

Titel: Lysosomen in der Leberpathophysiologie: Funktion und klinische Relevanz

Projektzusammenfassung:

Lysosomen galten lange Zeit als reine „Abfallentsorgungsorte“ nahezu aller Säugetierzellen. In den letzten Jahren wurde jedoch deutlich, dass dieses hochspezialisierte Zellorganell vielmehr eine zentrale Rolle als Regulator des Zellstoffwechsels einnimmt. Die Regulation wesentlicher zellulärer Funktionen erfolgt sowohl durch die intra-lysosomale Signalübertragung als auch durch den Transport assoziierter Proteine, beispielsweise von der Plasmamembran in Richtung Zellkern – ein Prozess, der auch als „lysosomale Positionierung“ bezeichnet wird.

Auch Gallensäuren haben in den letzten Jahren einen Wandel in ihrer wissenschaftlichen Bedeutung erfahren. Einst als reine Emulgatoren von Fetten beschrieben, gelten heute aber als wichtige molekulare Regulatoren der Lipid-, Glukose- und Energiehomöostase. Bereits seit 1913 ist bekannt, dass sich Lysosomen um die Gallenkanälchen (den Ausscheidungsort der Gallensäuren) der Hepatozyten gruppieren. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen, die dieses Phänomen steuern, bzw. dessen Auswirkung auf die Leberzellphysiologie sind jedoch bislang ungeklärt.

Vorläufige Daten aus unserem Labor zeigen, dass Gallensäuren den transzellulären Transportweg durch Hepatozyten – vermutlich über Endo-/Lysosomen – in Richtung Gallensekretion umleiten. Zudem beeinflussen Gallensäuren die Aktivität des „Nährstoffsensors“ mTOR, einem Protein, das als zentraler Regulator des Zellmetabolismus fungiert und auf der Membran von Lysosomen verankert ist. Diese Effekte scheinen mit einer verstärkten Biogenese von Endo-/Lysosomen, der Exozytose lysosomaler Proteine und einer veränderten Lipidsekretion in die Galle zusammenzuhängen.

Fragestellungen:

Welche Rolle spielen spezifische Endo-/lysosomale Proteine mit unterschiedlichen zellulären Funktionen für den vesikulären Transport durch Hepatozyten, und wie beeinflussen sie die Gallenhomöostase?

Inwieweit kann der Einsatz „therapeutischer“ Gallensäuren in einem Mausmodell einer lysosomalen Speicherkrankheit positive Effekte zeigen?

Die Erkenntnisse aus dieser Studie könnten wesentlich zum Verständnis der Pathophysiologie lysosomaler Speicherkrankheiten mit Leberbeteiligung beitragen und darüber hinaus neue therapeutische Ansätze für cholestatische Lebererkrankungen mit lysosomaler Dysfunktion eröffnen.