مجله دیابت و لیپید ایران. مهر- آبان ۱۳۹۰؛ دوره ۱۱ (شماره ۱) ۳۹-۱۴

بررسی ساختار AHR، لیگاندها، عملکرد و اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک آن؛ یک مطالعه مروری

محمود یوسفی فرد*[۱]، هادی بهاری‌فر[۲]، سیدمصطفی حسینی[۳]، رضا چمن[۴]، شروین تسلیمی[۵]، سیداحمد سید علی‌نقی[۶]، سیدمرتضی کریمیان[۱]

چکیده

AHR (aryl hydrocarbon receptor) یک فاکتور رونویسی وابسته به لیگاند است که حجم زیادی از ژن‌ها را در گونه‌های مختلف کنترل می‌کند. این گیرنده به مجموعه‌ای از ترکیبات شیمیایی که از لحاظ ساختاری متفاوت می‌باشند متصل و فعال شده و نقش مهمی را در سازوکارهای مختلف بازی می‌کند. AHR بیشتر به عنوان گیرنده‌ای که در اثرات سمی زنوبیوتیک‌ها نقش دارد شناخته می‌شود اما شواهد زیادی در دست می‌باشد که نشان می‌دهد این فاکتور رونویسی اثرات مهمی نیز در فرآیندهای بیولوژیک دارد. مسیر سیگنالینگ AHR برای تنظیم عملکرد سیستم ایمنی، رشد و تنظیم چرخه سلول، تنظیم سیستم تولید مثل و تنظیم سیستم حیاتی می‌باشد. علاوه بر این، نقش مهمی نیز در بروز انواع مختلف سرطان از جمله سرطان‌های دستگاه گوارش و ریه ایفا می‌نماید. نقش AHR در ایجاد سرطان یک نقش دوگانه می‌باشد. هنگامی که این گیرنده توسط لیگاند خارجی فعال می‌شود، القاء کننده سرطان بوده در حالی که در صورت فعال شدن با لیگاند داخلی، رشد تومور را مهار می‌نماید. هدف از این مطالعه بیان ویژگی‌های ساختاری، مسیر سیگنالینگ، معرفی لیگاندهای داخلی و خارجی این گیرنده بوده و در نهایت نیز به نقش‌های این گیرنده، خواهد پرداخت.

واژگان کلیدی: Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR)، لیگاند، مسیر سیگنالینگ، عملکرد فیزیولوژیک

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴- مرکز تحقیقات علوم رفتاری و اجتماعی در سلامت
۵- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۶- مرکز تحقیقات ایدز ایران، بیمارستان امام خمینی (ره)

* ***نشانی:*** تهران، ضلع شمالی دانشگاه تهران، خیابان پور سینا، دانشکده پزشکی، ساختمان شماره ۷- گروه آموزشی فیزیولوژی- کدپستی:۱۴۱۷۶۱۳۱۵۱، تلفن: ۸۸۹۸۹۱۲۵، پست الکترونیک: yousefifard20@gmail.com

تاریخ دریافت:۹۰/۰۲/۱۶ **تاریخ درخواست اصلاح: ۹۰/۰۳/۲۸** **تاریخ پذیرش: ۹۰/۰۴/۱۲**

مقدمه

Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) یک فاکتور رونویسی وابسته به لیگاند است که حجم زیادی از ژن‌ها را در بافت‌های بدن انسان و دیگر گونه‌های جانوری کنترل می‌کند [۵-۱]. بسیاری از آلوده کننده‌های محیطی پاسخ‌های بیولوژیکی خود را در نتیجه واکنش با AHR ایجاد می‌کنند [۶]. مهمترین لیگاندهای خارجی AHR در دو دسته طبقه‌بندی می‌شوند که شامل هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (PAHs) و هیدرکربن‌های هالوژنه آروماتیک (HAHs) می‌باشد. اثر سرطان‌زایی این ترکیبات در بسیاری از مطالعات به اثبات رسیده است و از آنها به عنوان مواد سرطان‌زای قوی یاد می‌شود [۱۰-۷]. این گیرنده در مسمومیت با دیوکسین (نوعی HAHs) و در متابولیسم بنزوپیرن (از ترکیبات PAHs) نقش موثری داشته و باعث سازگاری ارگانیسم با این مواد خارجی می‌شود [۱۱].

مطالعات در دهه ۱۹۳۰ میلادی نشان دادند که مواجهه قیر زغال سنگ با گوش خرگوش باعث القاء سرطان در این حیوانات می‌شود. ماده موثر در قیر زغال سنگ، هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (PAHs) از جمله بنزوپیرن می‌باشد [۱۲]. بعدها مشخص شد که PAHs از مهمترین فعال کننده‌های AHR می‌باشند. مطالعات بعدی در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ میلادی از PAHs به عنوان رایج‌ترین مدل برای بررسی اثرات سرطان‌زایی و سم زدایی این گیرنده در بدن استفاده می‌نمودند و از این ترکیبات به عنوان لیگاندهای قدرتمند AHR یاد می‌کنند [۱۵-۱۳]. بر اساس اطلاعات موجود بیشترین غلظت PAHs تولید شده در اکوسیستم در آب‌های شیرین، پسماندهای صنعتی و بدن آبزیان تجمع می‌یابد. به علاوه این ترکیبات به مقدار فراوانی در اتمسفر شهرهای صنعتی دیده می‌شود [۱۶]. PAHs در هر نوع سوختن ناقص سوخت‌های فسیلی یا به طور کلی سوختن مواد حاوی کربن و هیدروژن به وجود می‌آیند. مهمترین منبع مواجهه انسان با این ترکیبات؛ شامل غذا، آب و استنشاق هوای آلوده (به خصوص در شهرهای بزرگ و مناطق صنعتی) می‌باشد. وجود PAHs در اتمسفر تاحدودی به دلیل فعالیت‌های طبیعی مانند آتشفشان‌ها می‌باشد اما مهمترین منبع آن فعالیت‌های انسانی می‌باشد [۱۷]. از طرفی دود سیگار یکی از مهمترین منابع این ترکیبات می‌باشد. شاید به همین دلیل است که امروزه مصرف سیگار به عنوان یکی از مهمترین عوامل سرطان‌های مختلف شناخته می‌شود [۱۸،۱۹].

یکی دیگر از مهمترین فعال کننده‌های این گیرنده 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD or TCDD) می‌باشد که اثرات سرطان‌زایی آن به خوبی شناخته شده است. این ماده به مدت زیادی در محیط باقی می‌ماند. دیوکسین و ترکیبات وابسته به آن طی فرآیندهای کلردار کردن ترکیبات شیمیایی، سوزاندن پسماندهای شهری و بسیاری از آفت کش‌ها وجود دارد. اما مهمترین منبع آن ترکیبات غذایی به خصوص چربی‌ها و محصولات تولید شده از حیوانات و ماهی می‌باشد [۲۰،۲۱]. به علاوه فرآیندهای احتراقی مانند سوختن بنزین در موتور اتومبیل‌ها، سوختن چوب و دیگر فرآیندهای صنعتی از مهمترین منابع مواجهه با این ترکیبات می‌باشد [۲۴-۲۲]. بنابراین فعال کننده‌های AHR به مقدار زیادی در محیط حضور داشته و روزانه هر موجودی با این مواد مواجهه دارد. بنابراین نقش AHR در متابولیسم یا اثرات سرطان‌زایی ترکیبات دیوکسینی بسیار مهم می‌باشد.

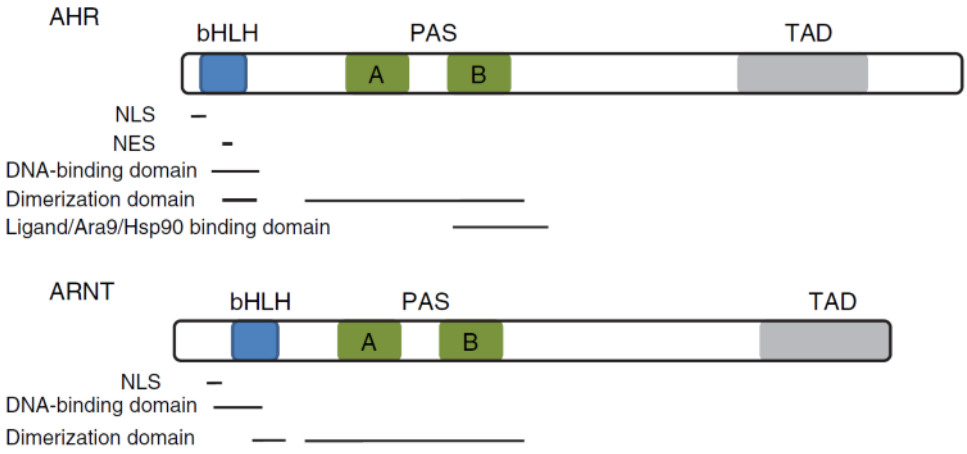
در سال‌های اخیر مشخص شده که AHR تنها در مسمومیت‌ها نقش نداشته و دارای نقش بیولوژیکی زیادی می‌باشد. امروزه ثابت شده که این گیرنده در فرآیند تکامل طبیعی نقش دارد [۱۶،۱۱]. این گیرنده در کنترل رشد سلول سهیم بوده و در ایجاد بسیاری از سرطان‌ها، تنظیم سیستم ایمنی و آپوپتوز نیز نقش‌های ثابت شده‌ای دارد [۳۰- ۱۱،۲۵].

در این مقاله مروری سعی شده در ابتدا ساختار این گیرنده توضیح داده شده و سپس به بیان مسیر سیگنالینگ آن پرداخته شود. لیگاندهای داخلی و خارجی این گیرنده و عملکردهای آن موضوعات دیگری است که در ادامه بیان خواهد شد.

ساختار AHR

این گیرنده عضوی از خانواده پروتئینی basic Helix-Loop-Helix (bHLH) می‌باشد که دارای یک ناحیه PAS (Per/ARNT/Sim) نیز می‌باشد. قسمت bHLH در ناحیه N–ترمینال بوده که محل اتصال این گیرنده به DNA می‌باشد (شکل ۱). ناحیه PAS در قسمت میانی گیرنده است که دو قسمت داشته و محل اتصال لیگاند یا توکسین همچنین مکمل پروتئینی این گیرنده می‌باشد. ناحیه‌ای دیگر در سر C– ترمینال این گیرنده با عنوان Transcription Activating DNA binding (TAD) وجود دارد که باعث القای رونویسی بعد از اتصال این گیرنده به DNA می‌شود [۱۱،۳۱].

در حالت غیر فعال این گیرنده در سیتوپلاسم قرار داشته و به پروتئین‌های مختلفی متصل می‌باشد. این پروتئین‌ها شامل ۲ عدد Heat Shock Protein 90 (HSP90) ، Hepatitis B X-associated protein2 (XAP2) و یک کوچاپرون ۲۳ کیلو دالتونی به نام فسفوپروتئین P23 (phosphoprotein p23) می‌باشد [۶،۲۶،۲۷]. HSP90 مانع دیمر شدن گیرنده می‌شود و برای عملکرد گیرنده لازم بوده ولی هنوز عملکرد اصلی آن مشخص نیست. احتمال می‌رود نقش آن انتقال گیرنده به هسته باشد. دیده شده در صورت حذف HSP90 گیرنده دیگر نمی‌تواند به لیگاند بچسبد [۲۹]. براساس این مدل، HSP90 باعث می‌شود هنگامی که لیگاند در محیط حضور ندارد این گیرنده در حالت خاموش باقی بماند و مانع فعالیت مداوم این گیرنده می‌گردد. اما هنگامی که لیگاند در محیط وجود داشته باشد یک تغییر ساختاری در گیرنده ایجاد می‌شود که باعث جدا شدن این گیرنده از HSP90 می‌گردد. محل اتصال این پروتئین به AHR در توالی‌های اسید آمینه شماره ۱۶۶–۱ و ۳۴۷–۲۸۹ می‌باشد. با اتصال HSP90 به این دو ناحیه از توالی اسید آمینه‌ای، محل اتصال لیگاند به AHR (ناحیه PAS) پنهان می‌شود و از فعال شدن این گیرنده جلوگیری می‌کند [۳۱]. P23 یک پروتئین اسیدی است که در همه بافت‌ها سنتز می‌شود. این پروتئین با اتصال به HSP90 باعث تثبیت آن می‌شود. P23 برای زندگی جنینی و تکامل جنین ضروری است و مرگ به دنبال حذف آن مشاهده شده است [۳۲]. این کوچاپرون به HSP90 C–ترمینال متصل می‌شود [۳۳]. امروزه نشان داده شده که در غیاب لیگاند، P23 با اتصال به HSP90 مانع از دیمر شدن AHR با ARNT می‌شود و مانع بیان مداوم ژن‌های پاسخگو به این گیرنده می‌شود [۲۷،۳۴]. XAP2 عضو خانواده ایمنوفیلین‌ها بوده و یک پروتئین فسفریله ۳۷ کیلو دالتونی است. عملکرد آن دقیقا مشخص نیست اما عملکرد احتمالی آن تعیین محل گیرنده است. به این معنی که در غیاب آن گیرنده بیشتر در هسته یافت می‌شود و در حضور آن بیشتر در سیتوپلاسم است. این پروتئین دو نقش ثابت شده دارد. یکی اینکه از تجزیه AHR توسط پروتئوزوم‌ها جلوگیری کرده و دوم اینکه باعث می‌شود که گیرنده در سیتوپلاسم به دام بیفتد [۳۵]. آنچه که واضح است در حضور XAP2 فرم غیر متصل به لیگاند گیرنده افزایش می‌یابد.

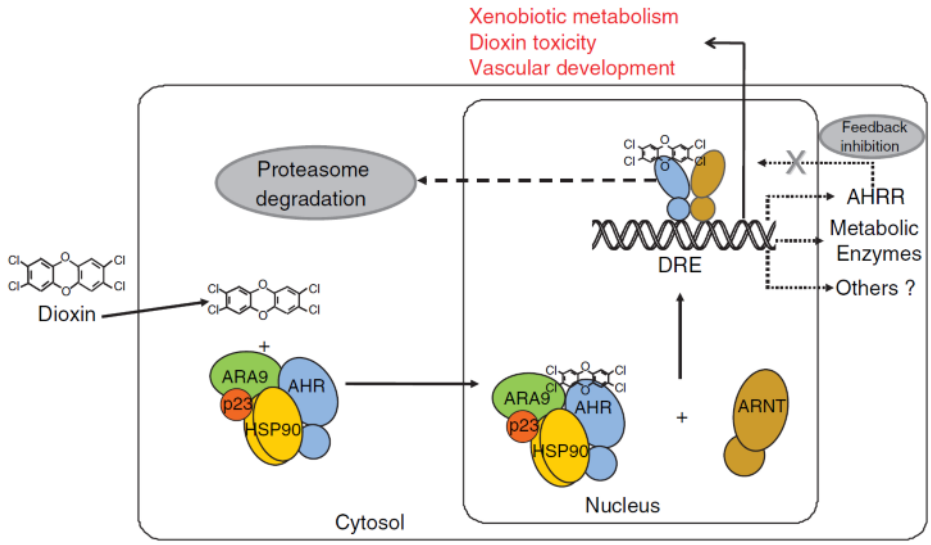


شکل ۱- نواحی مختلف در پروتئین‌های AHR و ARNT. دو قسمتی که در ناحیه BHLH دیده می‌شود شامل Nuclera localization sequence (NLS) و Nuclear export sequence (NES) می‌باشد.

BHLH نقش مهمی را در اتصال به DNA بازی می‌کند. ویژگی ناحیه PAS برای هترودیمر شدن و اتصال شاپرون‌ها می‌باشد. ناحیه C-ترمینال متغیر می‌باشد اما حاوی Transactivation domaine (TAD) می‌باشد که این ناحیه مسؤول فعال کردن رونویسی بعد از اتصال به DNA می‌باشد. برگرفته از مطالعه Stevens و همکاران [۲۲۸].

