



Dr. med. Dirk Steinritz

Geburtsdatum: 26.01.1978

Geburtsort: Düren

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11, 80937 München

Telefon: 089 992692 2304

E-Mail: dirksteinritz@bundeswehr.org

Beruflicher Werdegang:

- seit 2013** (Nov) Sanitätsoffizier am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
Arbeitsgruppenleiter & Teileinheitsleiter „Toxikologische Epidemiologie, Risikoanalyse
und Begutachtung“
Verantwortlicher Task Force Med C-Schutz am InstPharmToxBw
- 2012** (Nov) - **2013** (Okt) Facharztweiterbildung am Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Ludwig-Maximilians-Universität München
- 2010** (Jan) - **2012** (Okt) Sanitätsoffizier am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
Arbeitsgruppenleiter & Teileinheitsleiter „Toxikologische Epidemiologie, Risikoanalyse
und Begutachtung“
Verantwortlicher Task Force Med C-Schutz am InstPharmToxBw
- 2009** (Jan - Dez) Truppenarzt Fachsanitätszentrum München
stellvertretender Ambulanzleiter, Qualitätsmanagementbeauftragter
- 2008** (Mai - Jun) Weiterbildung Toxikologische Intensivmedizin
Abteilung für Klinische Toxikologie, Klinikum Rechts der Isar,
Technische Universität München
- 2008** (Jan - Dez) Sanitätsoffizier (Postdoc) am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
- 2007** (Jan - Dez) Staffelführer und Truppenarzt Sanitätsstaffel Fliegerhorst Erding
- 2005** (Mai) - **2006** (Dez) Sanitätsoffizier (Wissenschaftlicher Mitarbeiter) am
Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
- 2005** (Jun) Approbation als Arzt
- 1998** (Okt) - **2005** (Mai) Studium der Humanmedizin an der Universität Köln
- 1998** (Jan) Eintritt in die Bundeswehr

Berufliche Weiterbildungen:

- 2013** (Dez) Facharztbezeichnung „Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie“,
Bayerische Landesärztekammer
- 2010** (Mär) Weiterbildung „Qualitätssicherung im Zellkulturlabor“
- 2009** (Sep) Zusatzbezeichnung „Ärztliches Qualitätsmanagement“, Bayerische Landessärztekammer
- 2008** (Nov) Projektleiter Gentechnik (§15 GenTSV)

Name des Preises

Young Scientist Toxicology Award

Dirk Steinritz

*Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11, 80937 München*

Der chemische Hautkampfstoff Schwefel-Lost (S-Lost) wurde erstmals während des Ersten Weltkrieges in Ypern (Belgien) eingesetzt. Geschätzte 400.000 S-Lost Opfer waren bis zum Ende des Weltkrieges zu verzeichnen (Mortalität 2 - 3 %). Neben der Haut können an allen exponierten Organen Schäden auftreten, so auch an der Lunge. S-Lost induzierte Atemwegsschäden setzen verzögert ein und können alle Abschnitte des Respirationstraktes einschließlich der Alveolen betreffen. Nicht letale Expositionen mit S-Lost bedingen oft schwere chronische pulmonale Gesundheitsstörungen, die auch erst Jahre nach Exposition auftreten können.

S-Lost führt durch Alkylierung zu kovalenten Modifikationen endogener Biomakromoleküle (DNA, Proteine). Die Schädigung der DNA durch Alkylierung wurde lange als Hauptursache für die S-Lost bedingte Toxizität betrachtet. Forschungsergebnisse der letzten Jahre belegen jedoch eindeutig, dass der molekulare Schädigungsmechanismus weitaus komplexer ist. Ungeachtet des betroffenen Organs existiert bis heute keine kausale Therapie, was primär auf die noch unvollständig aufgeklärte Pathophysiologie zurückzuführen ist.

