



Leber: Aktive Zellreinigung

Erhöhter Gallensäurespiegel blockiert Zellreinigung - Aktivierung der Zellreinigung als Therapie bei Leberleiden.

Chronisch erhöhter Gallensäurespiegel zeigt Krankheit an

Cholestatische Lebererkrankungen, ein Spektrum angeborener oder erworbener Erkrankungen der Leber, sind durch einen chronisch erhöhten Gallensäurespiegel gekennzeichnet. Forscher an der Med Uni Graz haben nun herausgefunden, dass dadurch die Autophagie unterdrückt wird, wodurch beispielsweise die Selbstreinigung der Zelle nicht mehr funktioniert. Die Gabe von Ursodeoxycholsäure – ein Wirkstoff, der bereits bei einigen cholestatischen Lebererkrankungen mit teilweisem Erfolg verabreicht wird, stimuliert die Autophagie. Eine weitere Steigerung der Autophagie bei Cholestase könnte daher einen zusätzlichen therapeutischen Ansatz bei cholestatischen Lebererkrankungen darstellen. Die Forschungsergebnisse wurden kürzlich hochrangig im „Journal of Hepatology“ veröffentlicht.

Gallensäure: Signalmolekül von Nahrungsaufnahme und Fastenphasen

Die Gallensäuren werden in der Leber gebildet, sind ein wichtiges Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels und dienen der Fettverdauung. Im Verdauungs- und Energiestoffwechsel bilden sie wichtige Signalmoleküle, die nach der Nahrungsaufnahme physiologisch erhöht sind. „Wir konnten kürzlich zeigen, dass in dieser energiereichen Phase des Essens Gallensäuren den Selbstverdauungsprozess – die sogenannte Autophagie – unterdrücken. Umgekehrt wird in Phasen des Fastens die Autophagie, und damit die Selbstverdauung zur Bereitstellung von Energie über Fettsäuren, welche als Signalmolekül der Fastenphase wirken, angeregt“, beschreibt Martin Wagner, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Med Uni Graz. Das Wechselspiel zwischen Gallensäuren und Fettsäuren als Signalmoleküle von Essens- und Fastenphasen wird durch den Gallensäurerezeptor FXR bzw. den Fettsäurerezeptor PPARalpha dargestellt.

Chronisch erhöhter Gallensäurespiegel als Krankheitsanzeiger

Bei cholestatischen Lebererkrankungen – ein Spektrum angeborener oder erworbener Erkrankungen der Leber - ist der Gallensäurespiegel permanent und chronisch erhöht. Dieser erhöhte Spiegel könnte wiederum Auswirkungen auf die Autophagie in der Leber haben. Da die Autophagie nicht nur für die Selbstverdauung eine wichtige Rolle spielt, sondern auch wesentlich für die Selbstreinigung der Zelle ist, untersuchen Martin Wagner und seine Kolleginnen und Kollegen, ob und in welcher Weise die Autophagie bei cholestatischen Lebererkrankungen verändert ist. Katrin Panzitt, Molekularbiologin an der Med Uni

Graz, führte dabei größtenteils die Versuche durch und Emilian Jungwirth – Doktorand unter gemeinschaftlicher Betreuung durch die Med Uni Graz und TU Graz – übernahm die bioinformatische Auswertung der Next-Generation-Sequenzierungs-Daten. „Sowohl in der Zellkultur als auch im Gewebe von Patientinnen und Patienten konnten wir zeigen, dass die Autophagie unter cholestatischen Verhältnissen deutlich gehemmt ist“, erklärt Martin Wagner. Diese Hemmung hängt unmittelbar mit dem Gallensäurerezeptor FXR zusammen und passiert erst im letzten Moment der Autophagie.

Rubicon: Protein stoppt den Selbstreinigungsprozess der Zelle

Gallensäuren bewirken, dass durch FXR vermehrt ein Protein namens Rubicon gebildet wird. Dieses Protein verhindert im letzten Moment die Ausführung der Autophagie und stoppt damit den Prozess der Selbstverdauung bzw. der Zellreinigung. „Dieser Prozess ist auch essentiell, um in der Zelle ein Gleichgewicht herzustellen – die sogenannte Zellhomöostase“, beschreibt Martin Wagner. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler schließen aus dieser gehemmten Autophagie, dass diese bei Patientinnen und Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen einen Mechanismus der chronischen Leberschädigung darstellt. „Eine weitere Schlussfolgerung aus unserer Forschung ist, dass die Stimulation der Autophagie einen neuen therapeutischen Ansatz bei cholestatischen Lebererkrankungen darstellen könnte“, so der Experte.

Aktivierung der Autophagie als Therapie bei Lebererkrankungen

In ihrer wissenschaftlichen Arbeit haben die Forscherinnen und Forscher untersucht, welche Auswirkungen die Gabe von Ursodeoxycholsäure hat. Dieser Wirkstoff wird in Form von Bären-galle seit über 2.000 Jahren in der TCM bei Gelbsucherkrankungen und seit Mitte der 1970er Jahre in seiner Reinform zur Behandlung von Gallensteinleiden und einzelner cholestatischer Lebererkrankungen eingesetzt. Bis vor kurzem war es das einzige Medikament, das bei einem Teil der behandelten cholestatischen Patientinnen und Patienten eine Besserung erzielen konnte. „Ursodeoxycholsäure ist zwar auch eine Gallensäure, aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften jedoch wenig aggressiv und aktiviert FXR nicht. Unserer Studie zeigte, dass sowohl bei mit Ursodeoxycholsäure behandelten Probandinnen und Probanden als auch in der Zellkultur die Autophagie in der Leber angeregt wird und dabei Rubicon vermindert wird“, fasst Martin Wagner zusammen. Daraus schließen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, dass ein Teil der günstigen Wirkung der Ursodeoxycholsäure wahrscheinlich durch Stimulation der Autophagie bedingt sein dürfte.

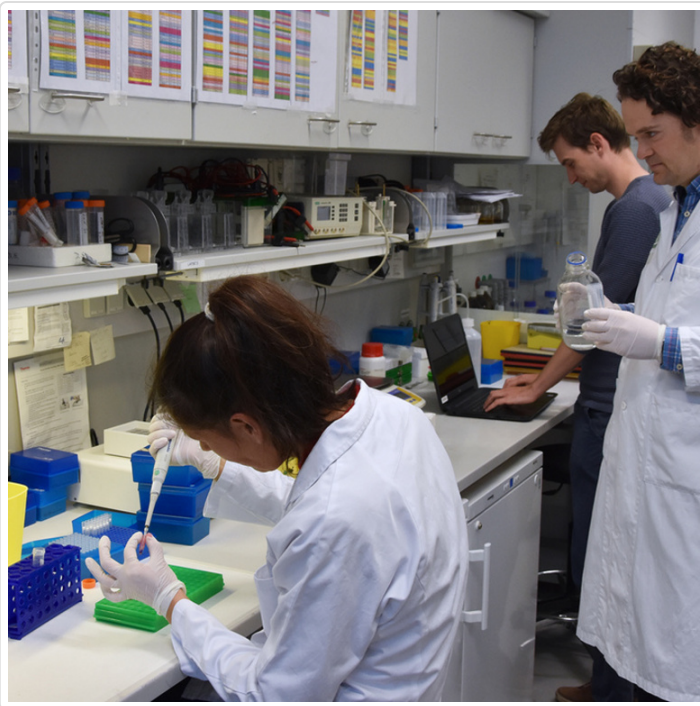
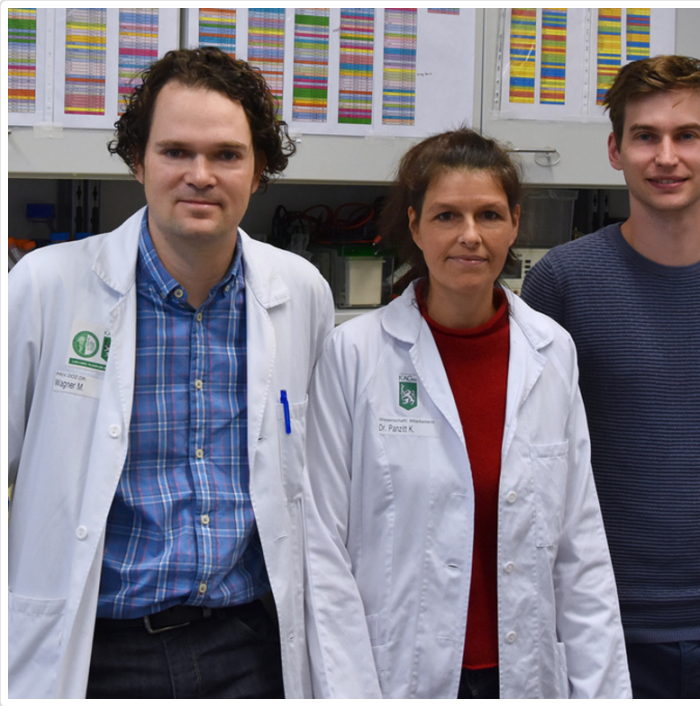
Die weitere Forschung in diesem Bereich fokussiert nun auf die genaue Rolle, die Rubicon in diesem Prozess spielt und wie man diese Entdeckung zur Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen einsetzen kann.

Weitere Informationen und Kontakt
Assoz.-Prof. PD Dr. Martin Wagner
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Tel.: +43 316 385 80287
martin.wagner(at)medunigraz.at

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.014>

Presseinformation

APA-Science Meldung



Thursday, 27. February 2020