مسیر سیگنالینگ AHR

همانطور که گفته شد در زمانی که لیگاند وجود ندارد این گیرنده به HSP90، به یک ایمنوفیلین XAP2، P23 و چند پروتئین دیگر متصل می‌باشد [۳۶]. به محض حضور لیگاند و اتصال آن به ناحیه Pas گیرنده، یک تغییر کنفورماسیونی در AHR رخ می‌دهد. در داخل سیتوپلاسم لیگاند به AHR متصل شده و باعث جدا شدن این گیرنده از کمپلکس خود می‌شود و لیگاند به همراه AHR به داخل هسته منتقل می‌شود. این امر به کمک یک پروتئین انتقالی با نام aryl hydrocarbon receptor nuclear (ARNT) translocator انجام می‌پذیرد [۲۷،۳۷]. ARNT شباهت ساختمانی به AHR دارد و با دیمر شدن با AHR باعث اتصال این کمپلکس به توالی خاصی از DNA با نام XRE (توالی پاسخگو به زنوبیوتیک) می‌شود. (البته نام دیگر XRE توالی پاسخگو به دیوکسین "DRE" می‌باشد) [۳۸]. اما دیگر منابع بیان می‌دارند که گیرنده برای انتقال به هسته نیازی به ARNT ندارد بلکه تغییر کنفورماسیونی در AHR ناشی از اتصال لیگاند به آن باعث به وجود آمدن یک سیگنال هسته‌ای می‌شود و باعث می‌شود که این گیرنده وارد هسته شود. بعد از وارد شدن به هسته این گیرنده با ARNT دیمر شده و باعث می‌شود گیرنده به DNA متصل شود [۳۹]. بدون در نظر گرفتن نحوه ورود AHR به هسته می‌توان اینگونه بیان کرد که بعد از ورود این گیرنده به هسته و اتصال آن به ARNT این گیرنده به توالی خاصی از DNA متصل می‌شود. این توالی در نزدیکی پروموتور ژن هدف قرار دارد و با عنوان "عناصر پاسخگو به دیگوکسین یا عناصر پاسخگو به زنوبیوتیک‌ها" شناخته می‌شود. علاوه بر این، به برخی فاکتورهای ترجمه و کواکتیویتورها شامل P300 و p/CIP،SRI1 و فاکتور رونویسی IIB برای اتصال این گیرنده به DNA و افزایش بیان ژنی ژن هدف نیاز می‌باشد [۴۰]. مهمترین ژن‌های هدف این گیرنده که در مطالعات مختلف به آن اشاره شده است ایزوفرم‌های مختلف سیتوکروم P_{450} می‌باشد که همگی آن‌ها را با اختصار با (CYP) نشان می‌دهند. مهمترین ایزوفرمی که تحت تاثیر این گیرنده قرار می‌گیرد CYP1A1 می‌باشد که در متابولیسم بسیاری از ترکیبات سمی مانند هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای نقش دارند [۴۱]. لیگاندهای AHR همگی سوبسترای این آنزیم‌ها می‌باشد و لیگاند با تحریک AHR و به دنبال آن افزایش بیان این آنزیم‌ها، متابولیسم خود را افزایش می‌دهد [۴۱]. مسیر سیگنالینگ این گیرنده در شکل ۲ به صورت شماتیک آورده شده است.

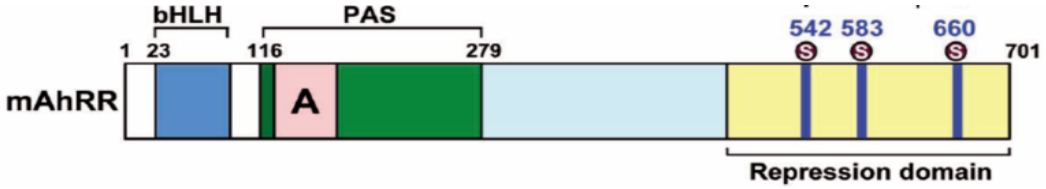


شکل ۲- مسیر سیگنالینگ AHR. لیگاند چربی دوست از طریق غشاء لیپیدی به صورت انتشار ساده وارد سلول شده و بعد از اتصال به AHR باعث تغییر ساختاری در گیرنده و نمایان شدن ناحیه NLS می شود.

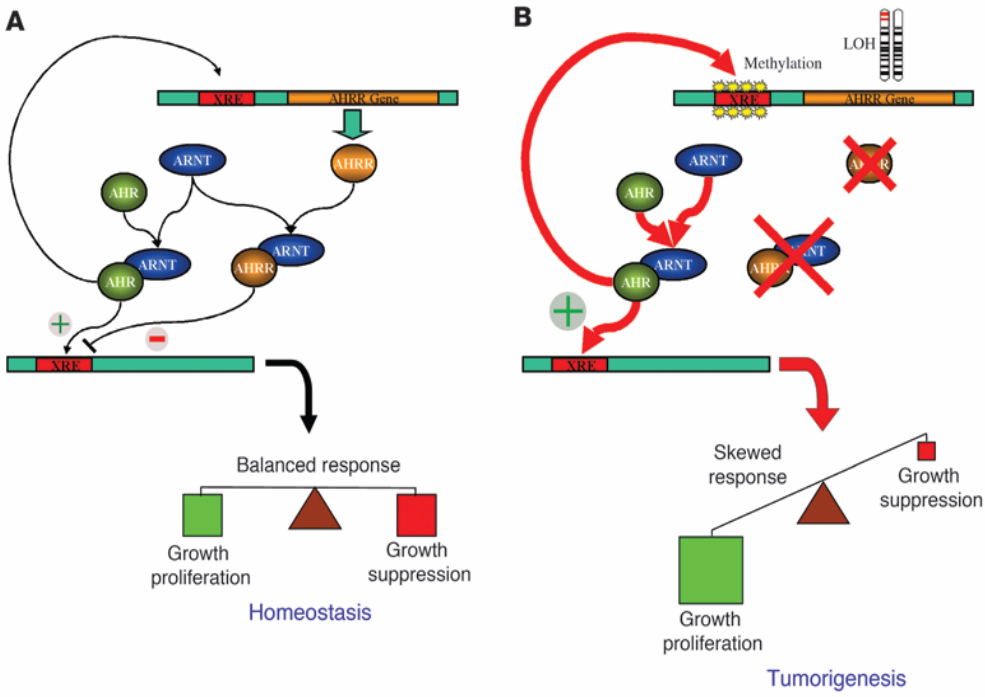
بنابراین گیرنده وارد هسته می‌شود. در هسته AHR با ARNT دیمر شده و به DRE متصل می‌گردد. سپس باعث رونویسی از ژن بالادست ایـن تـوالی می‌گردد. سیگنالینگ AHR توسط دو سازوکار مهار می‌گردد. اول توسط پروتئازها و دیگری توسط یک مسیر فیدبک که در آن AHRR درگیر می‌باشد. ژن AHRR، ژن هدف AHR می‌باشد و بیان این ژن توسط AHR افزایش می‌یابد ARA9 (aryl hydrocarbon receptor associated 9) (برگفته از مطالعه Stevens et al [۲۲۸]).

تنظیم عملکرد AHR

AHR تابع تنظیم منفی می‌باشد [۴۲]. بدین مفهوم که به دنبال فعالیت ناشی از لیگاند و خارج شدن فرآورده‌های آن از هسته فعالیت این گیرنده کاهش می‌یابد. گفته می‌شود که این گیرنده توسط فعالیت پروتئازی از بین می‌رود. با سازوکار نامعلومی مجموعه ARNT-AHR از هسته خارج شده و در سیتوپلاسم توسط پروتئازها تجزیه می‌شود و بنابراین فعالیت آن به پایان می‌رسد [۴۵-۴۳]. سازوکار دومی هم در تنظیم این گیرنده نقش دارد. فعالیت این کمپلکس توسط مهارکننده AHR (AHRR) نیز تعدیل می‌شود [۴۶]. AHRR مانند AHR و ARNT پروتئینی از خانواده bHLH-Pas می‌باشد. بنابراین شباهت ساختمانی به گیرنده AH دارد [۴۷-۴۹] (شکل ۳). مهار کننده AHR از دو طریق فعالیت AHR را کاهش می‌دهد: اولا این مهار کننده به دلیل شباهت ساختمانی به AHR به ARNT متصل شده و از اتصال آن به AHR ممانعت به عمل می‌آورد [۵۰] و ثانیا AHRR با اتصال به توالی پاسخگو به زنوبیوتیک‌ها مانع اتصال AHR به DNA می‌شود [۵۱]. حاصل این دو عمل کاهش فعالیت AHR است. شکل ۴ نشان دهنده عملکرد AHRR در تنظیم نسخه برداری القائی توسط AHR می‌باشد.



شکل ۳- تصویر شماتیک از ساختمان مهارکننده AHR. با مقایسه این تصویر با تصویر شماره یک شباهت‌های ساختمانی بین AHR و AHRR مشخص خواهد شد. (برگفته از مطالعه FUJII-KURIYAMA and Kaname KAWAJIRI [۲۲۹]).



شکل ۴- نقش AHRR در تنظیم عملکرد AHR

در سلول طبیعی فعالیت AHR باعث افزایش بیان AHRR می‌گردد و AHRR با رقابت بر سر اتصال به ARNT و DRE باعث تنظیم عملکرد ژن می‌گردد. این تعادل بین این دو پروتئین باعث هومئوستاز در سلول می‌گردد(A). در سلول‌های سرطانی متیله شدن پروموتور AHRR باعث مهار بیان این ژن توسط AHR می‌شود. بنابراین در غیاب AHRR و حذف رقابت بر سر اتصال به ARNT و DRE باعث القاء مجموعه‌ای از ژن‌ها می‌شود که سلول را به سمت سرطانی شدن می‌برد(B) (برگرفته از مطالعه Zudaireetal [۴۹]).

نقش AHR

اولین عملکردی که به این گیرنده نسبت داده شد نقش این گیرنده در متابولیسم ترکیبات سمی به خصوص زنوبیوتیک‌ها که شامل هیدورکربن‌های چند حلقه آروماتیک (PAHs) و هیدروکربن‌های آروماتیک هالوژنه (HAHs) است، می‌باشد. وقتی این مواد وارد بدن می‌شوند باعث فعال شدن این گیرنده گشته و دو مسیر متابولیسمی را که هریک آنزیم‌های خاص خود را دارند القا می‌نماید.

دلایل قوی وجود دارد که بیانگر نقش مهم این گیرنده در فرآیندهای فیزیولوژیک است. اول اینکه در فرآیند تکامل، این گیرنده کامل حفظ شده است و دوم اینکه در موش‌های فاقد این گیرنده رشد و تکامل مختل شده و ژن‌های مسوول تنظیم کننده رشد و تکامل حیوان به طور طبیعی فعالیت نمی‌کنند. سوم اینکه اگر تنها نقش این گیرنده تعدیل استرس‌های محیطی و تنظیم متابولیسم زنوبیوتیک‌ها بود هنگامی که استرس‌های محیطی یا ترکیبات زنوبیوتیکی تغییر ماهیت می‌دادند این گیرنده بایستی از لحاظ ساختاری و عملکردی در گونه‌های مختلف جانوری تغییر می‌کرد که این چنین نیست. توالی اسید آمینه، و آنزیم‌های هدف این گیرنده در تمامی مهره داران ثابت بوده و در فرآیند تکامل حفاظت شده است [۵۲-۵۴]. چهارم، نوعی AHR در بی مهرگان وجود دارد که به زنوبیوتیک‌ها پاسخ نمی‌دهد. وقوع جهش در این گیرنده باعث نقص در طویل شدن بازوها و آنتن‌ها، و نقص در عملکرد طبیعی فتوگیرندههای شبکیه در بی‌مهرگان می‌شود [۵۵-۵۷]. پنجم، مسیر سیگنالینگ این گیرنده هنگامی که لیگاند خارجی وجود ندارد نیز فعال می‌باشد [۵۸-۶۰]. ششم هنگامی که یک جهش در ژن این گیرنده اتفاق می‌افتد باعث نقص در تکامل بلاستوسیت‌ها در موش [۶۱] و تغییر در پیشرفت چرخه سلولی می‌گردد [۶۲،۶۳]. هفتم، از طرفی تغییرات همودینامیک ناشی از Shear Stress [۶۴] به علاوه سوسپانسیون متیل سلولز [۶۵،۶۶] در بافت‌های مختلف، همچنین هیپوکسی در ریه و کبد [۶۷،۶۸] موش، باعث القا سیتوکروم P_{450} می‌گردد.

تمامی این دلایل بیانگر وجود عملکرد و لیگاندهای داخلی برای AHR می‌باشد.

بنابراین برای این گیرنده می‌توان دو نقش را در نظر گرفت که شامل یک نقش در تنظیم پاسخ سازگاری به متابولیسم زنوبیوتیک‌ها و نقش دیگر در فرآیند تکامل جنینی و فیزیولوژی بالغین می‌باشد. نقش‌های این گیرنده به تفصیل در ادامه این مقاله ارائه خواهد شد اما در ابتدا لازم است به مهمترین لیگاندهای این گیرنده در این بخش اشاره شود.

لیگاندهای AHR

AHR یک فاکتور رونویسی است که توسط لیگاندهای مختلفی تحریک شده و بیان ژن‌های مختلفی از جمله ژن مربوط به ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P_{450} را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بزرگترین منبع مواجهه حیوانات و انسان به لیگاندهای طبیعی یا صناعی AHR تغذیه می‌باشد. مطالعات متعددی وجود دارد که بیان می‌دارد در رژیم غذایی انسان میزان قابل توجه‌ای از مواد شیمیایی فعال کننده یا مهار کننده این گیرنده وجود دارد که مسیر سیگنالینگ این گیرنده را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بسیاری از این مواد فعالیت سیتوکروم P_{450} را القا می‌کنند [۷۱-۶۹]. با توجه به تحقیقات انجام شده روی این گیرنده می‌توان لیگاندهای AHR را به دو دسته کلی تقسیم‌بندی نمود که شامل لیگاندهای خارجی و لیگاندهای داخلی می‌باشد. در ادامه به توضیح این لیگاندها پرداخته می‌شود.

لیگاندهای خارجی

اولین تحقیقاتی که موجب شد تا گیرنده AH شناخته شود بر اساس مطالعات روی مسمومیت‌های ناشی از آلوده کننده‌های محیطی بود و در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ میلادی استفاده از هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک مانند بنزوپیرن، رایج‌ترین مدل برای بررسی اثرات این گیرنده به شمار می‌آمد. در آن دوره مشخص شد که این گیرنده باعث القای مونواکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم P_{450} و آنزیم‌های کنژوگه کننده مانند UDP-گلوکورونوزیل ترانسفراز و گلوکورنیل S-ترانسفراز می‌گردد [۷۲،۷۳].

اغلب ترکیباتی که با این گیرنده متصل شده و آن را فعال می‌کند ترکیبات هیدروفوبیک (آب گریز) هستند که در دو طبقه براساس ساختارشان طبقه‌بندی می‌شوند که شامل PAHs و HAHs می‌باشند.

هیدروکربن‌های آروماتیک هالوژنه (HAHs)

این خانواده از مهمترین فعال کننده‌های AHR بوده که شامل دیوکسین‌های هالوژنه و ترکیبات وابسته می‌باشد. این ترکیبات توسط آلوده کننده‌های محیطی وارد بدن می‌شود. نکته قابل توجه این است که هرگونه فعالیت صنعتی و شیمیایی نوعی از این ترکیبات را آزاد می‌کند. این ترکیبات تمایل‌های متفاوتی برای اتصال به AHR دارند اما یکی از مهمترین آنها یعنی TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) بیشترین تمایل را برای اتصال به این گیرنده دارد که باعث فعال شدن گیرنده و جدا شدن آن از مجموعه پروتئینی می‌شود. این امر باعث ورود این گیرنده به هسته و اتصال آن به ARNT شده و ژن‌های هدف فعال یا مهار گردند [۲۸،۷۴،۷۵].

مطالعات انجام پذیرفته در این زمینه بیانگر وقوع سرطان‌های مختلف در نتیجه مواجه با این مواد می‌باشند [۱۰،۷۶] HAHs به خصوص اعضای حاوی کلر این دسته الگوی خاصی از مسمومیت را ایجاد می‌کند که شامل هایپرپلازی اپی‌تلیال، افزایش القای تومور، اثرات تراتوژنی و تحلیل تیموس می‌باشد که در نهایت مرگ را به دنبال خواهد داشت. از آنجایی که در موش‌های فاقد AHR مسمومیت با TCDD رخ نمی‌دهد بنابراین این اثرات را می‌توان به AHR نسبت داد.

هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (PAHs)

PAHs نقش مهمی در بروز سرطان‌ها به خصوص سرطان مری بازی می‌کنند [۹،۷۷]. در مناطقی که مواجهه با این مواد بالا می‌باشد شیوع سرطان مری نیز بالا می‌باشد. وجود این مواد در غذاهای دودی و سرخ شده به وفور دیده می‌شود [۹]. میزان شیوع سرطان مری در نواحی جغرافیایی که میزان مواجهه با PAHs بالا گزارش شده است به طور چشم‌گیری بیشتر از دیگر مناطق می‌باشد [۸،۷۷،۷۸].

PAHs گروه بزرگی از آگونیست‌های AHR می‌باشد که همگی دارای حلقه‌های بنزنی می‌باشند [۷۹] که در باقیمانده‌های نفت، زغال سنگ و قیر وجود داشته و همچنین در فرآیندهای احتراقی مانند سوختن مواد اشتعال‌زا در موتور اتومبیل‌ها، دود سیگار و غذاهای کبابی، وجود می‌آید. مهمترین عضو این خانواده بنزوپیرن (benzo[a]pyrene) می‌باشد که قدرت آن در القا مسیر سیگنالینگ AHR کمتر از TCDD می‌باشد [۸۰،۸۱]. مطالعات اپیدمیولوژیکی بیان می‌دارند که جمعیت‌های ساکن شمال ایران، چین و برزیل بیشترین مواجهه با این سموم را دارند [۷،۷۷،۷۸].

لیگاندهای داخلی

لیگاندهای گفته شده در قسمت قبل مربوط به ترکیباتی بودند که بر اثر مواجهه انسان با محیط وارد بدن می‌شوند. اما مطالعات جدید لیگاندهای داخلی را نیز برای این گیرنده متصور شده‌اند. همانطور که در بخش‌های پیشین این مقاله نیز ذکر گردید، به دلایل مختلفی می‌توان وجود لیگاندهای داخلی را برای AHR اثبات نمود. درست است که قدرت این لیگاندها در مقایسه با TCDD بسیار کم است اما آنها وجود داشته و عملکردهایی نیز در بدن به عهده دارند. این لیگاندهای داخلی ساختارهای شیمیایی گوناگونی دارند. در این مطالعه مروری این لیگاندها در طبقه‌بندی‌های مختلفی قرار گرفته‌اند که شامل ایندیگوئیدها، متابولیت‌های هم، متابولیت‌های تریپتوفان، متابولیت‌های آراشیدونیک اسید، ترکیبات غذایی می‌باشند. اگرچه این لیگاندها احتمالی می‌باشند و هنوز ابهاماتی در مورد این لیگاندها و نحوه تاثیرشان روی AHR وجود دارد اما مطالعات In vitro نشان دادند که این مواد قادرند AHR را فعال ساخته و عملکرد آن را تنظیم نمایند.

ایندایگوئیدها (Indigoids)

این دسته از فعال کننده‌های AHR بوده که هم در مواد غذایی حضور داشته و هم در بدن طی فرآیندهای متابولیسمی به وجود می‌آیند [۸۲،۸۳]. ایندایگوئیدها در حالت پاتولوژیک مانند لوکمی (leukemia) و porphyria cutanea tarda در ادرار افراد بیمار دیده می‌شود [۸۴]. این گروه از لیگاندها دارای ترکیباتی بسیاری می‌باشند. از مهمترین آنها که روی این گیرنده اثر می‌گذارند ایندیگو (Indigo) و ایندایروبین (indirubin) را می‌توان برشمرد [۸۵،۸۶]. نکته قابل توجه این است که اولین مطالعات نشان داند که در مخمر قدرت لیگاندی این مواد برای AHR ۵۰ برابر بیشتر از TCDD می‌باشد [۸۶] اما مطالعه بعدی روی سلول‌های پستانداران، نشان داد که قدرت این دو ماده بسیار کمتر از TCDD می‌باشد [۸۳،۸۷،۸۸] با این وجود، هنوز در لیگاند بودن این دسته اختلاف نظر وجود دارد. زیرا ایندایگوئیدها در غلظت‌های نانومول باعث تحریک AHR می‌شود اما در مهره‌داران (به خصوص انسان) مشاهده شده که سطح این مواد در حد پیکومول می‌باشد [۸۶،۸۷]. همچنین از طرفی نمی‌توان گفت که این مواد در حالت فیزیولوژیک نقش لیگاندی برای AHR ندارند چرا که ممکن است غلظت‌های موضعی آنها بالاتر از آن چیزی باشد که در آزمایشات دیده می‌شود. به همین منظور اطلاعات بیشتری نیاز است تا بتوان اثرات دقیق این مواد را روی مسیر سیگنالینگ AHR مشخص نمود.

متابولیت‌های آراشیدونیک اسید

آراشیدونیک اسید و ترکیبات هم خانواده آن لیگاندی قوی برای AHR فرض می‌شوند. بین تولید متابولیت‌های آراشیدونیک اسید و TCDD و مسیر سیگنالینگ AHR مسیرهای مشترکی (CROSS-TALK) وجود دارد. برای مثال دیوکسین قادر است آراشیدونیک اسید را از پیش سازهایش سنتز نماید که در نتیجه تحریک آنزیم فسفولیپاز A عمل می‌کند [۸۹،۹۰]. از طرفی TCDD می‌تواند سیتوکروم P_{450} را که متابولیزه کننده آراشیدونیک اسید است القا کرده [۹۱] و باعث تولید پروستاگلاندین‌ها به خصوص پروستاگلاندین H گردد [۹۲،۹۳]. همچنین این ماده سنتز COX_2 را القا می‌کند که یک ارتباط قوی بین فعالیت AHR و سنتز پروستاگلاندین‌ها ایجاد می‌کند [۹۳]. علاوه براین هنگامی که سلول تحت استرس تماسی (shear stress) تغییر شکل می‌دهد مسیر AHR فعال می‌شود که این فعالیت همراه با رهایش پروستاگلاندین‌ها

می‌باشد [۹۴]. براساس این مشاهدات این فرضیه مطرح شده که مواد لیپوفیل (چربی دوست) داخلی به خصوص متابولیت‌های آراشیدونیک اسید می‌توانند آگونیست‌هایی برای AHR باشند. یکی از این متابولیت‌ها لیپوکسین A4 می‌باشد. این ماده آگونیستی برای AHR است که قادر می‌باشد به صورت گذرا ژن CYP1A1 را تحریک نماید [۹۵،۹۶]. دلایل مختلفی برای آگونیست بودن لیپوکسین A4 بیان کرده‌اند که شامل رقابت این ماده با دیوکسین بر سر اتصال به AHR، توانایی لیپوکسین برای القاء اتصال AHR به DRE و تحریک رونویسی از ژن هدف می‌باشد [۹۶]. گفته می‌شود تعاملات بین لیپوکسین A4 و AHR در جنبه‌های تکاملی بسیار اهمیت دارد. به هر حال برای کشف جزئیات آن نیاز به تحقیقات بیشتر می‌باشد.

۶ نوع از پروستاگلاندین‌ها می‌توانند AHR را فعال کنند این پروستاگلاندین‌ها شامل: B_2، D_2، F_{3a}، G_2، H_1 و H_2 می‌باشد. بیشترین قدرت را پروستاگلاندین G_2 دارد که در حد میکرومول فعالیت آگونیستی دارد. البته این نکته قابل بیان است که لیپوکسین در حد نانومول فعالیت آگونیستی دارد [۹۷] بنابراین از تمامی پروستاگلاندین‌ها قوی‌تر است. از دو نکته بالا می‌توان نتیجه گرفت که پروستاگلاندین‌ها جزء لیگاندهای ضعیف می‌باشند اما باید توجه داشت که این نتایج در محیط آزمایشگاهی به دست آمده است و از آنجا که پروستاگلاندین‌ها در PH فیزیولوژیک دارای بار بوده و انتشار آنها در غشاهای بیولوژیک با محدودیت روبرو است [۹۸] بنابراین قدرت آنها در فعالیت آگونیستی AHR می‌تواند بسیار بالاتر از مقداری باشد که در محیط خارج بدن مشاهده می‌شود.

متابولیت‌های هم

متابولیت‌های هم نیز کاندیداهای احتمالی معرفی شده‌اند. امروزه متابولیت‌های هم را از شاخص‌ترین لیگاندهای داخلی برای گیرنده AH می‌دانند. متابولیت‌های هم قادرند تا AHR و متعاقب آن ژن‌های هدف این گیرنده را فعال کنند [۹۹،۱۰۰]. مطالعه بر روی موش‌های صحرائی که مبتلا به یرقان مادرزادی بودند ارتباطی بین افزایش بیلی روبین و افزایش فعالیت AHR نشان داد [۱۰۰،۱۰۱]. در آزمایشات In vitro در اثر حضور بیلی روبین AHR تغییر شکل می‌دهد و به فرم شکل خود در می‌آید. براساس طبقه‌بندی این متابولیت‌ها براساس قدرت، قوی‌ترین بیلی‌روبین، سپس بیلی وردین و ضعیف‌ترین این مواد شیمیایی همین (Hemin) می‌باشد. البته هنوز روی اینکه بیلی روبین و دیگر متابولیت‌های هم می‌توانند آگونیست‌های AHR باشند اختلاف نظر وجود دارد. یکی از دلایل این است که غلظت بیلی‌روبین در خون در حالت فیزیولوژیک پایین‌تر از دوز موثر آن روی AHR می‌باشد. اما در حالات پاتولوژیک مخصوصا در سندروم کریگلر- نجار سطح خونی بیلی‌روبین به ۴۰۰-۲۰۰ نانومول در لیتر می‌رسد که در حدود ۱۰ برابر دوز لازم برای فعال‌سازی AHR می‌باشد [۱۰۲،۱۰۳]. از طرفی شاید غلظت‌های موضعی بیلی روبین بالاتر از آن باشد که در تحقیقات مشاهده شده است.

متابولیت‌های تریپتوفان

تریپتوفان و متابولیت‌هایش به عنوان عوامل موثر روی AHR شناخته شده‌اند. تریپتامین و ایندول استیک اسید هر دو می‌توانند AHR را فعال کنند. در in vitro این دو ماده باعث می‌شوند AHR این توانایی را پیدا کند که به DRE متصل شود [۱۰۴،۱۰۵]. اتصال این دو ماده به AHR، ۲ میلیون برابر ضعیف‌تر از دیوکسین می‌باشد [۱۰۵]. در حالت فیزیولوژیک غلظت این دو ماده به حدی پایین است که قادر به فعال کردن AHR نیستند. اما در حالات بیماری به خصوص هنگامی که آنزیم مونوآمینو اکسیژناز مهار می‌شود سطح تریپتامین به حدی بالا می‌رود که می‌تواند تا مقداری باعث القای فعالیت AHR شود [۱۰۵].

امروزه مشخص شده که تریپتوفان تحت تاثیر اشعه فرابنفش (UV) متابولیت‌هایی تولید می‌کند که می‌تواند AHR را فعال و آنزیم‌های مسیر سیتوکروم P_{450} را فعال کند. دو ماده مهمی که از تریپتوفان تحت اثر اشعه UV تولید می‌شود ۶- فرمیل ایندول کربازول و ۶ و ۱۲ دی فرمیل ایندول کربازول می‌باشند. این مواد احتمالا در هنگامی تولید می‌شوند که پوست در معرض نور خورشید قرار می‌گیرد [۱۰۸-۱۰۶].

براساس این یافته و دیگر یافته‌ها AHR یک نقش در پاسخ سلول به استرس اکسیداتیوی دارد که توسط نور UV ایجاد می‌شود. اگرچه فتو اکسیداسیون تریپتوفان تحت UV باعث تولید متابولیت‌هایی می‌شود که فعالیت AHR را القا می‌کنند اما این سوال باقی می‌ماند که چگونه در بدن UV باعث تشکیل این ترکیبات می‌شود و چه سطحی سرمی از تریپتوفان می‌تواند واکنش فتواکسیداسیون را القاء کند [۱۰۷].

اکوآ یلینین (Equilenin)

این ماده یک استروژن اسبی است و پیش‌ساز دسته بزرگی از داروهای هورمونی می‌باشد. این ماده در ادرار مادیون باردار ترشح می‌شود و یک آگونیست بسیار ضعیف AHR می‌باشد [۱۰۹]. اما به دلیل قدرت اتصال ضعیف این ماده به AHR هنوز در نحوه آگونیست بودن آن، عملکرد و اثرات آن روی مسیر سیگنالینگ AHR ابهام وجود داشته و اطلاعاتی در دسترس نیست.

ترکیبات غذایی

همان‌گونه که در قسمت‌های قبلی این مطالعه نیز بیان گردید مهمترین منبع مواجهه با فعال کننده یا مهارکننده‌های AHR مواد خوراکی می‌باشند. رژیم غذایی به مقدار فراوانی این ترکیبات شیمیایی را وارد بدن می‌کند. این ترکیبات در دو دسته کلی Indole-3-carbinol derivatives (I3C) و فلاونوئیدهای طبیعی (Natural Flavonoids) طبقه‌بندی می‌شوند. اولین گزارشات از فعال کننده‌های طبیعی AHR، از مطالعه روی غذاهای گیاهی به دست آمد که مشاهده شد قادرند ژن CYP1A1 را فعال کنند [۱۱۰،۱۱۱]. در مطالعات بعدی نیز ترکیبات گیاهی دیگری مانند I3C [۱۱۲،۱۱۳]، ۷–۸ دی هیدروروتاکارپین (7,8-dihydrorutacarpine) [۱۱۳]، ترکیبات دی بنزویل متان (dibenzoylmethanes) [۱۱۴]، curcumin [۱۱۵] کاروتنوئیدها [۱۱۶،۱۱۷] کشف شدند و ثابت شد که همگی دارای اثر آگونیستی می‌باشند [۱۱۸،۱۱۹]. ترکیبات دیگری که در مواد غذایی یافت شد ترکیبات فلاوینوئیدی (مانندflavones, flavanols, flavanones, isoflavones) بودند که آنتاگونیست این گیرنده به شمار می‌آیند [۱۲۰]. البته ترکیباتی مانند tamarixetin [۱۲۱]، tangeritin [۱۲۲]، diosmin [۱۲۳]، quercetin [۱۲۴]، نیز در دسته ترکیبات فلاوینوئیدی قرار دارند اما فعالیت آگونیستی دارند.

بسیاری از این مواد موجود در ترکیبات غذایی بیان ژن آنزیم سیتوکروم P_{450} را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۲۵]. از طرفی غلظت این مواد در خون به مقداری است که بتواند اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی خود را برجای بگذارد. این مواد به مقدار زیادی در سبزیجات، میوه و چای یافت می‌شود [۱۲۶]. به همین خاطر است که مواد موجود در سبزیجات اثرات القایی و مهاری روی AHR از خود نشان می‌دهند [۱۲۹–۱۲۷]. وجود این ترکیبات شیمیایی در سبزیجات و نقش آنها در تحریک یا مهار AHR این فرضیه را مطرح می‌کند که شاید این گیرنده در متابولیسم و سم زدایی مواد موجود در مواد غذایی نقش مهمی داشته باشد.

نقش و عملکرد AHR

هنگامی که ماده آگونیست وارد سیتوپلاسم می‌شود باعث فعال شدن گیرنده AH می‌شود. فعال شدن این گیرنده و انتقال آن به هسته و اتصال آن به ARNT و دیگر عوامل فعال کننده (Coactivatores) باعث فعال شدن رونویسی از ژن‌های متعددی می‌شود که حاصل آن ظهور پروتئین‌های جدید در سیتوپلاسم می‌باشد. حضور این پروتئین‌ها می‌تواند عملکرد سلول را به شدت تحت تاثیر قرار داده و طیف وسیعی از تغییرات را در داخل سلول ایجاد نماید. در این بخش تلاش نویسندگان بر این است تا شمایی جامع از عملکردهای AHR در فیزیولوژی و هموستاز بدن ترسیم نمایند.

