

Sanofi-Aventis-Preis (Kurzvortrag) 2012 für Elif Unterberger

Identifizierung von Biomarkern für nicht-geotoxische Kanzerogene auf genetischer, epigenetischer und transkriptioneller Ebene.

Das klassische Mehrstufenmodell der Kanzerogenese beschreibt die Entstehung von Tumoren als einen mehrstufigen Prozess, der durch initiiierende Mutationen ausgelöst und im Folgenden durch sogenannte Tumorpromotoren begünstigt wird. Als Initiatoren können geotoxische Substanzen wirksam sein, da sie direkt mit der DNA wechselwirken und potentiell persistierende Mutationen auslösen können. Nicht-geotoxische Kanzerogene wie das Barbiturat Phenobarbital sind Agenzien, welche keine unmittelbaren DNA-Schäden verursachen, sondern die Entstehung von Tumoren über epigenetische Mechanismen begünstigen können. Dazu gehören unter anderem Veränderungen des Histonmodifikations- oder DNA-Methylierungsmusters. Die genauen molekularen Mechanismen von nicht-geotoxischen Kanzerogenen und ihr Zusammenwirken mit geotoxischen Substanzen während der Krebsentstehung sind nach wie vor weitestgehend unaufgeklärt. Dies stellt unter anderem bei der Entwicklung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe ein Problem dar, da keine verlässlichen Kurzzeittestsysteme für nicht-geotoxische Kanzerogene existieren.

Um spezifische Biomarker für nicht-geotoxische Substanzen zu identifizieren, wurde ein umfassendes molekulares Profil von Lebertumoren der Maus, die durch Phenobarbital promoviert wurden, erstellt. Der Großteil der auf diese Weise herbeigeführten Tumore trägt aktivierende Punktmutationen im β -Catenin-Gen. Das Gewebematerial wurde mittels unterschiedlicher Microarray-Techniken auf Veränderungen der miRNA- und mRNA-Expression, DNA-Methylierung sowie des (Phospho-)Proteoms untersucht und die Daten anschließend bioinformatisch ausgewertet. Durch integrative Datenanalyse mit dem eigens zu diesem Zweck entwickelten Programm InCroMAP auf genetischer, epigenetischer und transkriptioneller Ebene konnte unter anderem festgestellt werden, dass in Ctnnb1-mutierten Tumoren charakteristische Veränderungen des Aminosäure- und Glucosestoffwechsels stattfinden. Des Weiteren ist in diesen Tumoren die Expression einiger nicht-codierender RNAs, deren Gene in einem Cluster organisiert sind, hochreguliert. Gewebefärbungen mittels In-situ-Hybridisierung bestätigten die spezifische Überexpression einer dieser RNAs in Ctnnb1-mutierten Tumoren und damit deren Relevanz als Biomarker für das nicht-geotoxische Kanzerogen Phenobarbital.

Elif Unterberger

Geboren 1986 in Den Haag, Niederlande; 2004-2009 Studium der Biochemie in Tübingen; 2008/2009 Diplomarbeit zum Thema „Das *hairless*-Gen und seine mögliche Rolle bei der Krebsentstehung“ in der Gruppe von Prof. Michael Schwarz, Abteilung Toxikologie, Universität Tübingen; seit 2009 Doktorarbeit zum Thema „Molekulare Charakterisierung *Cttnb1*- und *Ha-ras*-mutierter Mauslebertumore mit dem Ziel der Identifizierung von Biomarkern für nicht-gentoxische Kanzerogene“ bei Prof. Michael Schwarz, Abteilung Toxikologie, Universität Tübingen

Lebenslauf **Dr. rer. nat. Albert Braeuning**

16.01.1981	geboren in Tübingen
1999	Abitur
Juli 1999 – April 2000	Wehrdienst, Heeresmusikkorps 9, Stuttgart-Bad Cannstatt
Mai 2000 – März 2005	Studium der Biochemie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen; Abschluß: Diplom, Abschlußnote: 1,0 Titel der Diplomarbeit: „ <i>Die Rolle von Rex3 in der Hepato- carcinogenese der Maus</i> “
April 2005 – März 2008	Promotion, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Inst. f. Exp. u. Klin. Pharmakologie u. Toxikologie, Abt. Toxikologie; Abschlußnote: summa cum laude Titel der Dissertation: „ <i>β-Catenin and Ha-ras – master regulators of zonal gene expression in mouse liver?</i> “
bis heute	Wissenschaftlicher Angestellter, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Inst. f. Exp. u. Klin. Pharmakologie u. Toxikologie, Abt. Toxikologie
Okt. 2011	Abschluß der Weiterbildung „Fachtoxikologe DGPT“
seit Sept. 2011	Associate Editor der Zeitschrift „Archives of Toxicology“

Preise:

47. Frühjahrstagung der DGPT, 2006; Sanofi-Aventis-Preis für den besten Kurzvortrag im Bereich Toxikologie; Titel: „*Zwei entgegengesetzte Signalwege regulieren die zonale Genexpression in der Leber*“
77. Jahrestagung der DGPT, 2011; Sanofi-Aventis-Preis für das beste Poster der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie; Titel: „*Gender-specific interplay of signaling through β -catenin and CAR in the regulation of xenobiotic-induced hepatocyte proliferation*“
78. Jahrestagung der DGPT, 2012; Young Scientist Toxicology Award