

Neue Erkenntnisse zu Gallensäuretransportern in der Leber – Relevanz für die Klinik?

Dr. Verena Keitel, Prof. Dr. Dieter Häussinger

Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert und von der Gallensalzexportpumpe BSEP (ABCB11) über die kanalikuläre Hepatozytenmembran in die Galle ausgeschieden. Während die Gallensäurekonzentration im Hepatozyten ca. 1-2 $\mu\text{mol/l}$ beträgt, liegt die Konzentration in der Galle 1000-fach höher bei über 1 mmol/l (1). Die Sekretion der Gallensäuren erfolgt gegen diesen Konzentrationsgradienten und benötigt daher Energie in Form von ATP. BSEP gehört zur Superfamilie der ATP-bindenden Proteine (ABC-Transporter) und ist ausschließlich in der kanalikulären Membran der Hepatozyten lokalisiert (2-4).

Mutationen im BSEP-Gen können verschiedene cholestatische Lebererkrankungen bedingen. BSEP-Mutationen, die mit einem Fehlen des BSEP-Proteins einhergehen, führen zur Ausbildung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase Typ 2 (PFIC2). Die Störung der biliären Gallensäuresekretion bedingt eine Akkumulation von Gallensäuren in den Hepatozyten, was letztlich zu vermehrter Apoptose, Nekrose und zur Ausbildung einer Leberzirrhose führt (4-7). Missense Mutationen im BSEP-Gen können auch zu weniger schwerwiegenden Krankheitsbildern wie der benignen rekurrenten intrahepatischen Cholestase (BRIC2) (8) oder der Schwangerschaftscholestase führen (9, 10). Während bei diesen Patienten unter normalen Bedingungen die Transportaktivität des mutierten BSEP-Proteins ausreicht, um die biliäre Sekretion der Gallensäuren zu gewährleisten, führen Infekte oder erhöhte

Hormonspiegel während der Schwangerschaft durch eine vermehrte Internalisierung von BSEP aus der kanalikulären Membran bzw. durch eine Hemmung der Transportfunktion zu Störungen der Gallensäuresekretion und damit zur Ausbildung einer Cholestase (11-15). Eine verminderte BSEP-Proteinmenge wird auch bei Vorliegen des häufigen Polymorphismus T1331C im Exon 13 des BSEP-Gens, der zum Austausch von Valin in Position 444 zu Alanin (V444A) führt, beobachtet (16). Homozygote Träger des V444A-Polymorphismus (CC-Allel) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schwangerschaftscholestase, einer Kontrazeptiva-induzierten Cholestase sowie einer medikamentös-toxischen Cholestase (17, 18). Des Weiteren konnte kürzlich gezeigt werden, dass Patienten mit HCV-Infektion und homozygot ausgeprägtem V444A-Polymorphismus (CC-Allel) signifikant häufiger eine Leberzirrhose aufweisen als Patienten mit dem homozygoten TT-Genotyp (19).

Kürzlich wurde eine weitere Form der BSEP-assoziierten Cholestase beschrieben, die autoimmune BSEP-Defizienz. Nach erfolgreicher Lebertransplantation trat bei einem Kind, das ursprünglich aufgrund mehrerer BSEP-Mutationen unter einer PFIC2-Erkrankung gelitten hatte, erneut eine progressive Cholestase auf. Die molekulare Ursache der autoimmunen BSEP-Defizienz ist die Bildung von IgG-Antikörpern gegen eine Domäne des BSEP-Proteins. Diese anti-BSEP-Antikörper gelangen in die Galle und führen dort zu einer Inhibition der BSEP-Funktion. Die daraus resultierende Störung der biliären Gallensäuresekretion bedingt die erneute Ausbildung eines PFIC2-Phänotyps nach Lebertransplantation. Mittlerweile wurden mehrere Patienten mit diesem Krankheitsbild beschrieben (20-22). Eine Verbesserung der Cholestase konnte in einigen Fällen durch eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie bzw. durch wiederholte Plasmapheresen erzielt werden (20-22). Welche Faktoren bei PFIC2-Patienten nach Lebertransplantation die Ausbildung von Antikörpern gegen BSEP begünstigen, ist derzeit noch unklar.