متابولسیم داروها و سموم خارجی

AHR به عنوان یک گیرنده یتیم (Orphan) شناخته می‌شود که فاقد لیگاندی داخلی با تمایل اتصالی بالا می‌باشد. شناخته شده‌ترین عملکرد این گیرنده نقش آن در متابولیسم داروها و مواد شیمیایی مانند PAHs و HAHs، همچنین مواد موجود در مواد غذایی می‌باشد. تحت تاثیر لیگاندهای مختلف، این گیرنده با القاء آنزیم‌های فاز I

(اکسیداسیون)، فاز II (کونژوگاسیون) و فاز III (دفع) باعث فعال شدن مسیرهای متابولیسمی و سم‌زدایی همان لیگاند می‌شود [۱۳۰]. از طرفی در برخی موارد (مانند هنگامی که لیگاند دیوکسین‌ها باشد) با اتصال لیگاند به گیرندهکمپلکسی ایجاد می‌گردد که باعث اتصال کوالانسی گیرنده به DNA گشته و در نتیجه می‌تواند اثرات سمی لیگاند را ایجاد نماید. در بیشتر موارد این نوع اتصالات کوالانسی باعث بروز کارسینوما می‌شود [۱۳۱]. بنابراین این گیرنده در اثر فعال شدن توسط لیگاندهای خارجی دو دسته آنزیم را فعال می‌سازد. گروه اول که باعث متابولیسم لیگاند و فرآیند سم‌زدایی می‌گردد و گروه دوم آنزیمی که باعث افزایش فعالیت و اثر سمی این گونه مواد می‌شود. تظاهراتی که طی مسمومیت با دیوکسین و دیگر ترکیبات سمی دیده می‌شود حاصل فعالیت گروه آنزیمی دسته دوم می‌باشد. البته قابل ذکر است که اگر آنزیم‌های فاز I (که همان سیتوکروم‌های می‌باشند) به تنهایی فعال شوند باعث افزایش فعالیت زیستی مواد سمی مانند دیوکسین و بروز اثرات سمی آن می‌شود در حالی که در حضور آنزیم‌های فاز II (که شامل مونواکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم و آنزیم‌های کونژوگه کننده می‌باشند) متابولیت‌های سمی به ترکیبات هیدروفیل غیر سمی تبدیل شده و به راحتی دفع می‌شود [۴۱].

عملکردهای داخلی

برای مطالعه روی عملکردهای فیزیولوژیک این گیرنده استفاده از حیواناتی که ژن AHR در آنها حذف شده است (knockout animals) بسیار مفید واقع شده است. با مطالعه روی این حیوانات مشاهده شد که AHR نقش مهمی در تکامل کبد، بسته شدن مجرای شریانی [۱۳۲]، سیستم ایمنی [۱۳۳] و کنترل بسیاری از فعالیت‌های سلولی مستقل از لیگاند دارد [۱۳۴]. این یافته‌ها کاملا مشخص نمود که نقش این گیرنده فراتر از عملکرد آن در پاسخ‌های سازگاری و توکسیک به زنوبیوتیک‌ها می‌باشد.

سیستم ایمنی و نقش AHR در عملکرد طبیعی آن

دلایل قابل تاملی وجود دارد که بیان می‌کند مسیر سیگنالینگ AHR نقش مهمی در عملکرد سیستم ایمنی به عهده دارد. در موش‌های فاقد ژن AHR، نقص‌های متعدد در سیستم خون‌ساز مانند تغییر در تعداد لنفوسیت‌های طحال، تغییر در سیستم خون‌ساز مغز استخوان و کبد در دوران جنینی و بزرگ شدن طحال مشاهده شده است [۱۳۳،۱۳۵]. از طرفی مواجهه با TCDD باعث مهار قوی پاسخ‌های هومورال و سلولار سیستم ایمنی گشته و در نتیجه موجب افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های گوناگون می‌گردد [۱۳۶،۱۳۷]. دیوکسین تکثیر لنفوسیت B و پاسخ لنفوسیت‌های T را به آنتی‌بادی‌ها مهار می‌نماید [۱۳۸،۱۳۹]. همچنین TCDD باعث تحلیل تیموس می‌شود که این تحلیل تیموس همراه با کاهش تیموسیت‌ها و مهار تکثیر آنها می‌باشد [۱۴۰،۱۴۱]. مواجهه با دیوکسین باعث افزایش التهاب و مهار پاسخ لنفوسیت‌های $CD8^+$ به عفونت آنفلوانزایی می‌گردد [۱۴۲،۱۴۳]. علاوه بر این آگونیست‌های AHR باعث ایجاد آنسفالیت اتوایمیون، بیماری پیوند علیه میزبان، آلرژی و مقاومت در پذیرش پیوند می‌شود [۱۴۹-۱۴۴].

مسیر سیگنالینگ AHR در تنظیم Tregs (Regulatory T cells) نقش دارد. مواجهه با دیوکسین تکثیر Tregs را افزایش می‌دهد و باعث تمایز رده‌های مختلف Tregs می‌گردد. [۱۴۴،۱۴۹] و با افزایش این سلول‌ها باعث ممانعت از بیماری پیوند علیه میزبان می‌شود [۱۴۷]. دو سازوکار احتمالی که AHR از آن طریق باعث تمایز این سلول‌ها می‌شود شامل: ۱) AHR از طریق افزایش دادن TGF-β (transforming growth factor) باعث تکامل Tregs می‌شود [۱۵۳-۱۵۰]. ۲) AHR از طریق سلول‌های دندریتی و حضور آنتی‌ژن‌های آن روی تکامل Tregs اثر می‌گذارد. سلول‌های دندریتی نقش اصلی را در تمایز سلول‌های T اولیه به رده‌های تمایز یافته Tregs در محیط، ایفا می‌نماید [۱۵۴،۱۵۵]. همچنین AHR نقشی در تکامل T helper $_{17}$ (Th_{17}) بر عهده دارد. این رده سلولی مهمترین عامل در فرآیندهای خود ایمنی و تخریب عوامل عفونی

هستند. در موش‌های فاقد ژن AHR تعداد Th_{17} کاهش می‌یابد [۱۴۵،۱۵۶].

بنابراین با توجه به مطالب بالا از آنجایی که Th_{17} پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهد و از طرفی Tregs آن را کاهش می‌دهند چنین می‌توان نتیجه گرفت که تعادل بین این دو باعث ایجاد یک پاسخ ایمنی مناسب و کارا شده و همچنین مانع خودایمنی و ایجاد عفونت مزمن می‌گردد. AHR از طریق تعدیل در سیتوکاین‌هایی مانند TGF-β و IL_6 (Interleukin 6) در ایجاد این تعادل نقش مهمی ایفا می‌نماید [۱۵۷،۱۵۸]. لازم به ذکر است که شاید AHR به عنوان یک فاکتور رونویسی، تکامل و تکثیر لنفوسیت‌های T را در سطح ژن کنترل می‌کند.

در پایان نیز این نکته را باید بیان نمود که AHR تحت تاثیر دیوکسین باعث التهاب و همچنین افزایش رهایش سیتوکاین‌های التهابی در ایمنی ذاتی می‌شود [۱۵۹] و مواجهه با TCDD با کاهش طول عمر، نوتروفیلی و افزایش اینترفرون گاما همراه است [۱۴۲].

بنابراین AHR نقش کلیدی و مهمی در تنظیم و عملکرد طبیعی سیستم ایمنی، تکامل و عملکرد تیموس، تکامل سلول‌های ایمنی، تعادل در پاسخ‌های ایمنی و التهاب بازی می‌کند اما هنوز سازوکارهایی که از طریق آن این گیرنده اثرات خود را برجای می‌گذارد به درستی شناخته شده نمی‌باشند.

AHR و کنترل چرخه سلول

از مدت‌ها قبل مشخص شده است که AHR در تنظیم چرخه سلولی نقش مهمی را بازی می‌کند. حذف این گیرنده در موش‌ها باعث هیپرپلازی اپیدرم، افزایش تکثیر فولیکول‌های مو و افزایش تکثیر عروق خونی کبدی می‌گردد. به علاوه باعث افزایش بروز سرطان وابسته به سن در کبد و ریه و به طور جالبی افزایش آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) می‌گردد [۱۶۰]. فیبروبلاست‌های جنینی این موش‌ها، تکثیر آرامتر و آپوپتوز سریع‌تری نسبت به موش‌های سالم از خود نشان می‌دهند. به علاوه سلول‌ها در مرحله G2/M چرخه سلولی باقی می‌مانند [۱۶۱]. در کبد سطح رتینوئیک اسید افزایش می‌یابد که ناشی از عدم حضور سیتوکروم P_{450} می‌باشد. تجمع رتینوئیک اسید در کبد باعث افزایش سطوح TGF-β در کبد و توقف سلول‌ها در مرحله G2/M چرخه سلول می‌گردد [۱۶۰]. غیاب AHR در انسان و هم در موش باعث کندتر شدن پیشرفت چرخه سلولی از مرحله G1 به S می‌شود [۶۲،۱۶۲]. در نتیجه می‌توان گفت که AHR یک نقش داخلی در پیشرفت چرخه سلولی دارد که مستقل از لیگاندهای خارجی می‌باشد. گواه این ادعا، اثرات تکثیری القا شده توسط بیان مداوم شکل فعال AHR در غیاب لیگاند می‌باشد [۲۵،۱۶۳]. از طرفی در برخی شرایط AHR باعث مهار رشد و تحریک آپوپتوز می‌شود [۱۳۹].

در سلول‌های سالم و در حضور لیگاند خارجی AHR، چرخه سلولی مهار و متوقف می‌شود [۱۶۴]. TCDD باعث مهار سنتز DNA در کبد می‌گردد [۱۶۵]. همچنین رشد سلول‌های سرطان سینه تحریک شده توسط استروژن را مهار می‌نماید[۱۶۶]. دیوکسین عبور سلول از مرحله S را مهار نموده و آتروفی مداوم تیموس را سبب می‌گردد. [۱۴۰]. نتایج مشابهی نیز توسط دیگر لیگاندهای خارجی مشاهده شده است [۱۶۹-۱۶۷].

همانطور که در پیش‌تر گفته شد TCDD یکی از مهمترین و شناخته شده‌ترین عوامل ایجاد کننده سرطان به خصوص سرطان پوست و کبد می‌باشد [۱۷۰]. اما با وجود اینکه TCDD مانع تکثیر سلول‌ها و چرخه سلولی می‌شود چطور می‌توان این نکته را توجیه کرد ؟ پاسخ این سوال در اثر TCDD در مهار آپوپتوز است. دیوکسین باعث مهار آپوپتوز می‌شود و این امر عامل اصلی ایجاد کننده تومور توسط TCDD می‌باشد. سازوکار این عمل کاملا شناخته شده نیست و از موجودی به موجود دیگر متفاوت می‌باشد. مواجهه حیوانات با TCDD میزان وقوع آپپتوز را تا ۱۰ برابر کاهش می‌دهد [۱۷۱]. اثر کلی دیوکسین در سلول‌های آسیب دیده تبدیل این سلول‌ها به سلول‌های نئوپلاسمی می‌باشد [۱۷۲].

به طور کلی AHR همراه یا بدون لیگاندهای خارجی چرخه سلولی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و آن را تسریع یا کند می‌نماید. از طرفی باعث مهار آپوپتوز نیز می‌گردد. با این وجود سازوکارهای این تاثیرات همچنان ناشناخته باقی

مانده‌اند و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه احساس می‌گردد.

AHR در سیستم اندوکرین

AHR روی سیستم اندوکرینی بدن اثر دارد که در بیشتر مواقع مستقل از اثرات آن روی DNA می‌باشد. مطالعات مختلف نتایج مختلف و گاهاً متضادی را بیان می‌دارند. بنابراین نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه می‌باشد تا بتوان گفت که این گیرنده چه نقش در سیستم اندوکرین دارد.

دیوکسین و بی فنیل‌های کلردار مهار کننده‌های قوی عملکرد تیروئید می‌باشند. دوز واحد از دیوکسین قادر است تا سطح تیروکسین را کاهش‌دهد [۱۷۳]. این کاهش همراه با افزایشی متناظر در هورمون محرک تیروئید (TSH) می‌گردد [۱۷۴،۱۷۵]. دیوکسین و گلوکوکورتیکواستروئیدها اثر سینرژیک در ایجاد شکاف کام دارند. گلوکوکورتیکواستروئیدها سطح پروتئین AHR و پاسخ‌دهی آن را افزایش می‌دهد و از طرفی AHR گیرندههای گلوکوکورتیکواستروئیدها را افزایش می‌دهند [۵۸،۱۷۶].

گیرنده‌های PPARs (Peroxisome proliferator–activated receptors) تحت تاثیر ترکیبات دیوکسینی و مسیر سیگنالینگ AHR قرار می‌گیرند. دیوکسین و AHR بیان این گیرندهها را کاهش می‌دهد [۱۷۷]. سازوکارهای مختلفی در توجیه این اثر ارائه شده است که بر پایه تغییر در متابولیسم لیگاند یا سنتز آنزیم، فعال‌سازی یا مهارسازی مستقیم برخی ژن‌های هدف و تغییر در نوسازی (Turnover) mRNA می‌باشند [۱۷۸].

AHR و تولید مثل

AHR با سازوکارهای مختلفی روی سیستم تناسلی مردان و زنان اثراتی را اعمال می‌کند. وجود Cross-talk (وجود همپوشانی در مسیرهای سیگنالینگ مختلف) بین AHR و گیرندههای هورمون‌های جنسی مانند گیرنده استروژن [۱۷۹]، تاثیر روی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادی (HPG axis) و افزایش یا کاهش تعداد گیرنده هورمون‌های جنسی از سازوکارهایی است که AHR از آنها برای تاثیر بر سیستم تولید مثل استفاده می‌نماید. AHR قادر است تا بر محور HPG اثر گذاشته و الگوی ترشح هورمون‌های هیپوفیزی مانند هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینی (LH) را تنظیم نماید و باعث افزایش ترشح این دو هورمون در موش صحرایی گردد [۱۸۰،۱۸۱]. از سوی دیگر تعدادی از پروتئین‌های مسیر سیگنالینگ AHR در ناحیه پره اپتیک بیان می‌شوند. ناحیه پره اپتیک عملکرد سیستم تولید مثل راکنترل می‌کند [۱۸۲]. اختلالات عملکردی و ناهنجاری‌های آناتومیکی درسیستم تولید مثلی زنان، هم در کاهش سطح پروتئین و فعالیت AHR و هم در افزایش عملکرد AHR دیده می‌شود [۱۸۳]. در موش‌های ماده فاقد ژن AHR، ناهنجاری‌هایی در جنبه‌های مختلف تولید مثلی مشاهده می‌شود که شامل اختلال در بارداری، زایمان، نقص در تخمک گذاری و سیکل استروس می‌باشد [۱۸۴،۱۸۵]. از طرفی فقدان این گیرنده در موش باعث مرگ طی بارداری و شیردهی می‌گردد [۱۸۶]. به علاوه در این موش‌ها افزایشی در تعداد فولیکول‌های اولیه [۱۸۷،۱۸۸] و مقاومت سلول‌های زایا به آپوپتوز مشاهده می‌شود [۱۸۸].

یک سیکل طبیعی نیاز به وجود هورمون‌های جنسی طبیعی دارد. در فرآیند سنتز این هورمون‌ها نوعی سیتوکروم P_{450} (CYP19) تحت عنوان آروماتاز نقش دارد [۱۸۹]. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که محل اتصال AHR به ژن این آنزیم در بسیاری از مهره داران (شامل گونه‌های زیادی از ماهی‌ها، انسان و موش) حفظ شده و وجود دارد. این امر بیان می‌دارد که AHR در فیزیولوژی تخمدان عاملی ضروری و مهم است که در بیشتر گونه‌ها حفظ شده است [۱۸۵]. باید توجه داشت که نقش AHR فراتر از نقش آن در سیکل استروس می‌باشد [۱۸۳،۱۹۰]. این گیرنده در فرآیند تشکیل عروق رحم و تکامل بافتی بین مادر و جنین نقش دارد [۱۹۲،۱۹۱]. علاوه براین نقص در AHR باعث کاهش باروری و نقص در پرورش جنین در زنان می‌گردد [۱۸۴].

