



## Galle: Protein erforscht

Protein als Krankheitsursache für Gallenwegsentzündung erforscht - Grundlagenforschung weist mögliche Therapieoptionen.

### Grazer Grundlagenforschung weist mögliche Therapieoptionen

Die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene Erkrankung der Gallenwege, die durch eine chronisch verlaufende Entzündung gekennzeichnet ist. Die erfolgreiche Grundlagenforschung an der Medizinischen Universität Graz zeigt nun, dass die medikamentöse Hemmung eines Proteins (LOXL2) die Grundlage für eine Behandlung dieser und ähnlich gelagerter Erkrankungen darstellen könnte. Die Forschungsergebnisse wurden kürzlich im renommierten Journal of Hepatology publiziert.

### Seltene Erkrankung: Krankheitsursache bisher noch wenig erforscht

Etwa 5 von 100.000 ÖsterreicherInnen erkranken jährlich an der Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC), wobei Männer etwa dreimal häufiger als Frauen von dieser chronischen Entzündung der Gallenwege betroffen sind. Die meisten Betroffenen erkranken zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, wobei die Erkrankung in bis zu 85% der Fälle mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung einhergeht. „Eine kausale Therapie der PSC ist derzeit noch nicht möglich. Da die Erkrankung im finalen Stadium zur Zirrhose führt, ist eine Lebertransplantation aktuell noch die einzige heilende Therapiemöglichkeit“, beschreibt Erstautorin Dr.<sup>in</sup> Marion Pollheimer, Diagnostik- & Forschungs-Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz.

Die der Krankheit zugrundeliegenden Entstehungsmechanismen sind derzeit noch weitgehend unbekannt. Hier setzen die WissenschaftlerInnen an der Med Uni Graz in Kooperation mit nationalen und internationalen KollegInnen an und liefern neue wissenschaftliche Grundlagen im Bereich der PSC. In ihrer wissenschaftlichen Arbeit untersuchten die ForscherInnen an der Med Uni Graz rund um Marion Pollheimer und Univ.-Prof. Dr. Peter Fickert, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Med Uni Graz, die Auswirkungen des Lysyl Oxidase-like Protein (LOXL2), welches in Zusammenhang mit der PSC und ähnlich gelagerten Erkrankungen steht.

### Medikamentöse Unterdrückung von LOXL2 als mögliche Therapieoption

LOXL2 spielt beispielsweise in der Biogenese von Bindegewebe eine Rolle und ist auch an der Entstehung von Blutgefäßen beteiligt. Eine Überexpression des Proteins wird allerdings mit krankhaften Veränderungen der Gallenwege in Verbindung gebracht, da das Protein zellverändernd wirkt und so beispielsweise auch das Wachstum von Tumorzellen begünstigt. „Unsere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass eine Überexpression von LOXL2 mit krankhaften Veränderungen der Gallenwege einhergeht“, so Marion Pollheimer.

In der nun veröffentlichten Studie untersuchten die ForscherInnen die Rolle von LOXL2, einem für die Entwicklung von Organfibrosen entscheidenden Enzym bei der Pathogenese von Cholangiopathien (Erkrankungen der Gallenwege) wie der PSC. „Im Mausmodell konnten wir feststellen, dass zelluläres Altern, Minderversorgung mit Sauerstoff und chemischer Stress wie eine Belastung mit Chenodesoxycholsäure (eine primäre Gallensäure) zu einer LOXL2 Überexpression führen“, beschreibt Marion Pollheimer. Zusätzlich führt der Vorgang auf zellulärer Ebene zu einer Unterdrückung von E-Cadherin, einem Molekül, welches für den Zusammenhalt von Zellen zuständig ist. „Diese Vorgänge führen gemeinsam zu Veränderungen in den Gallengangsepithelzellen und könnten daher in der Entstehung von chronischen Gallengangsentzündungen eine wichtige Rolle spielen. Die LOXL2-Serumswerte waren bei PatientInnen mit PSC im Vergleich zu lebergesunden ProbandInnen jeweils signifikant erhöht. Bei den PSC PatientInnen war eine erhöhte LOXL2-Expression in den essentiellen Stoffaustauschbereichen der Leber und im erkrankten Gewebe nachweisbar.

Zusammenfassend halten die WissenschaftlerInnen fest, dass eine medikamentöse Hemmung von LOXL2 zu einer Rückbildung der Veränderungen beitragen könnte. Somit konnte das Grazer Team eine Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten in diesem Bereich legen, die schlussendlich in neuen Therapieoptionen münden können.

Weitere Informationen:

Dr.<sup>in</sup> Marion Pollheimer  
Diagnostik- & Forschungs-Institut für Pathologie  
Medizinische Universität Graz  
Tel.: +43 316 385 71720  
marion.pollheimer(at)medunigraz.at

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818320178?via%3Dihub>

Presse-Information

*Wednesday, 19. September 2018*