

## Eisenmangel unterdrückt wichtige Zellen der angeborenen Immunabwehr

**Zwei Proteine sorgen dafür, dass Zellen bei Bedarf Eisen aus dem Blut aufnehmen können. Werden sie ausgeschaltet, so kommt es bei Mäusen wie erwartet zu einer schweren Anämie. Überraschenderweise geht zugleich die Anzahl bestimmter Zellen der angeborenen Immunabwehr, der neutrophilen Granulozyten, dramatisch zurück, wie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum nun erstmals beschreiben. Eisenmangel - ein bekannter Schutzmechanismus, mit dem der Körper die Ausbreitung bakterieller Erreger eindämmt - könnte ein zweiseitiges Schwert sein, da er die Abwehrkraft dieser wichtigen Immunzellen einschränkt.**

Ein ausbalancierter Eisen-Stoffwechsel ist eine wesentliche Voraussetzung für unsere Gesundheit. Dass Eisenmangel zu Blutarmut führt, gehört fast schon zum Allgemeinwissen: Das Metall ist wichtiger Bestandteil des Blutfarbstoffs Hämoglobin, der in den roten Blutkörperchen für den Sauerstoff-Transport verantwortlich ist. Gleichermassen fatal ist ein Überschuss an Eisen, der zur Entstehung schädlicher Sauerstoff-Radikale führen kann.

Die Eisenversorgung der Zellen wird von den beiden Proteinen IRP-1 und IRP-2 gesteuert. Fehlt es der Zelle an Eisen, so kurbeln IRP-1 und IRP-2 die Produktion der verschiedenen Eisentransporter-Proteine an, die Eisen in die Zelle aufnehmen. IRP-1 und IRP-2 sorgen ebenfalls dafür, dass es nicht zu einem ebenso gefährlichen Eisen-Überschuss kommt.

IRP-1 und IRP-2 sind überlebenswichtig: Mäuse, denen beide Steuerproteine während der Embryonalentwicklung fehlen, sterben noch im Mutterleib. Doch was passiert, wenn bei erwachsenen Mäusen IRP-1 und IRP-2 ausfallen? Ein Team um Bruno Galy am DKFZ hat dies nun an Mäusen untersucht, deren IRP-Produktion im gesamten Körper durch die Injektion eines Wirkstoffs abgeschaltet werden kann.

Wie die Forscher erwartet hatten, war die auffälligste Veränderung nach Abschalten der IRPs ein ausgeprägter Rückgang der roten Blutkörperchen, die außerdem aufgrund des Hämoglobin-Mangels nur ein Miniaturformat erreichten.

Überrascht war das Team jedoch darüber, dass auch die Zahl der weißen Blutkörperchen extrem zurückging. Bei näherer Untersuchung stellte sich heraus, dass dieser Rückgang hauptsächlich einem Mangel an neutrophilen Granulozyten geschuldet war. Diese auch kurz als „Neutrophile“ bezeichneten Immunzellen machen beim Menschen bis zu zwei Drittel der weißen Blutkörperchen aus und sind wichtiger Bestandteil der angeborenen Immunabwehr.

Dieser Rückgang wird nicht durch ein Massensterben der Neutrophilen verursacht, sondern durch eine Entwicklungsblockade im blutbildenden System: Die Vorläuferzellen im Knochenmark entwickeln sich nicht mehr zu reifen Neutrophilen, da der Differenzierungsprozess eisenabhängig ist. Andere weiße Blutkörperchen, etwa die Monozyten, waren nicht von der IRP-abhängigen Entwicklungsblockade betroffen.

## Eisenmangel als zweischneidiges Schwert

„Diese starke Eisen-Abhängigkeit der Granulozyten-Differenzierung war bislang unbekannt und könnte sich auch auf die Immunabwehr von bakteriellen Krankheitserregern auswirken“, vermutet Studienleiter Bruno Galy. Interessanterweise ist Eisenmangel eine bekannte Verteidigungsstrategie des Körpers bei bakteriellen Infekten: Viele Krankheitserreger sind abhängig von Eisen. Um ihre Vermehrung zu bremsen, hortet der Körper das Metall in bestimmten Zellen, die als Vorratskammer dienen. So erschwert er den Erregern den Zugriff auf die wertvolle Ressource.

Tatsächlich bestätigt eine weitere Publikation\* in der gleichen Ausgabe der Zeitschrift „Science Advances“ Galys Vermutung: Eisenmangel im Blutserum, wie er typischerweise bei Infektionen auftritt, führt bei Mäusen zu einem Rückgang der Neutrophilen und schränkt ihre Fähigkeit ein, Bakterien zu bekämpfen, zeigen die Autoren der Studie, an der Bruno Galy ebenfalls beteiligt ist.

„An den Mäusen konnten wir beobachten, dass Eisenmangel offenbar das angeborene Immunsystem moduliert. Er unterdrückt die Granulozytenreifung und drosselt außerdem die Abwehrkraft der Neutrophilen“, sagt Bruno Galy und ergänzt: „Die Limitierung des verfügbaren Eisens ist ein zweischneidiges Schwert: Einerseits verhindert der Körper dadurch die Ausbreitung von Bakterien. Andererseits leidet darunter die Funktion eines wichtigen Arms des angeborenen Immunsystems.“

Nicht nur Infektionen, sondern auch Entzündungen führen oft zu Eisenmangel und damit zu einer Anämie. Krebspatienten, deren Erkrankung mit chronisch-entzündlichen Veränderungen einhergeht, sind daher oft von Blutarmut betroffen, was ihre Lebensqualität stark einschränken kann. „Als Nächstes wollen wir klären, ob auch der Eisenmangel bei chronischen Entzündungen die Funktion der Immunabwehr beeinträchtigt“, erklärt Galy.

Michael Bonadonna, Sandro Altamura Elisabeth Tybl, Gael Palais, Maria Qatato, Maria Polycarpou-Schwarz, Martin Schneider, Christina Kalk, Wibke Rüdiger, Alina Ertl, Natasha Anstee, Ruzhica Bogeska, Dominic Helm, Michael D. Milsom, Bruno Galy: Iron regulatory protein (IRP)-mediated iron homeostasis is critical for neutrophil development and differentiation in the bone marrow. Science Advances 2022, DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq4469>

\* Joe N. Frost, Sarah K. Wideman, Alexandra E. Preston, Megan R Teh, Zhichao Ai, Lihui Wang, Amy Cross, Natasha White, Yavuz Yazicioglu, Michael Bonadonna, Alexander J. Clarke, Andrew E. Armitage, Bruno Galy, Irina A. Udalova, Hal Drakesmith: Plasma iron controls neutrophil production and function. Science Advances 2022, DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5384>

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und

den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

**Originalpublikation:**

Michael Bonadonna et al.: Iron regulatory protein (IRP-)mediated iron homeostasis is critical for neutrophil development and differentiation in the bone marrow.

Science Advances 2022, DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq4469>

Joe N. Frost et al.: Plasma iron controls neutrophil production and function

Science Advances 2022, DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5384>