

Neuer Therapieansatz zur Behandlung von cholämischer Nephropathie entdeckt

Die cholämische Nephropathie ist eine schwerwiegende Nierenerkrankung, die als Folge von Lebererkrankungen auftritt. Für die Erkrankung gibt es keine Behandlungsmöglichkeiten, denn bisher war nicht bekannt, durch welche Mechanismen die cholämische Nephropathie verursacht wird. Die Projektgruppen von Prof. Ghallab und Prof. Hengstler am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung in Dortmund (IfADo) haben jetzt die molekulare Ursache für die Erkrankung entdeckt und eine Möglichkeit gefunden, die schädlichen Effekte zu verhindern, die zu der Nierenerkrankung führen. Diese Forschungserkenntnisse könnten zu neuen Therapien führen, um erkrankten Patienten besser zu helfen.

Die cholämische Nephropathie entsteht als Folge von Lebererkrankungen, wie obstruktiver Cholestase, Zirrhose, akutem oder chronischem Leberversagen und Alkohol-assoziiertes Hepatitis. Diese Lebererkrankungen haben gemeinsam, dass sogenannte Cholephile, wie Bilirubin, Zytokine und Gallensäuren, im Blut stark ansteigen. Normalerweise kommen diese in der Galle der Leber vor. Mit Hilfe von am IfADo entwickelten Bildtechnologien konnten die Forschungsteams von Prof. Ghallab und Prof. Hengstler zeigen, dass Gallensäuren in einem Zelltyp der Nieren angereichert werden, was dann zum Untergang dieser Zellen führt. Dieser Zelltod setzt eine Reihe von schädlichen Prozessen in der Niere in Gang, wie die Bildung von Verstopfungen in den Nierenkanälchen, die Erweiterung von Teilen der Niere, das Eindringen von Immunzellen und die Bildung von Narbengewebe. Diese Prozesse führen schließlich zum Nierenversagen.

Durch ein Transportprotein gelangen Gallensäuren in die Niere

Die Teams von Ghallab und Hengstler haben ein präklinisches Mausmodell eingesetzt, in dem alle bekannten Cholephile im Blut ansteigen, was zur cholämischer Nephropathie ähnlich wie im Menschen führte. Dabei entdeckten sie, dass die Anreicherung der Gallensäuren über ein Transportprotein namens SLC10A2 (auch ASBT genannt) geschieht. Durch die Entwicklung eines Inhibitors für dieses Protein konnten sie im Mausmodell erfolgreich die Symptome der cholämischen Nephropathie verhindern. Ein Inhibitor ist eine Substanz, welche die Aktivität eines bestimmten Proteins oder Enzyms hemmt. Da auch im Menschen bestimmte Nierenzellen das Transportprotein SLC10A2 ausbilden, wurden die in der Maus eingesetzten Inhibitoren für die Anwendung im Menschen optimiert, und eine klinische Phase-I-Studie bereits abgeschlossen. Blutuntersuchungen von Patienten mit cholämischer Nephropathie zeigten außerdem ähnliche krankheitsauslösende Mechanismen wie im Mausmodell, in dem die ursprüngliche Medikamentenentwicklung stattgefunden hat. Gemeinsam mit ihren Kooperationspartnern planen die Teams am IfADo nun eine klinische Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit dieses Ansatzes bei Patienten untersucht werden soll.

Die Ergebnisse und Therapiemöglichkeiten mit SLC10A2-Inhibitoren wurden kürzlich im Journal of Hepatology veröffentlicht.

Originalpublikation:

Ahmed Ghallab, Daniela González, Ellen Strängberg, Ute Hofmann, Maiju Myllys, Reham Hassan, Zaynab Hobloss, Lisa Brackhagen, Brigitte Begher-Tibbe, Julia C. Duda, Carolin Drenda, Franziska Kappenberg, Joerg Reinders, Adrian Friebel, Mihael Vucur, Monika Turajski et al.: Inhibition of the Renal Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter Prevents Cholemic Nephropathy in Mice with Obstructive Cholestasis, Journal of Hepatology, November 2023
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.035>