

Johanna Lena Dudda

Dr. med.

## **Bedeutung des HIF-Prolyl-Hydroxylase 1 (PHD1) Enzyms bei der Leberregeneration**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Moritz Koch

Die Proliferation adulter Hepatozyten ist elementarer Bestandteil der Leberregeneration nach Leberteilresektion. Die Hypoxie induzierbaren Transkriptionsfaktoren HIF-1 $\alpha$  und HIF-2 $\alpha$  regulieren Anpassungsmechanismen an Sauerstoffmangel. Die Aktivität dieser HIFs wird durch HIF Prolyl Hydroxylasen (PHD1, PHD2 und PHD3) reguliert. Die vorliegende Arbeit diente der Aufklärung der Bedeutung der Enzyme, PHD1, PHD2 und PHD3, während der Leberregeneration. Es wird gezeigt, dass Verlust oder Hemmung der PHD1-Genfunktion die Proliferation adulter Hepatozyten steigert, und zwar insbesondere unter hypoxischen Bedingungen. Dieser Effekt war spezifisch für eine Hemmung des PHD1-Enzyms, und konnte in PHD2- oder PHD3-defizienten Hepatozyten nicht nachgewiesen werden. Mechanistische Analysen ergaben, dass die Hemmung von PHD1 in Hepatozyten weder deren Apoptoseverhalten, noch das Ansprechen auf hepatotrophe Wachstumsfaktoren (HGF, EGF) veränderte. Dagegen war die Ausbildung intrazellulären oxidativen Stresses in proliferierenden, PHD1-defizienten Leberzellen vermindert. Insbesondere jedoch konnte gezeigt werden, dass der Verlust von PHD1 in Leberzellen zu einer veränderten Expression von c-Myc gesteuerten Regulatoren des Zellzyklus führte: Einerseits war das den Zellzyklus beschleunigende Gen Cyclin D2 in PHD1-defizienten Hepatozyten verstärkt exprimiert. Andererseits konnte eine Repression der Zellzyklus-inhibierenden Gene p21 und p27 nachgewiesen werden. Insgesamt lassen diese Erkenntnisse den Schluss zu, dass der spezifische Verlust der PHD1 Genexpression in Hepatozyten eine vermehrte Stabilisierung von HIF-2 $\alpha$  zur Folge hat, was wiederum zu einer

gesteigerten, c-Myc-abhängigen Aktivierung des Zellzyklus führt. Diese Ergebnisse sind pathophysiologisch relevant, da der Verlust der PHD1 Genexpression die Leberregeneration nach chirurgischer Leberteilresektion *in vivo* verbessert. Insgesamt lässt sich somit vermuten, dass eine therapeutische Inhibition von PHD1 nicht nur die hepatozelluläre Hypoxietoleranz, sondern auch das Regenerationspotential von Hepatozyten nach Leberteilresektion steigert.