

## REGINE KAHL

### **Das internationale Graduiertenkolleg „Molecular Mechanisms in Food Toxicology“**

#### **Struktur**

Das Internationale Graduiertenkolleg (International Research Training Group) „Molecular Mechanisms in Food Toxicology“ (GK 738) wurde zum Sommersemester 2002 auf der Grundlage eines gemeinsamen Förderprogramms der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) gegründet. Anliegen dieses gemeinsamen Programms ist die Stimulation von Austausch und Kooperation zwischen deutschen und niederländischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und dabei insbesondere der Zusammenarbeit von Graduiertenkollegs in Deutschland und Onderzoekscholen in den Niederlanden. Sprecherhochschule des Kollegs ist die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. In Deutschland sind an dem Kolleg Arbeitsgruppen der Heinrich-Heine-Universität, des Instituts für Umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (IUF), des Instituts für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfADo) und des Instituts für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum beteiligt. Auf niederländischer Seite nehmen Arbeitsgruppen der Universitäten Maastricht, Wageningen und Utrecht sowie des Reichsinstituts in Bilthoven teil. Deutsche Sprecherin des Kollegs ist Univ.-Prof.'in Dr. Regine Kahl (Institut für Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf), stellvertretender Sprecher Univ.-Prof. Dr. Frank Wunderlich (Abteilung Molekulare Parasitologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Die Koordinatorfunktion in den Niederlanden wird von Prof. Dr. Jos Kleinjans (Department of Health Risk Analysis and Toxicology der Universität Maastricht) wahrgenommen.

Auf deutscher Seite gehören dem GK 738 zehn durch die DFG geförderte Stipendiatinnen und Stipendiaten sowie vier aus anderen Quellen finanzierte Kollegiatinnen und Kollegiaten an. Sie kommen aus Argentinien (1), China (2), Deutschland (6), Griechenland (1), Guatemala (1), Indien (1), Südafrika (1) und Weißrussland (1). Die Verkehrssprache am Kolleg ist Englisch. Folgende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler leiten die deutschen Arbeitsgruppen des Internationalen Graduiertenkollegs: Univ.-Prof. Dr. Josef Abel (IUF), Univ.-Prof. Dr. Dr. Hermann Bolt (IfADo), Univ.-Prof. Dr. Paul Borm (IUF), Univ.-Prof.'in Dr. Dr. Gisela Degen (IfADo), Univ.-Prof. Dr. Ernst Gleichmann (IUF), Univ.-Prof.'in Dr. Regine Kahl (Institut für Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf), Univ.-Prof. Dr. Helmut Sies und Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Stahl (Institut für Biochemie und Molekularbiologie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf), Univ.-Prof. Dr. Michael Wilhelm (Institut für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum) und Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Frank Wunderlich (Abteilung für Molekulare Parasitologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Auf niederländischer Seite sind von der Universität Maastricht Prof. Dr. Jos Kleinjans und Prof. Dr. Aalt Bast,

von der Universität Wageningen Prof.'in Dr. Yvonne Rietjens, Dr. Gerrit Alink und Dr. Jacques Aarts, von der Universität Utrecht Prof.'in Dr. Johanna Fink-Gremmels und vom Reichsinstitut in Bilthoven Prof. Dr. Henk van Loveren als Kooperationspartner beteiligt. Die Doktorandinnen und Doktoranden der deutschen Arbeitsgruppen werden gemeinsam von einem deutschen und einem niederländischen *Supervisor* betreut, deren Labors komplementäre Techniken bereitstellen. Sie arbeiten experimentell in beiden Labors und haben so Gelegenheit, die wissenschaftlichen und sozialen Herausforderungen international kooperativer Forschung praktisch kennen zu lernen. Umgekehrt kommen Doktorandinnen und Doktoranden aus den niederländischen Kooperationslabors zu Forschungsaufenthalten in die Labors der deutschen Supervisoren. Nach einem Jahr praktischer Arbeit an der Dissertation findet eine Evaluation der einzelnen Projekte im Rahmen eines Treffens zwischen der Doktorandin bzw. dem Doktoranden, dem deutschen und dem niederländischen Supervisor und gegebenenfalls den Laborbetreuern statt, in dem die Perspektiven des Projektes diskutiert werden und über seine Weiterführung entschieden wird.