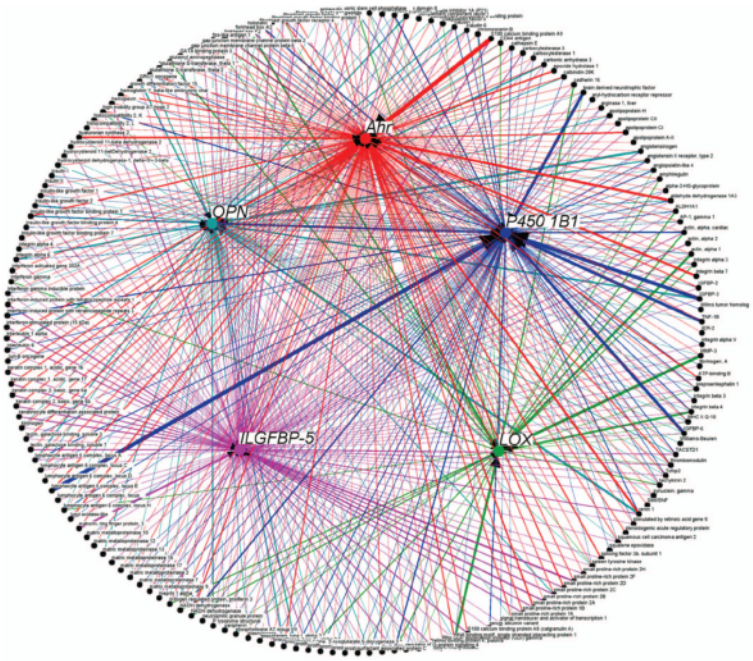
AHR در سیستم تناسلی مردان نیز وظایفی برعهده دارد. مطالعات ابتدایی نشان می‌داد که این گیرنده در بیضه و

پروستات وجود دارد [۱۹۳،۱۹۴]. اما مطالعات جدیدتر بیانگر حضور این گیرنده در تمام قسمت‌های سیستم تناسلی مردان می‌باشد البته میزان بیان این گیرنده کمتراز بیان آن در کبد و طحال می‌باشد و در قسمت‌های مختلف سیستم تناسلی نیز میزان بیان این گیرنده متفاوت می‌باشد [۱۹۵].

از یافته‌ها چنین می‌توان استنتاج نمود که اثرات پیچیده AHR، دیوکسین و ترکیبات وابسته به آن روی سیستم تناسلی و تولید مثلی و سازوکارهای آن هنوز در پرده‌ای از ابهام قرار دارد و نیاز به مطالعات چند وجهی از دیدگاه‌های سم‌شناسی، آسیب‌شناسی، هورمون شناسی و بیولوژی روی اثرات متقابل AHR و سیستم تولید مثلی به شدت احساس می‌گردد.

نقش AHR در تنظیم بیان ژن‌ها

فعالیت AHR که توسط محدوده وسیعی از محرک‌های مختلف کنترل می‌شود- نقش بسیار بارزی در عملکرد عروقی، کلیوی، قلبی، پوستی، مغز استخوان، کبد، چشم، تخمدان و سیستم ایمنی دارد و به علاوه باعث ایجاد سرطان نیز می‌گردد. بنابراین محدوده ژن‌هایی که تحت تاثیر این گیرنده قرار دارند بسیار وسیع می‌باشد. همانطور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود تعداد بسیار زیادی از ژن‌ها، تحت تاثیر این گیرنده دچار تغییر در بیان شده و این تغییر در میزان بیان در اندام‌های مختلف، متفاوت از هم می‌باشد. آنچه در شکل ۶ آورده شده است شناخته شده‌ترین ژن‌های هدف این گیرنده می‌باشند.



شکل ۵- تمامی ژن‌هایی که تحت تاثیر لیگاندهای AHR قرار می‌گیرند.

قطر هر خط نشان دهنده تعداد انتخاب برای هر ژن به عنوان هدف می‌باشد. ژن‌های هدف شامل OPN (osteopontin)، IGFBP-5 (insulin-like growth factor-bindingprotein-5)، LOX (lysyl oxidase) و سیتوکروم P_{450} می‌باشد. سپس شبکه ارتباطات به وجود آمده بین ژن‌ها و پروتئین‌های تولیدی به شکل بالا در آمده است (برگرفته از مطالعه Johnson et al [۲۳۰]).

AHR و سرطان

اثر سرطان‌زایی لیگاندهایی مانند دیوکسین و AHR از اولین مطالعات روی این گیرنده مشخص شد. اطلاعات زیادی در دسترس است که بیانگر اثر سرطان‌زایی این گیرنده و مسیر سیگنالینگ آن در ارگان‌های مختلف می‌باشد [۱۹۸-۱۹۶،۱۶۳،۲۵]. سرطان‌های معده، مری، پوست، ریه و برونش تحت تاثیر این گیرنده القا می‌گردند. AHR با افزایش بیان آنزیم‌های سیتوکروم P_{450} باعث سمیت ژنی، جهش و ایجاد سرطان می‌گردد [۱۲]. این گیرنده مستقل از سیتوکروم P_{450} نیز باعث پیشرفت سرطان [۱۹۹] و افزایش استرس اکسیداتیو [۲۰۰] می‌شود.

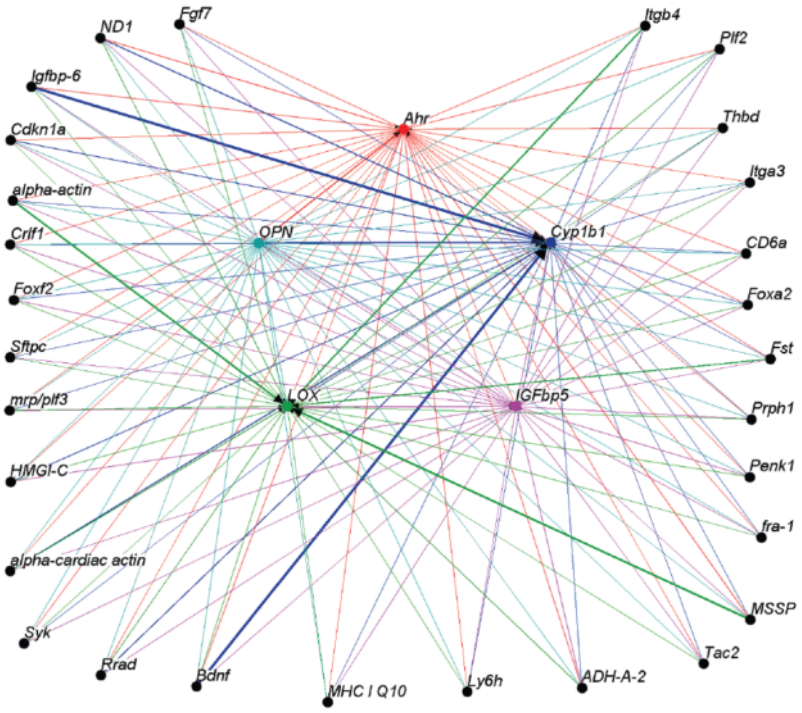
مهمترین لیگاندهایی که توسط این گیرنده باعث القاء سرطان می‌شوند، ترکیبات PAHs به ویژه بی‌فنیل‌های کلردار و دیوکسین‌های چند هالوژنه می‌باشند. این دو ماده از ترکیبات قدرت‌مندی هستند که باعث ایجاد بدخیمی در کبد می‌شوند [۲۰۱]. در غیاب AHR (در حیوانات فاقد این گیرنده) اثرات سرطان‌زایی این مواد از بین خواهد رفت [۲۰۲،۲۰۳].

سرطان معده که چهارمین سرطان رایج دنیا در سال ۲۰۰۷ بوده [۲۰۴] یکی از سرطان‌هایی است که توسط این گیرنده و لیگاندهایش القاء می‌شود. مطالعه روی حیوانات نشان می‌دهد که در موش‌ها در حضور لیگاند خارجی برای AHR این گیرنده قادر است سرطان پیشرفته ایجاد کند [۲۵]. مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط مستقیم معنی‌داری را بین ابتلا به سرطان معده و مواجهه با دیوکسین نشان می‌دهند [۷،۲۰۵]. یکی از سازوکارهای پیشنهادی برای نحوه القاء سرطان معده توسط AHR نقش matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) در مسیر سیگنالیگ این گیرنده می‌باشد. MMP-9 یکی از آنزیم‌های نوع IV کلاژناز/ ژلاتیناز بوده که قادر است ماتریکس خارج سلولی را تخریب نماید [۲۰۶]. مطالعات بیانگر نوعی ارتباط مثبت بین بیان MMP-9 و پیشرفت سرطان و سرعت متاستاز سرطان معده می‌باشند [۲۰۷-۲۰۹]. سازوکاری که از طریق آن TCDD باعث القاء سرطان از طریق افزایش بیان MMP-9 کاملا آشکار نیست. مطالعات اخیر بیان می‌دارند که دیوکسین با افزایش بیان C-Jun (نوعی ژن زود- فوری که اثرات ژنومی برخی از هورمون‌ها و فاکتورهای رونویسی را سریع از خود بروز می‌دهند) اثرات سرطانی خود را نشان می‌دهد [۲۱۰،۲۱۱]. C-Jun یکی از ژن‌های هدف AHR می‌باشد [۲۱۲]. توالی پیشران (Promoter) MMP_9 در ناحیه 5′ خود حاوی محل اتصالی برای C-Jun می‌باشد [۲۱۳] و C-Jun قادر است بیان MMP-9 را القا نماید [۲۱۴]. فعالیت رونویسی از C-Jun به طور مشخصی در سرطان معده افزایش می‌یابد [۲۱۵]. سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی نیز از سرطان‌های شایع محسوب شده که تحت تاثیر AHR و لیگاندهای آن القا می‌شود. بیان ژن AHR در افراد مبتلا به سرطان‌های قسمت فوقانی دستگاه گوارش بالا تر از افراد معمولی می‌باشد [۳۰].

در بررسی ارتباط بین سرطان پانکراس و AHR یافته جالبی مشاهده شد. در این مطالعه مشاهده شد که اگر AHR توسط لیگاندهای خارجی مانند دیوکسین‌ها فعال شود باعث افزایش خطر ابتلا به این سرطان می‌گردد اما اگر با لیگاندهای غیر سمی تحریک شود خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد و باعث توقف رشد سلول می‌گردد [۱۹۶]. نتیجه مشابهی هم در مورد سرطان‌های سینه و اندومتر بدست آمده است که آگونیست‌های غیر سمی این گیرنده بروز سرطان را مهار می‌نمایند [۲۱۶].

اثر سرطان‌زایی سیگار در مطالعات مختلف به اثبات رسیده و از سیگار به عنوان مهمترین عامل ایجاد سرطان مانند سرطان ریه یاد شده است [۲۱۷-۲۱۹]. از طرفی مهمترین مواد سرطان‌زای موجود در سیگار همان دیوکسین و بنزوپیرن می‌باشند که قوی‌ترین محرک‌های AHR نیز می‌باشند [۶-۲۲۰].

وجود لیگاندهای AHR در سیگار این مطلب را بیان می‌دارد که شاید AHR در بروز سرطان ریه نقش موثری داشته باشد. وجود ارتباط مثبت بین القاء بالا ژن سیتوکروم P450 و سرطان ریه به اثبات رسیده است [۲۲۱-۲۲۳]. بنابراین می‌توان گفت که AHR نقش بسیار مهمی در بروز سرطان ریه دارد. پلی‌مورفیسم AHR نیز روی سرطان ریه موثر می‌باشد [۲۲۴،۲۲۵]. در یک مطالعه مورد- شاهدی مشاهده شد که در افراد سیگاری، ژنوتیپ‌های مختلف AHR خطر ابتلا به سرطان ریه را با الگوهای مختلفی تغییر می‌دهند. البته قابل ذکر است که در بین افراد غیرسیگاری این ارتباط مشاهده نشد. بنابراین می‌توان گفت که ژنوتیپ خاص AHR و مصرف سیگار یک اثر تشدیدی روی سرطان ریه دارد. حتی این اثر تشدیدی در انواع مختلف سرطان نیز متغیر می‌باشد. در نوع SCC (squamous cell carcinoma) اثر تشدیدی بین ژنوتیپ AHR و مصرف سیگار بسیار بیشتر است [۲۲۶]. اما در مطالعه‌ای دیگر ارتباطی بین پلی‌مورفیسم و سرطان‌زایی AHR مشاهده نگردید [۲۲۷]. با نظر به نتایج به دست آمده، AHR نقشی مهم در بروز سرطان ریه دارد اما برای نتیجه‌گیری در مورد اثر پلی‌مورفیسم AHR در سرطان ریه نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.



شکل ۶- ژن‌هایی که تحت تاثیر لیگاندهای AHR قرار می‌گیرند. این تصویر شناخته شده‌ترین ژن‌ها را نشان می‌دهد.

قطر هر خط نشان دهنده تعداد انتخاب برای هر ژن به عنوان هدف می‌باشد. ژن‌های هدف شامل OPN (osteopontin)، IGFBP-5 (insulin-like growth factor-bindingprotein-5)، LOX (lysyl oxidase)، و سیتوکروم P_{450} می باشد. سپس شبکه ارتباطات به وجود آمده بین ژن ها و پروتئین های تولیدی به شکل بالا در آمده است(برگرفته از مطالعه Johnson et al [۲۳۰]).

نتیجه گیری

پیشرفت‌های اخیر نقش‌های فیزیولوژیک مهمی را برای AHR قائل می‌باشد و از آن به عنوان یک تنظیم کننده مهم تکامل یاد می‌کنند. از طرفی جزئیات مولکولی سازوکار فعالیت AHR کاملاً آشکار نشده است و بیشتر این ابهامات در زمینه کواکتیوتورها و دیگر واسطه‌های می‌باشد. به علاوه دلایلی وجود دارد که این گیرنده بدون لیگاند هم فعالیت دارد ولی هنوز جزئیات دقیق آن نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

نقش این گیرنده در سیستم ایمنی، تنظیم رشد سلولی، تنظیم آپوپتوز و سرطان و تکامل جنینی به اثبات رسیده است اما از آنجایی که این گیرنده با ژن‌های بسیاری زیادی در ارتباط است بنابراین وظایف فیزیولوژیکی بسیار بیشتری از آنچه تاکنون شناخته شده است بر عهده دارد. لازم به ذکر است با وجود پیشرفت‌های بسیار زیاد طی ۳۰ سال گذشته در تحقیقات، هنوز در بسیاری از نقش‌های AHR ابهامات بسیاری وجود دارد که نیاز به مطالعات بعدی برای شناخت آنها لازم و ضروری به نظر می‌رسد.

AHR و ARNT ترکیباتی هستند که در عملکرد اندوکرینی، سیگنالینگ سیتوکاینی و بسیاری دیگر از مسیرهای پیام‌رسانی که هنوز به طور دقیق مشخص نیست نقش کلیدی را ایفا می‌کنند. از طرفی ممکن است برخی از اثرات این گیرنده مستقل ازDNA اعمال شود. اثرات این گیرنده را می‌توان از دیدگاه دیگر مورد بررسی قرار داد. به دلیل حفظ این گیرنده طی تکامل موجودات این فرضیه محتمل است که نقش اصلی این گیرنده همان نقش‌های درونی و فیزیولوژیک می‌باشد ولی لیگاندهای خارجی با اختلال در عملکرد طبیعی این گیرنده باعث عوارض ناشی از مواجهه با این مواد می‌گردد.

در پایان نیز نویسندگان بیان می‌دارند که این گیرنده به دلیل نقش مهمی که در متابولیسم ترکیبات سمی دارند به علاوه نقش مهم آن در فرآیندهای مختلف فیزیولوژیک از فاکتورهای واسطه مهمی می‌باشد که هنوز ابهامات فراوانی

در عملکرد، سازوکارهای آن و تفاوت‌های آن در افراد مختلف مشاهده می‌شود. با وجودی که مطالعات فراوانی در دسترس می‌باشد که این گیرنده را مورد بررسی قرار دادند اما هنوز بسیاری از جنبه‌های این گیرنده نامشخص است. بنابراین به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز می‌باشد تا عملکردهای این گیرنده در فیزیولوژی بدن به درستی شناخته شود. به علاوه مطالعاتی که هم اکنون در دسترس می‌باشد بیشتر در محیط آزمایشگاه و محیط کشت انجام پذیرفته در صورتی که مطالعات در محیط داخلی بدن به ندرت به چشم می‌خورد. از آنجایی که گاهی عملکرد این گیرنده در خارج بدن کاملا متضاد با عملکرد آن در محیط خارج بدن می‌باشد (به خصوص هنگامی که آنزیم‌های سیتوکروم فعال می‌شوند) بنابراین مطالعاتی باید پایه‌گذاری شود که در محیط طبیعی و فیزیولوژیک انجام گیرد تا بتوان با اطمینان خاطر نقش‌های این گیرنده را مورد بحث قرار دارد.

