

**Young Toxicologist's Award**, gestiftet von der Firma Merck KGaA, Darmstadt

**PD Dr. rer. nat. Wim Wätjen**, Institut für Toxikologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

### **Untersuchungen zu toxischen Effekten von Naturstoffen**

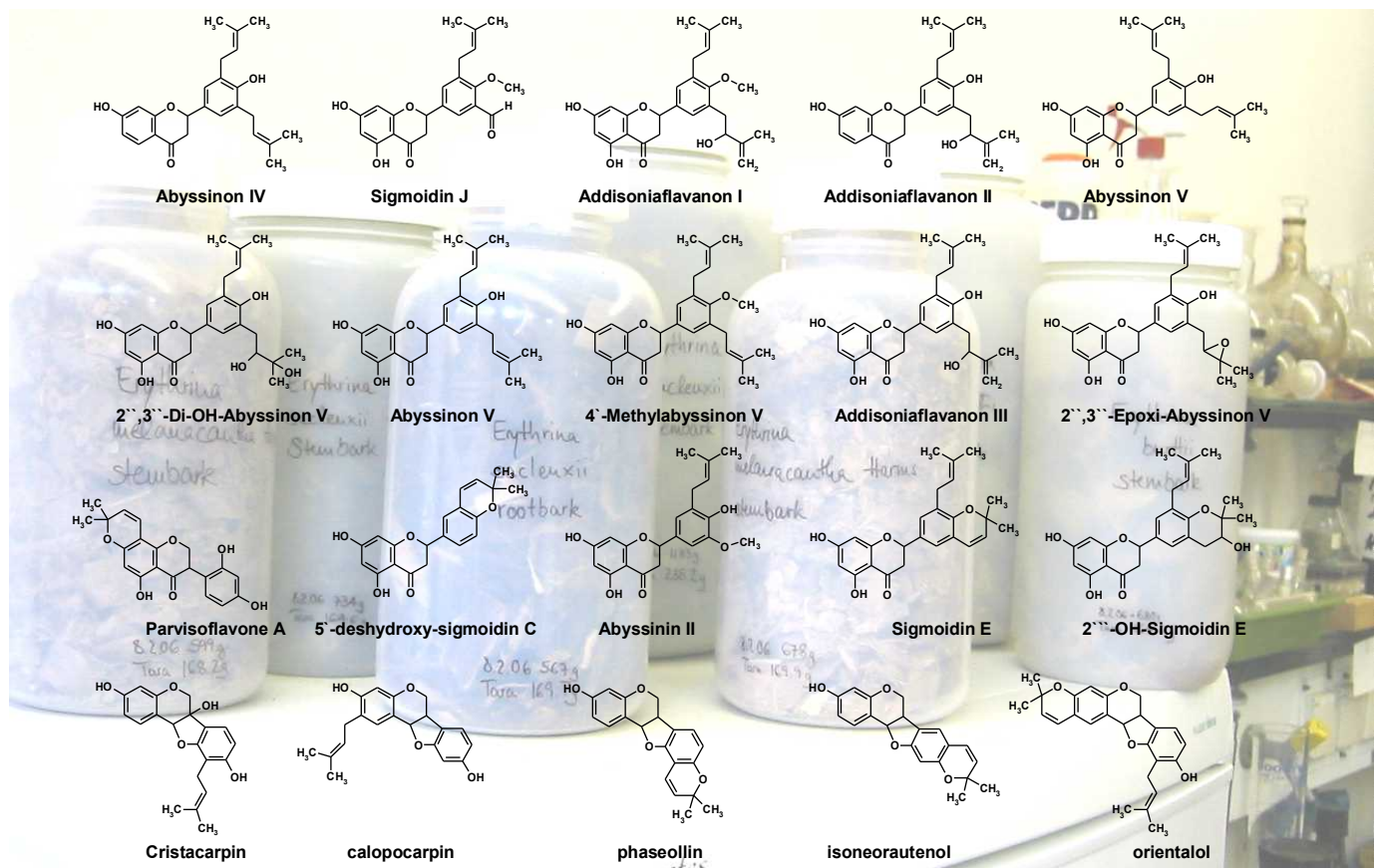
Das Forschungsinteresse von Wim Wätjen gilt der Naturstofftoxikologie: In seiner Arbeitsgruppe werden zellulären Wirkungen von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen wie Flavonoiden oder Resveratrol untersucht. Epidemiologische Studien zeigen eine inverse Korrelation zwischen Flavonoidaufnahme innerhalb einer obst- und gemüsereichen Ernährung und dem Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen. Aufgrund dieser und anderer Befunde hat die Verwendung von Flavonoiden als Nahrungsergänzungsmittel stark zugenommen. Da diese z.T. hochdosierten Präparate jedoch nicht dem Arzneimittelgesetz unterliegen, ist zu hinterfragen, ob diese Produkte als gesundheitlich unbedenklich anzusehen sind. Daher werden zum einen antioxidative und antiapoptotische Effekte verschiedener Polyphenole sowie deren Effekte auf intrazelluläre Signaltransduktionswege (z.B. Nrf-2, MAPK), zum anderen werden die Effekte dieser Substanzen über weite Konzentrationsbereiche untersucht. Dies hat zum Ziel, Abgrenzungen zwischen toxischen und protektiven Eigenschaften dieser Substanzen vornehmen zu können, da bekannt ist, dass Flavonoide in hohen Dosen auch prooxidative und proapoptotische Effekte bewirken können.

