

Gastroenterologie 2010 · 5:39–48
 DOI 10.1007/s11377-009-0345-8
 Online publiziert: 5. Dezember 2009
 © Springer-Verlag 2009

Redaktion

F. Fried, Zürich
 J.F. Riemann, Ludwigshafen

J. Mwinyi · G.A. Kullak-Ublick

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich

Hereditäre Defekte hepatobiliärer Transportproteine

Hereditäre Defekte hepatobiliärer Transportproteine

Definition cholestatischer Leberkrankheiten

Der Begriff „Cholestase“ wird allgemein als Störung oder Verlangsamung des Gallenflusses aufgrund von intrahepatischen oder extrahepatischen pathologischen Veränderungen definiert [1]. Dabei kann eine Vielzahl von Gründen zu einer Modulation des Gallenflusses führen und die genauere Definition einer Cholestase je nach pathogenetischem Blickwinkel unterschiedlich ausfallen.

Enterohepatischer Kreislauf von Gallensäuren

Neben ihrer zentralen Aufgabe, endogene und exogen zugeführte Verbindungen zu entgiften, ist die Leber für die Synthese und Sekretion der Galle verantwortlich. Die Galle ist ein wichtiger Eliminationsweg für hepatisch metabolisierte Substanzen und für Cholesterin. Durch die emulgierende Wirkung der Gallensäuren können fettlösliche Vitamine und andere lipidlösliche Nahrungsbestandteile über den Darm resorbiert werden. Gallensäuren werden aus Cholesterin synthetisiert, mit den Aminosäuren Taurin oder Glycin konjugiert und liegen anschließend größtenteils im dissoziierten Zustand vor. Sie werden daher auch als Gallensalze bezeichnet. Der Gallensäurenpool besteht zu 90% aus primären Gallensäuren, die sich zu 60% aus Cholsäure (CA) und zu 40% aus Chenodeoxycholsäure (CDCA) zusammensetzen. Sekundäre Gallensäu-

ren wie Deoxycholsäure (DCA), Ursodeoxycholsäure (UDCA) oder Lithocholsäure machen lediglich 5% des Gallensäuren-pools aus [2].

Nach ihrer Synthese in der Leber werden Gallensäuren gegen einen Gradienten aktiv durch spezialisierte Transportsysteme aus dem Hepatozyten in das kanalikuläre Gallengangssystem sezerniert. Eine wichtige Rolle spielt hier vor allem der Gallensäuretransporter BSEP („bile salt efflux pump“), ein Vertreter der sog. ABC-Transporter (Genbezeichnung: *ABCB11*) [3]. Die Gallensäuresekretion in das kanalikuläre Lumen ist der eigentlich entscheidende Schritt für die Aufrechterhaltung des Gallenflusses, der die Sekretion von Wasser und Elektrolyten über die kanalikuläre Membran nach sich zieht. Neben den Gallensäuren werden zudem Phospholipide über das Transportprotein MDR3 (*ABCB4*), Cholesterin über ABCG5/ABCG8, konjugiertes Bilirubin, reduziertes Glutathion und anionische Konjugate über MRP2 (*ABCC2*) sowie verschiedene zytotoxische Kationen über MDR1 (*ABCB1*) in das kanalikuläre Lumen sezerniert. Die Galle gelangt nach Zwischenspeicherung in der Gallenblase über die abführenden Gallengänge in den Darm.

Gallensäuren werden zu 95% im Darm rückresorbiert. Sie werden aktiv vom „apical sodium-dependent bile acid transporter“ (ASBT, *SLC10A2*) über die apikale Membran in das Darmepithel aufgenommen und gelangen nach Durchquerung des Enterozyten mit Hilfe des Transporter-Heterodimers OST α /OST β in die Portalvene und zurück zur Leber. Im letzten Schritt wird die Galle über die baso-

laterale (sinusoidale) Hepatozytenmembran durch den natriumabhängigen Transporter NTCP (*SCL10A1*) sowie durch „organic anion transporting polypeptides“ (OATPs) wieder in die Hepatozyten aufgenommen (■ **Abb. 1**; [4]).

