



**Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg Medizinische Fakultät
Mannheim Dissertations-Kurzfassung**

**Bone Morphogenetic Protein (BMP)-9: ein hepatoprotektiver
Regulator des Fibroblast Growth Factor (FGF) Signals**

Autor: Stephan Drexler
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. K. Breitkopf-Heinlein

Bone Morphogenetic Protein (BMP)- 9 ist ein Zytokin der TGF- Familie, welches vor allem in der Leber gebildet wird und Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zufolge eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel und in der Regeneration der Leber einnimmt.

Ziel der Promotionsarbeit war ein genaueres Verständnis der Signalwege von BMP-9 unter fettreicher Stoffwechsellaage, insbesondere die Erforschung möglicher Downstream - Mediatoren.

Die Experimente erfolgten anhand von Zellkulturen primärer und nicht-primärer Zellen. Weiter wurden Darm- und Leberorganoide generiert, um physiologische Gegebenheiten der Organe besser nachzubilden. Zusätzlich wurden die Organoide in einem gemeinsamen Perfusionssystem kultiviert, um einen Stoffaustausch zu ermöglichen und so die organübergreifende Regulation genauer untersuchen zu können.

In Reproduktion bereits publizierter Arbeiten, konnte eine Beziehung zwischen BMP-9 und FGF21 gezeigt werden. Bis dato unbekannt und von uns erstmalig publiziert, war die starke Induktion von FGF19 durch BMP-9 in Darmorganoiden (hergestellt aus primären, humanen intestinalen Epithelzellen). Weiter zeigte sich auch β -Klotho, ein obligater Ko-Rezeptor von FGF19, in Hepatozyten durch BMP-9 erhöht.

Zusammenfassend wirken diesen Ergebnissen zufolge BMP-9 auf zweifache Weise verstärkend auf den FGF19 - Signalweg. Einerseits bewirkt in der Leber sezerniertes BMP-9 organübergreifend im Darm eine erhöhte Expression des Liganden FGF19. Andererseits steigert es über den obligaten Ko-Rezeptor β -Klotho auch die Antwortfähigkeit des FGF19 – Signals in der Leber. Über FGF19 nimmt BMP-9 also eine wichtige Rolle im Energie- und Gallensäurenstoffwechsel ein und ist Teil der Leber-Darm-Achse.