

Maximilian Georg Schiedeck  
Dr. med.

## **Bedeutung der HIF-Prolylhydroxylase 1 (PHD1) für die Aktivierung hepatischer Sternzellen bei Leberfibrose**

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Leberfibrose bezeichnet die durch chronische Schädigung bedingte Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber. Sie stellt die Endstrecke der meisten chronischen Lebererkrankungen dar und geht häufig fließend in die Leberzirrhose mit ihren Folgeerkrankungen wie Leberversagen, portaler Hypertension und der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms über.

Bei der Leberfibrose lagert sich, hauptsächlich vermittelt durch die Aktivierung von hepatischen Sternzellen, verstärkt extrazelluläre Matrix im Leberparenchym ab. Konsekutiv führt dies, bedingt durch eine mangelhafte Blutversorgung, zu Hypoxie. Hierdurch ausgelöste zelluläre Anpassungsmechanismen werden durch die Hypoxie-induzierten Faktoren vermittelt, welche ihrerseits durch die Hypoxie-induzierten-Faktoren-Prolylhydroxylasen 1-3 (im weiteren Prolylhydroxylasen 1-3 genannt) reguliert werden.

Ziel dieser Forschungsarbeit war zu klären, ob eine Defizienz der Prolylhydroxylase 1 einen protektiven Effekt bei der Entstehung von Leberfibrose hat. Hierfür wurde untersucht, ob in Mäusen eine Defizienz der Prolylhydroxylase 1 (i) *in vivo* nach Fütterung mit dem Xenobiotikum 3,5-Diethoxycarbonyl-1,4-Dihydrocollidine im Vergleich mit korrespondierenden Wildtyp-Mäusen zu einem Unterschied in der Kollagen-Depletion und der Anzahl von Myofibroblasten führt, (ii) *in vitro* zu einer verringerten Aktivierung von hepatischen Sternzellen führt, (iii) ob in humanem Lebergewebe die Prolylhydroxylase 1 exprimiert wird und ob ein Zusammenhang zwischen der Expression der Prolylhydroxylase 1 und dem Grad der Leberfibrose besteht.

Hierbei konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

- i. Nach Induktion einer Leberfibrose mittels 3,5-Diethoxycarbonyl-1,4-Dihydrocollidine kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Kollagen-Depletion im Bereich der Portalfelder der Wildtyp-Mäuse und zu einer deutlich erhöhten Anzahl an Myofibroblasten im Vergleich zu Prolylhydroxylase 1 defizienten Mäusen.
- ii. Hepatische Sternzellen von Prolylhydroxylase 1 defizienten Mäusen zeigen nach Isolation und Kultivierung im Vergleich mit aus Wildtyp-Mäusen isolierten hepatischen Sternzellen eine signifikant geringere Aktivierung. Ebenso konnte in mRNA-Expressionanalysen nachgewiesen werden, dass eine Prolylhydroxylase 1 Defizienz zu einer signifikant verringerten Expression von profibrotischen und promotogenen Faktoren, wie unter anderem Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 und Platelet-derived Growth Factor, führt.
- iii. In humanem Lebergewebe wird Prolylhydroxylase 1 exprimiert und die Expression korreliert positiv mit dem Grad der Leberfibrose.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine Defizienz der Prolylhydroxylase 1 im Mausmodell zu einer deutlich verringerten Aktivierung von hepatischen Sternzellen und damit verbunden zu einer verringerten Kollagen-Depletion führt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch in humanem Lebergewebe Prolylhydroxylase 1 exprimiert wird und die Expression mit dem Grad der Leberfibrose positiv korreliert.

Der genaue Mechanismus, über den diese protektiven Effekte induziert werden, ist noch nicht vollständig verstanden. In Folgeuntersuchungen konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass er weder durch die Hypoxie-induzierten Faktoren noch über eine Herabregulation des Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' Of Activated B-Cells-Transkriptionsfaktors vermittelt wird.

Da die Leberzirrhose, an der weltweit ca. 2,8 Millionen Menschen erkrankt sind, für etwa 60% aller Lebertransplantationen verantwortlich ist, besteht die dringende Notwendigkeit für neue Therapien, die einen Übergang der potentiell reversiblen Leberfibrose in die irreversible Leberzirrhose verhindern. Dies erhöht die klinische Relevanz der hier gewonnenen Daten.

Eine pharmakologische Inhibition der Prolylhydroxylase 1 würde hier einen vielversprechenden Ansatz darstellen. Da bis dato jedoch keine spezifischen Inhibitoren für einzelne Prolylhydroxylasen zur Verfügung stehen, wäre es zunächst notwendig zu untersuchen, ob mit einer unspezifischen pharmakologischen Inhibition die oben beschriebenen protektiven Effekte reproduzierbar sind. Dies ist auch vor dem Hintergrund von großem Interesse, dass der unspezifische Prolylhydroxylase Inhibitor Roxadustat in der Volksrepublik China zur Behandlung von chronischer Anämie bei dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz zugelassen und bereits im klinischen Einsatz ist.