

Sabine Mütze

Dr. med.

Untersuchungen zum Einfluss von Myeloperoxidase auf die Regulation der zellulären Eisenhomöostase

Geboren am 18.1.1978 in Wuppertal

Reifeprüfung am 11.6.1996 in Schwelm

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS 2003

Physikum am 9.9.1998 an der Universität des Saarlandes

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Montpellier/Frankreich und Lausanne/Schweiz

Staatsexamen am 19.5.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S. Mueller

Hypochlorsäure (HOCl) wird im menschlichen Organismus bei der Sauerstoffaktivierung neutrophiler Granulozyten durch das Enzym Myeloperoxidase (MPO) gebildet. Neben ihren mikrobiziden und toxischen Eigenschaften spielt HOCl neueren Erkenntnissen zufolge bei der Modulation verschiedener redox-sensitiver Signalwege eine Rolle. Die Untersuchung der Signalfunktion von HOCl wird zum einen durch die sehr hohe Reaktivität von HOCl erschwert. Zum anderen ist die isolierte Untersuchung der Rolle von HOCl nur eingeschränkt möglich, weil MPO H_2O_2 obligat als Substrat für die HOCl-Bildung benötigt.

Die vorliegende Arbeit stellt ein enzymatisches Modell bestehend aus MPO, Glucoseoxidase (GOX) und Katalase (KAT) vor, das eine kontinuierliche Freisetzung von HOCl bei konstanter H_2O_2 -Konzentration gewährleistet.

Voraussetzung für die Entwicklung des Modells war die Analyse der Enzymkinetik von MPO. Zytotoxizitätsstudien zeigen, dass sowohl H_2O_2 als auch HOCl in physiologisch niedrigen, in der Zellkultur nicht-toxischen Mengen freigesetzt werden. Das MPO-GOX-KAT-System wurde nach dem Vorbild des etablierten GOX-KAT-Systems entwickelt, welches hier als HOCl-freie Kontrolle dient. Es erlaubt erstmals die Beobachtung der Signalfunktion von HOCl unabhängig von H_2O_2 .

Zur Anwendung kommt das MPO-GOX-KAT-System bei der Untersuchung der zellulären Eisenregulation. In Versuchen an B6-Fibroblasten können wir zeigen, dass HOCl die H_2O_2 -vermittelte posttranskriptionelle Aktivierung des zentralen Eisenschalters IRP-1 inhibiert. Diese Hemmung beruht weder auf einer chemischen Modifikation des IRP-Proteins durch HOCl noch auf einer Interferenz mit dem zellulären H_2O_2 -Metabolismus. HOCl greift offensichtlich in die durch H_2O_2 induzierte Signalkaskade der IRP-1-Aktivierung ein. Darüber hinaus ist HOCl in der Lage, die durch H_2O_2 vermittelte Steigerung der Transferrinrezeptorexpression zu blockieren. Die Verschiebung von Eisen in das intrazelluläre Kompartiment wird supprimiert.

Diese Ergebnisse weisen für das MPO-Produkt HOCl eine regulatorische Funktion bei der zellulären Eisenhomöostase nach. Das MPO-GOX-KAT-Modell kann anhand dieses Beispiels zur Untersuchung weiterer redox-sensitiver Signalprozesse eingesetzt werden.