

## Grundlagenforschung auf dem Gebiet der AMTS – Eisensubstitution bei Tumoranämien

Eine Tumoranämie stellt einen entscheidenden Prädiktor für eine erhöhte Mortalität dar.<sup>1</sup> Liegt der Anämie ein Eisenmangel zu Grunde, kann eine Behandlung mit intravenösem (i.v.) Eisen erfolgen. Bei der Entstehung von malignen Erkrankungen spielt freies Eisen jedoch eine wichtige Rolle. Die Evidenzlage, bezüglich der Auswirkungen von hochkomplexgebundenem i.v. Eisen auf das Wachstum von Tumoren, ist jedoch ungenügend. Daher wurde mit Hilfe von *in vitro* Versuchen und einer Genexpressionsanalyse die Arzneimittelsicherheit einer i.v. Eisengabe auf das Tumorwachstum untersucht.

Die *in vitro* Zellversuche zeigten, dass die Hpcidin mRNA Expression in Tumorzellen weder durch die Gabe von freiem Eisen noch durch die Gabe von komplexgebundenem Eisen in Form von Eisencarboxymaltose (FCM) erhöht wurde. Jedoch wirkte eine hohe Konzentration von freiem Eisen stark proliferationshemmend und toxisch auf die Zellen. Dieser Effekt war mit der äquivalenten Dosis FCM nicht zu beobachten (Abb. 1). Eine verstärkte Viabilität der Tumorzellen war weder mit freiem Eisen, noch mit FCM zu beobachten. Des Weiteren führte eine Stimulation mit FCM, im Gegensatz zu freiem Eisen, nicht zu einem vermehrten Auftreten von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und somit nicht zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses.

Die Analyse von primärem Tumormaterial des Nierenzellkarzinoms ergab zu einem, dass die Expression von Genen, die einen großen Einfluss auf den Eisenmetabolismus haben zwischen Tumorgewebe und nicht malignem Gewebe vergleichbar war. Auch eine i.v. Eisengabe führte nicht zu einer Veränderung der Expression dieser Gene (Abb. 2). Zum anderen zeigte das Tumorgewebe von Patienten, die eine i.v. Eisengabe erhalten hatten, keine Veränderung von Genen, deren Expression durch ROS verändert werden kann. Des Weiteren konnte im Tumorgewebe der mit i.v. Eisen behandelten Patienten keine Veränderung der Expression der Gene *MKI67* und *CA9* beobachtet werden, deren Erhöhung, bzw. Erniedrigung mit einem verringerten Überleben assoziiert sind.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse somit, dass komplexgebundenes Eisen *in vitro* weniger toxisch ist als freies Eisen. In Bezug auf die analysierten Gene konnte zudem kein zusätzliches Risiko einer i.v. Eisengabe bei anämischen Patienten mit einem Nierenzellkarzinom festgestellt werden.

<sup>1</sup>Knight K et al; Am J Med. 2004;116(7A):11S–26S