سپاسگزاری

بدینوسیله نویسندگان از سرکار خانم دکتر زحمت‌کش به خاطر راهنمایی‌های ارزشمندی که در انجام این مطالعه داشتند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

مأخذ

1. Denison MS, Elferink CF, Phelan D. The Ah receptor signal transduction pathway. Toxicant-Receptor Interactions in the Modulation of Signal Transduction and Gene Expression 1998: 3–33.
2. Hankinson O. The aryl hydrocarbon receptor complex. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1995; 35(1):307-40.
3. Ma Q. Induction of CYP1A1. The AhR/DRE Paradigm Transcription, Receptor Regulation, and Expanding Biological Roles. Curr Drug Metab 2001; 2(2):149-64.
4. Schmidt JV, Bradfield CA. Ah receptor signaling pathways. Annu rev cell develop biol 1996; 12(1):55-89.
5. Whitlock Jr JP. Induction of cytochrome P4501A1. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39(1):103-25.
6. Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. . Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003; 43:309-34.
7. Ekstrom AM, Eriksson M, Hansson LE, Lindgren A, Signorello LB, Nyrén O, et al. Occupational Exposures and Risk of Gastric Cancer in a Population-basedCase-Control Study. Cancer res 1999;59(23):5932-9
8. Fagundes RB, Abnet CC, Strickland PT, Kamangar F, Roth MJ, Taylor PR, et al. Higher urine 1-hydroxy pyrene glucuronide(1-OHPG) is associated with tobacco smoke exposure and drinking maté in healthy subjects from Rio Grande do Sul, Brazil. BMC Cancer 2006; 6(1):139-46.
9. Roth MJ, Strickland KL, Wang GQ, Rothman N, Greenberg A, Dawsey SM. High levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons present within food from Linxian, China may contribute to that region's high incidence of oesophageal cancer. J Cancer 1998; 34(5):757-8.
10. Stadtlander C. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. Carcinogenesis 1999; 20(12):2195.
11. Nguyen LP, Bradfield CA. The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. Chem Res Toxicol 2007; 21(1):102-16.
12. Nebert DW, Roe AL, Dieter MZ, Solis WA, Yang Y, Dalton TP. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. Biochem pharmacol 2000;59(1):65-85.
13. Schlede E, Kuntzman R, Haber S, Conney AH. Effect of enzyme induction on the metabolism and tissue distribution of benzo (alpha) pyrene. Cancer Res 1970 Dec; 30(12):2893-7.
14. Wattenberg LW. Studies of polycyclic hydrocarbon hydroxylases of the intestine possibly related to cancer: Effect of diet on benzpyrene hydroxylase activity. Cancer 1971; 28(1):99-102.
15. Zampaglione NG, Mannering GJ. Properties of benzpyrene hydroxylase in the liver, intestinal mucosa and adrenal of untreated and 3-methylcholanthrene-treated rats. J Pharmacol Exp Ther 1973; 185(3):676-84.
16. Neff JM. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the aquatic environment. Sources, fates and biological effects: Applied Science Publishers Ltd. London 1979.
17. Baek SO, Field RA, Goldstone ME, Kirk PW, Lester JN, Perry R. A review of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: sources, fate and behavior. Water Air Soil Pollut 1991; 60(3):279-300.

18. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. Environ Health Pers 1985; 64:111.
19. Pryor WA. Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. Environ Health Pers. 1997; 105(Suppl 4):875-82.
20. Roeder RA, Garber MJ, Schelling GT. Assessment of dioxins in foods from animal origins J Anim Sci. 1998; 76(1):142-51.
21. Schecter A, Quynh HT, Pavuk M, Pٱpke O, Malisch R, Constable JD. Food as a source of dioxin exposure in the residents of Bien Hoa City, Vietnam. J Occup Environ Med 2003; 45(8):781-8.
22. Baker JI, Hites RA. Is combustion the major source of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans to the environment? A mass balance investigation. Environ Sci Technol 2000; 34(14):2879-86.
23. McKay G. Dioxin characterisation, formation and minimisation during municipal solid waste (MSW) incineration: review. Chem Eng J 2002; 86(3):343-68.
24. Fiedler H, Hutzinger O, Timms CW. Dioxins: sources of environmental load and human exposure. Chem Eng J 1990; 29(3):157-234.
25. Andersson P, McGuire J, Rubio C, Gradin K, Whitelaw ML, Pettersson S, et al. A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor induces stomach tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(15):9990-5.
26. Hahn ME. Aryl hydrocarbon receptors: diversity and evolution1. Chem Biol Interact 2002; 141(1-2):131-60.
27. Kazlauskas A, Poellinger L, Pongratz I. Evidence that the co-chaperone p23 regulates ligand responsiveness of the dioxin (Aryl hydrocarbon) receptor. J Biol Chem 1999; 274(19):13519-24.
28. Nohara K, Pan X, Tsukumo S, Hida A, Ito T, Nagai H, et al. Constitutively active aryl hydrocarbon receptor expressed specifically in T-lineage cells causes thymus involution and suppresses the immunization-induced increase in splenocytes. J Immunol 2005; 174(5):2770-7.
29. Pongratz I, Mason GG, Poellinger L. Dual roles of the 90-kDa heat shock protein hsp90 in modulating functional activities of the dioxin receptor. Evidence that the dioxin receptor functionally belongs to a subclass of nuclear receptors which require hsp90 both for ligand binding activity and repression of intrinsic DNA binding activity. J Biol Chem 1992; 267(19): 13728-34.
30. Roth MJ, Wei WQ, Baer J, Abnet CC, Wang GQ, Sternberg LR, et al. Aryl hydrocarbon receptor expression is associated with a family history of upper gastrointestinal tract cancer in a high-risk population exposed to aromatic hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(9):2391-6.
31. Meyer BK, Perdew GH. Characterization of the AhR- hsp90- XAP2 Core Complex and the Role of the Immunophilin-Related Protein XAP2 in AhR Stabilization. *Biochemistry* 1999; 38(28): 8907-17.
32. Freeman BC, Felts SJ, Toft DO, Yamamoto KR. The p23 molecular chaperones act at a late step in intracellular receptor action to differentially affect ligand efficacies. Science's STKE 2000; 14(4):422-34.
33. Chadli A, Bouhouche I, Sullivan W, Stensgard B, McMahon N, Catelli MG, et al. Dimerization and N-terminal domain proximity underlie the function of the molecular chaperone heat shock protein 90. Proc Natl *Acad Sci U S A*. 2000; 97(23):12524-9.
34. Nair SC, Toran EJ, Rimerman RA, Hjermstad S, Smithgall TE, Smith DF. A pathway of multi-chaperone interactions common to diverse regulatory proteins: estrogen receptor, Fes tyrosine kinase, heat shock transcription factor Hsf1, and the aryl hydrocarbon receptor. *Cell stress chaperones* 1996; 1(4):237-50.
35. Kazlauskas A, Poellinger L, Pongratz I. The immunophilin-like protein XAP2 regulates ubiquitination and subcellular localization of the dioxin receptor. *J Biol Chem* 2000; 275(52):41317-24.
36. Schlezinger JJ, Donghui LIU, Farago M, Seldin DC, Belguise K, Sonenshein GE, et al. A role for the aryl hydrocarbon receptor in mammary gland tumorigenesis. Biol chem. 2006; 387(9):1175-87.
37. Ema M, Sogawa K, Watanabe N, Chujoh Y, Matsushita N, Gotoh O, et al. cDNA cloning and structure of mouse putative Ah receptor. Biochem Biophys Res Commun. 1992; 184(1):246-53.
38. Reisz-Porszasz S, Probst MR, Fukunaga BN, Hankinson O. Identification of functional domains of the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator protein (ARNT). Molec Cell Biol. 1994; 14(9):6075-86.
39. Swanson HI. DNA binding and protein interactions of the AHR/ARNT heterodimer that facilitate gene activation. Chem Biol Interact. 2002; 141(1-2):63-76.
40. Hankinson O. Role of coactivators in transcriptional activation by the aryl hydrocarbon receptor. Arch biochem biophys. 2005; 433(2): 379-86.
41. Nebert DW. The Ah locus: genetic differences in toxicity, cancer, mutation, and birth defects. Crit Rev Toxicol. 1989; 20(3):153-74.
42. Ikuta T, Tachibana T, Watanabe J, Yoshida M, Yoneda Y, Kawajiri K. Nucleocytoplasmic shuttling of the aryl hydrocarbon receptor. *J Biochem* 2000; 127(3):503-10.
43. Pollenz RS. The aryl-hydrocarbon receptor, but not the aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator protein, is rapidly depleted in hepatic and nonhepatic culture cells exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Molec Pharmacol. 1996; 49(3):391-9.
44. Pollenz RS, Santostefano MJ, Klett E, Richardson VM, Necela B, Bimbaum LS.

Female Sprague--Dawley Rats Exposed to a Single Oral Dose of 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Exhibit Sustained Depletion of Aryl Hydrocarbon Receptor Protein in Liver, Spleen, Thymus, and Lung. *Toxicol Sci* 1998; 42(2):117-28.
45. Roberts BJ, Whitelaw ML. Degradation of the basic helix-loop-helix/Per-ARNT-Sim homology domain dioxin receptor via the ubiquitin/proteasome pathway. *J Biol Chem* 1999; 274(51):36351-6.
46. Mimura J, Ema M, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y. Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. Genes dev. 1999; 13(1):20-5.
47. Frericks M, Temchura VV, Majora M, Stutte S, Esser C. Transcriptional signatures of immune cells in aryl hydrocarbon receptor (AHR)-proficient and AHR-deficient mice. *Biol chem* 2006;387(9):1219-26.
48. Kalmes M, Neumeyer A, Rio P, Hanenberg H, Fritsche E, Bl.meke B. Impact of the arylhydrocarbon receptor on eugenol-and isoeugenol-induced cell cycle arrest in human immortalized keratinocytes (HaCaT). Biol chem. 2006; 387(9):1201-7.
49. Zudaire E, Cuesta N, Murty V, Woodson K, Adams L, Gonzalez N, et al. The aryl hydrocarbon receptor repressor is a putative tumor suppressor gene in multiple human cancers. J Clin Investigs. 2008; 118(2):640-50.
50. Nguyen LP, Bradfield CA. The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. *Chemical research in toxicology* 2007; 21(1):102-16.
51. Bernshausen T, Jux B, Esser C, Abel J, Fritsche E. Tissue distribution and function of the Aryl hydrocarbon receptor repressor (AhRR) in C57BL/6 and Aryl hydrocarbon receptor deficient mice. *Arch toxicol* 2006; 80(4):206-11.
52. Goldstone HMH, Stegeman JJ. A revised evolutionary history of the CYP1A subfamily: gene duplication, gene conversion, and positive selection. *J Mol Evol* 2006; 62(6):708-17.
53. Prasad JC, Goldstone JV, Camacho CJ, Vajda S, Stegeman JJ. Ensemble Modeling of Substrate Binding to Cytochromes P450: Analysis of Catalytic Differences between CYP1A Orthologs. *Biochemistry* 2007; 46(10):2640-54.
54. Walker MK, Heid SE, Smith SM, Swanson HI. Molecular characterization and developmental expression of the aryl hydrocarbon receptor from the chick embryo. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 2000; 126(3):305-19.
55. Duncan DM, Burgess EA, Duncan I. Control of distal antennal identity and tarsal development inDrosophila by spineless–aristapedia, a homolog of the mammalian dioxin receptor. *Genes Dev* 1998; 12(9):1290-303.
56. Emmons RB, Duncan D, Estes PA, Kiefel P, Mosher JT, Sonnefeld M, et al. The spineless-aristapedia and tango bHLH-PAS proteins interact to control antennal and tarsal development in Drosophila. *Development* 1999; 126:3937-45.
57. Wernet MF, Mazzoni EO١ ,elik A, Duncan DM, Duncan I, Desplan C. Stochastic spineless expression creates the retinal mosaic for colour vision. *Nature* 2006; 440(7081):174-80.
58. Abbott BD, Perdew GH, Birnbaum LS. Ah receptor in embryonic mouse palate and effects of TCDD on receptor expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126:16-25.
59. Chang C-Y, Puga A. Constitutive activation of the aromatic hydrocarbon receptor. *Molec Cell Biol* 1998; 18:525-35.
60. Singh S, Hord N, Perdew GH. Characterization of the activated form of the aryl hydrocarbon receptor in the nucleus of Hela cells in the absence of exogenous ligand. *Arch Biochem Biophys* 1996; 329:47-55.
61. Peters JM, Wiley LM. Evidence that murine preimplantation embryos express aryl hydrocarbon receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 134:214-21.
62. Ma Q, Whitlock JP Jr. The aromatic hydrocarbon receptor modulates the Hepa 1c1c7 cell cycle and differentiated state independently of dioxin. *Molec Cell Biol* 1996; 16:2144-50.
63. Weiss C, Kolluri SK, Kiefer F, Gottlicher M. Complementation of Ah receptor deficiency in hepatoma cells: negative feedback regulation and cell cycle control by the Ah receptor. *Exper Cell Res* 1996; 226:154-63.
64. Mufti NA, Shuler ML. Possible role of arachidonic acid in stress-induced cytochrome P450IA1 activity. *Biotechnol Prog* 1996; 12:847-54.
65. Monk SA, Denison MS, Rice RH. Transient expression ofCYP1A1in rat epithelial cells cultured in suspension. *Arch Biochem Biophys* 2001; 393:154–62.
66. Sadek CM, Allen-Hoffman BL. Suspension-mediated induction of hepa-1c1c7 CYP1A-1 expression is dependent on the Ah receptor signal transduction pathway. *J Biol Chem* 1994; 269:31505-9.
67. Couroucli XI, Welty SE, Geske RS, Moorthy B. Regulation of pulmonary and hepatic cytochrome P4501A expression in the rat by hyperoxia: implications for hyperoxic lung injury. *Molec Pharmacol* 2002; 61:507-15.
68. Okamoto T, Mitsuhashi M, Fujita I, Sindhu RK, Kikkawa Y. Induction of cytochrome P450 1A1 and 1A2 by hyperoxia. *Biochem Biophys Res Commun*1993; 197:878-85.
69. Gradelet S, Astorg P, Leclerc J, Chevalier, J VM-F, Siess M-H.E. Effects of canthaxanthin, astaxanthin, lycopene and lutein on liver xenobioticmetabolizing enzymes in the rat. *Xenobiotica* 1996; 6:49-63.
70. Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TTY, Yeh GC. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. Biochem Pharmacol. 1998; 56:197-206.

