

Linna Yu

Dr. med.

## **Direct modulation of hepatocyte hepcidin signaling by iron**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Sebastian Mueller

In dieser Arbeit wird der direkte Einfluss von Eisen auf verschiedene, gut etablierte Signalwege des zentralen Eisenhormons Heparin untersucht. Diese in vitro Modelle beinhalteten Hepatomazellen aber auch primäre Hepatozyten und in einzelnen Fällen wurden THP1 Zellen zu Makrophagen ausdifferenziert, um sie zusammen mit Leberzellen in Kokultur zu halten. Die Daten zeigen erstmals, dass Eisen direkt die Expression des zentralen Eisenhormons Heparin blockieren kann, welches im Widerspruch zur starken Induktion von Heparin nach Eiseninjektion in vivo steht. Diese inhibierende Wirkung konnte sowohl an Tumorzellen aber auch an primären Hepatozyten über einen großen Konzentrationsbereich für alle untersuchten Eisen III Salze gezeigt werden. Dabei erfolgt die Hemmung primär und ausschließlich über den BMP/SMAD-Weg und ist völlig unabhängig vom STAT3-Signalweg. Dies ist insofern überraschend, da STAT3 klassischerweise durch zelluläres H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induziert werden kann und wiederum H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> effizient mit Eisen über die Fenton-Chemie reagiert.

Eisen inhibiert bereits die basale Heparinexpression und blockiert vollständig die BMP6-vermittelte Heparininduktion. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Rolle der direkten Eisenwahrnehmung in der Modulation des Heparins sich sehr von der Rolle der indirekten Eisenwahrnehmung unterscheidet. Schließlich konnte auch gezeigt werden, dass Eisen ebenfalls die Heparininduktion im komplexeren Kokultursystem mit Makrophagen inhibierte. Dieser neue Zusammenhang ist insofern klinisch relevant, als eine Heparinsuppression zu einer weiteren Eisenakkumulation führt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Eisen direkt und unter in vitro Bedingungen in der Lage ist, Heparin zu supprimieren. Damit könnte neben den Hormonen EPO und GDF15 ein zusätzlicher neuer Mechanismus für eine Heparinsuppression z.B. bei

hämolytischen Eisenüberladungen bestehen. Sowohl bei schwerer Hämolyse oder chronischer Eisenüberladung im Rahmen von einer alkoholischen Lebererkrankung könnte dieser neue Mechanismus zu weiterer Eisenüberladung beitragen und einen Teufelskreis starten. Um diesen Kreis zu unterbrechen sollte die direkte Eisentfernung z.B. durch Chelatoren oder Adelaß ein wichtiges therapeutisches Ziel sein.