Während des enterohepatischen Kreislaufs durchlaufen die Gallensäuren teilweise verschiedene bakterielle Modifikationen, die zur Bildung von sog. sekundären und tertiären Gallensäuren führen.

Pathogenese der intrahepatischen Cholestase

Gallensäuren haben primär die Aufgabe, als Detergenzien zu wirken und dadurch die Resorption von Fetten und lipidlöslichen wichtigen Nahrungsbestandteilen im Darm zu ermöglichen. Bei einer cholestatischen Leberkrankheit führt genau diese Eigenschaft der Gallensäuren zu Problemen: Ein intrazellulärer Konzentrationsanstieg hydrophober Gallensäuren hat eine toxische, zellwandschädigende Wirkung auf die Hepatozyten zur Folge, die letztlich zur chronischen Leberschädigung bis hin zur Leberzirrhose führen kann [5].

Das abführende Gallenwegsystem bedient sich im physiologischen Zustand mindestens zweier unterschiedlicher Mechanismen, um dem toxischen Effekt von Gallensäuren zu begegnen. In der Gallenblase produziert das Epithel Mucus, um die apikale Membran gegen die Gallensäuren zu schützen; in den Gallenkanalikuli bilden die durch MDR3 sezernierten Phospholipide gemischte Mizellen mit Cholesterin und Gallensäuren und vermeiden somit zu hohe freie Gal-

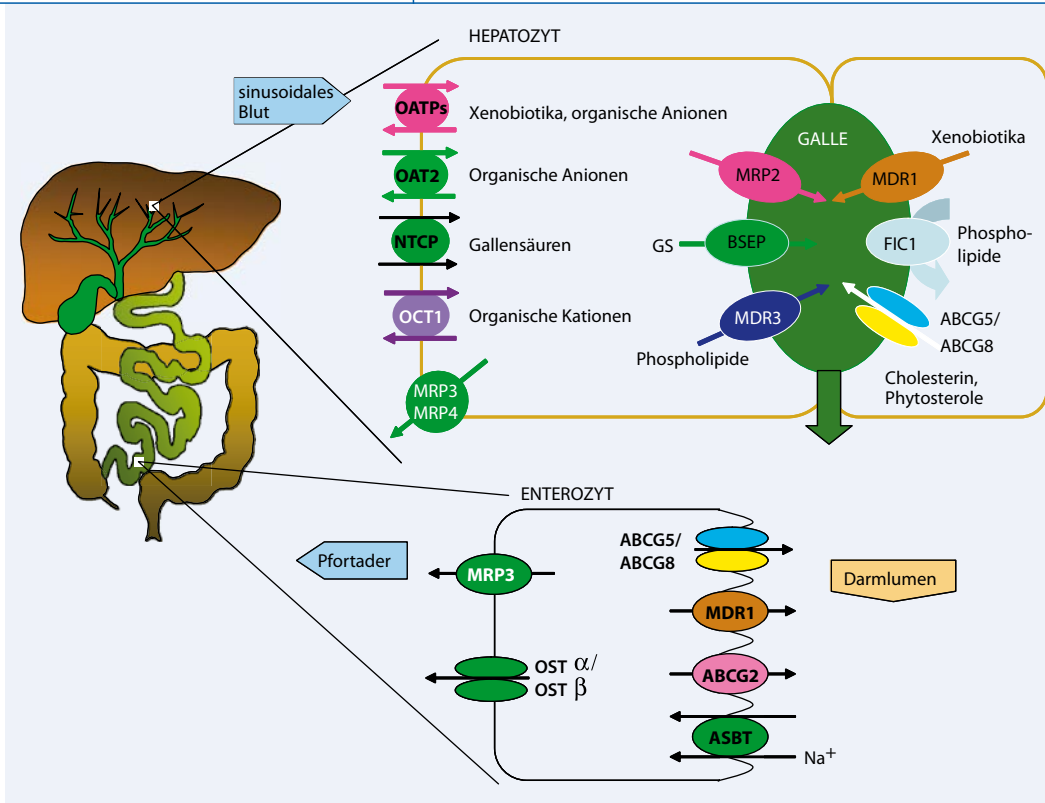


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der für die Gallebildung wichtigen Transportproteine in Leber und Darm

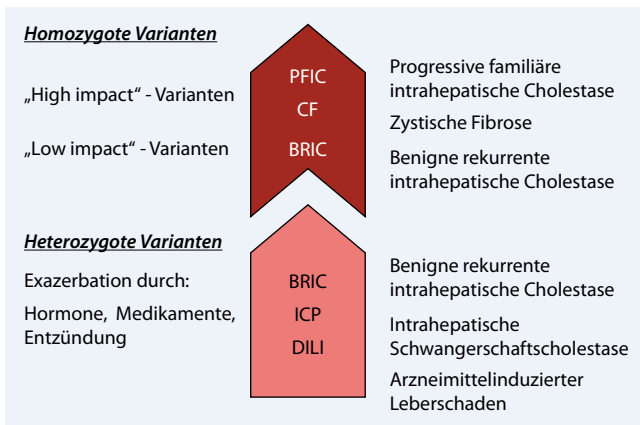


Abb. 2 ◀ Phänotyp der cholestatischen Leberkrankheit in Abhängigkeit vom allelischen Status

- ICP (Schwangerschaftscholestase, „intrahepatic cholestasis of pregnancy“),
- arzneimittelinduzierte Cholestase,
- intrahepatische Cholelithiasis.

Generell muss zwischen sog. High-Impact-Varianten, die mit progredient verlaufenden cholestatischen Syndromen assoziiert sind und sich bereits im Neonatal- oder spätestens im Kindesalter manifestieren, und Low-Impact-Varianten, die meist mit einem benignen, erst im adulten Alter auftretenden cholestatischen Krankheitsbild einhergehen, unterschieden werden. Zudem führen heterozygote Ausprägungen zu einer Prädisposition gegenüber arzneimittel- oder entzündungsinduzierten Formen der Cholestase (■ **Abb. 2**; [11]).

lensäurekonzentrationen. Innerhalb der Leberzellen werden Gallensäuren an zytosolische Proteine gebunden (z. B. an das Enzym 3-Hydroxysteroiddehydrogenase).

Eine hepatische Überladung mit Gallensäuren wird zudem durch eine koordinierte transkriptionelle Regulation von Transportern und Gallensäure synthetisierenden Enzymen (z. B. Zytochrom P-450) vermieden, die an der Gallensäurehomöostase beteiligt sind [6]. Nukleäre und Steroidrezeptoren, wie z. B. der Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), Pregnane-X-Rezeptor (PXR), PPARα, HNF4α und

GRα, spielen bei der koordinierten Transportproteinexpression eine entscheidende Rolle [7, 8, 9, 10].

Genetische Defekte

Hereditäre Defekte verschiedener Transportproteine sind mit einem weiten Spektrum an cholestatischen Lebererkrankungen ursächlich verbunden. Hierzu zählen unter anderem:

- PFIC (progressive familiäre intrahepatische Cholestase),
- BRIC (benigne rezurrenente intrahepatische Cholestase),

dend dazu bei, die asymmetrische Phospholipidkomposition der Zellmembran aufrechtzuerhalten, indem es Aminophospholipide (APL) vom äußeren Blatt der Zellmembran zum inneren Zellmembranblatt transportiert [12]. Auf diese Weise bleiben wichtige Zellmembranfunktionen weiter bestehen, wie z. B. die Erhaltung der für die geordnete Sekretion von Gallensäuren, Cholesterin und Phospholipiden entscheidenden Lipidkomposition der kanalikulären Hepatozytenmembran sowie die Beteiligung an Zellsignalwegen [13].

FIC₁ wird in verschiedenen Geweben wie Leber, Darm, Niere und Pankreas exprimiert. Dies erklärt, warum sich pathologische Veränderungen in der FIC₁-Aktivität oft auch extrahepatisch manifestieren [14]. Mutationen im FIC₁-Gen führen im Allgemeinen zu einer schweren cholestatischen Leberkrankheit, die als PFIC₁ (progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Typ 1) oder „Byler’s disease“ bezeichnet wird [15]. Dieses Krankheitsbild, autosomal-rezessiv vererbt, äußert sich bereits in frühen Jahren in erhöhten Gallensäuren-, Bilirubin- und Transaminasenwerten im Serum und niedrigen biliären Gallensäurenkonzentrationen, bei gleichzeitig niedrigen Serum-GGT-Werten (Abb. 3; [16]). Bereits im ersten Lebensjahr leiden die Patienten unter einem sehr starken Pruritus [17]. Die Krankheit zeigt im Allgemeinen einen rasch progredienten Verlauf, so dass nicht selten bereits im Kindesalter eine Lebertransplantation nötig wird. Extrahepatische Manifestationsformen der PFIC₁ umfassen Malabsorptionssyndrome und Diarrhö, Pankreatitis und Nephrolithiasis.

Der exakte Pathomechanismus, wie Mutationen im FIC₁-Gen das Krankheitsbild der PFIC₁ bewirken, ist nicht abschließend geklärt. Eine mögliche Ursache könnte die Tatsache sein, dass eine veränderte Aktivität von FIC₁ mit einer verminderten Expression und/oder Aktivität des Farnesoid-X-Rezeptors einhergeht. Wahrscheinlich verursacht eine Störung der FIC₁-Funktion eine veränderte FXR-abhängige Zellsignalkaskade, ein Vorgang, der schließlich zu einer PFIC₁-Erkrankung führt [18].

Eine weitere Hypothese ist, dass ein Funktionsverlust der Flippaseaktivität

Gastroenterologie 2010 · 5:39–48 DOI 10.1007/s11377-009-0345-8
© Springer-Verlag 2009

J. Mwinyi · G.A. Kullak-Ublick

Hereditäre Defekte hepatobiliärer Transportproteine

Zusammenfassung

Eine gestörte Funktion hepatobiliärer Transportproteine kann zu schweren hereditären cholestatischen Leberkrankheiten führen. Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) manifestiert sich im frühen Kindesalter. Varianten des FIC₁-Aminophospholipidtransporters (*ATP8B1*-Gen) verursachen sowohl die PFIC₁ als auch die benigne rezurrenente intrahepatische Cholestase vom Typ 1 (BRIC1). Ein Funktionsverlust der Gallensäuren-Effluxpumpe BSEP (*ABC8B1*) führt zu PFIC₂ oder BRIC₂. Eine häufige BSEP-Variante, der V444A-Polymorphismus, wird häufig bei verschiedenen Arten von Cholestase gefunden, u. a. bei medikamentös induzierten Leberschäden. Schließlich führt die Dysfunktion des „multidrug resistance gene product

3“ (*MDR3*, *ABCB4*) zu PFIC₃, die mit niedrigen biliären Phospholipiden und – aufgrund von Gallengangsschädigungen und – aufgrund von Gallenkonzentrationen im Serum einhergeht. Alle drei Transportergene sind auch mit gewissen Formen der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase assoziiert. Die Behandlungsoptionen umfassen die Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei mildereren Verlaufsformen bis hin zur Lebertransplantation bei schweren pädiatrischen cholestatischen Leberkrankheiten.

Schlüsselwörter

Cholestase · Transportproteine · Haplotypen · Nukleäre Rezeptoren · Cholelithiasis

Hereditary defects of hepatobiliary transport proteins

Abstract

Defects in transport proteins that are expressed at the hepatocyte canalicular membrane can cause severe impairment of hepatobiliary transport processes. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) typically manifests in early childhood. Genetic variants in the aminophospholipid transporter FIC₁ (*ATP8B1* gene) cause PFIC₁, characterized by elevated serum bile acids but normal or only mildly elevated gamma-GT levels. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 (BRIC1) is also caused by *ATP8B1* mutations. Defects in the function of the bile salt efflux pump (BSEP; *ABC8B1*) cause PFIC₂ or BRIC₂, depending on the degree of BSEP impairment. A common BSEP variant, the V444A

polymorphism, is commonly found in various types of cholestatic liver injury, including drug-induced liver injury. Finally, dysfunction of the multidrug resistance gene product *MDR3* (*ABCB4*) leads to PFIC₃, characterized by low biliary phospholipids and high gamma-GT levels in serum due to bile duct injury. All three transporter genes are also associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Treatment options include ursodeoxycholic acid for milder forms and liver transplantation for severe pediatric cases.