71. Gradelet S, Leclerc J, Siess M-H, Astorg PO. B-Apo-80-carotenal, but not carotene, is a strong inducer of liver cytochromes P4501A1 and 1A2 in rat. *Xenobiotica* 1996; 26:909-19.
72. Levin W, Conney AH. Stimulatory effect of polycyclic hydrocarbons and aromatic azo derivatives on the metabolism of 7, 12-dimethylbenz (alpha) anthracene. Cancer Res. 1967; 27:1931-8.
73. Schlede E, Kuntzman R, Haber S, Conney AH. Effect of enzyme induction on the metabolism and tissue distribution of benzo (alpha)pyrene. *Cancer Res* 1970; 30:2893-7.
74. Swanson HI. DNA binding and protein interactions of the AHR/ARNT heterodimer that facilitate gene activation. *Chemico-biological interactions* 2002; 141(1-2):63-76.
75. Poland A, Knutson JC. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22:517-54.
76. Ekstr.m AM, Eriksson M, Hansson LE, Lindgren A, Signorello LB, Nyrén O, et al. Occupational Exposures and Risk of Gastric Cancer in a Population-basedCase-Control Study. AACR 1999:5932.
77. Roth MJ, Qiao YL, Rothman N, Tangrea JA, Dawsey SM, Wang GQ, et al. High urine 1-hydroxypyrene glucuronide concentrations in Linxian, China, an area of high risk for squamous oesophageal cancer. *Biomarkers* 2001; 6(5):381-6.
78. Kamangar F, Strickland PT, Pourshams A, Malekzadeh R, Boffetta P, Roth MJ, et al. High exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons may contribute to high risk of esophageal cancer in northeastern Iran. *Anticancer Res* 2005;25(1B):425-8
79. Barron MG, Heintz R, Rice SD. Relative potency of PAHs and heterocycles as aryl hydrocarbon receptor agonists in fish. *Mar Environ Res* 2004; 58(2-5):95-100.
80. Clemons JH, Allan LM, Marvin CH, Wu Z, McCarry BE, Bryant DW, et al. Evidence of estrogen-and TCDD-like activities in crude and fractionated extracts of PM10 air particulate material using in vitro gene expression assays. *Environ Sci Technol* 1998; 32(12):1853-60.
81. Poland A, Glover E. Comparison of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, a potent inducer of aryl hydrocarbon hydroxylase, with 3-methylcholanthrene. Molec Pharmacol. 1974; 10(2):349-58.
82. Gillam EMJ, Notley LM, Cai H, De Voss JJ, Guengerich FP. Oxidation of Indole by Cytochrome P450 Enzymes. *Biochemistr*y 2000; 39(45):13817-24.
83. Gillam EMJ, Aguinaldo AMA, Notley LM, Kim D, Mundkowski RG, Volkov AA, et al. Formation of indigo by recombinant mammalian cytochrome P450. Biochem Biophys Res Commun. 1999; 265(2):469-72.
84. Blanz J, Ehninger G, Zeller KP. The isolation and identification of indigo and indirubin from urine of a patient with leukemia. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1989;64(1):145-52.
85. Sugihara K, Kitamura S, Yamada T, Okayama T, Ohta S, Yamashita K, et al. Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of microsomal drug-metabolizing enzyme activity by indirubin and indigo. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318(2):571-8.
86. Adachi J, Mori Y, Matsui S, Takigami H, Fujino J, Kitagawa H, et al. Indirubin and indigo are potent aryl hydrocarbon receptor ligands present in human urine. *J Biol Chem* 2001; 276(34):31475-88.
87. Peter Guengerich F, Martin MV, McCormick WA, Nguyen LP, Glover E, Bradfield CA. Aryl hydrocarbon receptor response to indigoids in vitro and in vivo. *Arch Biochem Biophys* 2004; 423(2):309-16.
88. Spink BC, Hussain MM, Katz BH, Eisele L, Spink DC. Transient induction of cytochromes P450 1A1 and 1B1 in MCF-7 human breast cancer cells by indirubin. **Biochem pharmacol** 2003; 66(12):2313-21.
89. Tithof PK, Schiamberg E, Peters-Golden M, Ganey PE. Phospholipase A2 is involved in the mechanism of activation of neutrophils by polychlorinated biphenyls. Environ Health Pers. 1996; 104(1):52-7.
90. Lawrence BP, Kerkvliet NI. Role of Altered Arachidonic Acid Metabolism in 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-Induced Immune Suppression in C57BI/6 Mice. *Toxicol Sci* 1998; 42(1):13-22.
91. Lee CA, Lawrence BP, Kerkvliet NI, Rifkind AB. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Induction of Cytochrome P450-Dependent Arachidonic Acid Metabolism in Mouse Liver Microsomes: Evidence for Species-Specific Differences in Responses* 1. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153(1):1-11.
92. Kraemer SA, Arthur KA, Denison MS, Smith WL, DeWitt DL. Regulation of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 expression by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Arch Biochem Biophys. 1996; 330(2):319-28.
93. Puga A, Hoffer A, Zhou S, Bohm JM, Leikauf GD, Shertzer HG. Sustained increase in intracellular free calcium and activation of cyclooxygenase-2 expression in mouse hepatoma cells treated with dioxin. *Biochem Pharmacol* 1997; 54(12):1287-96.
94. Mufti NA, Shuler ML. Possible Role of Arachidonic Acid in Stress Induced Cytochrome P450IA1 Activity1. Biotechnol prog. 1996; 12(6):847-54.
95. Serhan CN, Sheppard KA. Lipoxin formation during human neutrophil-platelet interactions. Evidence for the transformation of leukotriene A4 by platelet 12-lipoxygenase in vitro. *J Clin Investigs* 1990; 85(3):772-80.

96. Schaldach CM, Riby J, Bjeldanes LF. Lipoxin A4: a new class of ligand for the Ah receptor. *Biochemistry* 1999; 38(23):7594-600.
97. Seidel SD, Winters GM, Rogers WJ, Ziccardi MH, Li V, Keser B, et al. *Activation of the Ah receptor signaling pathway by prostaglandins J Biol Chem*. 2001;15(4):187-96.
98. Schuster VL. Molecular mechanisms of prostaglandin transport. Annu rev physiol. 1998; 60(1):221-42.
99. Kapitulnik J, Gonzalez FJ. Marked endogenous activation of the CYP1A1 and CYP1A2 genes in the congenitally jaundiced Gunn rat. *Molec Pharmacol* 1993; 43(5):722-5.
100. Phelan D, Winter GM, Rogers WJ, Lam JC, Denison MS. Activation of the Ah Receptor Signal Transduction Pathway by Bilirubin and Biliverdin* 1. *Arch biochem biophys* 1998; 357(1): 155-63.
101. Sinal CJ, Bend JR. Aryl hydrocarbon receptor-dependent induction of cyp1a1 by bilirubin in mouse hepatoma hepa 1c1c7 cells. *Molec pharmacol* 1997; 52(4):590-9.
102. Zaccaro C, Sweitzer S, Pipino S, Gorman N, Sinclair PR, Sinclair JF, et al. Role of cytochrome P450 1A2 in bilirubin degradation Studies in Cyp1a2 (-/-) mutant mice. *Biochem pharmacol* 2001; 61(7):843-9.
103. De Matteis F, Dawson SJ, Boobis AR, Comoglio A. Inducible bilirubin-degrading system of rat liver microsomes: role of cytochrome P450IA1. Molec pharmacol. 1991; 40(5): 686-91.
104. Miller CA. Expression of the human aryl hydrocarbon receptor complex in yeast. *J Biol Chem* 1997; 272(52):32824-9.
105. Heath-Pagliuso S, Rogers WJ, Tullis K, Seidel SD, Cenijn PH, Brouwer A, et al. Activation of the Ah Receptor by Tryptophan and Tryptophan Metabolites. *Biochemistry* 1998; 37(33):11508-15.
106. Oberg M, Bergander L, Hakansson H, Rannug U, Rannug A. Identification of the tryptophan photoproduct 6-formylindolo [3, 2-b] carbazole, in cell culture medium, as a factor that controls the background aryl hydrocarbon receptor activity. *Toxicol Sci* 2005; 85(2):935-43.
107. Rannug A, Fritsche E. The aryl hydrocarbon receptor and light. *Biol chem* 2006; 387(9): 1149-57.
108. Diani-Moore S, Labitzke E, Brown R, Garvin A, Wong L, Rifkind AB. Sunlight generates multiple tryptophan photoproducts eliciting high efficacy CYP1A induction in chick hepatocytes and in vivo. *Toxicol Sci* 2006; 90-110(1):96-101.
109. Jinno A, Maruyama Y, Ishizuka M, Kazusaka A, Nakamura A, Fujita S. Induction of cytochrome P450-1A by the equine estrogen equilenin, a new endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;98(1):48-55.
110. Wattenberg LW, Loub WD. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer res* 1978; 38(5):1410-3.
111. Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JC, Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(21):9543-7.
112. Gillner M, Bergman J, Cambillau C, Alexandersson M, Fernstr.m B, Gustafsson JA. Interactions of indolo [3, 2-b] carbazoles and related polycyclic aromatic hydrocarbons with specific binding sites for 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat liver. *Molec Pharmacol* 1993; 44(2):336-45.
113. Gillner M, Bergman J, Cambillau C, Gustafsson JA. Interactions of rutaecarpine alkaloids with specific binding sites for 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat liver. Carcinogenesis. 1989; 10(4):651-4.
114. MacDonald CJ, Ciolino HP, Yeh GC. Dibenzoylmethane modulates aryl hydrocarbon receptor function and expression of cytochromes P50 1A1, 1A2, and 1B1. *Cancer res* 2001; 61(10):3919-24.
115. Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TTY, Yeh GC. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. Biochem pharmacol. 1998; 56(2):197-206.
116. Gradelet S, Leclerc J, Siess MH, Astorg PO. -Apo-8'-carotenal, but not -carotene, is a strong inducer of liver cytochromes P4501A1 and 1A2 in rat. *Xenobiotica* 1996; 26(9):909-19.
117. Gradelet S, Astorg P, Leclerc J, Chevalier J, Vernevaut MF, Siess MH. Effects of canthaxanthin, astaxanthin, lycopene and lutein on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Xenobiotica* 1996; 26(1):49-63.
118. Jellinck PH, Gekforkert P, Riddick DS, Okey AB, Michnovicz JJ, Bradlow HL. Ah receptor binding properties of indole carbinols and induction of hepatic estradiol hydroxylation. *Biochem Pharmacol* 1993;45(5):1129-36.
119. Chen I, Safe S, Bjeldanes L. Indole-3-carbinol and diindolylmethane as aryl hydrocarbon (Ah) receptor agonists and antagonists in T47D human breast cancer cells. *Biochem pharmacol* 1996; 51(8):1069-76.
120. Allen SW, Mueller L, Williams SN, Quattrochi LC, Raucy J. The use of a high-volume screening procedure to assess the effects of dietary flavonoids on human cyp1a1 expression. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(8):1074-9.
121. Ashida H, Fukuda I, Yamashita T, Kanazawa K. Flavones and flavonols at dietary levels inhibit a transformation of aryl hydrocarbon receptor induced by dioxin. *FEBS lett* 2000; 476(3):213-7.
122. Canivenc-Lavier MC, Vernevaut MF, Totis M, Siess MH, Magdalou J, Suschetet M. Comparative effects of flavonoids and model

inducers on drug-metabolizing enzymes in rat liver. *Toxicology* 1996; 114(1):19-27.
123. Ciolino HP, Wang TTY, Yeh GC. Diosmin and diosmetin are agonists of the aryl hydrocarbon receptor that differentially affect cytochrome P450 1A1 activity. *Cancer res* 1998; 58(13):2754-60.
124. Ciolino HP, Daschner PJ, Yeh GC. Dietary flavonols quercetin and kaempferol are ligands of the aryl hydrocarbon receptor that affect CYP1A1 transcription differentially. *Biochem J* 1999; 340(Pt 3):715-22.
125. Doostdar H, Burke MD, Mayer RT. Bioflavonoids: selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1* 1. *Toxicology* 2000; 144(1-3):31-8.
126. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995; 33(12):1061-80.
127. Paganga G, Rice-Evans CA. The identification of flavonoids as glycosides in human plasma. *FEBS lett* 1997; 401(1):78-82.
128. Nakagawa K, Okuda S, Miyazawa T. Dose-dependent incorporation of tea catechins,(-)-epigallocatechin-3-gallate and (-)-epigallocatechin, into human plasma. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997; 61(12):1981-5.
129. De Vries JH, Hollman PC, Meyboom S, Buysman MN, Zock PL, van Staveren WA, et al. Plasma concentrations and urinary excretion of the antioxidant flavonols quercetin and kaempferol as biomarkers for dietary intake. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(1):60-5.
130. Xu C, Li CYT, Kong ANT. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharmacol res* 2005; 28(3): 249-68.
131. Nerurkar PV, Schut HA, Anderson LM, Riggs CW, Fornwald LW, Davis CD, et al. Ahr locus phenotype in congenic mice influences hepatic and pulmonary DNA adduct levels of 2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline in the absence of cytochrome P450 induction. *Molec pharmacol* 1996; 49(5):874-81.
132. Walisser JA, Bunger MK, Glover E, Bradfield CA. Gestational exposure of Ahr and Arnt hypomorphs to dioxin rescues vascular development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(47):16677-82.
133. Fernandez-Salguero P, Pineau T, Hilbert DM, McPhail T, Lee SS, Kimura S, et al. Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor. *Science* 1995; 268(5211):722-6.
134. Tijet N, Boutros PC, Moffat ID, Okey AB, Tuomisto J, Pohjanvirta R. Aryl hydrocarbon receptor regulates distinct dioxin-dependent and dioxin-independent gene batteries. Molec pharmacol. 2006; 69(1):140-53.
135. Schmidt JV, Su GH, Reddy JK, Simon MC, Bradfield CA. Characterization of a murine Ahr null allele: involvement of the Ah receptor in hepatic growth and development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(13):6731-6.
136. Kerkvliet NI, Baecher-Steppan L, Shepherd DM, Oughton JA, Vorderstrasse BA, DeKrey GK. Inhibition of TC-1 cytokine production, effector cytotoxic T lymphocyte development and alloantibody production by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Immun* 1996; 157(6):2310-9.
137. Kerkvliet NI. Immunological effects of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ Health Pers* 1995; 103(Suppl 9):47-57.
138. Allan LL, Sherr DH. Constitutive activation and environmental chemical induction of the aryl hydrocarbon receptor/transcription factor in activated human B lymphocytes. Mol pharm. 2005; 67(5):1740-50.
139. Ito T, Inouye K, Fujimaki H, Tohyama C, Nohara K. Mechanism of TCDD-induced suppression of antibody production: effect on T cell-derived cytokine production in the primary immune reaction of mice. *Toxicol Sci* 2002; 70(1):46-55.
140. Laiosa MD, Wyman A, Murante FG, Fiore NC, Staples JE, Gasiewicz TA, et al. Cell proliferation arrest within intrathymic lymphocyte progenitor cells causes thymic atrophy mediated by the aryl hydrocarbon receptor. *J Immun* 2003; 171(9):4582-91.
141. Temchura VV, Frericks M, Nacken W, Esser C. Role of the aryl hydrocarbon receptor in thymocyte emigration in vivo. Eur J Immun. 2005; 35(9):2738-47.
142. Neff-LaFord H, Teske S, Bushnell TP, Lawrence BP. Aryl Hydrocarbon Receptor Activation during Influenza Virus Infection Unveils a Novel Pathway of IFN-{gamma} Production by Phagocytic Cells. *J Immunol* 2007; 179(1):247-55.
143. Mitchell KA, Lawrence BP. Exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) renders influenza virus-specific CD8+ T cells hyporesponsive to antigen. *Toxicol Sci* 2003; 74(1):74-84.
144. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al. Control of Treg and TH17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008; 453(7191): 65-71.
145. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC, et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. Nature. 2008; 453(7191):106-9.
146. Winzeler EA, Shoemaker DD, Astromoff A, Liang H, Anderson K, Andre B, et al. Functional characterization of the S. cerevisiae genome by gene deletion and parallel analysis. *Science* 1999; 285(5429):901-10.
147. Marshall NB, Vorachek WR, Steppan LB, Mourich DV, Kerkvliet NI. Functional characterization and gene expression analysis of CD4+ CD25+ regulatory T cells generated in mice treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Immunol* 2008; 181(4):2382-91.

