wesentlichen Bestandteil der Zellmembran, dem Sphingomyelin, generierten Ceramide führen dann zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und zur Induktion einer Vielzahl von Genen.

Aktuelle Arbeiten beschäftigen sich mit der Analyse der Rolle der so genannten *Rafts* in der UVA-induzierten Signaltransduktion. Rafts sind Mikrodomänen in der Zellmembran, die sich durch eine veränderte Lipid- und Proteinzusammensetzung von der restlichen Membran unterscheiden. Sie bestehen aus Aggregaten von Sphingomyelin und Cholesterin und dienen als Plattform für die Signaltransduktion. Innerhalb der ersten Stunde nach einer UVA-Bestrahlung konnte in der Membran bestrahlter Keratinozyten – infolge einer nicht-enzymatischen Hydrolyse von Sphingomyelin – eine Freisetzung von Signal-

ceramiden beobachtet werden, die durch Singulett-Sauerstoff ausgelöst wird. Anschließend kommt es über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Aktivatorprotein-2 (AP2) zur Aufregulation von UVA-induzierbaren Genen wie dem ICAM-1-Gen. Eine Analyse der Lipidzusammensetzung der Mikrodomänen zeigt nun, dass eine UVA-Bestrahlung zu einer Reduktion des Sphingomyelingehaltes führt, die mit einer Zunahme des Ceramidgehaltes in diesen Strukturen einhergeht. Zudem nimmt auch der Cholesterolgehalt bei einer Bestrahlung mit UVA in den Rafts drastisch ab. Eine Erhöhung des Sterolgehaltes der Zellen führt zu einer vollständigen Hemmung der UVA-induzierten Signalkaskade auf der Ebene der Ceramidbildung, der Aktivierung von AP2 und der Induktion des interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 (ICAM-1).<sup>1</sup> In den Mikrodomänen kommt es infolge der Sterolzugabe zu einem Anstieg sowohl des Sphingomyelin- als auch des Cholesterolgehaltes. Untersuchungen mit Inhibitoren der *De-novo*-Synthese von Sphingolipid bzw. Cholesterolgehaltes sollen nun die Frage klären, ob eine Veränderung des Sphingomyelin- oder des Cholesterolgehaltes für die UVA-induzierte Bildung von Ceramiden in den Mikrodomänen von Bedeutung ist. Erste Befunde deuten darauf hin, dass eine Hemmung der Cholesterolsynthese auf Ebene der Delta-7-Sterolreduktase zu einer Verringerung des Cholesterols und einem Anstieg des Sphingomyelingehaltes in den Rafts führt.

Die menschliche Haut ist einem breiten Spektrum elektromagnetischer Strahlung ausgesetzt. Die im natürlichen Sonnenlicht enthaltene UVA- und die kurzwelligere UVB-Strahlung konnten als Ursache für verschiedene, die menschliche Haut schädigende Phänomene ermittelt werden. Eine Schädigung der DNS und die Verstärkung von oxidativem Stress durch UV-Strahlung können grundlegende Mechanismen wie Proliferation, Apoptose und Signaltransduktionsprozesse beeinflussen. Bislang wurden die durch UVA- und UVB-Strahlung ausgelösten Prozesse stets getrennt voneinander betrachtet, und es war nicht bekannt, ob diese sich wechselseitig beeinflussen können. Genau dies konnten wir nun auf Signaltransduktionsebene feststellen und am Beispiel der Aktivierung dreier wichtiger MAP-Kinasen (*mitogen activated protein kinases*) charakterisieren. Es zeigte sich, dass eine kombinierte Bestrahlung mit UVA (30 J/cm<sup>2</sup>) und UVB (100 J/m<sup>2</sup>) zu einer weit geringeren Aktivierung der MAP-Kinasen ERK1 und 2 führt als eine Einzelbestrahlung mit den jeweiligen UVA- bzw. UVB-Dosen. Anders verhält es sich mit den MAP-Kinasen p38 (SAPK) und JNK1/2. Während die Einzelbestrahlung mit UVA oder UVB hier keine Aktivierung auslöst, führt die Kombination beider Strahlungsqualitäten zu einer signifikanten Verstärkung der Aktivierung, die bei weitem höher ist, als es durch einen rein additiven Effekt zu erklären wäre. Dieser *Crosstalk* zwischen UVA- und UVB-induzierten Signaltransduktionsprozessen konnte sowohl für primäre humane dermale Keratinozyten als auch für primäre humane Hautfibroblasten gezeigt werden.<sup>2</sup> Das Ziel weiterer Untersuchungen wird es sein, biologische Konsequenzen dieses *Crosstalk*-Phänomens aufzuzeigen.

### Infrarotinduzierte Signaltransduktion

Die Arbeitsgruppe von Dr. Peter Schröder untersucht die biologische Wirkung von Infrarotstrahlung (IR-Strahlung), über deren molekulare Auswirkungen auf die menschliche

---

<sup>1</sup> Vgl. Grether-Beck *et al.* (2005).

<sup>2</sup> Vgl. Schieke *et al.* (2005).

Haut bisher wenig bekannt ist. Wichtigste Quelle der IR-Strahlung ist die Sonne. So enthält das Sonnenlicht auf Meereshöhe neben dem ultravioletten (UV) und dem sichtbaren Anteil etwa 50 Prozent IR-Strahlung, die zum größten Teil dem energiereichsten Infrarot-A-Bereich (IR-A-Bereich) zuzuordnen ist. Zusätzlich wird der Mensch infraroter Strahlung aus anderen Quellen wie Saunen, Heizungen und Öfen sowie durch gezielte Anwendung im medizinischen Bereich ausgesetzt. Zellkulturversuche an menschlichen Hautzellen (dermale Fibroblasten) zeigten, dass in den Hautzellen durch IR-Strahlung ein Mechanismus aktiviert wird, wie er auch für UV-Strahlung bekannt ist.<sup>3</sup> So kam es nach Bestrahlung der Hautzellen zu einer gesteigerten Expression des Enzyms Kollagenase. Die Kollagenase ist in der Lage, das Eiweiß Kollagen, einen wesentlichen Bestandteil des Bindegewebes (z. B. der Haut), abzubauen. Dieser Vorgang findet im Körper normalerweise – beispielsweise bei der Wundheilung – in einer genau regulierten Form statt. Durch UV-Strahlung kommt es jedoch zu einer unregulierten und überschießenden Aktivierung dieses Vorganges. Die Folge ist eine Zerstörung des Hautbindegewebes, die sich nach Jahren in der Entstehung von Falten äußert. Die Fähigkeit von IR-Strahlung, diesen Mechanismus ebenfalls zu aktivieren, deutet auf eine mögliche Beteiligung der IR-Strahlung an der vorzeitigen Hautalterung hin. Neuste noch nicht veröffentlichte Arbeiten zeigen zudem, dass es nicht nur in isolierten Hautzellen, sondern auch in der intakten menschlichen Haut zu einer Aufregulation von Kollagenase nach IR-A-Bestrahlung kommt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, nach Möglichkeiten zu suchen, die Haut vor IR-Strahlung zu schützen. Weitere Untersuchungen müssen zudem klären, in welchem Umfang IR-Strahlung im Vergleich zur UV-Strahlung zur Hautschädigung beiträgt. Weiterführende Untersuchungen zeigen, dass IR-A-Strahlung in der Lage ist, so genannte reaktive Sauerstoffspezies zu erzeugen. Reaktive Sauerstoffspezies sind dafür bekannt, bei zahlreichen Krankheitsprozessen (z. B. Krebsentstehung) eine wichtige Rolle zu spielen. Ihr Vorkommen lässt vermuten, dass die Wirkung von IR-A-Strahlung noch weitere negative Auswirkungen hat, als dies bislang bekannt ist.

