

Erbliche Hämochromatose: Bei Eisenüberschuss leidet zuerst die Bauchspeicheldrüse

Eine kleine genetische Veränderung in einem Protein der Dünndarmwand reicht aus, um den Eisenhaushalt des Körpers vollständig aus dem Gleichgewicht zu bringen: Der Darm nimmt ungebremst Eisen aus der Nahrung auf - es kommt zur Eisenspeicherkrankheit, der erblichen Hämochromatose. Den zugrunde liegenden Krankheitsmechanismus haben Wissenschaftler des Universitätsklinikums Heidelberg und des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) nun erstmals am lebenden Organismus nachgewiesen.

Dazu züchteten sie Mäuse mit einer Abweichung im genetischen Bauplan für das Eisentransport-Protein Ferroportin, wie sie auch bei Patienten mit einer früh einsetzenden Form der erblichen Stoffwechselerkrankung vorkommt. Dabei zeigte sich, dass die massive Eisenüberladung am stärksten die Bauchspeicheldrüse in Mitleidenschaft zieht. Die genetisch veränderten Mäuse könnten in Zukunft dabei helfen, die entscheidenden molekularen Abläufe bei diesem und ähnlichen Krankheitsbildern weiter aufzuklären und Ansatzpunkte für Medikamente zu finden. Die Ergebnisse sind in der aktuellen Ausgabe des Fachjournals "Cell Metabolism" erschienen.

Die verschiedenen Formen der Eisenspeicherkrankheit gehören zusammengenommen zu den häufigsten erblichen Stoffwechselerkrankungen in Nordeuropa; allein in Deutschland sind schätzungsweise bis zu 100.000 Menschen erkrankt. Eine Heilung ist bislang nicht möglich, die einzige Therapie ist der Aderlass.

Stopp-Signal kommt nicht an: Dünndarm nimmt Eisen im Überschuss auf

Bei der Eisenspeicherkrankheit nimmt der Dünndarm im Übermaß Eisen aus der Nahrung auf. Eisen als Bestandteil des roten Blutfarbstoffs ist lebensnotwendig, ein Überschuss jedoch gefährlich: Da der Körper das nicht benötigte Eisen nicht ausscheiden kann, lagert es sich in Organen wie Leber, Bauchspeicheldrüse und Herz sowie in den Gelenken ab und schädigt deren Funktion. Leberkrebs, Diabetes mellitus, Herzschwäche und Gelenkerkrankungen sind die häufigen Folgen. Die schleichende Erkrankung tritt bei Männern meistens zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr in Erscheinung, bei Frauen oft erst nach den Wechseljahren.

Die bisher bekannten Ursachen für die überschießende Eisenaufnahme sind Fehler im Regelmechanismus des Eisenstoffwechsels, verursacht durch eine beeinträchtigte Funktion der Eiweiße HFE, Hemojuvelin, Transferrinrezeptor 2, Hepcidin und Ferroportin. HFE fungiert als Detektor: Mit seiner Hilfe stellen die Leberzellen fest, ob dem Körper genug Eisen zur Verfügung steht. Bei ausreichender Eisenversorgung bilden sie das Hormon Hepcidin, das in den Blutkreislauf ausgeschüttet wird und die weitere Eisenaufnahme im Dünndarm hemmt. Dazu bindet es an den Zellen der Dünndarmwand das Eiweiß Ferroportin, das für den Eisentransport aus den Darmzellen ins Blut zuständig ist, und sorgt so für dessen Abbau.

Bauchspeichdrüse

Image not found or type unknown

Abb.: Besonders die Bauchspeichdrüse leidet unter dem Eisenüberschuss: das linke Bild zeigt gesundes Gewebe, das Drüsengewebe im rechten Bild ist durch die Eisenspeicherkrankheit bereits stark geschädigt. (Sandro Altamura)

Fehler am Ende der Signalkette verursachen schweren Verlauf

"Bei den meisten Patienten mit einer Eisenspeicherkrankheit ist der Beginn der Signalkette gestört: Sie können kein funktionsfähiges HFE bilden", erklärt Prof. Dr. Martina Muckenthaler, Abteilung Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg.

Bei einer selteneren Form dieser Erkrankung, die das Team um Prof. Muckenthaler und Prof. Dr. Matthias Hentze vom EMBL in der aktuellen Arbeit untersuchten, liegt der Fehler dagegen am Ende: Das Eiweiß Ferroportin lässt sich nicht durch das Heparin ausschalten, die Forscher sprechen von einer Heparin-Resistenz.

Obwohl alle Defekte in diesem Regelmechanismus zur Folge haben, dass die Eisenaufnahme nicht gedrosselt bzw. kontrolliert werden kann, sind die Krankheitsbilder doch unterschiedlich: "Bei der hier untersuchten Form der Heparin-Resistenz treten erste Symptome bereits in der Kindheit auf und die Erkrankung nimmt einen deutlich schwereren Verlauf als die später einsetzenden Formen", so Prof. Muckenthaler. Ohne regelmäßige Aderlässe würden Patienten mit dieser Krankheitsform im Alter von 50 bis 60 Jahren sterben. Wie es zu dieser unterschiedlichen Ausprägung kommt, wollen die Wissenschaftler nun anhand des neuen Tiermodells genauer untersuchen.

Tiermodelle helfen, molekulare Zusammenhänge besser zu verstehen

Bei den Mäusen ist ein einzelner Baustein, eine sogenannte Aminosäure, des Proteins Ferroportin ausgetauscht. "Diese kleine Veränderung stört die Interaktion zwischen Heparin und Ferroportin empfindlich und hat dramatische Auswirkungen auf den gesamten Eisenstoffwechsel", erklärt Dr. Sandro Altamura (Universitätsklinikum Heidelberg), der das Tiermodell gemeinsam mit Dr. Bruno Galy (EMBL) entwickelt hat. Das Tiermodell soll nun dabei helfen, die Mechanismen der Heparin-Resistenz insgesamt besser zu verstehen. Im Tierversuch litt die Bauchspeichdrüse am meisten unter dem massiven Eisenüberschuss. Beim Menschen wird das Drüsengewebe zwar auch schwer geschädigt, allerdings schreitet die Zerstörung langsamer voran. "Durch den schnelleren Krankheitsverlauf im Mausmodell haben wir nun erstmals die Möglichkeit, die schädliche Wirkung des Eisens auf das Drüsengewebe des Pankreas genauer zu untersuchen und Ansatzpunkte für vorbeugende Therapien zu entwickeln", so der Biologe.

Das Universitätsklinikum Heidelberg und das European Molecular Biology Laboratory arbeiten bereits seit 2002 im

Rahmen der Molecular Medicine Partnership Unit (MMPU) erfolgreich zusammen. Ziel der MMPU ist es, molekularbiologische Grundlagenforschung mit klinischer Medizin zu verknüpfen und so ein tieferes Verständnis für verschiedene Erkrankungen zu erlangen. Störungen des Eisen-Stoffwechsels nehmen dabei eine zentrale Rolle ein.

Literaturhinweis:

Sandro Altamura, Regina Kessler, Hermann-Josef Gröne et al.

Resistance of ferroportin to hepcidin binding causes exocrine pancreatic failure and fatal iron overload.

Cell Metabolism 20, 1-9, August 5, 2014. Doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.007

[http://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131\(14\)00315-5](http://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(14)00315-5)

Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg