

Zusammenfassung

Chaowen Zheng
Dr. med.

Direct red blood cell ingestion by hepatocytes (efferocytosis)

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Sebastian Mueller

Hepatische Eisenakkumulation und Hämolyse wurden jeweils als unabhängige Prognosefaktoren der alkoholbedingten Lebererkrankung (ALE) identifiziert. Weitere Studien zeigten, dass Hämolyse mit dem vermehrten Umsatz von roten Blutzellen, verminderter Blutbildung und erhöhter Erythrozytenschädigung zusammenhängt, wobei der Mechanismus noch nicht hinreichend verstanden ist. Aufbauend auf diesen Ergebnissen etabliert diese Studie in vitro Co-Kulturmodelle um die alkoholvermittelte Hämolyse und Erythrophagozytose zu untersuchen. Überraschenderweise konnten Hepatozyten oxidierte und alkoholbehandelte Erythrozyten direkt aufnehmen, ein Vorgang der Efferozytose genannt wird.

Die Efferozytose durch Hepatozyten konnte direkt mittels Echtzeitmikroskopie nachgewiesen werden. Huh7-Zellen und primäre Maushepatozyten wurden mit vorbehandelten Erythrozyten co-kultiviert. Es zeigte sich, dass Huh7-Zellen und primäre Maushepatozyten innerhalb von 10 Minuten oxidierte Erythrozyten aufnehmen, jedoch keine intakten Erythrozyten. Der effektive Hämabbau wurde durch die schnelle Hochregulierung von Hämoxygenase 1 (HO1), ihrem vorgelagerten Regulator Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2 (Nrf2) und des Eisenspeicherproteins Ferritin nach der Efferozytose nachgewiesen. Staurosporin, ein unspezifischer Kinasehemmer, reduzierte die Efferozytose und die Induktion von Rezeptoren wie ASGPR1 drastisch. Darüber hinaus wurde in einer Kohorte starker Trinker eine starke Korrelation zwischen hepatischem ASGPR1 und dem Hämabbauweg festgestellt, was darauf hindeutet, dass Scavenger-Rezeptoren wie ASGPR1 zumindest einen Teil der hepatozytenbedingten Efferozytose von Erythrozyten vermitteln. Bemerkenswerterweise wurde die Efferozytose auch durch Vorbehandlung von Erythrozyten mit Ethanol, Häm und Bilirubin induziert.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit ein Co-Kultursystem zwischen Hepatozyten und Erythrozyten etabliert und gezeigt, dass Hepatozyten oxidierte Erythrozyten direkt über die Efferozytose aufnehmen können. Dieser Prozess kann auch durch Ethanol, Häm und Bilirubin ausgelöst werden. Diese Erkenntnisse tragen zum Verständnis der Pathophysiologie in ALE Patienten bei und verdeutlichen die Signifikanz des Erythrozytenumsatzes in der Entwicklung der ALE.