## Umweltnoxen und Zellkern

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Anna von Mikecz untersucht die Effekte von Stäuben, insbesondere Nanopartikeln (1-100 nm), auf die Struktur und Funktion im Zellkern. Aufgrund der ständig wachsenden industriellen und biotechnologischen Verwendung der Nanotechnologie sowie der zunehmenden Verbreitung von Nanopartikeln, insbesondere in urbanen Zentren (Verkehr), steht die Aufklärung biologischer Effekte und Wirkmechanismen dieses neuen Umweltschadstoffs im Vordergrund. Der eukaryotische Zellkern (Nukleus) erfüllt mit der Transkription, Maturierung von Ribonukleinsäure (RNS) und der Ribosomenbiosynthese grundlegende Funktionen der Genexpression. Diese Vorgänge sind nicht diffus im Zellkern verteilt, sondern in eine funktionelle, nukleäre Architektur integriert. Ein typisches Kennzeichen des Interphase-Zellkerns ist seine Organisation in visuell und funktionell definierte subnukleäre Kompartimente. Diese Substrukturen des Zellkerns sind dynamisch organisiert und bilden sich aufgrund von nukleären Aktivitäten wie Replikation der DNS, Transkription und Prozessierung von RNS und Biogenese von Ribosomen. Die engen Struktur- und Funktionsbeziehungen im Zellkern ermöglichen eine flexible Modu-

<sup>3</sup> Vgl. Schieke *et al.* (2003) sowie Schröder *et al.* (2006).

lation der Genexpression, d. h. als Antwort auf Umwelteinflüsse bilden sich spezifische subnukleäre Strukturen, die sowohl physiologische als auch pathologische Zustände der Zelle widerspiegeln können. Kürzlich konnte erstmals nachgewiesen werden, dass Nanopartikel im Gegensatz zu größeren Partikeln bis in den Zellkern vordringen und die nukleäre Architektur und Funktion verändern.<sup>4</sup> In den Untersuchungen an Zellkulturen wurden fluoreszenzmarkierte Modellpartikel aus Siliziumdioxid (SiO<sub>2</sub>) verwendet. Im Zellkern verursachen die Nanopartikel abnormale Eiweißansammlungen, wie sie sonst bei neurodegenerativen Erkrankungen, z. B. der Chorea Huntington, beobachtet werden. Diese Proteinaggregate bilden sich nicht spontan zurück; sie können jedoch durch die Gabe von spezifischen Aggregationshemmern reduziert werden. Neben den strukturellen Veränderungen blockieren die Nanopartikel wichtige Funktionen des Zellkerns, wie die Replikation und Transkription der DNS, so dass sich die Zellen nicht mehr teilen und in einen Zustand der zellulären Seneszenz geraten. Zusammengefasst stellt die durch Nanopartikel induzierte Proteinaggregation im Zellkern somit einen pathologischen Vorgang dar, der mit neurodegenerativen Erkrankungen, Autoimmunität und vorzeitiger Alterung in Verbindung gebracht wird.

Der Zytotoxizität exogener Noxen wirkt eine Qualitätskontrolle entgegen, die vornehmlich durch das Ubiquitin-Proteasomen-System geleistet wird.<sup>5</sup> Deshalb wurde in der Arbeitsgruppe ein *In-situ/nucleo*-Test für proteasomale Proteolyse entwickelt. Solche *In-situ*-Analysen dienen zum einen der Charakterisierung von Proteinaggregaten im Hinblick auf ihre proteolytische Aktivität. Zum anderen konnte erstmals proteasomale Aktivität im Zellkern nachgewiesen werden.<sup>6</sup> Die Proteindegradation erfolgt in nukleoplasmatischen Fokussen, die mit bekannten subnukleären Strukturen und nanopartikelinduzierten Proteinaggregaten überlappen. Diese *In-situ*-Nachweise für proteasomale Proteolyse ermöglichen zukünftig vergleichende Untersuchungen zur Rolle des nukleären Ubiquitin-Proteasomen-Systems bei den initialen Schritten der Genexpression in unbelasteten und in mit Nanopartikeln behandelten Zellen.

## Arbeitsbereich Immunologie/Allergologie

Im Arbeitsbereich Immunologie/Allergologie wird den Wirkungen von Umwelttoxinen auf das Immunsystem nachgegangen. Es wird untersucht, durch welche Mechanismen Umwelteinflüsse immuntoxische Wirkungen hervorrufen können bzw. an der Pathogenese allergischer Erkrankungen beteiligt sind. Die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Irmgard Förster geht schwerpunktmäßig Fragen der Immunregulation durch dendritische Zellen nach. Die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Charlotte Esser untersucht die Rolle des Arylhydrocarbonrezeptors in der Immuntoxikologie, während sich der Gruppe von Univ.-Prof. Dr. Ernst Gleichmann mit der Induktion von Immuntoleranz gegen Nickel beschäftigt. Die Forschungsaktivitäten dieses Arbeitsbereichs wurden bereits im *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2004* ausführlich dargestellt.<sup>7</sup>

---

<sup>4</sup> Vgl. Chen und v. Mikecz (2005).

<sup>5</sup> Vgl. v. Mikecz (2006).

<sup>6</sup> Vgl. Rockel *et al.* (2005).

<sup>7</sup> Vgl. Förster *et al.* (2005).

## Arbeitsbereich Toxikologie

Die Forschungsaktivitäten im Arbeitsbereich Toxikologie konzentrieren sich auf die Charakterisierung der molekularen Mechanismen, die der Tumor promovierenden Wirkung von Dioxin, Partikeln und UV-Strahlung sowie der endokrinen Wirkung von Umweltchemikalien zugrunde liegen. Im Vordergrund der Forschungsarbeiten steht die Analyse der Funktion des Arylhydrocarbonrezeptors (AhR) bei der durch UV-Strahlung bzw. durch Dioxin induzierten Modulation von Zellwachstum und -differenzierung. Zudem werden die molekularen Mechanismen der partikelinduzierten Tumorbildung mit *In-vitro*-Modellen untersucht, wobei die Frage, ob geno- oder zytotoxische Prozesse zur Tumorentstehung führen, im Vordergrund steht. Im Arbeitsbereich Toxikologie gibt es derzeit drei Arbeitsgruppen: Die Gruppe von Univ.-Prof. Dr. Josef Abel untersucht die molekularen Grundlagen und die Gruppe von Dr. Ellen Fritsche die funktionelle Relevanz des AhR-Signaling. Die Arbeitsgruppe von Dr. Klaus Unfried beschäftigt sich mit Partikel-Zell-Interaktionen.

## Die Rolle des AhR-Signalweges in der UVB-induzierten Signaltransduktion

In den Arbeitsgruppen von Univ.-Prof. Dr. Josef Abel und Dr. Ellen Fritsche besteht eine langjährige Expertise bezüglich der über den AhR vermittelten adversen gesundheitlichen Wirkungen von Dioxin und verwandten Substanzen sowie der Rolle dieses Rezeptors bei der Regulation der Genexpression. In aktuellen Untersuchungen steht die Rolle des AhR-Signalweges in der UVB-induzierten Signaltransduktion im Vordergrund. Solare UVB-Strahlung (290-320 nm) kann eine Vielzahl von Schäden an der menschlichen Haut, einschließlich Hautkrebs, hervorrufen. Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass UVB-induzierte Stressantworten in Keratinozyten durch zwei unterschiedliche Signalwege ausgelöst werden: Der eine Signalweg beginnt auf der Ebene der Zellmembran und ist durch ein Clustering von Oberflächenrezeptoren wie z. B. dem *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) charakterisiert; der zweite beginnt mit der Bildung von DNS-Photoprodukten (Cyclobutanpyrimidindimeren) im Zellkern. Eigene Untersuchungen haben Hinweise auf die Existenz eines dritten UVB-induzierten Signalweges ergeben, der im Zytoplasma durch die Aktivierung des AhR initiiert wird. Es zeigte sich, dass eine Stimulation humaner Keratinozyten mit UVB, aber nicht mit UVA, zu einer Translokation des AhR mit konsekutiver Induktion der Expression von Zytochrom P450 1A1 führt. Photoprodukte von Tryptophan wurden als endogene Liganden des AhR diskutiert. Die Untersuchungen zur Aufklärung der

AhR-vermittelten Signaltransduktion nach UVB-Strahlung wurden in immortalisierten Keratinozyten (HaCaT-Zellen) durchgeführt. In neueren Untersuchungen wurde die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) und Proteinexpression der Cyclooxygenase-2 (COX-2) als Endpunkt für UVB-abhängiges EGFR-Signaling etabliert. Durch Hemmung des AhR mit dem AhR-spezifischen Inhibitor 3'Methoxy-4'Nitroflavon ließ sich die COX-2-mRNA- und Proteinexpression teilweise hemmen. Da zuvor nachgewiesen wurde, dass der AhR die UVB-abhängige Internalisierung des EGFR kontrolliert und ausführlich in der Literatur beschrieben ist, dass die Induktion von COX-2 nach UVB EGFR-abhängig ist, bedeutet dies, dass der AhR als zytoplasmatisches Zielmolekül für die UVB-induzierte Signaltransduktion identifiziert wurde.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Vgl. Rannug und Fritsche (im Druck).

