

Ruiyue Qiu

Dr. med.

**Repression of the iron exporter ferroportin contributes to liver iron overload in individuals with type 2 diabetes**

Fach: Kinderheikunde

Doktormutter: Prof. Dr. phil. nat. Martina Muckenthaler

Studien an Mausmodellen, sowie humane Studien an Typ-2-Diabetes (T2DM) Patienten, zeigen erhöhte Eisen- und Ferritinspiegel im Blutkreislauf. Gleichzeitig neigen auch Patienten mit der Eisenspeicherkrankheit, hereditären Hämochromatose dazu, Diabetes zu entwickeln. Dies lässt vermuten, dass der Eisenstoffwechsel eine zentrale Rolle spielt in der Entstehung von T2DM. Vor allem die Leber ist ein zentrales Organ der Eisenhomöostase, daher war es das Ziel meiner Arbeit, den Eisengehalt der humanen diabetischen Leber zu untersuchen. Hierbei ist es eine zentrale Frage ob Veränderungen des Eisenexporters Ferroportin die in T2DM berichteten Veränderungen der Eisenhomöostase erklären können. Der Eisengehalt, sowie die Lokalisierung von Eisen wurde in Leberbiopsien von 23 T2DM Patienten und 25 Patienten ohne T2DM mittels Perl's-Prussian-blue Färbung untersucht.

Hierbei hat sich gezeigt, dass der Eisengehalt bei Personen mit T2DM im Vergleich zu Kontrollen erhöht war und es zu einer Akkumulation von Eisen in Hepatozyten und/oder Kupffer-Zellen kommt. Der Prozentsatz an CD68-positiven Kupffer-Zellen war jedoch nicht unterschiedlich. Um die molekularen Mechanismen der Eisenakkumulation in der diabetischen Leber weiter zu untersuchen, wurde ein In-vitro-Modell der Insulinresistenz verwendet. Hierbei wird eine Insulinresistenz in Hepa1-6-Zellen mit Palmitat (200  $\mu$ M) und Insulin (100 nM), entweder allein oder in Kombination induziert. Ähnlich wie bei T2DM-Patienten war die Insulinresistenz in Hepa1-6-Zellen mit einem zellulären Eisenüberschuss verbunden (z.B. erhöhtes Ferritin, niedriger Transferrinrezeptor-1 (TfR1)). Desweiteren hat sich gezeigt, dass unter Bedingungen der Insulinresistenz der Eisenexporter Ferroportin auf mRNA- und Proteinebene durch Palmitate und Insulin herunterreguliert wird. Hierbei wird die reduzierte Expression von Ferroportin durch Palmitate auf

posttranskriptioneller Ebene kontrolliert. Darüber hinaus führt die Behandlung mit Palmitat auch zur Fehlregulation weiterer eisenassoziierte Parameter wie Ceruloplasmin (CP), Lipocalin-2 (Lcn2) und Tmprss6.

Es konnte gezeigt werden, dass Insulin die Ferroportin-Transkription durch einen unabhängigen Mechanismus reguliert, welcher anscheinend durch den PI3K-AKT-Signalweg gesteuert wird. Durch das Targeting von PI3K oder AKT konnte die insulinvermittelte Fpn-Herunterregulierung blockiert werden. Downstream von AKT inaktiviert Insulin den Transkriptionsfaktor FOXO1. Konsequenterweise reduzierte ein spezifischer FOXO1-Inhibitor (AS1842856) die Fpn-mRNA-Expression.

Zusammenfassend legen meine Ergebnisse nahe, dass der Eisenexporter Ferroportin durch Palmitat und Insulin über unterschiedliche Mechanismen in Hepatozyten reguliert werden kann. Anhand der gewonnenen Daten konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Expression von Ferroportin die Eisenüberladung der Leber bei Patienten mit T2DM erklären könnte.