### **Zugangsvoraussetzungen**

Hochschulabsolventinnen und -absolventen mit einem überdurchschnittlichen Abschluss in Naturwissenschaften oder Medizin sowie Studierende der Medizin nach dem 1. Staatsexamen können zu Beginn einer Förderperiode in das Graduiertenkolleg eintreten. Sie müssen in der Lage sein, an einem Promotionsstudium in englischer Sprache teilzunehmen, und die Bereitschaft zu einem halbjährigen Auslandsaufenthalt im Labor des niederländischen Supervisors mitbringen. Stipendiatinnen und Stipendiaten sollen nach den Vergaberichtlinien der DFG im Regelfall nicht älter als 28 Jahre sein (ein Studium auf dem zweiten Bildungsweg stellt eine Ausnahme dar) und ihr Studium zügig durchgeführt haben.

### **Forschungsprogramm**

Die Lebensmittelsicherheit ist ein zentrales Anliegen der Öffentlichkeit und erfordert die Bereitstellung einer verlässlichen wissenschaftlichen Datenbasis zu den Wirkungen der Nahrung auf die menschliche Gesundheit. Die Lebensmitteltoxikologie beschäftigt sich einerseits mit den Schadwirkungen, andererseits mit dem krankheitsvorbeugenden Potenzial natürlicher und synthetischer Lebensmittelinhaltsstoffe. Das Forschungsprogramm des Graduiertenkollegs will einen Beitrag zu dem bisher noch lückenhaften Verständnis der Wirkungsmechanismen von Lebensmittelinhaltsstoffen auf molekularer Ebene und ihrer Dosis-Wirkung-Beziehungen leisten und dadurch helfen, die Risikomodellierung im Lebensmittelbereich auf eine belastbare Grundlage zu stellen. Die Effekte von toxikologisch relevanten Lebensmittelinhaltsstoffen auf Rezeptorinteraktion, Signaltransduktion, Zellzykluskontrolle und Apoptose stehen im Vordergrund, doch reicht das Methodenspektrum von Untersuchungen in zellfreien Systemen bis hin zu Tierversuchen.

Die Projekte sind in zwei Abschnitte aufgeteilt. Die Forschungsprojekte des Abschnitts A beschäftigen sich mit genotoxischen und hormonalen Wirkungen von Lebensmittelinhaltsstoffen. Dabei ist einer der wissenschaftlichen Schwerpunkte die Aufklärung der molekularen Mechanismen Krebs erzeugender bzw. Krebs fördernder Wirkungen von chemischen Stoffen in der Nahrung. Der Einfluss hoch ungesättigter Fettsäuren auf die Ex-

pression von Proteinen, die eine Rolle bei der Entstehung von Kolonkarzinomen spielen (Enzyme der Prostaglandinsynthese, Wachstumsfaktoren und nukleäre Rezeptoren), wird in der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Abel (IUF) untersucht (A1). Endokrine Disruptoren aus der Gruppe der Isoflavone sind zwar nicht positiv in klassischen Mutagenitätstests wie dem Ames-Test, wohl aber in Genotoxizitätstests wie dem Mikrokerneltest. Ob die genotoxische Wirkung der Isoflavone Genistein und Daidzein sowie des Metaboliten Equol auf Chromosomenbrüche zurückgeht (klastogene Wirkung) oder über eine Chromosomenfehlverteilung durch Interaktion mit dem Mikrotubulussystem und damit mit der Mitosespindel hervorgerufen wird (aneugene Wirkung), ist Fragestellung der Arbeiten im Labor von Univ.-Prof. Dr. Bolt am IfADo (A2). Ebenfalls am IfADo wird im Labor von Univ.-Prof. Dr. Degen die Genotoxizität des nephrotoxischen Schimmelpilzgiftes Ochratoxin A untersucht. Bei Nagetieren ist diese Lebensmittelkontaminante, die lagerungsabhängig z. B. in Kaffee vorkommt, Krebs erzeugend; ob diese Wirkung auch für den Menschen zu befürchten ist, hängt von der Existenz einer Wirkschwelle und damit vom genotoxischen Wirkungsmechanismus des Schimmelpilzgiftes ab (A3). Ein zweiter Schwerpunkt im Abschnitt A liegt auf hormonalen Wirkungen von Stoffen in der Nahrung. Jodmangel ist ein wesentlicher Grund von schwerwiegenden Störungen der intrauterinen Entwicklung. Das Projekt A4 im Labor von Univ.-Prof. Dr. Wilhelm in der Ruhr-Universität Bochum beschäftigt sich mit der Interaktion einer Exposition gegenüber polychlorierten Biphenylen mit einem Jodmangel *in utero*. Diese hoch persistenten Stoffe sind trotz des schon vor Jahrzehnten erlassenen Verwendungsverbots noch immer als Lebensmittelkontaminanten von Bedeutung. Anabole Hormone im Nutztierfleisch spielen in der wirtschaftspolitischen Auseinandersetzung zwischen der EU und den USA immer wieder eine Rolle. Der klassische Wirkungsmechanismus dieser Hormone involviert den nukleären Androgenrezeptor. Es gibt aber Evidenz dafür, dass neben dieser Wirkung als Aktivator eines Transkriptionsfaktors die Androgene auch Wirkungen über einen membranständigen Rezeptor ausüben. In der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Wunderlich geht es um die Isolierung dieses G-Protein-gekoppelten membranständigen Testosteronrezeptors auf menschlichen Makrophagen und die Charakterisierung seines Signaltransduktionsmechanismus (A5).