## Untersuchungen zur Expression und Funktion des AhR-Repressors

Der AhR-Repressor (AhRR) ist ein neues AhR-reguliertes Gen, dessen Funktion noch nicht genau bekannt ist. Aufgrund von Befunden aus transienten Überexpressionsexperimenten nimmt man an, dass der AhRR suppressiv in die AhR-Signalkaskade eingreift, indem er das Transportmolekül ARNT (*AhR nuclear transporter*) sequestriert und dadurch inaktiviert.<sup>9</sup> Untersuchungen an C57BL6-Tieren ergaben eine starke Variation bezüglich der AhRR-Expression in den verschiedenen Organen. Die höchsten AhRR-mRNS-Gehalte waren in den Gehirnen und Herzen nachweisbar, während in anderen Organen wie Leber, Lunge und Thymus die AhRR-mRNS-Gehalte etwa um den Faktor zwei bis zehn niedriger sind. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der AhRR-Expression konnten nicht gefunden werden. Untersuchungen an AhR-defizienten Tieren<sup>10</sup> zeigten, dass die Expression des AhRR in den untersuchten Organen etwa um zwei bis drei Größenordnungen niedriger ist, was darauf hinweist, dass auch *in vivo* die konstitutive Expression des AhRR über die AhR-Signalkaskade reguliert wird. Weiterhin wurde die Induzierbarkeit des AhRR nach akuten Gaben von Benzo(a)pyren untersucht und die Responsivität in Organen mit der von Zytochrom P450 1A1 (CYP1A1) verglichen. Eine Induktion des AhRR durch Benzo(a)pyren war in den Herzen und Gehirnen der Tiere nicht nachweisbar, während in den anderen untersuchten Organen eine drei- bis zehnfache Zunahme der AhRR-mRNS-Gehalte gefunden wurde. Messungen der CYP1A1-Expression ergaben, dass gerade in Herzen, die eine hohe AhRR-Expression haben, die stärkste Zunahme von CYP1A1 nachweisbar ist. Die Induzierbarkeit von CYP1A1 war nicht invers mit der Expressionshöhe des AhRR korreliert. Die Funktion des AhRR scheint aufgrund der Daten nicht mit dem einfachen Begriff „Repressor“ definierbar zu sein.

Zur weiteren Charakterisierung der Funktion und Regulation des AhRR wurden Untersuchungen an verschiedenen Zelllinien des Menschen durchgeführt, die eine hohe (HeLa), mittlere (HepG2) und niedrige (A549) Expression des AhRR aufweisen. In HeLa- und A549-Zellen ist der AhRR nach Belastung mit AhR-Agonisten nicht induzierbar, während in HepG2-Zellen der AhRR auf Protein- und Transkriptebene auf Gaben von AhR-Agonisten reagiert. Auch der Respons von CYP1A1 auf AhR-Agonisten ist in den verschiedenen Zellen unterschiedlich: keine Induktion in HeLa-Zellen, mäßige bis starke Induktion in A549- und HepG2-Zellen. Mit verschiedenen experimentellen Ansätzen ließ sich nachweisen, dass Hypermethylierung und/oder Histondeacetylierung für die Nichtresponsivität des AhRR in A549- und HeLa-Zellen verantwortlich sind. Erste Untersuchungen mit siRNA zeigten, dass mit dem Grad der Abnahme der AhRR-Message die Transkripte für CYP1A1 in HeLa-Zellen zunehmen, was für eine Funktion des AhRR bei der Transkriptionskontrolle von CYP1A1 spricht, möglicherweise über eine Rekrutierung von Histon-Deacetylasen.

## Normale humane neurale Progenitorzellen als entwicklungsneurotoxisches Modell

In der Umwelt vorkommende endokrine Disruptoren sind Chemikalien, die schädliche Auswirkungen auf das Hormonsystem haben und dadurch die Entwicklung des mensch-

<sup>9</sup> Vgl. Haarmann-Stemmann und Abel (im Druck).

<sup>10</sup> Vgl. Bernshausen *et al.* (im Druck).

lichen Gehirns stören. Die hierfür verantwortlichen Mechanismen werden nur sehr unzureichend verstanden. Es ist jedoch bekannt, dass eine Störung im Gleichgewicht von Schilddrüsenhormonen für eine Störung der Hirnentwicklung verantwortlich sein kann. In der Arbeitsgruppe von Dr. Ellen Fritsche wurde erstmals ein menschliches *In-vitro*-Modell entwickelt, mit dem es möglich sein wird, Moleküle hinsichtlich ihres entwicklungsneurotoxischen Potenzials zu untersuchen. Hierfür wurden normale menschliche Progenitorzellen (NHNP-Zellen) verwendet, die die Fähigkeit haben, in Neurone und Gliazellen auszudifferenzieren. In diesem Zellmodell soll der Mechanismus der endokrinen Disruption näher charakterisiert werden. Die Arbeiten zur Störung des Schilddrüsenhormonsystems durch PCB118 wurden kürzlich publiziert.<sup>11</sup> Anhand von Differenzierungsstudien mit dem Schilddrüsenhormonrezeptor(THR)-Antagonisten NH-3 und *All-trans*-Retinolsäure konnte nachgewiesen werden, dass sowohl der THR-Antagonist als auch die *All-trans*-Retinolsäure die durch Trijodthyronin (T3) und PCB118 vermittelte Oligodendrozytenbildung vollständig inhibieren. Somit konnte gezeigt werden, dass die endokrine Störung des Schilddrüsenhormonsystems durch PCB118 in NHNP-Zellen THR-abhängig ist.

### Interaktion zwischen Partikel und Zelle

Umweltstäube sind in der Lage, eine Vielzahl von Erkrankungen beim Menschen hervorzurufen. Die Art und Ausprägung der pathologischen Endpunkte wird dabei von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Partikel beeinflusst. Kritische Parameter in diesem Zusammenhang sind Partikelgröße, Oberflächenladungen und Kontaminationen mit reaktiven Verbindungen. In der Arbeitsgruppe von Dr. Klaus Unfried werden die molekularen Mechanismen der Interaktion zwischen Partikel und Zelle untersucht, die zu pathologischen Endpunkten führen. In den bisherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Integrine eine Schlüsselrolle für partikelinduzierte pathogene Reaktionen der Zelle einnehmen. Integrine sind membranständige Rezeptormoleküle, die wichtige Funktionen in der Informationsübertragung von der extrazellulären Matrix ins Zellinnere – und in umgekehrter Richtung – übernehmen. Untersuchungen der mRNS-Expressionsmuster während der durch Faserstaub induzierten Kanzerogenese haben Hinweise auf Signaltransduktionskaskaden ergeben, die im direkten Zusammenhang mit Integrinen stehen. Interventionsversuche mit spezifischen Inhibitoren von  $\beta$ 1-Integrin ergaben deutliche Effekte auf den durch Faserstaub induzierten Zelltod (Apoptose) und die Proliferation von Lungenepithelzellen *in vitro*. Dieser Effekt konnte in den relevanten Signaltransduktionswegen anhand einer Verringerung der Aktivierung spezifischer Signalproteine (Erk1/2, PKB) nachvollzogen werden.<sup>12</sup> Laufende Untersuchungen gehen den molekularen Mechanismen der Signalperzeption und -transduktion durch Integrine nach. Der Effekt von Partikeln auf die Integrinausrüstung der Zelle und die Verteilung der Integrine auf der Zellmembran werden mit immunhistochemischen Methoden untersucht. Um den Verlauf der partikelspezifischen, integrinabhängigen Signaltransduktion und ihre Bedeutung für die Ausprägung pathogener Endpunkte aufzuklären, werden Inhibitorstudien für spezifische Signalwege durchgeführt. Darüber hinaus wird die Rolle der Integrine bei der Aufnahme der Partikel in die Zelle untersucht. Durch spezifische Inhibitoren der Endozytose kann

---

<sup>11</sup> Vgl. Fritsche *et al.* (2005).

<sup>12</sup> Vgl. Berken *et al.* (2003).

die Bedeutung dieses Prozesses für die Ausprägung pathogener Endpunkte analysiert werden. Durch Nutzung von Partikeln mit unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften sollen Partikelcharakteristika definiert werden, die entscheidend für die Induktion der integrinabhängigen Partikeleffekte sind.

## Arbeitsbereich Partikelforschung

Im Bereich Partikelforschung werden die molekularen Mechanismen gesundheitsschädigender Wirkungen untersucht, die aus der Belastung mit Umweltpartikeln resultieren. Sowohl *Real-life*-Partikel wie Feinstäube der Außenluft, inhalierbare Quarzpartikel und Nanopartikel als auch sorgfältig entwickelte Modellpartikel werden in *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimenten eingesetzt. Gegenwärtige Forschungsprojekte konzentrieren sich auf die partikelinduzierte Aktivierung von Signalwegen, die bei der Ausbildung entzündlicher und proliferativer Prozesse eine Rolle spielen,<sup>13</sup> sowie auf die Effekte von Partikeln hinsichtlich einer DNS-Schädigung und -Reparatur.<sup>14</sup> Im Arbeitsbereich Partikelforschung gibt es zwei Arbeitsgruppen: Die Gruppe von Dr. Roel Schins konzentriert sich auf die Wirkungen von Partikeln und partikelinduzierten chronischen Entzündungen auf die Schädigung und Reparatur der DNS. Das Team von Dr. Catrin Albrecht untersucht die molekularen Mechanismen der partikelinduzierten Entzündung und hierbei insbesondere die Rolle von alveolaren Makrophagen.

