Christian Henninger

Jahrgang 1981. 2001–2007 Biologiestudium (Diplom) an der Universität Kiel. 2007–2011 Promotion am Institut für Toxikologie, Universitätsmedizin Mainz (Prof. Dr. G. Fritz). Seit 2011 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Toxikologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (Prof. Dr. G. Fritz).

Sanofi-Aventis-Preis 2014 (Poster)

Modulation of Rho-regulated pathways for the prevention of doxorubicin induced cardiotoxicity

CHRISTIAN HENNINGER

INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

10.1007/s12268-014-0489-z
© Springer-Verlag 2014

Der Schwerpunkt meiner Arbeiten betrifft Strategien zur pharmakologischen Modulation von Zytostatika- und strahlungsinduzierten unerwünschten Normalgewebsreaktionen. Im Fokus stehen dabei kleine Ras-homologe GTPasen (Rho-GTPasen) als zelluläre Zielmoleküle zur Beeinflussung von DNA-schadensabhängigen Stressantworten, Inflammation, Fibrose und Zelltod.

Rho-GTPasen werden typischerweise an der inneren Zellmembran aktiviert. Sie spielen eine zentrale Rolle in der Weiterleitung von extrazellulären Stimuli und verbinden als Signaltransduktoren eine Vielzahl von Membranrezeptoren mit zellulären Effektoren. Zu diesen Effektoren gehören z. B. MAP(mitogen-activated protein)-Kinasen wie ERK, p38 oder

JNK und Transkriptionsfaktoren wie c-Jun, c-Myc oder c-Fos. Darüber hinaus wurde in jüngster Zeit für die kleinen GTPasen Rac1 und RhoA eine nukleäre Lokalisation beschrieben. Es besteht daher die Möglichkeit einer Beteiligung von Rho-GTPasen bei der Erkennung und Prozessierung von DNA-Schäden [1].

Unsere Arbeitsgruppe konnte anhand von Experimenten mit Ratten-Kardiomyozyten (H9c2) sowie humanen Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) zeigen, dass eine pharmakologische Inhibition kleiner GTPasen, insbesondere eine spezifische Inhibition von Rac1, zu einer Reduktion von Anthracyclin(Doxorubicin)-induzierten DNA-Doppelstrangbrüchen führt (Abb. 1, [2–4]). Dies wirkt sich positiv auf das Überleben der Zellen aus. Im Fall einer Behandlung mit ionisierender

Strahlung wirken Statine ebenfalls zytoprotektiv [5]. Diese *in vitro*-Erkenntnis konnten im Mausmodell bestätigt werden. So konnten wir zeigen, dass sowohl Statine als pan-GTPasen-Inhibitoren, als auch der Rac1-spezifische Inhibitor NSC23766 (unpublizierte Daten) Anthracyclin-induzierte Kardio-, Hepato- und Knochenmarktoxizität mildern [2, 6, 7]. Statine wirken zudem schützend gegenüber ionisierender Strahlung [8]. Die Relevanz der kleinen GTPase Rac1 für diese zytoprotektiven Effekte wird zurzeit in verschiedenen transgenen Mausmodellen mit organspezifischem *rac1*-Knock-out untersucht. ■

Literatur

- [1] Wartlick F, Bopp A, Henninger C et al. (2013) DNA damage response (DDR) induced by topoisomerase II poisons requires nuclear function of the small GTPase Rac. *Biochim Biophys Acta* 1833:3093–3103
- [2] Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A et al. (2011) Inhibition of rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cell Death Dis* 2:e190
- [3] Huelsenbeck SC, Schorr A, Roos WP et al. (2012) Rac1 protein signaling is required for DNA damage response stimulated by topoisomerase II poisons. *J Biol Chem* 287:38590–38599
- [4] Damrot J, Nubel T, Epe B et al. (2006) Lovastatin protects human endothelial cells from the genotoxic and cytotoxic effects of the anticancer drugs doxorubicin and etoposide. *Br J Pharmacol* 149:988–997
- [5] Nubel T, Damrot J, Roos WP et al. (2006) Lovastatin protects human endothelial cells from killing by ionizing radiation without impairing induction and repair of DNA double-strand breaks. *Clin Cancer Res* 12:933–939
- [6] Bopp A, Wartlick F, Henninger C et al. (2013) Rac1 modulates acute and subacute genotoxin-induced hepatic stress responses, fibrosis and liver aging. *Cell Death Dis* 4:e558
- [7] Henninger C, Huelsenbeck J, Huelsenbeck S et al. (2012) The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 261:66–73
- [8] Ostrau C, Huelsenbeck J, Herzog M et al. (2009) Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo. *Radiother Oncol* 92:492–499

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Henninger
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Toxikologie
Universitätsstraße 1
D-40225 Düsseldorf
Tel.: 0211-81-13006
henninger@uni-duesseldorf.de

▲ **Abb. 1:** Der pan-Rho-GTPasen-Inhibitor Lovastatin vermindert Doxorubicin-induzierte DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) in wildtypischen Ratten-Kardiomyozyten (H9c2). **A,** Mikroskopische Aufnahmen. Blau: DAPI-gefärbte Zellkerne; grün: γH2AX-Foci (Surrogatmarker für DSB). **B,** Boxplot mit Median und Quartilen; gestrichelte Linie: 95- und 5%-Werte; *p < 0,05, two-way-ANOVA mit Bonferroni-Post-hoc-Test, n = 5.