148. Kerkvliet NI, Shepherd DM, Baecher-Steppan L. T lymphocytes are direct, aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent targets of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): AhR expression in both CD4+ and CD8+ T cells is necessary for full suppression of a cytotoxic T lymphocyte response by TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 185(2):146-52.
149. Hauben E, Gregori S, Draghici E, Migliavacca B, Olivieri S, Woisetschlager M, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor promotes allograft-specific tolerance through direct and dendritic cell-mediated effects on regulatory T cells. *Blood* 2008; 112(4):1214-22.
150. Santiago-Josefat B, Mulero-Navarro S, Dallas SL, Fernandez-Salguero PM. Overexpression of latent transforming growth factor- binding protein 1 (LTBP-1) in dioxin receptor-null mouse embryo fibroblasts. *J cell sci* 2004; 117: 849-59.
151. Gomez-Duran A, Mulero-Navarro S, Chang X, Fernandez-Salguero PM. LTBP-1 blockade in dioxin receptor-null mouse embryo fibroblasts decreases TGF- activity: Role of extracellular proteases plasmin and elastase. *J cell biochem* 2006; 97(2):380-92.
152. Thomae TL, Stevens EA, Bradfield CA. Transforming growth factor-beta3 restores fusion in palatal shelves exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Biol Chem* 2005; 280: 12742-6.
153. Guo J, Sartor M, Karyala S, Medvedovic M, Kann S, Puga A, et al. Expression of genes in the TGF-[beta] signaling pathway is significantly deregulated in smooth muscle cells from aorta of aryl hydrocarbon receptor knockout mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 194(1):79-89.
154. Thorstenson KM, Khoruts A. Generation of anergic and potentially immunoregulatory CD25+ CD4 T cells in vivo after induction of peripheral tolerance with intravenous or oral antigen. *J Immunol* 2001; 167(1):188-95.
155. Yamazaki S, Inaba K, Tarbell KV, Steinman RM. Dendritic cells expand antigen specific Foxp3+ CD25+ CD4+ regulatory T cells including suppressors of alloreactivity. Immunol rev. 2006; 212(1):314-29.
156. Kimura A, Naka T, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(28):9721-6.
157. Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(3):253-7.
158. LaRosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. J Allergy Clinical Immunol. 2008; 121(2):S364-S9.
159. Holsapple MP, Morris DL, Wood SC, Snyder NK. 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: possible mechanisms. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1991; 31(1):73-100.
160. Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. The aryl hydrocarbon receptor. Studies using the AHR-null mice. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(12):1194-8.
161. Elizondo G, Fernandez-Salguero P, Sheikh MS, Kim GY, Fornace AJ, Lee KS, et al. Altered cell cycle control at the G2/M phases in aryl hydrocarbon receptor-null embryo fibroblast. Molec pharmacol. 2000; 57(5):1056-63.
162. Abdelrahim M, Smith R, Safe S. Aryl hydrocarbon receptor gene silencing with small inhibitory RNA differentially modulates Ah-responsiveness in MCF-7 and HepG2 cancer cells. *Mol Pharm* 2003;63(6):1373-81.
163. Moennikes O, Loeppen S, Buchmann A, Andersson P, Ittrich C, Poellinger L, et al. A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor promotes hepatocarcinogenesis in mice. Cancer res. 2004; 64(14):4707-17.
164. Puga A, Xia Y, Elferink C. Role of the aryl hydrocarbon receptor in cell cycle regulation. *Chem Biol Interact* 2002; 141(1-2):117-30.
165. Gierthy JF, Crane D. Reversible inhibition of in vitro epithelial cell proliferation by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin* 1. Toxicol Appl Pharmacol. 1984; 74(1):91-8.
166. Wang W, Smith R, Safe S. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenicity in MCF-7 cells: modulation of hormone-induced cell cycle enzymes. *Arch Biochem Biophys* 1998; 356(2): 239-46.
167. Trapani V, Patel V, Leong CO, Ciolino HP, Yeh GC, Hose C, et al. DNA damage and cell cycle arrest induced by 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole (5F 203, NSC 703786) is attenuated in aryl hydrocarbon receptor deficient MCF-7 cells. *Br J Cancer* 2003; 88(4):599-605.
168. Vaziri C, Faller DV. A benzo [a] pyrene-induced cell cycle checkpoint resulting in p53-independent G1 arrest in 3T3 fibroblasts. J Biol Chem. 1997; 272(5):2762-9.
169. Reiners Jr JJ, Clift R, Mathieu P. Suppression of cell cycle progression by flavonoids: dependence on the aryl hydrocarbon receptor. *Carcinogenesis* 1999;20(8):1561-6.
170. Dragan YP, Schrenk D. Animal studies addressing the carcinogenicity of TCDD (or related compounds) with an emphasis on tumour promotion. *Food Addit Contam Part A* 2000; 17(4):289-302.
171. Stinchcombe S, Buchmann A, Bock KW, Schwarz M. Inhibition of apoptosis during 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated tumour promotion in rat liver. Carcinogenesis. 1995; 16(6):1271-5.
172. Luebeck EG, Buchmann A, Stinchcombe S, Moolgavkar SH, Schwarz M. Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on initiation and promotion of GST-P-positive foci in rat liver: A quantitative analysis of experimental data using a stochastic model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 167(1):63-73.

173. Viluksela M, Raasmaja A, Lebofsky M, Stahl BU, Rozman KK. Tissue-specific effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the activity of 5'-deiodinases I and II in rats. *Toxicol lett* 2004; 147(2):133-42.
174. Nishimura N, Miyabara Y, Sato M, Yonemoto J, Tohyama C. Immunohistochemical localization of thyroid stimulating hormone induced by a low oral dose of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2002; 171(2-3):73-82.
175. Pavuk M, Schecter AJ, Akhtar FZ, Michalek JE. Serum 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) Levels and Thyroid Function in Air Force Veterans of the Vietnam War* 1. *Ann Epidemiol* 2003; 13(5):335-43.
176. Mizuyachi K, Son DS, Rozman KK, Terranova PF. Alteration in ovarian gene expression in response to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: reduction of cyclooxygenase-2 in the blockage of ovulation. *Reprod Toxicol* 2002; 16(3): 299-307.
177. Chen CL, Brodie AE, Hu CY. CCAAT/enhancer-binding protein beta is not affected by tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) inhibition of 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Obes res* 1997; 5(2):146-52.
178. Shaban Z, El-Shazly S, Ishizuka M, Kimura K, Kazusaka A, Fujita S. PPAR -dependent modulation of hepatic CYP1A by clofibric acid in rats. Arc*h toxicol* 2004; 78(9):496-507.
179. Jason M, Gustafsson J-Å. Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways. *Nucl Recept Signal* 2006; 4:1-4.
180. Gao X, Son DS, Terranova PF, Rozman KK. Toxic equivalency factors of polychlorinated dibenzo-p-dioxins in an ovulation model: validation of the toxic equivalency concept for one aspect of endocrine disruption. *Toxicol Appl Pharmaco*l 1999; 157(2):107-16.
181. Li XL, Johnson DC, Rozman KK. Reproductive effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female rats: ovulation, hormonal regulation, and possible mechanism (s). *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133(2):321-7.
182. Petersen SL, Curran MA, Marconi SA, Carpenter CD, Lubbers LS, McAbee MD. Distribution of mRNAs encoding the arylhydrocarbon receptor, arylhydrocarbon receptor nuclear translocator, and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator 2 in the rat brain and brainstem. *J Comp Neurol* 2000; 427(3):428-39.
183. Hernندez-Ochoa I, Karman BN, Flaws JA. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproductive system. *Biochemical pharmacology* 2009; 77(4):547-59.
184. Abbott BD, Schmid JE, Pitt JA, Buckalew AR, Wood CR, Held GA, et al. Adverse reproductive outcomes in the transgenic Ah receptor-deficient mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 155(1):62-70.
185. Baba T, Mimura J, Nakamura N, Harada N, Yamamoto M, Morohashi K, et al. Intrinsic function of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor as a key factor in female reproduction. Mol cell biol. 2005; 25(22):10040-51.
186. Fernandez-Salguero PM, Ward JM, Sundberg JP, Gonzalez FJ. Lesions of Aryl-hydrocarbon Receptor–deficient Mice. *Vet Pathol* 1997; 34(6):605-14.
187. Benedict JC, Lin TM, Loeffler IK, Peterson RE, Flaws JA. Physiological role of the aryl hydrocarbon receptor in mouse ovary development. *Toxicol Sci* 2000; 56(2):382-8.
188. Robles R, Morita Y, Mann KK, Perez GI, Yang S, Matikainen T, et al. The aryl hydrocarbon receptor, a basic helix-loop-helix transcription factor of the PAS gene family, is required for normal ovarian germ cell dynamics in the mouse. *Endocrinology* 2000; 141(1):450-3.
189. Donadeu FX, Ascoli M. The differential effects of the gonadotropin receptors on aromatase expression in primary cultures of immature rat granulosa cells are highly dependent on the density of receptors expressed and the activation of the inositol phosphate cascade. Endocrinology. 2005; 146(9):3907-16.
190. McMillan BJ, Bradfield CA. The aryl hydrocarbon receptor sans xenobiotics: endogenous function in genetic model systems. *Molec Pharmacol* 2007; 72(3):487-98.
191. Tscheudschilsuren G, Hombach-Klonisch S, Küchenhoff A, Fischer B, Klonisch T. Expression of the arylhydrocarbon receptor and the arylhydrocarbon receptor nuclear translocator during early gestation in the rabbit uterus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 160(3):231-7.
192. Kitajima M, Khan KN, Fujishita A, Masuzaki H, Koji T, Ishimaru T. Expression of the arylhydrocarbon receptor in the periimplantation period of the mouse uterus and the impact of dioxin on mouse implantation. *Arch Histol Cytol* 2004; 67(5):465-74.
193. Johnson L, Dickerson R, Safe SH, Nyberg CL, Lewis RP, Welsh Jr TH. Reduced Leydig cell volume and function in adult rats exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin without a significant effect on spermatogenesis. *Toxicology* 1992;76(2):103-18.
194. Henry EC, Rucci G, Gasiewicz TA. Characterization of multiple forms of the Ah receptor: comparison of species and tissues. *Biochemistry* 1989; 28(15):6430-40.
195. Roman BL, Pollenz RS, Peterson RE. Responsiveness of the Adult Male Rat Reproductive Tract to 2, 3, 7, 8-Tetrachloro-dibenzo-p-dioxin Exposure: Ah Receptor and ARNT Expression, CYP1A1 Induction, and Ah Receptor Down-Regulation* 1,* 2. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 150(2): 228-39.
196. Koliopanos A, Kleeff J. Increased arylhydrocarbon receptor expression offers a potential therapeutic target for pancreatic cancer. *Oncogene* 2002; 21(39):6059-70.
197. Angus WGR, Larsen MC, Jefcoate CR. Expression of CYP1A1 and CYP1B1 depends

on cell-specific factors in human breast cancer cell lines: role of estrogen receptor status. *Carcinogenesis* 1999; 20(6):947-55.
198. Cheung YL, Kerr AC, McFadyen MCE, Melvin WT, Murray GI. Differential expression of CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 in human kidney tumours. Cancer Lett. 1999; 139(2):199-205.
199. Poland A, Palen D, Glover E. Tumour promotion by TCDD in skin of HRS/J hairless mice. *Nature*1982; 300:271-3.
200. Senft AP, Dalton TP, Nebert DW, Genter MB, Puga A, Hutchinson RJ, et al. Mitochondrial reactive oxygen production is dependent on the aromatic hydrocarbon receptor. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(9):1268-78.
201. Bock KW. Aryl hydrocarbon or dioxin receptor: biologic and toxic responses. *Rev Physiol Biochem Pharmaco*l 1994; 125(1):1-42.
202. Shimizu Y, Nakatsuru Y, Ichinose M, Takahashi Y, Kume H, Mimura J, et al. Benzo [a] pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(2):779-86.
203. Shimada T, Inoue K, Suzuki Y, Kawai T, Azuma E, Nakajima T, et al. Arylhydrocarbon receptor-dependent induction of liver and lung cytochromes P450 1A1, 1A2, and 1B1 by polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated biphenyls in genetically engineered C57BL/6J mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 23(7):1199.
204. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. Global cancer facts & figures 2007. GA: American Cancer Society 2007.
205. Svensson BG, Nilsson A, Jonsson E, Schütz A , ¦kesson B, Hagmar L. Fish consumption and exposure to persistent organochlorine compounds, mercury, selenium and methylamines among Swedish fishermen. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21(2):96-105.
206. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3):161-74.
207. Torii A, Kodera Y, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, et al. Plasma concentration of matrix metalloproteinase 9 in gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84(1):133-6.
208. Zhang S, Li L, Lin JY, Lin H. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9(5):899-904.
209. Kabashima A, Maehara Y, Kakeji Y, Baba H, Koga T, Sugimachi K. Clinicopathological features and overexpression of matrix metalloproteinases in intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Clin Cancer* 2000; 6(9):3581-4.
210. Hoffer A, Chang CY, Puga A. Dioxin induces transcription of fos and jun genes by Ah receptor-dependent and -independent pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141(1):238-47.
211. Weiss C, Faust D, Dürk H, Kolluri SK, Pelzer A, Schneider S, et al. TCDD induces c-jun expression via a novel Ah (dioxin) receptor-mediated p38–MAPK-dependent pathway. *Oncogene* 2005; 24(31):4975-83.
212. Hillegass JM, Murphy KA, Villano CM, White LA. The impact of aryl hydrocarbon receptor signaling on matrix metabolism: implications for development and disease. *Biol chem* 2006; 387(9):1159-73.
213. Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Molec Biol* 2002; 37(6):375-536.
214. Smith LM, Wise SC, Hendricks DT, Sabichi AL, Bos T, Reddy P, et al. cJun overexpression in MCF-7 breast cancer cells produces a tumorigenic, invasive and hormone resistant phenotype. *Oncogene* 1999; 18(44):6063-70.
215. Shibata J, Murakami K, Aoyagi Y, Oie S, Hashimoto A, Suzuki K, et al. The induction of apoptosis and inhibition of AP-1 activity by TAC-101 (4-[3, 5-bis (trimethylsilyl) benzamido] benzoic acid) may result in life prolonging effect in animals bearing metastasizing cancer. *Anticancer Res* 2000; 20(5): 3583-90.
216. McDougal A, Wilson C, Safe S. Inhibition of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced rat mammary tumor growth by aryl hydrocarbon receptor agonists. *Cancer Lett* 1997; 120(1):53-63.
217. Hosseini M, Naghan PA, Karimi S, SeyedAlinaghi SA, Bahadori M, Khodadad K, et al. Environmental risk factors for lung cancer in Iran: a case–control study. *Int J Epidemiol* 2009; 38(4):989.
218. Stellman SD, Resnicow K. Tobacco smoking, cancer and social class. IARC Publ. 1997; 138:229-50.
219. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391(6):603-13.
220. Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K, Yao J, Maeda S, Kitamura M. Levels of Dioxin-Like Potential in Cigarette Smoke Evidenced by In vitro and in vivo biosensing.. :. *Cancer Res* 2006; 66:7143-50.
221. Stücker I, Jacquet M, De Waziers I, Cenee S, Beaune P, Kremers P, et al. Relation between inducibility of CYP1A1, GSTM1 and lung cancer in a French population. *Pharmacogenetics and Genomics* 2000; 10(7):617-27.
222. Jacquet M, Lambert V, Baudoux E, Muller M, Kremers P, Gielen J. Correlation between P450 CYP1A1 inducibility, MspI genotype and lung cancer incidence. *Eur J Cancer* 1996; 32(10):1701-6.
223. Stucker I, De Waziers I, Cenee S, Bignon J, Depierre A, Milleron B, et al. GSTM1, smoking and lung cancer: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1999; 28(5):829-35.

224. Kawajiri K, Watanabe J, Eguchi H, Nakachi K, Kiyohara C, Hayashi S. Polymorphisms of human Ah receptor gene are not involved in lung cancer. *Pharmacogenet Genomics* 1995; 5(3):151-8.
225. Smart J, Daly AK. Variation in induced CYP1A1 levels: relationship to CYP1A1, Ah receptor and GSTM1 polymorphisms. *Pharmacogenetics and Genomics* 2000; 10(1): 11-24.
226. Kim JH, Kim H, Lee KY, Kang J-W, Lee K-H, Park S-Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor gene polymorphisms affect lung cancer risk. *Lung Cancer* 2007; 56(1):9-15.
227. Cauchi S, Stücker I, Solas C, Laurent-Puig P, Cenee S, Hemon D, et al. Polymorphisms of human aryl hydrocarbon receptor (AhR) gene in a French population: relationship with CYP1A1 inducibility and lung cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22(11):1819-24.
228. Stevens EA, Mezrich JD, Bradfield CA. The aryl hydrocarbon receptor: a perspective on potential roles in the immune system. *Immunology* 2009; 127(3):299-311.
229. Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K. Molecular mechanisms of the physiological functions of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor, a multifunctional regulator that senses and responds to environmental stimuli. *Proc Jpn Acad Ser B* 2010; 86(1):40-53.
230. Johnson CD, Balagurunathan Y, Tadesse MG, Falahatpisheh MH, Brun M, Walker MK, et al. Unraveling gene-gene interactions regulated by ligands of the aryl hydrocarbon receptor. *Environ Health Perspect* 2004; 112(4):403-12.