## Partikelbedingte Entzündung, oxidativer Stress und Schädigung in der Lunge

Untersuchungen weisen darauf hin, dass die durch Partikel induzierte akute neutrophile Entzündung durch eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*) sowie Hochregulation von TNF $\alpha$  (Tumornekrosefaktor alpha) und MIP-2 (*macrophage inflammatory protein 2*) vermittelt wird. Obwohl Alveolarmakrophagen in diesem Prozess eine Schlüsselposition einnehmen, gibt es Hinweise, dass auch direkte Effekte der Partikel auf das Lungenepithel am Entzündungsgeschehen beteiligt sein können.<sup>15</sup> Daher wurde die Aktivierung des NF $\kappa$ B-Signaltransduktionsweges in Lungenepithelzellen nach direkter Quarzbehandlung oder Stimulation mit dem Zellkulturüberstand quarzaktiver alveolarer Makrophagen untersucht. Die Stimulation mit Entzündungsmediatoren resultierte in einer schnelleren und stärkeren NF $\kappa$ B-Aktivierung als eine direkte Belastung mit Quarzpartikeln, gezeigt an der Degradierung des Inhibitorproteins I $\kappa$ B $\alpha$  sowie dessen Phosphorylierung. Diese Phosphorylierung sowie die des stromaufwärts aktiven Kinasekomplexes IKK $\alpha/\beta$  konnte auch *in vivo* nachgewiesen werden. Da sich die Hinweise verstärken, dass TNF $\alpha$  nicht als zentraler Mediator der durch Quarzpartikel induzierten Entzündung fungiert, kommen andere Mediatoren in Frage, wie z. B. stabile reaktive Sauerstoffspezies. Deshalb richteten sich nachfolgende Untersuchungen auf die Redox-Regulierung von NF $\kappa$ B. Da dem Protein APE1/Ref-1 neben seiner AP-Endonuklease-Aktivität bei der DNS-Reparatur auch eine Funktion bei der Regulation redoxsensitiver

---

<sup>13</sup> Vgl. Albrecht *et al.* (2004a).

<sup>14</sup> Vgl. Knaapen *et al.* (2004).

<sup>15</sup> Vgl. Albrecht *et al.* (2004b).

Transkriptionsfaktoren, wie z. B. NF $\kappa$ B, zugeschrieben wird, wurde Lungengewebe nach Quarzexposition hinsichtlich der Ref-1-Expression untersucht und erstmals *in vivo* nach Partikelexposition eine Erhöhung festgestellt.<sup>16</sup>

### **Untersuchungen zu Mechanismen der partikelinduzierten Genotoxizität**

In der Arbeitsgruppe von Dr. Roel Schins werden die molekularen Mechanismen der partikelinduzierten Entzündungsreaktion in der Lunge und deren Bedeutung für die Mutagenese anhand einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Modellen untersucht.<sup>17</sup> Dabei werden verschiedene Modellstäube (z. B. mit Benzo[a]pyren oder Eisensulfat beschichtete Rußpartikel) verglichen. In Untersuchungen an transgenen Big-Blue-Ratten, denen die Partikel intratracheal instilliert wurden, zeigten die Modellpartikel deutliche Unterschiede hinsichtlich der subchronischen entzündlichen bzw. genotoxischen Eigenschaften, die anhand der bronchoalveolaren Lavageflüssigkeiten (z. B. Entzündungszellprofile, Myeloperoxidaseaktivität, Stickstoffmonoxid (NO), *monocyte chemotactic protein-1*) und der Lungengewebe (z. B. Expression von I $\kappa$ B $\alpha$ , B[a]P-diolepoxide-Addukte, 8-Hydroxydeoxyguanosin) bestimmt wurden. Da sich diese Beobachtungen zumindest teilweise mit einer Induktion der DNS-Reparatur erklären lassen, wurde *in vivo* die Expression der Reparaturproteine Ogg1 und APE/Ref-1 mittels Western-Blot untersucht und die Aktivität der DNS-Reparatur im Comet-Assay bestimmt. Die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass Partikel bzw. deren Bestandteile in der Tat die DNS-Reparatur *in vivo* beeinflussen können. Um die Kinetiken von Entzündung und Genotoxizität in Relation zur DNS-Reparatur näher zu untersuchen, wurde eine weitere akute Studie mit denselben Materialien durchgeführt; die Proben werden derzeit ausgewertet.

### **Arbeitsbereich Epidemiologie**

Die Entstehung und Entwicklung von Atemwegserkrankungen und Allergien im Kindesalter sowie Alterungsprozesse und damit verbundene Erkrankungen (Hautalterung, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen) werden im Arbeitsbereich Epidemiologie mittels Kohorten- und Panelstudien sowie in wiederholten Querschnittstudien untersucht. Insbesondere wird überprüft, inwieweit diese Prozesse durch Partikelimmissionen aus dem Straßenverkehr, UV-Strahlung, biogene (Pollen) und/oder genetische Faktoren verursacht oder modifiziert werden. Humanmedizinische Wirkungen (Bio- und Effektmonitoring) spezifischer Schadstoffe wie Schwermetalle und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bilden einen weiteren Schwerpunkt der Forschung in diesem Arbeitsbereich. Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Ursula Krämer untersucht die Rolle des Umwelteinflusses bei Allergien und Alterungsprozessen. Die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Ulrich Ranft beschäftigt sich mit den gesundheitlichen Folgen raumbezogener Umweltbelastungen (so genannter Hot Spots) in Nordrhein-Westfalen.

---

<sup>16</sup> Vgl. Albrecht *et al.* (2005).

<sup>17</sup> Vgl. Knaapen *et al.* (2005) sowie Borm *et al.* (2005).

## Wirkungen von Belastungen durch verkehrsbedingte Luftverunreinigungen

Der motorisierte Straßenverkehr ist die Hauptquelle für Partikel, mit denen die Menschen aus westlichen Industrienationen belastet sind. Die emittierten Partikel haben einen enormen Einfluss auf Morbidität und Mortalität der Bevölkerung. Aus experimentellen Expositionsstudien am Menschen ist bekannt, dass insbesondere Dieselrußpartikel einen adjuvanten Effekt auf die Entstehung einer allergischen Sensibilisierung haben und dass sie die allergische Entzündungsreaktion bei Personen, die bereits sensibilisiert sind, verstärken können. Zusätzlich können Schadstoffe, die aus dem Straßenverkehr stammen, sowohl die Allergenfreisetzung wie auch die Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen aus Pollen verstärken.

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Ursula Krämer hat zahlreiche Studien über die gesundheitlichen Wirkungen von Partikeln und verkehrsbedingten Expositionen durchgeführt. So wurde bei neunjährigen Kindern aus Düsseldorf ein Zusammenhang zwischen der verkehrsbedingten Luftverunreinigung und den Symptomen von Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung beobachtet.<sup>18</sup> Untersuchungen an älteren Frauen aus dem Ruhrgebiet zeigten, dass eine Langzeitexposition mit Partikeln sowie das Wohnen in der Nähe einer verkehrsreichen Straße zu einem vermehrten Auftreten chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen sowie zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führt.<sup>19</sup> Zudem wurde eine Erhöhung der kardiopulmonalen Mortalität beobachtet. Auch bei Kindern, die langfristig gegenüber Partikeln exponiert waren und in der Nähe einer verkehrsreichen Straße lebten, zeigten sich eine verminderte totale Lungenkapazität und ein erhöhter Atemwegwiderstand. Nach der Wiedervereinigung ging in Ostdeutschland die Konzentration von Schwebstaubpartikeln in der Luft deutlich zurück, gleichzeitig kam es zu einem Anstieg des Kraftfahrzeugverkehrs. Die niedrigeren Partikelbelastungen waren von einer Verbesserung der Lungenfunktionswerte bei sechsjährigen Kindern begleitet. Bei Kindern, die in der Nähe verkehrsreicher Straßen lebten, wurde dieser positive Effekt jedoch wieder aufgehoben.<sup>20</sup>

Mehrere Studien weisen auf eine Beteiligung straßenverkehrsbezogener Schadstoffe an der Verstärkung von Symptomen des allergischen Asthmas und des Heuschnupfens hin; für das allergische Ekzem sind die Untersuchungsergebnisse nicht eindeutig.<sup>21</sup> Um den Einfluss der Exposition mit Partikeln aus dem Straßenverkehr und der Allergenexposition auf die Atopie-Entwicklung von Kindern abschätzen zu können, läuft derzeit eine Untersuchung an über 6.000 Kindern, die zwischen 1996 und 2000 in den Städten München, Leipzig und Duisburg und im Kreis Wesel geboren wurden. Die Untersuchung der jetzt sechsjährigen Kinder beinhaltet eine Fragebogenerhebung, einen Lungenfunktions-test, eine Hautbegutachtung sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung von spezifischem Immunglobulin E (IgE) und der DNS. Parallel dazu wurde an jeweils 40 Messstationen in den Untersuchungsgebieten die kleinräumige Verteilung der Partikel- und Rußmissionen aus dem Straßenverkehr ermittelt. Zur Bestimmung der Allergenexposition wurden an denselben Messpunkten Birkenpollen während der Blüte im April gesammelt und deren Freisetzung von Allergenen sowie von proinflammatorischen Substanzen gemessen.