Die Forschungsprojekte im Abschnitt B beschäftigen sich schwerpunktmäßig mit der mechanistischen Klärung der Wirkungen von Antioxidantien. Dabei werden sowohl die möglichen chemopräventiven Strategien als auch die möglichen unerwünschten Wirkungen untersucht. Das Projekt B1, das in der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Borm (IUF) bearbeitet wird, ist fokussiert auf die protektive Wirkung des als Gewürz und Lebensmittelfarbstoff verwendeten gelben Pigments Kurkumin aus Gelbwurz (*Curcuma longa*), das antioxidative Eigenschaften besitzt, gegen die klastogene Wirkung von Quarzpartikeln in primären Lungenepithelzellen. Antioxidative Pflanzeninhaltsstoffe werden auch im Dissertationsprojekt B5 in der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Borm (IUF) eingesetzt, um die Modulierbarkeit der zellulären Aufnahme von Partikeln in primäre Alveolarmakrophagen des Menschen zu untersuchen. Solche sekundären Pflanzeninhaltsstoffe aus der Klasse der Flavonoide werden auf dem Markt wegen ihrer antioxidativen Wirkungen als Nahrungsergänzungsmittel angeboten. Es wird impliziert, dass sie eine Schutzwirkung u. a. gegen Krebserkrankungen und gegen den Alterungsprozess haben. Da diese Stoffe nicht als Arzneimittel angeboten werden, wurden sie keiner toxikologischen Prüfung un-

terzogen, und ihr Nebenwirkungsprofil ist nicht bekannt. Über die potenziell schädlichen prooxidativen und proapoptotischen Wirkungen von Flavonoiden wird deshalb in der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Kahl gearbeitet (B2). Im Projekt B3 der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Sies und Univ.-Prof. Dr. Stahl geht es um die Frage synergistischer Wirkungen von Antioxidantien, die entsprechend ihren physikochemischen Eigenschaften in verschiedenen Kompartimenten lokalisiert sind. Dazu wird das Modell der unilamellaren Liposomen mit der Membran als lipophilem Kompartiment und dem Kern als hydrophilem Kompartiment eingesetzt, die Membran bzw. ein inkorporiertes Protein werden als Zielmoleküle eines oxidativen Stresses verwendet. In einem weiteren Projekt, das in der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Gleichmann (IUF) bearbeitet wird, geht es um die Herunterregulation der Expression costimulatorischer Moleküle als Mechanismus einer durch Aufnahme von Nickel mit der Nahrung hervorgerufenen Nickeltoleranz gegen die durch Nickel ausgelöste Kontaktallergie (B4).