In Kooperation mit dem Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Prof. P. Proksch) werden in weiteren Projekten zelluläre Effekte unterschiedlich substituierter Flavonoide sowie deren intrazelluläre Lokalisation und Metabolisierung untersucht. Hierzu werden als Substanzen Naturstoffe verwendet, die aus Extrakten von traditionellen Heilpflanzen isoliert wurden. Aus der Rinde von *Erythrina addisoniae* wurde z.B. eine Reihe von prenylierten Flavonoiden mit neuen Strukturmerkmalen isoliert (Kooperation mit Prof. C. Passreiter). Diese Substanzen zeigen z.T. im nanomolaren Konzentrationsbereich eine starke Toxizität (Apoptose) gegenüber verschiedenen Krebszelllinien und sind daher als potentielle Krebsmedikamente interessant.

### **Literatur:**

Wätjen, Kulawik, Suckow-Schnitker, Chovolou, Rohrig, Ruhl, Kampkötter, Addae-Kyereme, Wright, Passreiter. (2007) Pterocarpan phaseollin and neorautenol isolated from *Erythrina addisoniae* induce apoptotic cell death accompanied by inhibition of ERK phosphorylation. *Toxicology* **242**, 71-79.

Wätjen, Michels, Steffan, Niering, Chovolou, Kampkötter, Tran-Thi, Proksch, Kahl. (2005) Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis. *J Nutr.* **135**, 525-531.



**Abbildung 1:** Strukturelle Vielfalt der aus *Erythrina addisoniae* isolierte Substanzen. Einige dieser Substanzen weisen eine starke Toxizität auf und könnten als Leitstrukturen für neue Krebsmedikamente dienen.

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. rer. nat. Wim Wätjen  
 Heinrich Heine Universität  
 Medizinische Einrichtungen  
 Institut für Toxikologie  
 Postfach 101007  
 40001 Düsseldorf

Tel: ++49 0211-8113003

Fax: ++49 0211-8113013

Herr Wätjen hat mit seinen Arbeiten der letzten Jahre unser Verständnis für die Doppelrolle von Naturstoffen vertieft. Die gesundheitsbewusste Öffentlichkeit setzt ja große Erwartungen nicht nur in das heilende, sondern auch in das vorbeugende Potential von Substanzen aus der Natur: Nahrungsergänzungsmittel mit pflanzlichen Inhaltsstoffen boomen. Nachdem der Glaube in den Heilscharakter der antioxidativen Vitamine angesichts klinischer Studien den einen oder anderen kleinen Riss davongetragen hat, konzentrieren sich die Erwartungen auf polyphenolische Pflanzeninhaltsstoffe vom Typ der Flavonoide, Stilbene oder Lignane – man denke an das Resveratrol im Rotwein oder an die Isoflavone in Soja.. Es ist das Verdienst von Herrn Wätjen, den janusköpfigen Charakter dieser Stoffe beleuchtet zu haben. Drei Punkte sind hervorzuheben:

- 1) Die vermuteten gesundheitsfördernden Wirkungen der pflanzlichen Polyphenole werden mit ihrem antioxidativen Potential in Verbindung gebracht. Da jedoch reaktive Sauerstoffspezies in physiologischen Konzentrationen regulatorische Funktionen im Signaltransduktionsnetzwerk der Zelle ausüben, muss damit gerechnet werden, dass aus Nahrungsergänzungsmitteln aufgenommene Antioxidantien als Gegenspieler der endogenen reaktiven Sauerstoffspezies in dieses Netzwerk eingreifen.
- 2) Die Situation wird noch dadurch kompliziert, dass bestimmte polyphenolische Strukturen über Redoxcycling-Prozesse selbst reaktive Sauerstoffspezies bilden können. Kein Ding ist ohn'Gift - es ist wie immer eine Frage der Dosis, ob ein Stoff nützlich oder schädlich ist. Aus Herrn Wätjens Daten kann man exemplarische nicht-monotone biphasische Dosis-Wirkungs-Kurven erstellen, wie sie zur Zeit in der Toxikologie diskutiert werden.
- 3) Die zellschädigende Wirkung der Naturstoffe auf die Zelle lässt sich auf der anderen Seite möglicherweise trefflich in eine Heilwirkung verwandeln, wie wir es ja von so manchem altherwürdigen Arzneistoff kennen, man denke z.B. an die Weidenrinde oder die Digitalisglykoside: Viele der von Herrn Wätjen untersuchten Naturstoffe treiben die Zelle bei höheren Dosierungen in die Apoptose und weisen somit ein Potential als adjuvante Krebsheilmittel auf.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

---

Name: Priv. Doz. Dr. Wim Wätjen  
Geburtsdatum: 10. Januar 1971  
Geburtsort: Bremen  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder



## Berufstätigkeit

---

09/2007 Bestellung zum Sicherheitsbeauftragten  
(Institut für Toxikologie)

seit 12/2006 Geschäftsführer des DFG-Graduiertenkollegs 1427  
*Food constituents as triggers of nuclear receptor-mediated intestinal signaling*

06/2006 Erteilung der *venia legendi* für das Fach Toxikologie  
Habilitationsschrift:  
*Toxikologische Aspekte von Nahrungsergänzungsmitteln: Untersuchungen zu oxidativem Stress und Apoptose in Säugerzellen*

09/2005 Ernennung zum Fachtoxikologen (DGPT)  
EUROTOX registered Toxicologist

seit 07/2004 Wissenschaftlicher Assistent (C1) in der Arbeitsgruppe von Prof. R. Kahl, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

03/2003 Bestellung zum Projektleiter  
(S1-Anlage, Institut für Toxikologie)

01/2001 - 06/2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Prof. R. Kahl, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

## Promotion

---

10/1997 - 12/2000 Anfertigung der Dissertation in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Beyersmann, Universität Bremen  
*Cadmium-induzierte Apoptose in Säugerzellen  
Einfluss von intrazellulärer Signaltransduktion und oxidativem Stress*

## Hochschulstudium

---

09/1997 Abschluss Diplom-Chemiker

10/1996 - 09/1997 Anfertigung der Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Beyersmann, Universität Bremen  
*Wechselwirkung von Bleiionen mit der Signaltransduktion in PC12-Zellen*

