

Neue DFG-Forschungsgruppe zu Untersuchungen zur Ambivalenz des AHR-Signalweges in Hautkrankheiten

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert eine neue Forschungsgruppe zum Thema „Untersuchungen zur Ambivalenz des AHR-Signalweges in Hautkrankheiten“ (FOR 5489). An dieser vom IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung koordinierten Forschungsgruppe (Sprecher: Prof. Jean Krutmann) arbeiten Wissenschaftler*innen des IUF und der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (je drei Teilprojekte) sowie Wissenschaftler*innen des LIMES-Instituts der Universität Bonn und der Medizinischen Fakultäten der Universitäten Magdeburg und Oldenburg (je ein Teilprojekt) zusammen.

Signalübertragung in Zellen spielt eine zentrale Rolle und kann ein Ansatzpunkt für die Prävention und Therapie von Krankheiten sein. Ein Mitspieler, der Signale empfängt und daraufhin als Schalter für das Ablesen von genetischen Informationen wirkt, ist der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor, kurz AHR. Der AHR-Signalweg wird zunehmend als interessanter therapeutischer Ansatzpunkt gesehen.

Wissenschaftler*innen des IUF konnten zeigen, dass der AHR in so gut wie allen Hautzellen vertreten ist und ihm eine wichtige Funktion für die Hautgesundheit zukommt. Unklar ist noch, warum sich die Aktivierung des AHR manchmal positiv auf die Hautgesundheit und manchmal nachteilig auswirkt. Es scheint, als habe der AHR zwei Gesichter, was an den römischen Gott des Anfangs und Endes, Janus erinnert. Hier setzt die Forschungsgruppe „Untersuchungen zur Ambivalenz des AHR-Signalweges in Hautkrankheiten“ an. Sie geht von der Hypothese aus, dass das Ergebnis einer AHR-Aktivierung (gut oder schlecht für den Patienten) vom jeweiligen Kontext abhängt, also ob die Haut gesund oder durch Entzündungen oder Umwelteinflüsse vorgeschädigt ist.

Um diese Annahme zu testen und entsprechende Einflussgrößen zu bestimmen, wurde ein anspruchsvolles interdisziplinäres Forschungsprogramm erarbeitet, bei dem ein breites Methodenspektrum zum Einsatz kommt, das unter anderem Untersuchungen in 3-D-Hautmodellen, Proben aus Biobanken und Mausmodellen umfasst. Zudem werden in den einzelnen Teilprojekten Referenzmoleküle verwendet, die eine abschließende vergleichende bioinformatische Analyse möglich machen. Im Fokus der Arbeiten stehen chronisch-entzündliche Hauterkrankungen wie Neurodermitis und auch Lupus erythematoses, weißer und schwarzer Hautkrebs sowie unerwünschte Arzneimittelreaktionen.

Konkret werden die neun einzelnen Projekte der Forschungsgruppe die Rolle des AHR-Signalwegs für die genannten Hautkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung von Haut-Darm-Mikrobiom-Interaktionen, der Rolle von Retinsäure und ausgewählter Pharmazeutika, dem Einfluss auf maligne Transformation, sowie der Relevanz des AHR-Repressors erforschen. „Wir möchten die genaue Wirkung des AHR-Signalwegs in einem spezifischen klinischen Kontext besser verstehen, und diese Informationen in innovative präventive und therapeutische Strategien umsetzen“, so Professor Dr. Jean Krutmann, wissenschaftlicher Leiter des IUF. Die Forschungsgruppe wird ihre Arbeit im Januar 2023 für vier Jahre aufnehmen und erhält insgesamt eine Förderung von ca. 5 Millionen Euro. Eine Verlängerung um weitere vier Jahre ist möglich. Forschungsgruppen ermöglichen Wissenschaftler*innen, sich aktuellen und drängenden Fragen ihrer Fachgebiete zu widmen und innovative Arbeitsrichtungen zu etablieren.

Die 9 Teilprojekte, deren Ergebnisse zusammengeführt und vergleichend analysiert werden, sind:

Projekt 1: Aufklärung der Rolle der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor Signaltransduktion für die Mikroben-Wirt Interaktion in der Haut, Prof. Dr. Bernhard Homey, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Projekt 2: Zelltyp spezifische Regulation und Funktion des AHRR bei Entzündungen und Allergien der Haut, Privatdozentin Dr. Heike Weighardt, LIMES-Institut, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Projekt 3: AHR-vermittelte Regulation der Integrität vaskulärer Barrieren im Kontext der Autoimmunität, Prof. Dr. Sven Meuth, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Projekt 4: Der AHR als Hauptregulator bei kutaner und systemischer Autoimmunität, Prof. Dr. Karin Loser, Institut für Immunologie, Fakultät VI: Medizin und Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Projekt 5: Die Rolle des AHR für die Darm-Haut-Achse, Prof. Dr. Charlotte Esser, IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf

Projekt 6: Wechselwirkungen zwischen AHR Signalantworten und Retinoiden in der Haut, Prof. Dr. Jean Krutmann, IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf und Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Projekt 7: Von der aktinischen Keratose zum invasiven Plattenepithelkarzinom: Bedeutung der AHR-p27KIP1 Achse für die maligne Transformation, Privatdozent Dr. Thomas Haarmann-Stemmann, IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf

Projekt 8: Rolle des AHR-Signalwegs für die UV-induzierte Entstehung und Progression von Melanomen und für die Therapieresistenz, Prof. Dr. Thomas Tüting, Universitätshautklinik Magdeburg, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Projekt 9: Zur Rolle des AHR in kutanen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Privatdozent Dr. Stephan Meller, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf