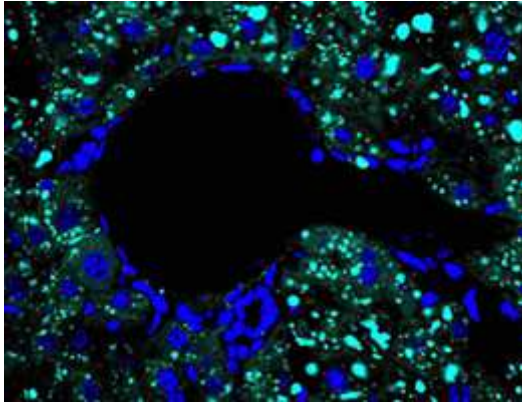


## DEFEKTER IONENKANAL BEGÜNSTIGT FETTLLEBER



LMU-Pharmakologen haben nachgewiesen, dass ein defekter Ionenkanal zur Entstehung der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) beiträgt. Langfristig könnten sich dadurch neue therapeutische Optionen eröffnen. In Zellen herrscht reger Frachtverkehr: Der ununterbrochene Im- und Export von Molekülen sowie deren Umsatz innerhalb der Zelle sind für alle Lebensfunktionen essentiell. In der Leber etwa sind Transport und Stoffwechsel des LDL-Cholesterols wichtig für die Regulierung des Cholesterolspiegels im Blut. „Defekte im Cholesterinstoffwechsel führen zur nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), die durch eine erhöhte Fettspeicherung in der Leber – die sogenannte Fettleber - charakterisiert ist und das Risiko erhöht, an Leber- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu sterben“, sagt Dr. [Christian Grimm](#) vom Lehrstuhl Pharmakologie für Naturwissenschaften (Leitung Professor Martin Biel), der nun im Tierversuch zeigen konnte, dass der Verlust bestimmter Kationenkanäle besonders anfällig für NAFLD macht.

### Cholesteroldiät für neues Mausmodell

Wie zahlreiche andere Makromoleküle wird LDL-Cholesterin durch das sogenannte endolysosomale System in die Zelle geschleust und verstoffwechselt: Spezielle Vesikel, die Endosomen, importieren das LDL-Cholesterin in die Zelle. Dort fusionieren sie mit Lysosomen, in denen das LDL-Cholesterin mithilfe von Verdauungsenzymen abgebaut wird. „Obwohl die grundsätzlichen Vorgänge des Cholesterinstoffwechsels gut untersucht sind, ist immer noch weitgehend unbekannt, welche Moleküle den LDL-Transport und die Fusionsprozesse im endolysosomalen System regulieren“, erklärt Grimm.

Besonders interessante Kandidaten in diesem Zusammenhang sind sogenannte TPC2-Kationenkanäle, die möglicherweise das für die Fusion von Endosom und Lysosom benötigte Kalzium bereit stellen. Deshalb untersuchten die Wissenschaftler mithilfe eines neuen Mausmodells, welche physiologische Rolle TPC2 bei der Cholesterinverarbeitung spielt und was auf Organismusebene passiert, wenn dieser Kanal ausgeschaltet wird. Dabei zeigte sich: Mäuse mit defektem TPC2-Kanal reichern rasch Cholesterin in der Leber und im Blutplasma an, wenn sie cholesterinreiches Futter erhielten. Dadurch entwickelten sie sehr viel schneller eine Fettleber beziehungsweise NAFLD als gesunde Kontrolltiere.

### Cholesterinstau in der Zelle

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der Verlust von TPC2 zu Defekten beim Cholesterintransport und der Cholesterinverarbeitung in der Zelle führt. Die Wissenschaftler

konnten nachweisen, dass TPC2 mit sogenannten SNARE-Proteinen interagiert, die unter anderem bei Fusionsprozessen in Nervenzellen eine wichtige Rolle spielen. „Daher vermuten wir, dass TPC2 vor allem die Fusion der Endosomen mit den Lysosomen reguliert oder verstärkt. Funktioniert dieser Prozess nicht mehr, akkumuliert das LDL-Cholesterol, weil es in den Lysosomen nicht abgebaut werden kann“, sagt Grimm.

Die erhöhte Anfälligkeit der TPC2 defekten Mäuse für NAFLD ist klinisch hoch interessant, da NAFLD in Westeuropa und den Vereinigten Staaten die häufigste chronische Lebererkrankung ist. In Studien wird geschätzt, dass bis zu 30% aller Erwachsenen in diesen Ländern an NAFLD leiden. In einem nächsten Schritt wollen die Wissenschaftler untersuchen, ob der Verlust von TPC2 auch zu Atherosklerose führt oder diese beschleunigt und damit das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiter erhöht. „Langfristig gesehen könnte TPC2 ein attraktives Zielmolekül für neue Therapeutika sein. Wenn es gelänge, synthetische Moleküle zu entwickeln, die den Kanal aktivieren, wäre dies für die Behandlung von NAFLD beziehungsweise zur Prävention von kardiovaskulären Folgeerkrankungen sehr interessant“, sagt Christian Wahl-Schott, Professor am Lehrstuhl für Pharmakologie der Naturwissenschaften.

### **Synthetische Moleküle aktivieren verwandten Ionenkanal**

Etwas weiter fortgeschritten auf diesem Weg ist Grimms Team in Bezug auf den sogenannten TRPML1-Kationenkanal, der zur selben Proteinfamilie wie der TPC2-Kanal gehört und ebenfalls eine wichtige Funktion im endolysosomalen System hat: Wie die Wissenschaftler vor kurzem im Journal Nature Communications berichteten, gelang es ihnen in Zusammenarbeit mit dem LMU-Pharmazeuten Professor Franz Bracher, synthetische Moleküle zu entwickeln, mit denen defekte TRPML1-Kanäle in Zellversuchen in bestimmten Fällen wieder aktiviert werden können. TRPML1-Kanäle regulieren den Kationenhaushalt und den pH-Wert im Lysosom und sind für dessen korrekte Funktion essentiell. Mutierte TRPML1-Kanäle verursachen die seltene Stoffwechselkrankheit Mukopolipidose Typ IV, die das Nervensystem beeinträchtigt; die meisten Patienten können weder sprechen noch alleine gehen. Bisher ist die Krankheit nicht therapierbar, daher stellen die neu entwickelten synthetischen Moleküle einen viel versprechenden Ansatz für neue Therapiemöglichkeiten dar.

Die Arbeiten wurden im Rahmen des Exzellenzclusters „Center for Integrated Protein Science Munich“ (CIPSM) durchgeführt und werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Transregio/SFB 152 „Steuerung der Körperhomöostase durch TRP-Kanal-Module“ gefördert.

Publikation: [Nature Communications](#), 2014  
(22.08.2014)