---

<sup>18</sup> Vgl. Krämer *et al.* (2000).

<sup>19</sup> Vgl. Schikowski *et al.* (2005).

<sup>20</sup> Vgl. Sugiri *et al.* (2006).

<sup>21</sup> Vgl. Krämer (2004).

Birkenpollen, die in der Nähe verkehrsreicher Straßen gesammelt wurden, wiesen einen erhöhten Gehalt an proinflammatorischen Substanzen auf. Derzeit läuft die Auswertung der Studie.

### **Gesundheitliche Folgen raumbezogener Umweltbelastungen in Nordrhein-Westfalen**

In der Nähe industrieller Emittenten in Nordrhein-Westfalen sind Immissionsbelastungen in Wohngebieten trotz erfolgreicher Umweltschutzmaßnahmen der letzten Jahrzehnte immer noch von gesundheitlicher Bedeutung für die betroffene Bevölkerung. Metalle (Blei, Nickel, Chrom, Cadmium) und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in Schwebstäuben sind hierbei von besonderem Interesse. In so genannten Hot-Spot-Untersuchungen werden deshalb an umschriebenen Belastungsschwerpunkten in der Umgebung von Industriestandorten in Nordrhein-Westfalen humanmedizinische Wirkungsuntersuchungen durchgeführt. Als Studienpopulation der epidemiologischen Querschnittstudien wurden einzuschulende Kinder und ihre Mütter ausgewählt. Ein Biomonitoring von Blei, Cadmium, Nickel und Chrom zeigte einen signifikanten Zusammenhang der internen Belastung mit der Immissionsbelastung.<sup>22</sup> DNS-Einzel- und Doppelstrangbrüche sowie alkalilabile Stellen wurden mittels der alkalischen Version des Comet Assay (Einzelzell-Gelelektrophorese) in peripheren Lymphozyten als Biomarker einer DNS-Exposition untersucht. Bei Müttern und ihren Kindern zeigte sich eine deutlich höhere Belastung der DNS in der Umgebung eines industriellen Hot Spots im Vergleich zu einem ländlichen Referenzgebiet. Eine auffällige Häufung einer Nickelsensibilisierung wurde bei Kindern aus der Wohnumgebung eines Stahlwerkes beobachtet. Ebenso wurde eine Häufung von Infekten und Symptomen der oberen wie auch der unteren Atemwege im Zusammenhang mit erhöhten Schwebstaubbelastungen und dabei insbesondere mit den Inhaltsstoffen Nickel und Chrom nachgewiesen.<sup>23</sup>

### **Endokrine Wirkungen persistierender organischer Schadstoffe**

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass persistierende organische Schadstoffe, wie z. B. PCB oder Dioxine, mit dem Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System sowie dem Hypothalamus-Hypophysen-Keimdrüsen-System interagieren können. In einer Geburtskohorte werden mögliche Auswirkungen solcher endokriner Störungen durch eine pränatale Exposition auf die kindliche Entwicklung untersucht. Hinsichtlich einer Interaktion mit dem Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System konnten bei den Neugeborenen keine eindeutigen Wirkungen beobachtet werden. Ebenso zeigten motorische und mentale Entwicklungsindikatoren keine Auffälligkeiten innerhalb der ersten zwei Lebensjahre der Kinder bei erhöhter Belastung mit persistierenden organischen Schadstoffen. Frühere vergleichbare Untersuchungen hatten bei deutlich höheren Dioxin- und PCB-Expositionen im vierten Lebensjahr geringfügige, aber signifikante Wirkungen auf die kindliche Entwicklung feststellen können. Als ein auffälliges Ergebnis allerdings, über das bislang in der Literatur noch nicht berichtet worden war, zeigten sich signifikante Zusam-

---

<sup>22</sup> Vgl. Wilhelm *et al.* (2005).

<sup>23</sup> Vgl. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (2004).

menhänge zwischen den Sexualhormonspiegeln (Testosteron, Östradiol) der Neugeborenen und der pränatalen Exposition gegenüber persistierenden organischen Schadstoffen. Dieser Befund weist auf eine mögliche Interaktion mit dem Hypothalamus-Hypophysen-Keimdrüsen system hin.

### **Umweltfaktoren und Krebserkrankungen**

Die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Ulrich Ranft hat eine langjährige Erfahrung mit der Durchführung von Fall-Kontroll-Studien in der Krebsforschung und war an mehreren großen internationalen Studien beteiligt.<sup>24</sup> Unter anderem wurde in einer von der EU geförderten Fall-Kontroll-Studie das Risiko einer Arsenbelastung, die von einem Kohlekraftwerk in der Slowakei ausging, für die Entwicklung eines Nicht-Melanom-Hautkrebses untersucht. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko der exponierten Bevölkerung für diese Erkrankung infolge der Arsenbelastung in der Umwelt.<sup>25</sup> Im Rahmen dieser Studie sowie einer anderen Untersuchung in Rumänien und Kirgisien wurden DNS-Proben der exponierten Bevölkerung mit sehr unterschiedlichem genetischen Hintergrund gesammelt, um Polymorphismen Fremdstoff metabolisierender Enzyme (NAT2, GSTM1) und Reparaturgene zu untersuchen. Dabei wurde eine ausgeprägte ethnische Differenz im Hinblick auf den NAT2-Genotyp zwischen der asiatischen Bevölkerung in Kirgisien und der kaukasischen Bevölkerung gefunden.<sup>26</sup>

### **Arbeitsbereich Molekulare Alternsforschung**

Die Forschungsarbeiten im Bereich Molekulare Alternsforschung beschäftigen sich mit der Untersuchung der Mechanismen, durch die Umwelttoxine zu einem vorzeitigen Alterungsprozess führen. Von besonderem Interesse sind hierbei die Fähigkeit von Umwelttoxinen, das so genannte „mitochondriale Altern“ in menschlichen Zellen auszulösen, die Fähigkeit von IR-Strahlung, eine vorzeitige Alterung der menschlichen Haut zu bewirken sowie Einflüsse von Umwelttoxinen auf die Proteinoxidation und Proteindegradationsprozesse. Diese Untersuchungen werden überwiegend an zwei Modellorganen durchgeführt: der Haut sowie dem Nervensystem. Zudem wird untersucht, ob bestimmte Altersgruppen sich durch eine spezifische Empfindlichkeit gegenüber Umwelttoxinen auszeichnen. Hierbei werden erstmals Biomarker bestimmt, die eine Aussage darüber erlauben, ob Umwelttoxinen bei bestimmten Altersgruppen zu degenerativen bzw. Alterungsprozessen in menschlichen Geweben führen.

### **Die Rolle mitochondrialer DNS-Mutationen bei der Lichtalterung der menschlichen Haut**

Unter allen Umweltfaktoren ist die UV-Strahlung der Sonne für die vorzeitige Hautalterung am bedeutendsten. Die genauen Mechanismen, über die die UV-Strahlung diese

---

<sup>24</sup> Vgl. Kogevinas *et al.* (2003), Puente *et al.* (2006), Pesch *et al.* (2000a), Pesch *et al.* (2000b), Pesch *et al.* (2002) sowie Pesch *et al.* (2005).

<sup>25</sup> Vgl. Pesch *et al.* (2002).

<sup>26</sup> Vgl. Rabstein *et al.* (2006).

so genannte Lichtalterung bewirkt, sind noch ungeklärt. In der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Jean Krutmann wurden in den letzten Jahren Hinweise gewonnen, dass Mutationen der mitochondrialen DNS (mt-DNS) beim Prozess der Lichtalterung eine kritische Rolle spielen: So ist lichtgealterte Haut durch vermehrte Mutationen des mitochondrialen Genoms charakterisiert. Nach wiederholter Exposition gegenüber UVA-Dosen, die denjenigen eines Sommerurlaubs entsprachen, wurden in kultivierten primären menschlichen Fibroblasten singulett-sauerstoffmedierte mt-DNS-Mutationen beobachtet.<sup>27</sup> Auch *in vivo* konnten nach wiederholter, dreimal täglicher Exposition von zuvor unbestrahlter Haut gegenüber physiologischen UV-Dosen über zwei Wochen Mutationen der mt-DNS in der menschlichen Haut nachgewiesen werden. Diese Mutationen persistieren über mindestens 16 Monate, was darauf hinweist, dass sie ein molekulares Merkmal der Lichtalterung sind.<sup>28</sup> Um die Validität dieses Biomarkers für die aktinische Schädigung der menschlichen Haut zu überprüfen, wird derzeit in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Epidemiologie untersucht, ob die Nutzung von Sonnenbänken ebenfalls mt-DNS-Mutationen auslöst und – falls ja – ob verschiedene Altersgruppen hierfür eine unterschiedliche Empfindlichkeit aufweisen.

