

6. Zusammenfassung / Summary

Der AhR ist ein Transkriptionsfaktor, der nach Bindung von Liganden wie TCDD die Expression fremdstoffmetabolisierender Enzyme reguliert. In Zelllinien des Menschen konnte eine Koregulation von AhR-Expression und Zellproliferation durch TGF- β_1 gezeigt werden, was auf eine Bedeutung des AhR im Zellzyklus hinweist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Spezies- und Zellspezifität des Effekts von TGF- β_1 auf die AhR-Expression, besonders unter dem Aspekt einer möglichen Rolle des AhR im Zellzyklus zu untersuchen. Dazu wurden Untersuchungen an verschiedenen Zellen der Ratte und Maus durchgeführt. Die folgenden Ergebnisse wurden erzielt:

1. TGF- β_1 induzierte die Proliferation in der Mauszelllinie Swiss 3T3 und den Rattenzellen NRK-49F, während die der Rattenzelllinie RIE 1 sowie der primären Rattenhepatozyten inhibiert wurde. Entsprechend wurde die mRNA Expression von c-myc in Swiss 3T3 induziert und in RIE 1 Zellen inhibiert. Eine Regulation der Expression der CDK-Inhibitoren p21 und p27 durch TGF- β_1 trat nicht auf.
2. Ein Effekt von TCDD auf die Zellproliferation konnte weder in Maus- noch in Rattenzellen nachgewiesen werden. Ein Einfluß auf die Genexpression des TCDD-induzierbaren CDK-Inhibitors p27 war ebenfalls nicht feststellbar.
3. Die Funktionalität des AhR wurde in allen Zellen durch die Induktion der CYP1A1 mRNA durch TCDD bewiesen. Eine konstitutive sowie durch TCDD-induzierbare EROD-Aktivität konnte jedoch nur in den primären Hepatozyten gefunden werden.
4. Die AhR mRNA-Expression wurde durch TGF- β_1 in den Swiss 3T3 sowie den RIE 1 Zellen induziert, dagegen in den Hepatozyten inhibiert. Die AhR-Expression in den Rattenfibroblasten wurde durch TGF- β_1 nicht reguliert.

In dieser Arbeit konnte in Zellen der Maus und der Ratte eine Regulation der AhR-mRNA durch TGF- β_1 gezeigt werden. Obwohl eine Koregulation von AhR-Expression mit der Expression Zellzyklus-regulierender Gene sowie der Zellproliferation nicht in allen Zellen gefunden wurde, deuten die Ergebnisse auf eine Beteiligung des AhR bei der Kontrolle des Zellzyklus hin. Die Aufklärung der Rolle des AhR im Zellzyklus ist für das Verständnis der tumorpromovierenden Wirkung von AhR-Agonisten wichtig.

Gesine Frauke Müller

Interaction between Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) and Transforming Growth Factor- β_1 (TGF- β_1): Species Specificity and Cell Cycle Control

The AhR is a transcription factor which, after binding of ligands like TCDD, regulates the expression of drug-metabolizing enzymes. A coregulation of AhR expression and cell proliferation has been described in human cell lines by TGF- β_1 indicating an involvement of the AhR in cell cycle control. The present study was performed to analyze the species and cell specificity of the effect of TGF- β_1 on AhR expression, and to further analyze a potential function of AhR in cell proliferation. The following results were obtained:

1. TGF- β_1 treatment induced the proliferation of murine Swiss 3T3 and rat NRK-49F cells, and inhibited the proliferation of rat RIE 1 cells and primary rat hepatocytes. Accordingly, the mRNA expression of c-myc was induced in Swiss 3T3 and inhibited in RIE 1 cells. The expression of the CDK-inhibitors p21 and p27 was unaffected by TGF- β_1 in each analyzed cell.
2. TCDD treatment revealed no effect on cell proliferation or on mRNA expression of the TCDD-inducible CDK-inhibitor p27 in the analyzed mouse and rat cells.
3. An induction of CYP1A1 mRNA expression by TCDD has been demonstrated in all cells, indicating that the AhR was functional. However, a constitutive or TCDD-induced EROD activity was only found in primary rat hepatocytes.
4. TGF- β_1 induced the mRNA expression of the AhR in Swiss 3T3 and RIE 1 cell whereas AhR mRNA was inhibited in primary rat hepatocytes. The AhR mRNA level was unaffected in NRK-49F cells by TGF- β_1 .

The present study demonstrates a regulation of AhR mRNA expression by TGF- β_1 in different murine cells. Although a coregulation of AhR mRNA expression as well as expression of cell-cycle regulating genes and cell proliferation has not been observed in all cells, the data strengthen the hypothesis of an involvement of AhR in cell cycle control. Further elucidation of this possible role of the AhR is important to understand the mechanisms underlying the processes of tumor promotion caused by AhR agonists.