Albert Braeuning

Jahrgang 1981. 2000–2005 Biochemiestudium, Universität Tübingen. 2005–2008 Promotion, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Tübingen. Hier seit 2008 wissenschaftlicher Angestellter. 2011 Abschluss der Weiterbildung „Fachtoxikologe DGPT“. Seit 2011 Associate Editor der Zeitschrift *Archives of Toxicology*.

Young Scientist Toxicology Award 2012

Die Regulation des Fremdstoffmetabolismus durch β -Catenin

ALBERT BRAEUNING

INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE, UNIVERSITÄT TÜBINGEN

DOI: 10.1007/s12268-012-0210-z
© Springer-Verlag 2012

Die Expression der meisten quantitativ wichtigen Enzyme des hepatischen Fremdstoffmetabolismus werden nicht in allen Hepatozyten gleichermaßen, sondern bevorzugt in den sogenannten perivenösen Hepatozyten, die im Bereich der Zentralvene jedes Leberläppchens lokalisiert sind, exprimiert. Auch die Induktion Fremdstoff-metabolisierender Enzyme durch Xenobiotika findet zumeist bevorzugt in dieser Zellpopulation statt. Während die Regulation der Expression Fremdstoff-metabolisierender Enzyme durch Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren, wie z. B. AhR oder CAR, und deren exogene Aktivoren gut untersucht ist, war zur Regu-

lation der basalen Expression dieser Enzyme in perivenösen Hepatozyten – also in Abwesenheit eines induzierenden Fremdstoffs – lange Zeit wenig bekannt.

Am Mausmodell konnte nun gezeigt werden, dass der β -Catenin-Signalweg eine wichtige Rolle bei der Regulation des Fremdstoffmetabolismus in der Leber spielt (**Abb. 1**). In Mäusen mit konditionalem, hepatozytenspezifischem Knock-out von β -Catenin ist die Expression von zahlreichen Enzymen des Fremdstoffmetabolismus verringert. Darüber hinaus ist die Induzierbarkeit dieser Enzyme durch Fremdstoffe, die über AhR, CAR oder Nrf2 wirken, verringert, und die Zonalität der Genexpression innerhalb des Leberläppchens ist aufgehoben. Umgekehrt ist eine Aktivie-

rung des β -Catenin-Signalweges ausreichend, um in periportal Hepatozyten, welche physiologisch geringere Mengen der meisten Enzyme des Fremdstoffmetabolismus besitzen, das charakteristische Expressionsmuster perivenöser Hepatozyten zu induzieren. Neben der Enzym-induzierenden wird auch die proliferative Wirkung von CAR-Agonisten *in vivo* von β -Catenin beeinflusst, und zwar in einer geschlechtsabhängigen Weise: Während der Knock-out von β -Catenin in männlichen Mäusen zu einer verringerten proliferativen Antwort auf CAR-Agonisten führt, ist in Weibchen genau der gegenteilige Effekt zu sehen.

Mechanistische Untersuchungen haben gezeigt, dass β -Catenin auf vielfältige Weise direkt und indirekt an der Regulation des Fremdstoffmetabolismus beteiligt ist: *In vitro* konnte eine direkte Aktivierung des menschlichen *CYP1A1*-Promotors durch β -Catenin demonstriert werden. Zu den Zielgenen des β -Catenin-Signalweges gehören aber auch verschiedene nukleäre Rezeptoren, die an der Regulation des Fremdstoffmetabolismus beteiligt sind. Darüber hinaus steigert aktiviertes β -Catenin synergistisch die Fähigkeit des AhR, seine Zielgene zu induzieren. An der Regulation der GSTm3 sind β -Catenin und RXR α gemeinsam beteiligt. Außerdem ist eine β -Catenin-abhängige Induktion der Expression von Enzymen der Häm-synthese zu beobachten, die wichtig für die Bereitstellung des Kofaktors Häm für die Enzyme der Cytochrom-P450-Familie ist.

Abb. 1: Effekte von β -Catenin auf den Fremdstoffmetabolismus in der Leber der Maus. Wird der β -Catenin-Signalweg aktiviert, kommt es zu einer Inhibition des proteasomalen Abbaus des Proteins. In der Folge akkumuliert β -Catenin und transloziert in den Kern. Dort wirkt es als transkriptioneller Ko-Aktivator von Transkriptionsfaktoren der TCF-Familie. Direkte Zielgene sind neben verschiedenen Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen (FME) auch nukleäre Rezeptoren (NRs) wie AhR und CAR. Außerdem interagiert β -Catenin mit nukleären Rezeptoren bei der Induktion von Zielgenen dieser Rezeptoren.

Korrespondenzadresse:

Dr. Albert Braeuning
Eberhard Karls Universität Tübingen
Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Wilhelmstraße 56
D-72074 Tübingen
Tel.: 07071-2974935
Fax: 07071-292273
albert.braeuning@uni-tuebingen.de