Eine Lungenschädigung durch toxische Substanzen im Allgemeinen wurde bisher als Resultat einer unspezifischen Zellschädigung betrachtet. Mittlerweile konnte für einige toxische Substanzen gezeigt werden, dass diese mit Transmembrankanälen aus der Gruppe der Transient Receptor Potential (TRP) Kanäle interagieren und zu einer Kanalaktivierung führen. Insbesondere TRPA1 Kanäle konnten als zentraler Bestandteil der Perzeption von inhalativen Noxen (z. B. Tränengas, Isocyanate) und somit als pulmonaler, neuronaler Chemosensor identifiziert werden.

In eigenen Arbeiten konnte eine endogene Expression von TRPA1 Kanälen in A549-Alveolarepithelzellen nachgewiesen werden [1]. Eine Stimulation von A549 Zellen mit AITC (Allylthiocyanat, spezifischer TRPA1 Aktivator) führte zu einem Calciumeinstrom und der Aktivierung von MAPK-Signalkaskaden. Diese Ergebnisse belegen eine zellbiologische Relevanz von TRPA1 Kanälen in Lungenepithelzellen. In humanen Lungengewebeschnitten konnte immunhistochemisch ebenfalls eine epitheliale, nicht-neuronale Expression von TRPA1 Kanälen gezeigt werden [1], deren biologische Funktion noch ungeklärt ist.

Nach Überexpression von humanen TRPA1 Kanälen in HEK293 Zellen (HEK293-TRPA1) konnten wir erstmalig zeigen, dass alkylierende Substanzen (CEES, monofunktionales S-Lost Analogon) zu einem TRPA1 vermittelten Anstieg des intrazellulären Calciums ($[Ca^{2+}]_i$) führten [2]. Der Einsatz des TRPA1-Kanalblockers AP18 verhinderte diese CEES induzierte Erhöhung des $[Ca^{2+}]_i$. Damit konnte ein CEES verursachter und TRPA1 vermittelter Ca^{2+} Einstrom belegt werden. Weiterhin zeigten sich HEK293-TRPA1 Zellen im direkten Vergleich mit HEK293-Wildtyp Zellen (HEK293-wt) sensitiver gegenüber der CEES vermittelten Zytotoxizität. AP18 konnte die Toxizität von CEES in HEK293-TRPA1 Zellen signifikant reduzieren.

Unsere Ergebnisse lassen epitheliale TRPA1-Kanäle in der Lunge als ein potentielles Target für eine spezifische Therapie S-Lost induzierter Lungenschäden erscheinen. In derzeitigen Experimenten untersuchen wir den TRPA1-Aktivierungsmechanismus durch alkylierende Verbindungen. Kovalente Modifikationen von Cysteinresten, durch S-Lost Hydrolyse und bei der Alkylierung freigesetzte Protonen sowie oxidativer Stress sind mögliche Mechanismen und Mediatoren einer TRPA1 Aktivierung. Parallel führen wir umfassende Untersuchungen von intrazellulären Signalkaskaden durch, um die zellbiologischen Effekte der Alkylantien-induzierten TRPA1 Aktivierung in Lungenepithelzellen zu entschlüsseln. Langfristiges Ziel unserer Forschung ist es, durch ein besseres Verständnis des S-Lost induzierten Lungenschadens, neue Therapieoptionen zu finden, um im Falle einer pulmonalen Exposition schwerwiegende Gesundheitsstörungen zu minimieren.

Literatur:

- [1] Büch TR, Schäfer EA, Demmel MT, Boekhoff I, Thiermann H, Gudermann T, Steinritz D, Schmidt A. Functional expression of the transient receptor potential channel TRPA1, a sensor for toxic lung inhalants, in pulmonary epithelial cells. *Chem Biol Interact.* 2013;206(3):462-471.

- [2] Stenger B, Zehfuß F, Mückter H, Schmidt A, Balszuweit F, Schäfer E, Büch T, Gudermann T, Thiermann H, Steinritz D. Activation of the chemosensing transient receptor potential channel A1 (TRPA1) by alkylating agents. *Arch Toxicol.* 2014; Epub ahead of print.