10/1991 - 09/1997 Studium der Chemie, Universität Bremen

## Zivildienst

---

09/1990 - 10/1991 Jugendbildungsstätte Bredbeck (Osterholz-Scharmbeck)

## Schulausbildung

---

09/1982 - 05/1990 Gymnasium Osterholz-Scharmbeck  
Schulabschluss: Abitur

09/1980 - 08/1982 Orientierungsstufe Osterholz-Scharmbeck

09/1977 - 08/1980 Grundschule Osterholz-Scharmbeck

## Interessen/Engagement

---

Hochschule gewählter Vertreter der Akademischen Mitarbeiter im Fachbereichsrat (FB 02, Universität Bremen) (SS1999-WS2000/2001)

Mitgliedschaften Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)  
Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM)  
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM)  
Deutscher Hochschulverband (DHV)  
New York Academy of Science  
American Chemical Society

Wissenschaftlicher Beirat Apotheken Magazin (Storck Verlag)  
Fachmagazin für Pharmazeutische Fortbildung

Begutachtung von Fachartikeln für Ann. Nutr. Metab.; Anti Cancer Drugs; Apoptosis; Bas. Clin. Pharm. Toxicol.; Biochem. Pharmacol.; Biometals; Br. J. Pharmacol.; Bundesgesundheitsblatt; Cell. Mol. Biol. Lett.; Ecotox. Environ. Safety; Food Chem. Tox.; J. Inorg. Biochem.; J. Pharm. Pharmacol.; J. Nutr.; Mol. Nutr. Food Res.; Neurotox. Res.; Pharmacol. Res.; Phytochemistry; Yonsei Med. J.

## Publikationen

### a) Originalarbeiten

1. Wätjen W, Suckow-Schnitker AK, Rohrig R, Kulawik A, Addae-Kyereme J, Wright CW, Passreiter CM<sup>†</sup>. Addisoniaflavanon III: A pro-apoptotic compound isolated from the bark of *Erythrina addisoniae*. *Journal of Natural Products*, in press
2. Kampkötter A<sup>\*</sup>, Timpel C, Zurawski R, Ruhl S, Chovolou Y, Proksch P, Wätjen W. Increase of stress resistance and lifespan of *Caenorhabditis elegans* by quercetin. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 149, 314-323, **2008**
3. Wätjen W, Kulawik A, Suckow-Schnitker AK, Rohrig R, Ruhl R, Chovolou C, Kampkötter A, Addae-Kyereme J, Wright CW, Passreiter CM<sup>†</sup>. Pterocarpans phaseollin and neorautenol isolated from *Erythrina addisoniae* induce apoptotic cell death accompanied by inhibition of ERK phosphorylation. *Toxicology*, 242(1-3):71-9, **2007**

