

Christopher Laurence Tuffs
Dr. med.

PHD1 dependent mechanisms modulating the fibrogenic potential of Hepatic Stellate Cells

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

Leberfibrose und -zirrhose sind Erkrankungen, die die Gesundheit der Menschen weltweit bedrohen. Sie entstehen aus einer Reihe von unterschiedlich fokalen oder systemischen Erkrankungen der Leber. Komplikationen, wie Blutungen oder chronisches Leberversagen führen häufig zum Tod, auch in Europa. In den letzten Jahren wurden neue Therapieoptionen, um die zu Grunde liegenden Ursachen, wie eine Hepatitis Infektion entwickelt. Derzeit existieren keine Therapien, die die fibrotischen Umbauten verhindern oder umkehren können. Entsprechend müssen neue, in der Pathogenese der Erkrankung relevante, molekulare Ziele identifiziert werden.

Das primäre Ziel dieser Studie war die Erforschung der Rolle von PHD1 in der Entstehung der Leberfibrose. Vor allem sollte festgestellt werden, welche Rolle das Enzym in der entscheidenden Zellpopulation der Erkrankung, den HSC, spielt.

Die Expression von PHD1 in fibrotischen Lebergewebe zeigte eine Korrelation mit dem histologischen Schweregrad der Erkrankung, die für die anderen Subtypen, PHD2 und PHD3 nicht gefunden werden konnte. Weiterhin wurde eine hohe Expression von PHD1 in Myofibroblasten festgestellt, deren Zellzahl mit steigendem Fibrosegrad korreliert.

In einem murinen Fibrosemodell einer biliären Leberfibrose konnte ein protektiver Effekt von PHD1^{-/-} festgestellt werden. Durch eine verringerte Invasion von proinflammatorischen Immunzellen sowie einer verringerten Anzahl an profibrogenen Myofibroblasten war der vernarbte Anteil der Leber verringert. Weiterhin war die Genexpression von Kollagenen und Myofibroblasten-Marker α SMA supprimiert.

Die zugrundeliegenden Mechanismen wurden in in-vivo und in-vitro Modellen von HSC-Aktivierung untersucht. Dafür wurden experimentell sowohl pHSC als auch hHSC verwendet. Sowohl der knockdown von PHD1 in HSC als auch die Behandlung mit DMOG führte zu einer Verringerung der profibrogenen Aktivität. Allerdings führte nur ein PHD1-knockdown zu einer Einschränkung der Aktivierung von HSC. Interessanterweise konnte kein Unterschied hinsichtlich der Aktivität von HIF-1 oder der Expression von HIF-induzierten Genen in weder PHD1^{-/-} Mäusen mit biliärer Fibrose noch PHD1^{-/-} HSC festgestellt werden. Unterschiedlich hingegen, waren die Expression von PDK1 in HSC mit PHD1-knockdown, unabhängig von der Expression von PPAR α .

Zusammengefasst spielt PHD1 eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von HSC, ein Prozess der essenziell für die Entstehung der Leberfibrose. Die Expression von PDK1 scheint dabei einen Faktor auszumachen, der den Effekt auf die Pathogenese der Leberfibrose durch

PHD1 vermittelt. Allerdings sind weitere präklinische Studien notwendig, um den Effekt von PHD1 auf den Metabolismus von HSC festzustellen.