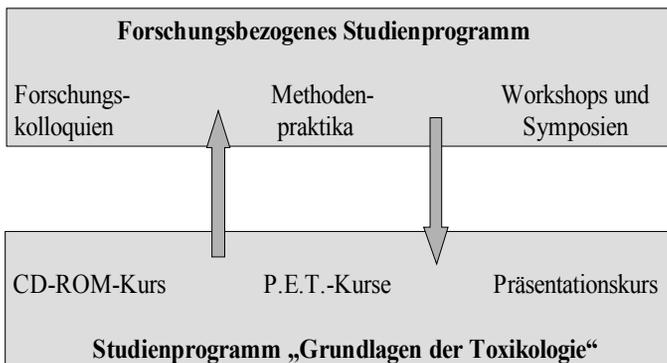
Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die zurzeit im Internationalen Graduiertenkolleg laufenden Forschungsprojekte:

Forschungsthema	Supervisoren	
A1 Influence of dietary factors like polyunsaturated fatty acids and phytochemicals on colon cancer development: roles of PGHS-2 and PPARs	Abel (Düsseldorf)	Alink (Wageningen)
A2 Functional role of cytoskeletal proteins for chromosomal toxicity of phytoestrogens	Bolt (Dortmund)	Kleinjans (Maastricht)
A3 Induction of DNA damage in human cells by ochratoxin A and other mycotoxins	Degen (Dortmund)	Fink-Gremmels (Utrecht)
A4 Interactions of dietary iodine deficiency with neonatal PCBs on thyroid function and brain development in rats	Wilhelm (Bochum)	Kleinjans (Maastricht)
A5 Rapid non-genomic actions of testosterone: intracellular signalling mechanisms and isolation of the plasma membrane receptor of testosterone	Wunderlich (Düsseldorf)	Rietjens (Wageningen)
B1 In vitro and in vivo mechanisms of quartz induced genotoxicity	Borm (Düsseldorf)	Bast (Maastricht)
B2 Role of dietary flavonoids in the adaptation of antioxidant enzymes to prooxidants and proinflammatory mediators	Kahl (Düsseldorf)	Bast (Maastricht)
B3 Cooperative interactions of antioxidant micronutrients	Sies, Stahl (Düsseldorf)	Bast (Maastricht)
B4 Immunomodulation and altered gene expression caused by dietary nickel	Gleichmann (Düsseldorf)	van Loveren (Bilthoven)
B5 Interaction between particles and macrophages	Borm (Düsseldorf)	Bast (Maastricht)

## Studienprogramm

Für die Gestaltung des Studienprogramms waren drei übergeordnete Gesichtspunkte entscheidend:

1. Den Doktorandinnen und Doktoranden soll in Tagungen, Gastvorträgen und Methodenpraktika der Stand der Wissenschaft nicht nur in der Lebensmitteltoxikologie, sondern auch in den angrenzenden Fächern der Lebenswissenschaften vermittelt werden. Damit soll der theoretische und methodologische Rahmen bereitgestellt werden, in den sie ihre hoch spezialisierten eigenen Forschungsprojekte einordnen können.
2. Über die Lebensmitteltoxikologie hinaus sollen Kenntnisse in allen zentralen Gebieten der Toxikologie vermittelt werden. Das Studienprogramm ist deshalb an den Anforderungen der nationalen Gesellschaften für die Registrierung als „Eurotoxicologist“, eine nicht nur in Europa, sondern in der ganzen Welt renommierte Qualifikation, ausgerichtet. Wir erwarten, dass die Absolventinnen und Absolventen des Graduiertenkollegs sich in hoch kompetitiven Projekten an der Universität im Bereich der Toxikologie und in anderen Feldern der biomedizinischen Forschung bewähren, aber auch als der dringend benötigte qualifizierte Nachwuchs für die zahlreichen im Rahmen der europäischen Chemikalienpolitik erforderlichen Arbeitsplätze in Industrie und Behörden zur Verfügung stehen.
3. Das Studienprogramm soll eine Harmonisierung der toxikologischen Ausbildung und der Anforderungen für die Registrierung als „Eurotoxicologist“ zunächst zwischen den beiden beteiligten Staaten, später dann auch für die gesamte EU vorbereiten helfen.



