



To be published in «Journal of Hepatology»

Aktivierung leberzellschützender Gene durch Hypoxie

Die Aufrechterhaltung des Sauerstoff-Gleichgewichtes ist von zentraler Bedeutung für den Leberzellstoffwechsel. Eine Hypoxie, wie sie beim Leberarterienverschluss auftritt, führt zur Auslösung adaptativer Mechanismen. Dabei werden hepatoprotektive Gene aktiviert (HIF-1), welche die Leber schützen. Eine direkte Beeinflussung des HIF-1 Signalweges, würde, sofern realisierbar, neue therapeutische Perspektiven zur zukünftigen Behandlung von Lebererkrankungen aufzeichnen.

Ein Unterbruch der *Sauerstoff-Homöostase* wird zunehmend als wichtiger Faktor vieler Lebererkrankungen angesehen. Neben der Bereitstellung von Energie zur oxidativen Phosphorylierung wirkt Sauerstoff auch als Signalmolekül: Im Überangebot als freies Radikal und bei Mangel als hypoxischer Stress. Zellen haben die Fähigkeit entwickelt, kleinste Erniedrigungen des Sauerstoffgehalts wahrzunehmen und reagieren darauf mit der Expression von Proteinen, welche das Überleben und die Wiederherstellung der Sau-

erstoff-Homöostase sicherstellen. Das Schlüsselprotein in dieser Zellantwort ist der durch *Hypoxie induzierbare Faktor HIF-1*.

Unsere Arbeit zeigt auf, wie die Leber einen Rückgang des Sauerstoffgehalts wahrnimmt und wie sie darauf reagieren kann. Im *Nagetiermodell der Maus* wurde die Leber durch einen vorübergehenden Unterbruch der arteriellen Blutversorgung einem *nicht-ischämischen, hypoxischen Stress* ausgesetzt. Die alleinige Perfusion mit sauerstoffarmem porto-venösem Blut *aktivierte den HIF-1 Signalweg* ohne dass es zu Zellschädigungen kam. Zusätzlich zeigten wir, dass durch die Aktivierung der Hypoxie-induzierbaren Signalwege vermehrt *hepatoprotektive Gene* exprimiert wurden und damit das Überleben der Leberzellen begünstigt werden konnte (Abb. 1). Bei Nagern, welche durch Hypoxie vorbehandelt wurden und anschliessend eine letale Leberschädigung induziert wurde, zeigte sich ein späteres Einsetzen der Leberzell-Apoptose und ein insgesamt verlängertes Ueberleben. Weitere Erkenntnisse über den Einfluss der Hypoxie auf die Progredienz von Leberpathologien wie auch die Möglichkeit, den HIF-Signalweg direkt zu beeinflussen und damit eine *Hepatoprotektion* zu erzielen, bietet neue und aufregende therapeutische Ansätze für die Behandlung von Lebererkrankungen.

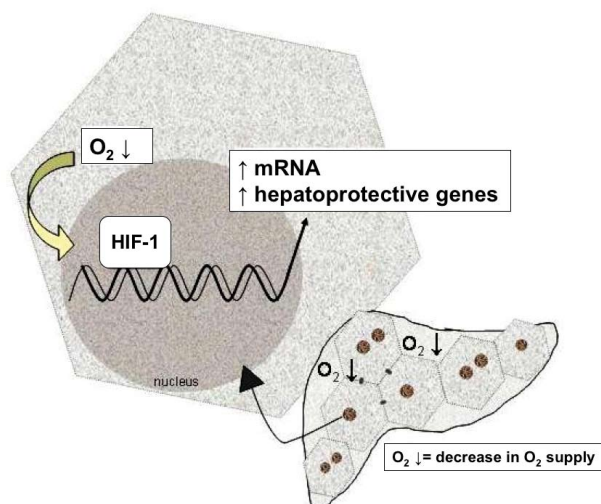


Abb. 1. Die Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes im Lebergewebe führt zur Expression des so genannten Hypoxie-induzierbaren-Faktors 1 (HIF-1). Dieser schützt das Lebergewebe im Tiermodell vor weiterer Schädigung.

Die vorliegende Arbeit erscheint im «Journal of Hepatology» unter dem Titel «Activation of non-ischemic, hypoxia-inducible signaling pathways up-regulate cytoprotective genes in the murine liver».