4. Kampkötter A\*, Timpel C, Röhrdanz E, Chovolou C, Kahl R, Wätjen W. Antioxidative effects of the isoflavonoid daidzein in rat H4IIE cells: upregulation of catalase. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, in press
5. Lüpertz R, Chovolou Y\*, Kampkötter A, Wätjen W, Kahl R. Catalase overexpression impairs TNF-alpha induced NF-kappaB activation and sensitizes MCF-7 cells against TNF-alpha. *J Cell Biochem.*, in press
6. Kampkötter A\*, Nkwonkam CG, Zurawski RF, Timpel C, Chovolou Y, Wätjen W, Kahl R. Effects of the flavonoids kaempferol and fisetin on thermotolerance, oxidative stress and FoxO transcription factor DAF-16 in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Archives of Toxicology*, 81, 849-858, **2007**
7. Wätjen W\*, Weber N, Lou Y-j, Wang Z-q, Chovolou Y, Kampkötter A, Proksch P, Kahl R. Prenylation enhances cytotoxicity of apigenin and liquiritigenin in rat H4IIE hepatoma and C6 glioma cells. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 119-124, **2007**
8. Kampkötter A, Pielarski T, Rohrig R, Timpel C, Chovolou Y, Wätjen W, Kahl R. The Ginkgo biloba extract Egb761 reduces stress sensitivity, ROS accumulation and expression of catalase and glutathione S-transferase 4 in *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacological Research*, 55, 139-147, **2007**
9. Chovolou Y, Wätjen W, Kampkötter A, Kahl R. Downregulation of NF-kappaB activation in a H4IIE transfectant insensitive to doxorubicin-induced apoptosis. *Toxicology*, 232, 89-98, **2007**
10. Kampkötter A, Nkwonkam CG, Zurawski RF, Timpel C, Chovolou Y, Wätjen W, Kahl R. Investigations of protective effects of the flavonoids quercetin and rutin on stress resistance in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Toxicology*, 234, 113-123, **2007**
11. Ashour M, Edrada R, Ebel R, Wray V, Wätjen W, Padmakumar K, Müller WEG, Lin WH, Proksch P\*. New Kahalalide Derivatives from the Indian Sacoglossan Mollusc *Elysia grandifolia*. *Journal of Natural Products*, 69, 1547-1553, **2006**
12. Michels G, Wätjen W\*, Weber N., Niering P, Chovolou Y, Kampkötter A, Proksch P, Kahl R. Resveratrol induces apoptotic cell death in rat H4IIE hepatoma cells but necrosis in C6 glioma cells. *Toxicology*, 225, 173-182, **2006**
13. Michels G, Mohamed G, Weber N, Chovolou Y, Kampkötter A, Wätjen W\*, Proksch P. Effects of methylated derivatives of luteolin isolated from *Cyperus alopecuroides* in rat H4IIE hepatoma cells. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 98, 168-172, **2006**
14. Niering P, Michels G, Wätjen W\*, Ohler S, Steffan B, Chovolou Y, Kampkötter A, Proksch P, Kahl R. Protective and detrimental effects of kaempferol in rat H4IIE cells: Implication of oxidative stress and apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 209, 114-122, 2005
15. Michels G, Wätjen W\*, Niering P, Steffan B, Tran-Thi Q-H. Chovolou Y, Kampkötter A, Bast A, Proksch P, Kahl R. Pro-apoptotic effects of the flavonoid luteolin in rat H4IIE cells. *Toxicology*, 206, 337-348, **2005**
16. Steffan B, Wätjen W, Michels G, Niering P, Wray V, Ebel R, Edrada-Ebel R, Kahl R, Proksch P\*. Polyphenols from plants used in traditional Indonesian medicine (Jamu) - uptake and antioxidative effects in rat H4IIE hepatoma cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57, 233-240, **2005**
17. Wätjen W\*, Michels G, Steffan B, Niering P, Chovolou Y, Kampkötter A, Tran-Thi Q-H, Proksch P, Kahl R. Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis. *Journal of Nutrition*, 135, 525-531, **2005**
18. Di Virgilio AL, Iwami K, Wätjen W, Kahl R, Degen GH\*. Genotoxicity of the isoflavones genistein, daidzein and equol in V79 cells. *Toxicology Letters*, 151, 151-162, **2004**
19. Wätjen W\*, Beyersmann D. Cadmium induces apoptosis in C6 glioma cells: influence of oxidative stress. *Biometals*, 17, 65-78, **2004**

20. Michels G, Haenen GR, Wätjen W, Rietjens S, Bast A\*. The thiol reactivity of the oxidation product of 3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one containing flavonoids. *Toxicology Letters*, 151, 105-111, **2004**

21. Chovolou Y, Wätjen W, Kampkötter A, Kahl R\*. Resistance to TNF- $\alpha$  induced apoptosis in rat hepatoma cells expressing TNF- $\alpha$  is linked to low antioxidant expression. *Journal of Biological Chemistry*, 278, 29626-29632, **2003**