Im forschungsbezogenen Teil des Studienprogramms besteht das Angebot aus folgenden Modulen:

- Teilnahme an Symposien und Gastvorlesungen: Das Internationale Graduiertenkolleg veranstaltet in unregelmäßiger Folge zusammen mit EUROTOX, der europäischen Dachgesellschaft der nationalen toxikologischen Fachgesellschaften, Symposien der Serie „EUROTOX Training and Discussion Sessions“ mit Vortragenden aus EU- und außereuropäischen Ländern, die auch für Teilnehmerinnen und Teilnehmer außerhalb des Kollegs zugänglich sind. Die „11<sup>th</sup> EUROTOX Training and Discussion Session“ fand am 16. Mai 2003 in Dortmund statt und war dem Thema „Diet and Cancer“

gewidmet. Darüber hinaus werden „Minisymposia“ für Untergruppen des Internationalen Graduiertenkollegs, die durch einen gemeinsamen methodischen Schwerpunkt verknüpft sind, mit eingeladenen Experten auf diesem Gebiet durchgeführt.

- Forschungskolloquien über den Fortschritt der einzelnen Dissertationen: Diese zweitägigen Klausurtagungen werden einmal im Jahr zusammen mit den niederländischen Stipendiatinnen und Stipendiaten in Gegenwart der Supervisoren durchgeführt. Der Stand der Projekte wird in Form von Vorträgen oder Posterpräsentationen vorgestellt und diskutiert. Die beiden bisher durchgeführten Forschungskolloquien fanden an der Universität Maastricht statt und wurden von den Doktorandinnen und Doktoranden aus beiden Ländern als Erfolg gewertet. Die Festigung der Beziehungen zwischen den deutschen und den niederländischen Stipendiaten ist ein Nebeneffekt dieser Kolloquien.
- Methodenpraktika in den Labors der Arbeitsgruppen in Deutschland: In diesen Praktika können die Doktorandinnen und Doktoranden Techniken der biomedizinischen Forschung erlernen, die komplementär zu dem in ihrer eigenen Forschungstätigkeit eingesetzten Methodenspektrum sind. Angeboten werden Praktika zu molekular- und zellbiologischen Techniken, zur Mutagenitätstestung und zur Versuchstierkunde.

Die Elemente des Studienprogramms zu den Grundlagen der Toxikologie bestehen aus

- einem elektronischen Einführungskurs in die Toxikologie auf CD-Rom mit 23 Lektionen (live aufgezeichnete Vorlesungen niederländischer Hochschullehrerinnen und -lehrer mit einer Dauer von insgesamt 2.060 Minuten), der parallel in Deutschland und in den Niederlanden durchgeführt wird. Die Kollegiaten bearbeiten die Lektionen auf ihrem eigenen PC; alle zwei Wochen trifft sich die Gruppe und diskutiert das bearbeitete Thema und alle sechs Wochen wird zur Erfolgskontrolle ein schriftlicher Test durchgeführt. Ergänzend dazu werden praktische Übungen zu regulatorischen Fragen angeboten. Die Kollegiatinnen und Kollegiaten bereiten zu Hause Datenmaterial zu authentischen Problemen der toxikologischen Risikobewertung auf und diskutieren die Ergebnisse dann gemeinsam in der Gruppe unter Anleitung erfahrener Toxikologen;
- dem Modulare System des Postgraduate Education Programs in Toxicology (P.E.T.) der Niederlande. An diesen ein- bis zweiwöchigen Kursen nehmen die Kollegiatinnen und Kollegiaten zusammen mit denen aus den niederländischen Labors teil. Eine erfolgreiche, durch schriftliche Prüfungen nach jedem Modul belegte Teilnahme an diesem Programm ist die Voraussetzung für die Registrierung als „Eurotoxicologist“. Um die Harmonisierung der einzelnen nationalen Ausbildungsprogramme voranzutreiben, werden einige der P.E.T.-Kurse in Deutschland abgehalten. So fand der P.E.T.-Kurs „Occupational Toxicology“ unter reger niederländischer Beteiligung im September 2003 in Dortmund statt.
- Exkursionen zu Laboratorien der umliegenden chemischen und pharmazeutischen Industrie sind für das letzte Jahr eines dreijährigen Kursus eingeplant. Sie dienen nicht nur der methodischen Vertiefung, sondern auch dem Kennenlernen realer toxikologischer Arbeitsplätze und Arbeitgeber.
- Schließlich wird einmal während eines dreijährigen Turnus ein *Soft-skill*-Kurs mit dem Schwerpunkt der mündlichen Präsentation von wissenschaftlichen Ergebnissen angeboten.