

Projektthema:

Der Xenobiotika-Rezeptoren PXR reguliert die Autophagie in der Leber

Zusammenfassung:

Unsere neuesten Forschungsergebnisse zeigen, dass die Xenobiotika-Rezeptoren PXR (Pregnane X Receptor) und CAR (Constitutive Androstane Receptor) eine wichtige Rolle bei der Regulation der Autophagie in der Leber spielen. Autophagie ist ein zellulärer Selbstverdauungsprozess, der für das Zellüberleben und die Homöostase entscheidend ist und als Anpassungsprozess zum Schutz vor verschiedenen Stressoren und Krankheiten dient.

PXR, der Hauptabwehrrezeptor des Menschen gegen Xenobiotika, reguliert nicht nur die Entgiftung und Elimination von Fremdstoffen, sondern aktiviert auch die Autophagie in der Leber. Dieser Effekt wird durch den lysosomalen Biogenese-Transkriptionsfaktor TFEB unterstützt, der ein direktes Ziel des aktivierten PXR zu sein scheint. Durch die Aktivierung von PXR mit klinisch zugelassenen Liganden wie Rifampicin oder dem Johanneskrautextrakt Hyperforin kann die Autophagie in der Leber effektiv induziert werden.

Diese Erkenntnisse eröffnen neue therapeutische Möglichkeiten für Krankheiten, bei denen eine Induktion der Autophagie von Vorteil sein könnte, wie z.B. die Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Lebererkrankung. In Zellkulturmodellen konnten wir zeigen, dass die PXR-vermittelte Aktivierung der Autophagie durch Rifampicin und Hyperforin zu einer deutlichen Reduktion der krankheitsspezifischen Proteinansammlungen führt. Diese Ergebnisse liefern nicht nur neue Erkenntnisse über die Regulation der Autophagie, sondern eröffnen auch neue mechanistische und pharmakologische Ansätze für die Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Induktion der Autophagie therapeutisch wertvoll sein könnte. Die vielversprechenden Daten aus den Zellkulturmodellen werden aktuell in gezielten in vivo Studien von unserer Arbeitsgruppe bestätigt.