

Der Entstehung von Darmkrebs auf der Spur: Wie Häm-Eisen aus rotem Fleisch gesunde Darmzellen schädigt

*Dass ein übermäßiger Verzehr von rotem Fleisch das Risiko erhöht, an Darmkrebs zu erkranken, ist bekannt. Die organische Verbindung „Häm-Eisen“ steht im Verdacht, für die krebsfördernde Wirkung verantwortlich zu sein. Ein Forscherteam der TU Kaiserslautern um Professor Jörg Fahrer ist es jetzt gelungen, die toxische Wirkung von Häm-Eisen in gesunden Darmzellen zu beschreiben. Dabei haben die Wissenschaftler*innen das [Protein](#) Hämoxygenase-1 (HO-1) als wichtigen Schutzfaktor identifiziert. Das Enzym baut freies Häm in der [Zelle](#) ab und verhindert so dessen schädigenden Effekt. Die Forschungsergebnisse sind kürzlich in der namhaften Fachzeitschrift *Cell Death & Disease* veröffentlicht worden.*

Darmkrebs zählt zu den drei häufigsten Krebsarten weltweit. Gerade bei Menschen im jungen und mittleren Alter von 20 bis 50 Jahren ist in letzter Zeit ein kontinuierlicher Anstieg bei den Neuerkrankungen zu verzeichnen. Dies wird mit veränderten Ernährungsgewohnheiten in Zusammenhang gebracht - unter anderem dem übermäßigen Verzehr von rotem Fleisch.

Um zu verstehen, welche Rolle Häm-Eisen in diesem Kontext spielt, hat ein Team unter Leitung von Professor Fahrer aus der Lebensmittelchemie und Toxikologie an der TUK sowie am Institut für Toxikologie der Universitätsmedizin Mainz die Effekte der organischen Eisenverbindung auf gesunde Darmzellen und entartete Darmkrebszellen analysiert. Zudem haben sie untersucht, inwieweit sich das organische Häm-Eisen von anorganischen Eisenformen wie zum Beispiel Eisenchlorid in der möglichen toxischen Wirkung unterscheidet. Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit Wissenschaftler*innen der Universität Konstanz und der Universität Potsdam durchgeführt und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt.

Die Forscher*innen konnten zunächst zeigen, dass Häm-Eisen in physiologisch relevanten Konzentrationen, wie sie in unserem Darm auftreten können, die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies fördert und Schäden an unserem Erbgut, der [DNA](#), verursacht (siehe Abbildung 1A). „Diese Effekte waren bei den anorganischen Eisenverbindungen nur gering ausgeprägt“, wie Dr. Nina Seiwert, Erstautorin der Studie und Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe Fahrer, ergänzt. So führte Häm-Eisen, aber nicht das anorganische Eisen, zum Absterben der normalen Darmzellen, was auch in sogenannten Organoiden aus gesundem Darmgewebe bestätigt werden konnte. „Hierbei handelt es sich quasi um ein Miniorgan, das in Kulturschalen eingebettet in einer Matrix mit speziellem [Nährmedium](#) wächst“, wie Dr. Seiwert erläutert. Interessanterweise zeigten die Darmkrebszellen jedoch eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Häm-Eisen und überlebten trotz der Schäden.

Im weiteren Verlauf erforschte das Team die Antwort auf zellulärer Ebene und konnte zeigen, dass Häm-Eisen einen zellulären Sensor für oxidativen Stress aktiviert und dadurch in Darmzellen das Enzym HO-1 produziert wird (siehe Abbildung 1B). „HO-1 ist verantwortlich für den Abbau von Häm-Eisen zu anorganischem Eisen und weiteren Produkten“, wie Professor Fahrer erklärt. Um die Rolle der HO-1 genauer zu ergründen, bedienten sich die Wissenschaftler*innen pharmakologischer und molekulargenetischer Methoden. War die Produktion von HO-1 entsprechend deaktiviert, stieg die Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies stark an, was zu vermehrten oxidativen [DNA](#)-Schäden und schlussendlich Zelltod führte.

„Zusammengenommen illustrieren diese Befunde, dass freies Häm-Eisen in Zellen toxisch wirkt und HO-1 eine ganz wichtige Schutzfunktion einnimmt“, so Professor Fahrer. Die Studie liefert so einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der toxischen Wirkung von Häm-Eisen in Darmzellen und zeigt auf, wie es als Bestandteil von rotem Fleisch die Entstehung von Darmkrebs begünstigen kann.

Publikation

Seiwert N, Wecklein S, Demuth P, Hasselwander S, Kemper TA, Schwerdtle T, Brunner T, Fahrer J. Heme oxygenase 1 protects human colonocytes against ROS formation, oxidative DNA damage and cytotoxicity induced by heme iron, but not inorganic iron. *Cell Death Dis.* 2020; 11(9):787.

doi: 10.1038/s41419-020-02950-8.

<https://www.nature.com/articles/s41419-020-02950-8>