Bei einigen Personen persistieren die UVA-induzierten mt-DNS-Mutationen nicht nur, sondern nehmen mit der Zeit ohne weitere Bestrahlung zu. In der mitochondrialen Theorie des Alterns wurde postuliert, dass diese Mutationen Folge eines *Circulus vitiosus* sind, in dem oxidativer Stress zur Entstehung mitochondrialer DNS-Mutationen führt, die wiederum – durch Störung der oxidativen Phosphorylierung – eine vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und damit eine verstärkte Mutagenese zur Folge haben. So kann die beobachtete Zunahme der mt-DNS-Mutationen ohne weitere UV-Bestrahlung ein erster Beleg dafür sein, dass dieser *Circulus vitiosus* tatsächlich *in vivo* vorkommt.

Aktuelle Untersuchungen sollen nun die Mechanismen aufklären, über die Mutationen der mt-DNS zu morphologischen Veränderungen führen, wie sie bei der Hautalterung auftreten. Erste Untersuchungen zeigten, dass durch UVA-Strahlung induzierte Mutationen der mt-DNS in primären menschlichen Hautfibroblasten von funktioneller Bedeutung sind und molekulare Konsequenzen haben, die eine kausale Rolle dieser Mutationen bei der Lichtalterung vermuten lassen. So führte die Induktion von mt-DNS-Mutationen nicht nur zur Störung mitochondrialer Funktionen, sondern auch zu einer gesteigerten Expression der Matrix-Metalloproteinase-1, während deren Inhibitor TIMP (*tissue inhibitor of matrix-metalloproteinases*) unverändert blieb. Diese Imbalance ist bekanntermaßen an der Lichtalterung der menschlichen Haut beteiligt. Die Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang zwischen mt-DNS-Mutationen, Energiestoffwechsel und einem Genexpressionsprofil in den Fibroblasten hin, das funktionell mit einer vermehrten Matrixdegeneration und somit einer Faltenbildung der Haut korreliert ist.

Um der Frage nachzugehen, ob diese funktionellen Veränderungen tatsächlich Folge der mt-DNS-Mutation sind oder unabhängig davon auftreten, beispielsweise als direkte Folge der UV-Strahlung, wurden folgende Strategien entwickelt: (1) Im ersten Ansatz wurde die UV-induzierte Bildung mitochondrialer DNS-Deletionen nachgeahmt, indem bei unbestrahlten menschlichen Hautfibroblasten die mt-DNS mit Ethidiumbromid schrittweise

---

<sup>27</sup> Vgl. Berneburg *et al.* (2004).

<sup>28</sup> Vgl. Berneburg *et al.* (1999).

entfernt wurde. In der ersten Behandlungswoche, als nur ein Teil der mt-DNS depletiert und eine teilweise Reduktion mitochondrialer Aktivität zu beobachten war, zeigten die Fibroblasten ein Genexpressionsprofil, das demjenigen in lichtgealterter Haut stark glich. (2) Im zweiten Ansatz wurden menschliche Hautäquivalente entwickelt, die aus primären menschlichen Fibroblasten gebildet wurden, die konstitutiv, d. h. auch ohne UVA-Exposition UVA-induzierbare Mutationen in ihrer mt-DNS ausbilden. Derzeit werden diese Hautäquivalente mit Hautäquivalenten aus normalen, gesunden Fibroblasten im Hinblick auf Parameter verglichen, die bei der Lichtalterung von Bedeutung sein könnten. (3) Der dritte Ansatz basiert auf der kürzlich gemachten Beobachtung, dass primäre Fibroblasten von Patienten mit Cockayne-Syndrom A (CSA) oder B (CSB) eine erhöhte Empfindlichkeit für UVA-induzierte mitochondriale Mutagenese aufweisen. Es zeigte sich, dass die CSA- und CSB-Proteine in Mitochondrien vorkommen und dass ihre Empfindlichkeit für UVA-induzierte mitochondriale Mutagenese durch die Transfektion von CSB-Zellen mit dem Wildtyp-Gen normalisiert wird. Diese Untersuchungen haben eine zuvor unbekannte Funktion von CS-Proteinen aufgezeigt und bilden die Grundlage für weitere Untersuchungen, in denen normale, empfindliche und resistente Zellen für menschliche Hautäquivalente verwendet werden, um der Rolle von UVA-induzierten mt-DNS-Mutationen bei der Hautalterung nachzugehen. Zudem wird die Relevanz dieser Beobachtungen *in vivo* an CSB-Knockout-Mäusen überprüft werden.

Durch den Einsatz der genannten *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle ließ sich auch zeigen, dass eine Prävention UVA-induzierter mt-DNS-Mutationen und der funktionellen Folgen generell möglich ist. Bislang erfolgreiche Strategien beinhalten den Einsatz von Mikronährstoffen wie Carotinoiden, Energieäquivalenten wie Kreatin, UV-Filtern, in Liposomen verkapselter DNS-Reparaturenzyme und bestimmter Antioxidantien.

## **Proteinstoffwechsel und Zellalterung**

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Tilman Grune beschäftigt sich mit Proteinoxidationsprozessen, die bei der zellulären Alterung ebenfalls eine Rolle spielen. Im Stoffwechsel der Zelle entstehen ständig oxidierende Verbindungen. Zusätzlich entfalten viele Umwelttoxine, Arznei- und Genussmittel ihre toxische Wirkung durch freie Radikale und andere aktive Oxidantien. So kommt es permanent zu einer Zell- und Gewebeschädigung durch oxidativen Stress. Im Laufe der Evolution hat sich ein vielschichtiges antioxidatives Schutzsystem herausgebildet, das auf die Verhinderung von Oxidationsreaktionen oder die Reparatur von Oxidationsschäden ausgerichtet ist. Es konnte nachgewiesen werden, dass Säugerzellen über die Fähigkeit zur Steigerung der Proteolyserate nach oxidativem Stress verfügen. So führen oxidative Schädigungen normalerweise zu einem erhöhten Abbau modifizierter Proteine durch das proteasomale System, aber unter Umständen kommt es zur Akkumulation solcher oxidierten Proteinformen. Diese Prozesse spielen bei einigen, vor allem neurodegenerativen Erkrankungen, aber auch beim physiologischen Alterungsprozess eine Rolle.

Einer der zentralen Punkte der Untersuchungen der Arbeitsgruppe ist die Messung der Aktivität und der Regulation intrazellulärer proteolytischer Systeme – unter anderem des Proteasoms – während der Alterung. Dabei konnte erstmals die intrazelluläre Verteilung oxidierteter Proteine mittels mikroskopischer Verfahren nachgewiesen werden. Diese Un-

tersuchungen werden zurzeit weitergeführt und auf Alterungsmodelle übertragen. In dem eingesetzten Alterungsmodell mit Fibroblasten ließ sich die während der natürlichen Alterung vorkommende Proteinoxidation *in vitro* simulieren. Ebenfalls war ein Abfall der proteolytischen Aktivität des Proteasoms zu beobachten.<sup>29</sup>

Um die Bedeutung von Proteinoxidation und Hemmung des Proteasoms für die Organalterung zu klären, werden Untersuchungen an primären humanen Hautzellen und *in vivo* an menschlicher Haut durchgeführt. Fibroblasten werden *in vitro* UVA-Strahlung ausgesetzt und Vitalität, Prozesse der Proteinoxidation sowie Veränderungen des proteasomalen Systems untersucht. In einem *In-vivo*-Bestrahlungsmodell wird in Hautbiopsien die Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen geprüft. Es kommt in beiden Modellen unter UVA-Behandlung zu einem massiven Anstieg der Proteinoxidation. Durch verschiedene zu testende Substanzen wird versucht, diese Proteinoxidation zu verhindern. Aktuelle Arbeiten gehen der funktionellen Relevanz dieser Veränderungen für die Lichtalterung der Haut nach. Hierbei interessieren insbesondere Veränderungen des Kollagenstoffwechsels der Haut.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen der intrazellulären Proteolyse in Zellen des Nervensystems stehen mikrogliale Zellen, Astrozyten und Neuronen. Mikrogliale Zellen werden vor allem im Hinblick auf ihre Möglichkeit, die Gewebshomöostase im Gehirn aufrechtzuerhalten, untersucht. Dabei werden sowohl der Umsatz endogener Proteine als auch die Aufnahme und der Abbau exogener oxidierte Proteine geprüft. Diese Studien werden in Abhängigkeit des Aktivierungsgrades der Mikroglia durchgeführt. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit dem Turnover des *tau*-Proteins in Neuronen. Trotz der Erkenntnis, dass das *tau*-Protein eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Alzheimer'schen Erkrankung spielt, ist nach wie vor unklar, inwieweit der Turnover des *tau*-Proteins geregelt wird. Der Turnover des *tau*-Proteins hängt wesentlich von der posttranslationalen Modifizierung dieses Proteins ab. Eine besondere Rolle hierbei scheinen der Oxidationsgrad und die Phosphorylierung des *tau*-Proteins zu spielen. In einem weiteren Projekt werden die Proteinoxidation und die Proteolyse in Astrozyten unter den Bedingungen der hepatischen Enzephalopathie untersucht. Unter diesen Bedingungen kommt es durch den gestörten Leberstoffwechsel zu einer Hyperammonämie. Diese löst in den Astrozyten eine Aktivierung der Glutaminsynthetase aus. Glutamin akkumuliert in Astrozyten und führt zu einer Schwellung dieser Zellen. Diese Schwellung ist mit oxidativem Stress und einer Akkumulation oxidierte Proteine verbunden. In diesem Projekt wird untersucht, inwieweit diese Proteinoxidation reversibel ist und ob das proteasomale System dabei eine Rolle spielt.