Cholestatische Lebererkrankungen sind aktuell ursächlich nicht behandelbar. Die Aufklärung der Pathophysiologie dieser Erkrankungen ist jedoch eine wichtige Voraussetzung zur Entwicklung neuer Therapiestrategien. Die Gallensalzexportpumpe BSEP stellt aufgrund der wichtigen Rolle dieses Proteins für die Gallesekretion und die Eigenschaft als Modulator verschiedener Lebererkrankungen einen interessanten Angriffspunkt für neue Therapien dar.



Die Leber spaltet mithilfe der Gallensäure die Fette in der Nahrung auf.

Quelle: Deutsche Leberstiftung, Das Leber-Buch

Literatur

1. Hofmann AF. Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly. *News Physiol Sci* 1999 Feb;14:24-29.:24-29.
2. Childs S, Yeh RL, Georges E, Ling V. Identification of a sister gene to P-glycoprotein. *Cancer Res* 1995 May 15;55(10):2029-2034.
3. Noe J, Stieger B, Meier PJ. Functional expression of the canalicular bile salt export pump of human liver. *Gastroenterology* 2002 Nov;123(5):1659-1666.
4. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Knisely AS, Bull L, Freimer N, et al. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* 1997 Sep;61(3):630-633.
5. Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006 Mar;130(3):908-925.
6. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998 Nov;20(3):233-238.
7. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerova D, Rayner A, Dutton L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008 Apr;134(4):1203-1214.
8. van Mil SW, Van Der Woerd WL, Van Der BG, Sturm E, Jansen PL, Bull LN, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004 Aug;127(2):379-384.
9. Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, Strautnieks S, Thompson RJ, Lammert F, et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2009 Apr;58(4):537-544.
10. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breyman C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004 Feb;14(2):91-102.
11. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006 Aug;131(2):624-629.
12. Kubitz R, Helmer A, Häussinger D. Biliary transport systems: short-term regulation. *Methods Enzymol* 2005;400:542-557.
13. Kubitz R, Keitel V, Scheuring S, Kohrer K, Haussinger D. Benign recurrent intrahepatic cholestasis associated with mutations of the bile salt export pump. *J Clin Gastroenterol* 2006 Feb;40(2):171-175.
14. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000 Feb;118(2):422-430.
15. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006 Jun;44(6):1150-1157.
16. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM, Klein K, Schaeffeler E, Nussler AK, et al. Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver. *Hepatology* 2006 Jul;44(1):62-74.
17. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007 Jan;17(1):47-60.
18. Meier Y, Zodan T, Lang C, Zimmermann R, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol* 2008 Jan 7;14(1):38-45.
19. Iwata R, Baur K, Stieger B, Mertens JC, Daly AK, Frei P, et al. A common polymorphism in the ABCB11 gene is associated with advanced fibrosis in hepatitis C but not in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2010 Sep 30.
20. Jara P, Hierro L, Martinez-Fernandez P, varez-Doforno R, Yanez F, Diaz MC, et al. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* 2009 Oct 1;361(14):1359-1367.
21. Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z, Schmitt L, Haussinger D, Kubitz R. De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of cholestasis. *Hepatology* 2009 Aug;50(2):510-517.
22. Maggiore G, Gonzales E, Sciveres M, Redon MJ, Grasse B, Stieger B, et al. Relapsing features of bile salt export pump deficiency after liver transplantation in two patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Hepatol* 2010 Nov;53(5):981-986.

**Dr. Verena Keitel**

Universitätsklinikum Düsseldorf

Verena_Keitel@gmx.de

**Prof. Dr. Dieter Häussinger**

Universitätsklinikum Düsseldorf

Haeussin@uni-duesseldorf.de