22. Wätjen W, Biagioli M, Cox M, Beyersmann D. Cadmium induces apoptosis in C6 glioma cells mediated by caspase 9-activation. *Biometals*, 15, 15-25, **2002**

23. Wätjen W, Haase H, Biagioli M, Beyersmann D\*. Induction of apoptosis in mammalian cells by cadmium and zinc. *Environmental Health Perspectives*, 110 (Suppl. 5), 865-867, **2002**

24. Wätjen W, Benters J, Haase H, Schwede F, Jastorff B, Beyersmann D\*. Zn<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup> increase the cyclic GMP level in PC12 cells by inhibition of the cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Toxicology*, 157, 167-175, **2001**

25. Haase H, Wätjen W, Beyersmann D\*. Zinc induces apoptosis that can be suppressed by lanthanum in C6 rat glioma cells. *Biological Chemistry*, 382, 1227-1234, **2001**

26. Biagioli M, Wätjen W, Beyersmann D, Zoncu R, Cappellini C, Raggianti M, Cremisi F, Bucci S\*. Cadmium induced apoptosis in murine fibroblasts is suppressed by Bcl-2. *Archives of Toxicology*, 75, 313-320, **2001**

## **b) Übersichtsartikel**

Kahl R\*, Kampkötter A, Wätjen W, Chovolou Y. Antioxidant enzymes and apoptosis. *Drug Metabolism Reviews*, 36, 747-762, **2004**

## **c) Dissertation**

Cadmium-induzierte Apoptose in Säugerzellen: Einfluss von intrazellulärer Signaltransduktion und oxidativem Stress. GCA-Verlag; ISBN 3-89863-064-1

## **d) Buchbeiträge**

1. Wätjen W, Chovolou Y, Kampkötter A, Kahl R. Antiapoptotic and proapoptotic effects of polyphenols. In: *New Cell Apoptosis Research (Editor: L.C. Vinter)*, Nova Science Publishers, Inc. N.Y. ISBN: 1-60021-430-4,

2. Kahl R\*, Wätjen W. Liver injury in man ascribed to non-drug chemicals and natural toxins. In: *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice (Editors: Rodes, Benhamou, Blei, Reichen, Rizzetto)*, Blackwell Publishing; 3rd edition, ISBN: 978-1-4051-2741-7, page 2105-2121

3. Wätjen W, Chovolou Y, Kampkötter A, Kahl R. Anti- and prooxidative effects of flavonoids, in: *Leading Edge Antioxidant Research (Editor: H.V. Pangloss)*, Nova Science Publishers, Inc. N.Y. ISBN: 1-60021-274-3,

4. Wätjen W, Chovolou Y, Niering P, Kampkötter A, Tran-Thi Q-H, Kahl R (2004). Pro- and antiapoptotic effects of flavonoids in H4IIE cells: implication of oxidative stress. *DFG-Symposium "Functional Food: Safety Aspects", Senate Commission on Food Safety, VCH-Wiley*, 338-344

5. Kampkötter A, Röhrdanz E, Iwami K, Ohler S, Wätjen W, Chovolou Y, Kulling S, Kahl R (2004). Influence of daidzein and its metabolites on the expression of catalase in rat hepatoma cells. *DFG-Symposium "Functional Food: Safety Aspects", Senate Commission on Food Safety, VCH-Wiley*, 293-298, 2004

6. Niering P, Wätjen W, Ohler S, Köhler I, Chovolou Y, Kampkötter A, Tran-Thi Q-H, Kahl R (2004). Investigation of Oxidative Stress in H4IIE Cells: Modulation by the

Flavonoid Kaempferol. *DFG-Symposium "Functional Food: Safety Aspects"*, Senate Commission on Food Safety, VCH-Wiley, 319-325, 2004