



Christian Henninger geb. Ostrau

geb. am 08.02.1981 in Lübeck

1991 – 2000 Abitur am Gymnasium am Mühlenberg Bad Schwartau
2001 – 2007 Biologiestudium (Diplom) an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

2007 – 2011 Promotion am Institut für Toxikologie,
Universitätsmedizin Mainz (Prof. Gerhard Fritz)

ab 2011 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Toxikologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf (Prof. Gerhard Fritz)

Sanofi-Aventis-Preis für das beste Poster der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie e.V.

Titel

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

Christian Henninger

Institut für Toxikologie, Universitätsklinikum der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Der Schwerpunkt meiner Arbeiten betrifft Strategien zur pharmakologischen Modulation von Zytostatika- und Strahlungsinduzierten unerwünschten Normalgewebsreaktionen. Im Focus 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-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 Lokalisierung 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 Rattenkardiomyozyten (H9c2) sowie humanen Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) zeigen, dass eine pharmakologische Inhibition kleiner GTPasen, insbesondere eine spezifische Inhibition von Rac1, zu einer Reduktion von Anthrazyklin-induzierten DNA-Doppelstrangbrüchen führt [2,3,4]. 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* Erkenntnisse 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) Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität, Hepatotoxizität,

Knochenmarktoxizität sowie Inflammation und Fibrose 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*-Knockout untersucht.

Literatur:

[1] Wartlick F, Bopp A, Henninger C et al. DNA damage response (DDR) induced by topoisomerase II poisons requires nuclear function of the small GTPase Rac. *Biochim Biophys Acta.* 1833(12):3093-103 (2013).

[2] Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A et al. Inhibition of rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cell death & disease* 2, e190 (2011).

[3] Huelsenbeck SC, Schorr A, Roos WP et. al. Rac1 protein signaling is required for DNA damage response stimulated by topoisomerase II poisons. *J Biol Chem.* 9;287(46):38590-9 (2012).

[4] Damrot J, Nubel T, Epe B et al. Lovastatin protects human endothelial cells from the genotoxic and cytotoxic effects of the anticancer drugs doxorubicin and etoposide. *Br J Pharmacol* 149, 988-97 (2006).

[5] Nubel T, Damrot J, Roos WP et al. Lovastatin protects human endothelial cells from killing by ionizing radiation without impairing induction and repair of DNA double-strand breaks. *Clin Cancer Res* 12, 933-9 (2006).

[6] Bopp A, Wartlick F, Henninger C et al. Rac1 modulates acute and subacute genotoxin-induced hepatic stress responses, fibrosis and liver aging. *Cell Death Dis.* 4:e558 (2013)

[7] Henninger C, Huelsenbeck J, Huelsenbeck S et al. The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15;261(1):66-73 (2012)

[8] Ostrau C, Hülsenbeck J, Herzog M et al. Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo. *Radiother Oncol.* 92(3):492-9 (2009).