### Stressinduzierte Signaltransduktion

In der zweiten Hälfte des Jahres 2006 wird PD Dr. Tilman Grune das IUF verlassen, um einem Ruf auf eine W3-Professur an der Universität Stuttgart-Hohenheim zu folgen. Als sein Nachfolger wird PD Dr. Lars-Oliver Klotz, bisher Hochschuldozent am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I der Heinrich-Heine-Universität, die Leitung einer Forschungsgruppe im Arbeitsbereich Molekulare Alternsforschung übernehmen. Durch dieses neue Team wird sich der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe auf die Biochemie der stressinduzierten Signaltransduktion verlagern. Insbesondere wird der durch oxidati-

---

<sup>29</sup> Vgl. Grune *et al.* (2005).

ven Stress bedingten Modulation von Signaltransduktionswegen nachgegangen, die an der Regulation der zellulären Seneszenz beteiligt sind (Phosphoinositid-3-Kinase, FoxO-Proteine).

Bei suboptimaler Versorgung von Organismen mit Brennstoffen im Sinne einer Kalorienrestriktion wird bei unterschiedlichen Organismen eine Verlängerung der Lebenszeit beobachtet.<sup>30</sup> Dies wird zum einen der verringerten metabolischen Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und der somit verzögerten oxidativen Schädigung von Biomolekülen zugeschrieben und zum anderen der unter Kalorienrestriktion veränderten Aktivität zellulärer Signalkaskaden. Aus Studien an *Caenorhabditis elegans* gingen als die Langlebigkeit des Organismus bedingende Gene solche hervor, die für Komponenten von Signalkaskaden kodieren, die der menschlichen insulinabhängigen zellulären Signalübertragung homolog sind. Insbesondere der Forkhead-Transkriptionsfaktor Daf-16 scheint an der Regulation des Alterungsprozesses beteiligt zu sein. Die Pendanten in Säugerzellen, Transkriptionsfaktoren der FoxO-Familie (FoxO1, 3a und 4), sind Endpunkte des durch Insulin stimulierbaren Phosphoinositid-3-Kinase(PI3K)/Akt-Signalweges und werden von der Serin/Threonin-Kinase-Akt phosphoryliert und inaktiviert. Beim Säuger hätte somit eine verringerte Brennstoffzufuhr durch Kalorienrestriktion eine verminderte Insulinausschüttung und damit eine geringere Aktivierung dieser Kaskade zur Folge. Da der PI3K/Akt-Weg auch insulinunabhängig durch Stressfaktoren aktiviert werden kann,<sup>31</sup> kann man vermuten, dass auf diese Weise als „insulinmimetisch“ zu bezeichnende Stressfaktoren wie Schwermetallionen und bestimmte Formen von oxidativem Stress einer Kalorienrestriktion entgegenwirken und durch insulinunabhängige Aktivierung von Signalkaskaden zur beschleunigten zellulären Seneszenz beitragen. Daher wird in weiteren Untersuchungen die stressinduzierte Aktivierung der PI3K/Akt/FoxO-Kaskade hinsichtlich der Konsequenzen für die Zellalterung charakterisiert; dabei sollen verschiedene Umwelteinflüsse (Schwermetallionen, UV-Strahlung und diverse reaktive Sauerstoffspezies) als Stimuli verglichen werden.

## Ausblick

In naher Zukunft wird die translationale Forschung – also jener Prozess, bei dem Ideen und neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung unmittelbar in neue Strategien zur Prävention und Therapie von Erkrankungen umgesetzt werden – wachsende Bedeutung erlangen. Das IUF verfügt mit seinem breiten Spektrum von Methoden und Testsystemen, die sowohl zellbasierte *In-vitro*-Modelle, humane Organmodelle und Tierexperimente als auch Humanuntersuchungen und epidemiologische Studien einschließen, über die idealen Voraussetzungen für translationale Forschung. Kooperationen mit klinischen Einrichtungen werden einerseits zur Umsetzung neuer Erkenntnisse in der Klinik führen, andererseits fließen klinische Beobachtungen in neue grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen ein. Zudem führt die Kooperation mit der Industrie zu neuen Produkten, die der Prävention oder Behandlung umweltbedingter Gesundheitsstörungen dienen. Ein aktuelles Beispiel hierfür ist die Kooperation des IUF mit einem Biotechnologieunternehmen bei der Entwicklung eines völlig neuartigen Produktes zur Prävention feinstaubbedingter

---

<sup>30</sup> Vgl. Sohal und Weindruch (1996).

<sup>31</sup> Vgl. Klotz *et al.* (2000) sowie Schieke *et al.* (2004).

Atemwegserkrankungen. Die Entwicklung eines Wirkstoffs auf Basis extremolythaltiger Aerosole soll künftig als Atemwegsspray durch Feinstaub verursachte Lungenerkrankungen wie Asthma oder Fibrose verhindern. Das Projekt war Sieger beim Zukunftswettbewerb Ruhrgebiet und wird auf Empfehlung der Jury durch das Land Nordrhein-Westfalen gefördert.

## Literatur

- ALBRECHT, Catrin, Paul J. A. BORM und Klaus UNFRIED. „Signal transduction pathways relevant in the neoplastic effects of fibrous and non-fibrous particles“, *Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 553 (2004a), 23-35.
- ALBRECHT, Catrin, Roel P. F. SCHINS, Doris HÖHR, Andrea BECKER, Tingming SHI, Ad M. KNAAPEN und Paul J. A. BORM. „Inflammatory time course following quartz instillation: role of TNF $\alpha$  and particle surface“, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 31 (2004b), 292-301.
- ALBRECHT, Catrin, Ad M. KNAAPEN, Andrea BECKER, Doris HÖHR, Petra HABERZETTL, Frederic J. VAN SCHOOTEN, Paul J. A. BORM und Roel P. F. SCHINS. „The crucial role of particle surface reactivity in respirable quartz-induced reactive oxygen/nitrogen species formation and APE/Ref-1 induction in rat lung“, *Respiratory Research* 6 (2005), 129.
- BERKEN, Andrea, Josef ABEL und Klaus UNFRIED. „ $\beta$ 1-integrin mediates asbestos induced phosphorylation of AKT and ERK1/2 in a rat pleural mesothelial cell line“, *Oncogene* 22 (52) (2003), 8524-8528.
- BERNEBURG, Mark, Susanne GRETHER-BECK, Viola KÜRTEIN, Thomas RUZICKA, Karlis BRIVIBA, Helmut SIES und Jean KRUTMANN. „Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion“, *Journal of Biological Chemistry* 274 (1999), 15345-15349.
- BERNEBURG, Mark, Heidi PLETTENBERG, Kathrin MEDVE-KÖNIGS, Anette PFAHLBERG, Thomas RUZICKA, Heiner GERS-BARLAG, Olaf GEFELLER und Jean KRUTMANN. „Induction of the photoaging-associated mitochondrial common deletion in vivo in human skin“, *Journal of Investigative Dermatology* 122 (2004), 1277-1283.
- BERNSHAUSEN, Thorsten, Bettina JUX, Charlotte ESSER, Josef ABEL und Ellen FRITSCHKE. „Tissue distribution and function of the Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor (AhRR) in C57BL/6 and Aryl Hydrocarbon Receptor deficient mice“, *Archives of Toxicology* (im Druck).
- BORM, Paul J. A., Gonca CAKMAK, Erich JERMANN, Christel WEISHAUPT, Pascal KEMPERS, Frederic J. VAN SCHOOTEN, Günter OBERDÖRSTER und Roel P. F. SCHINS. „Formation of PAH-DNA adducts after in vivo and in vitro exposure of rats and lung cells to different commercial carbon blacks“, *Toxicology and Applied Pharmacology* 205 (2005), 157-167.
- CHEN, Min und Anna VON MIKECZ. „Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO $_2$  nanoparticles“, *Experimental Cell Research* 305 (2005), 51-52.
- FÖRSTER, Irmgard, Ernst GLEICHMANN, Charlotte ESSER und Jean KRUTMANN. „Pathogenese und Prävention von umweltbedingten Erkrankungen des Immunsystems“, in: Alfons LABISCH (Hrsg.). *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2004*. Düsseldorf 2005, 101-114.
- FRITSCHKE, Ellen, Jason E. CLINE, Ngoc-Ha NGUYEN, Thomas S. SCANLAN und Josef ABEL. „PCBs disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: clue for involvement of thyroid hormone receptors“, *Environmental Health Perspectives* 113 (2005), 871-876.
- GRETHER-BECK, Susanne, Andreas TIMMER, Ingo FELSNER, Heidi BRENDEN, Daniela BRAMMERTZ und Jean KRUTMANN. „Solar UVA radiation-induced signaling involves a ceramide-

