

Young Scientist Toxicology Merck Award 2022

Entstehungsmechanismen von Dickdarmkrebs durch Häm-Eisen

Dickdarmkrebs (kolorektales Karzinom, KRK) ist neben Lungen- und Brustkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung weltweit [1]. Als multifaktorieller Prozess ist das KRK von vielen Risikofaktoren abhängig. Neben einem hohen Lebensalter und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gehören genetische Veranlagungen, aber auch Lifestyle-Faktoren, wie Rauchen und Ernährungsgewohnheiten, zu den wichtigsten Risikofaktoren [1]. Es wird geschätzt, dass bis zu 30% aller Dickdarmkrebsfälle durch Kanzerogene aus der Nahrung ausgelöst werden. Die internationale Agentur für Krebsforschung stuft 2015 den Verzehr von rotem Fleisch als möglicherweise krebserregend ein [2]. Im Vergleich zu weißem Fleisch besitzt rotes Fleisch eine bis zu 10-fach höhere Konzentration an Häm-Eisen, das als kritische Komponente in der Dickdarmkrebsentstehung angesehen wird [3].

Die genauen Mechanismen der Häm-Eisen-vermittelten kolorektalen Kanzerogenese sind nicht vollkommen verstanden. In mehreren Studien wurde daher untersucht, wie Häm-Eisen aus rotem Fleisch Darmzellen schädigen und dadurch Darmkrebs fördern kann. Diese Aspekte wurden in verschiedensten Zellkulturmodellen, intestinalen Organoiden, sowie Mausmodellen mit einem komplexen Methodenspektrum untersucht.

Zunächst wurde durch Fütterungsstudien in wildtypischen Mäusen nachgewiesen, dass Häm-Eisen aus der Nahrung zu einer persistenten Veränderung des intestinalen Mikrobioms und zu chronischen Darmentzündungen mit einer Beteiligung des intestinalen Immunsystems führt [4]. In dieser Studie wurde weiterhin dargelegt, dass diätisches Häm-Eisen eine Hyperproliferation des Kolonepithels auslöst und genotoxische Schäden im Darmepithel induziert. In Verbindung mit einem bekannten chemischen Initiator der murinen kolorektalen Kanzerogenese zeigte Häm-Eisen aus der Nahrung tumorpromovierende Eigenschaften und begünstigte die Entstehung von Dickdarntumoren [4].

Es ist bekannt, dass der Verzehr von rotem Fleisch mit einem Anstieg der prämutagenen DNA-Läsion O^6 -Carboxymethylguanin (O^6 -CMG) korreliert. Durch *in-vitro* Studien konnte gezeigt werden, dass das Enzym O^6 -Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) maßgeblich an der Reparatur von O^6 -CMG beteiligt ist [5]. Diese Befunde unterstreichen die herausragende Bedeutung von MGMT im Schutz gegenüber Darmkrebs [6, 7]. Zudem wurde nitrosyliertes Häm-Eisen (NO-Häm) untersucht, das während der gastrointestinalen Verdauung von rotem Fleisch entstehen kann. NO-Häm zeigte ähnliche toxikologische Eigenschaften wie Häm-Eisen, wie beispielsweise die Induktion von DNA-Strangbrüchen [8]. In einer weiteren *in-vitro* Studie wurde die Auslösung von oxidativem Stress durch Häm-Eisen in gesunden humanen Darmzellen und Darmkrebszelllinien untersucht. Diese Untersuchungen zeigten, dass die Behandlung von Darmzellen mit Häm-Eisen, aber nicht mit anorganischem Eisen, zu einer deutlich erhöhten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und oxidativer DNA-Schäden führt, wodurch bevorzugt in den gesunden Darmzellen Zelltod induziert wurde [9]. In diesem Zusammenhang wurde die Häm-Oxygenase 1 (HO-1), die für den enzymatischen Abbau von Häm-Eisen verantwortlich ist, als ein wichtiger Schutzfaktor in Darmzellen gegenüber Häm-Eisen-vermittelten Schäden identifiziert. Diese Befunde unterstreichen die Toxizität von freiem intrazellulärem Häm-Eisen [9].

Im Rahmen dieser Arbeiten konnten wichtige Mechanismen der kolorektalen Kanzerogenese ausgelöst durch diätisches Häm-Eisen aufgeklärt werden. Erstmals wurde demonstriert, dass Häm-Eisen in physiologisch relevanten Dosen eine chronische Entzündung im Dickdarm auslöst und damit die Tumorentstehung fördert. Ein weiterer zentraler Befund war, dass nur Häm-Eisen, aber nicht anorganisches Eisen, zu oxidativem Stress, DNA-Schäden und Zelltod führt, wobei dem Enzym HO-1 eine essentielle Schutzfunktion in Darmzellen zukommt.

- [1] UICC. (2018). from <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
- [2] Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, *et al.* (2015) Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015
- [3] **Seiwert N.**, Heylmann D., Hasselwander S., Fahrer J. (2020) Mechanism of colorectal carcinogenesis triggered by heme iron from red meat. *BBA Reviews on Cancer.*
- [4] **Seiwert N.**, Adam J., Steinberg P., Wirtz S., Schwerdtle T., Adams-Quack P., Hövelmeyer N., Kaina B., Foersch S., Fahrer J. (2021) Chronic intestinal inflammation drives colorectal tumor formation triggered by dietary heme iron *in vivo*. *Archives of Toxicology*
- [5] Kostka T.*, Empl MT*, **Seiwert N.***, Geisen SM, Hoffmann P., Adam J., Seeger B., Shay JW, Christmann M., Sturla SJ, Fahrer J., Steinberg P. (2021) Repair of O⁶-carboxymethylguanine adducts by O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in human colon epithelial cells. *Carcinogenesis*
- [6] Kraus A., McKeague M., **Seiwert N.**, Nagel G., Geisen S. M., Ziegler N., Trantakis IA, Kaina B., Thomas A. D., Sturla S. J., Fahrer J. (2019) Immunological and mass spectrometry-based approaches to determine thresholds of the mutagenic DNA adduct O⁶-methylguanine *in vivo*. *Archives of Toxicology.*
- [7] Dörsam B., **Seiwert N.**, Foersch S., Stroh S., Nagel G., Begaliew D., Diehl E., Kraus A., McKeague M., Minneker V., Roukos V., Reißig S., Waisman A., Moehler M., Stier A., Mangerich A., Dantzer F., Kaina B., Fahrer J. (2018) PARP-1 protects against colorectal tumor induction, but promotes inflammation-driven colorectal tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.*
- [8] Kostka T., Fahrer J., Guigas C., Briviba K., **Seiwert N.**, Fahrer J., Steinberg P., Empl M. (2020) Synthesis and *in vitro* characterization of the genotoxic, mutagenic and cell transforming potential of nitrosylated heme. *Archives of Toxicology.*
- [9] **Seiwert N.**, Wecklein S., Demuth P., Hasselwander S., Kemper T., Schwerdtle T., Brunner T., Fahrer J. (2020) Heme oxygenase 1 protects human colonocytes against ROS formation, oxidative DNA damage and cytotoxicity induced by heme iron, but not inorganic iron. *Cell Death and Disease.*