- mediated autocrine loop leading to de novo synthesis“, *Journal of Investigative Dermatology* 125 (2005), 545-553.
- GRUNE, Tilman, Klaus MERKER, Tobias JUNG, Nicolle SITTE und Kelvin J. A. DAVIES. „Protein oxidation and degradation during postmitotic senescence“, *Free Radical Biology and Medicine* 139(9) (2005), 1208-1215.
- HAARMANN-STEMMANN, Thomas und Josef ABEL. „The Arylhydrocarbon Receptor Repressor (AhRR): Structure, Expression, and Function“, *Biological Chemistry* (im Druck).
- KLOTZ, Lars-Oliver, Stefan Michael SCHIEKE, Helmut SIES und Nikki J. HOLBROOK. „Peroxy-nitrite activates the phosphoinositide 3 kinase/Akt pathway in human skin fibroblasts“, *Biochemical Journal* 352 (2000), 219-225.
- KNAAPEN, Ad M., Paul J. A. BORM, Catrin ALBRECHT und Roel P. F. SCHINS. „Inhaled particles and lung cancer“, *International Journal of Cancer* 109 (2004), 799-809.
- KNAAPEN, Ad M., Roel P. F. SCHINS, Paul J. A. BORM und Frederic J. VAN SCHOOTEN. „Nitrite enhances neutrophil-induced DNA strand breakage in pulmonary epithelial cells by inhibition of myeloperoxidase“, *Carcinogenesis* 26 (2005), 1642-1648.
- KOGEVINAS, Manolis, Andrea T MANNETJE, Sylvaine CORDIER, Ulrich RANFT, Carlos A. GONZALEZ, Paolo VINEIS, Jenny CHANG-CLOUDE, Jürgen WAHRENDORF, Anastasia TZONOU, Karl-Heinz JÖCKEL, Consol SERRA, Stefano PORRU, Martine HOURS, Eberhard GREISER und Paolo BOFFETTA. „Occupation and bladder cancer among men in Western Europe“, *Cancer Causes and Control* 14 (2003), 907-914.
- KRÄMER, Ursula, Thilo KOCH, Ulrich RANFT, Joachim RING und Heidrun BEHRENDT. „Traffic related air pollution is associated with atopy in children living in urban areas“, *Epidemiology* 11 (2000), 64-70.
- KRÄMER, Ursula. „Partikelbelastung und allergische Erkrankungen bei Kindern. Welche Zusammenhänge zeigen sich in epidemiologischen Studien?“, *Der Hautarzt* 55 (2004), 1106-1116.
- LANDESUMWELTAMT NORDRHEIN-WESTFALEN (Hrsg.) „Humanmedizinische Wirkungsuntersuchungen innerhalb kleinräumiger Belastungsareale mit umschriebenen Belastungsschwerpunkten (‘Hot Spot’-Untersuchungen)“, *Fachberichte LUA NRW* 5. Essen 2004, 221-240.
- PESCH, Beate, Johannes HAERTING, Ulrich RANFT, Andreas KLIMPEL, Burkhard OELSCHLÄGEL, Walter SCHILL und MURC STUDY GROUP. „Occupational risk factor for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany“, *International Journal of Epidemiology* 29 (2000a), 1014-1024.
- PESCH, Beate, Johannes HAERTING, Ulrich RANFT, Andreas KLIMPEL, Burkhard OELSCHLÄGEL, Walter SCHILL und MURC STUDY GROUP. „Occupational risk factor for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany“, *International Journal of Epidemiology* 29 (2000b), 238-247.
- PESCH, Beate, Ulrich RANFT, Pavel JAKUBIS, Mark J. NIEUWENHUIJSEN, Andre HERGEMOLLER, Klaus UNFRIED, Marian JAKUBIS, Peter MISKOVIC und Tom KEEGAN. „Environmental arsenic exposure from a coal-burning power plant as a potential risk factor for nonmelanoma skin carcinoma: results from a case-control study in district of Prievidza, Slovakia“, *American Journal of Epidemiology* 155 (2002), 798-809.
- PESCH, Beate, Yon KO, Hiltrud BRAUCH, Ute HAMANN, Volker HARTH, Sylvia RABSTEIN, Christiane PIERL, Hans-Peter FISCHER, Christian BAISCH, Christina JUSTENHOVEN, Ulrich RANFT und Thomas BRÜNING. „Factors modifying the association between hormone-replacement therapy and breast cancer risk“, *European Journal of Epidemiology* 20 (2005), 699-711.
- PUENTE, Diana, Patricia HARTGE, Eberhard GREISER, Kenneth P. CANTOR, Will D. KING, Carlos A. GONZALEZ, Sylvaine CORDIER, Paolo VINEIS, Elsebeth LYNGE, Jenny CHANG-CLOUDE,

- Stefano PORRU, Anastasia TZONOU, Karl-Heinz JÖCKEL, Consol SERRA, Martine HOURS, Charles F. LYNCH, Ulrich RANFT, Jürgen WAHRENDORF, Debra SILVERMAN, Francisco FERNANDEZ, Paolo BOFFETTA und Manolis KOGEVINAS. „A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women“, *Cancer Causes and Control* 17 (2006), 71-79.
- RABSTEIN, Sylvia, Klaus UNFRIED, Ulrich RANFT, Thomas ILLIG, Melanie KOLZ, Hans-Peter RIHS, Chinara MAMBETOVA, Mariana VLAD, Thomas BRÜNING und Beate PESCH. „Variation of the N-acetyltransferase 2 (NAT2) Gene in unrelated Kyrgyz and Romanian individuals: from single nucleotide polymorphisms to predicted phenotype“, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 15 (2006), 138-141.
- RANNUG, Agneta und Ellen FRITSCHKE. „The aryl hydrocarbon receptor and light“, *Biological Chemistry* (im Druck).
- ROCKEL, Thomas Dino, Dominik STUHLMANN und Anna VON MIKECZ. „Proteasomes degrade proteins in focal subdomains of the human cell nucleus“, *Journal of Cell Science* 118 (2005) 5231-5242.
- SCHIEKE, Stefan Michael, Peter SCHROEDER und Jean KRUTMANN. „Cutaneous effects of infrared radiation: from clinical observations to molecular response mechanisms“, *Photodermatology Photoimmunology Photomedicine* 19 (2003), 228-234.
- SCHIEKE, Stefan Michael, Claudia VON MONTFORT, Darius P. BUCHCZYK, Andreas TIMMER, Susanne GRETHER-BECK, Jean KRUTMANN, Nikki J. HOLBROOK und Lars-Oliver KLOTZ. „Singlet oxygen-induced attenuation of growth factor signaling: possible role of ceramides“, *Free Radical Research* 38 (2004), 729-737.
- SCHIEKE, Stefan Michael, Karsten RUWIEDEL, Heiner GERS-BARLAG, Susanne GRETHER-BECK und Jean KRUTMANN. „Molecular crosstalk of the ultraviolet (UV) A and UVB signaling responses at the level of mitogen-activated protein kinases“, *Journal of Investigative Dermatology* 124 (2005), 857-859.
- SCHIKOWSKI, Tamara, Dorothea SUGIRI, Ulrich RANFT, Ulrike GEHRING, Joachim HEINRICH, H.-Erich WICHMANN und Ursula KRÄMER. „Long-term particle and traffic related exposure is associated with COPD in women“, *Respiratory Research* 6 (2005), 152.
- SCHRÖDER, Peter, Stefan Michael SCHIEKE und Akimichi MORITA. „Premature skin aging by infrared radiation, tobacco smoke and ozone“, in: Barbara A. GILCHREST und Jean KRUTMANN (Hrsg.). *Skin aging*. Berlin und Heidelberg 2006, 45-54.
- SOHAL, Rajindar S. und Richard WEINDRUCH. „Oxidative stress, caloric restriction, and aging“, *Science* 273 (1996), 59-63.
- SUGIRI, Dorothea, Ulrich RANFT, Tamara SCHIKOWSKI und Ursula KRÄMER. „The influence of large scale airborne particle decline and traffic related exposure on children's lung function“, *Environmental Health Perspectives* 114 (2006), 282-288.
- VON MIKECZ, Anna. „The nuclear ubiquitin-proteasome system (nUPS)“, *Journal of Cell Science* 119 (2006), 1977-1984.
- WILHELM, Michael, Georg EBERWEIN, Jürgen HÖLZER, Jutta BEGEROW, Dorothea SUGIRI, Dieter GLADKE und Ulrich RANFT. „Human biomonitoring of cadmium and lead exposure of child-mother pairs from Germany living in the vicinity of industrial sources (Hot Spot Study NRW)“, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 19 (2005), 83-90.