Keywords

Cholestasis · Transport proteins · Haplotypes · Nuclear receptors · Gallstone disease

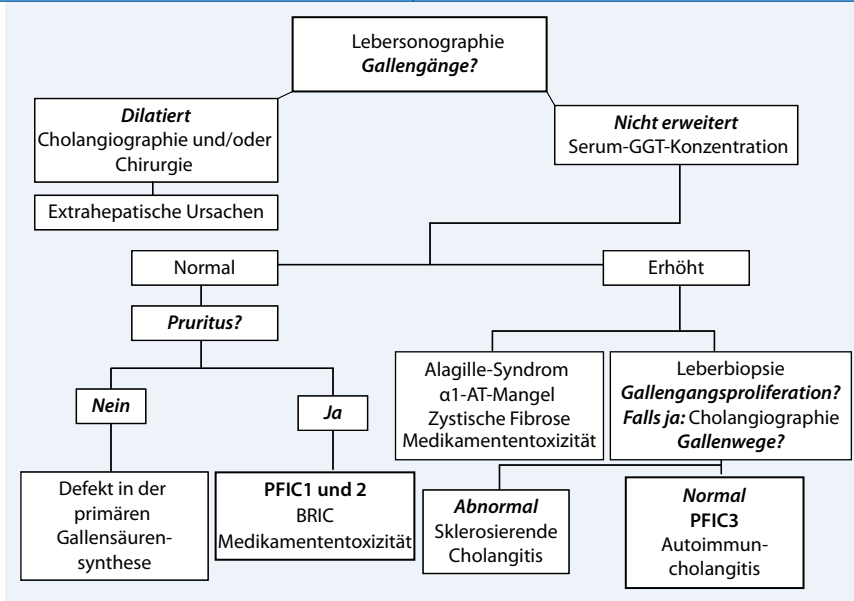


Abb. 3 ▲ Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC). (Mod. nach [16])

und die damit verbundene Aufhebung der notwendigen asymmetrischen Phospholipidkomposition der kanalikulären Membran zu reduziertem Gallensäuretransport durch verminderte BSEP-Aktivität und so zu einer Cholestase führen, gekoppelt an eine erhöhte Vulnerabilität der Membran gegenüber hydrophoben Gallensäuren [15].

BRIC1

Ein weiteres klinisches Bild, das durch Mutationen im FIC₁-Gen ausgelöst wird, ist die benigne rekurrente intrahepatische Cholestase, Typ 1 (Summerkill-Tygstrup-Syndrom). Dieses Krankheitsbild zeichnet sich durch wiederkehrende cholestatische Episoden aus, ohne zwangsläufig zu einer Zirrhose führen zu müssen. Die Krankheit kann sich sowohl im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter erstmalig manifestieren. Man nimmt derzeit an, dass bei BRIC-Patienten noch eine Restaktivität des FIC₁-Proteins vorhanden ist. Es ist davon auszugehen, dass PFIC₁ und BRIC₁ Teil eines kontinuierlichen Spektrums unterschiedlicher Ausprägung desselben Krankheitsbildes sind, das durch Mutationen im FIC₁-Gen hervorgerufen wird [11]. Klomp et al. untersuchten 180 PFIC₁- und BRIC-Familien, in denen sie die verschiedensten Variantentypen wie Splicing-, Nonsense-, Missense- und In-Frame-Mutationen iden-

tifizierten. *ATP8B1*-Mutationen wurden bei 30% der PFIC₁-Patienten und bei 40% der BRIC₁-Patienten identifiziert. Dabei korrelierte die Schwere der Krankheit eindeutig mit dem Typ der Mutationen [19].

Polymorphe Formen des FIC₁-Transporters sind außerdem mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer ICP assoziiert.

BSEP (ABCB11) – PFIC2

BSEP („bile salt efflux pump“) ist der kanalikuläre „rate-limiting“-Gallensäuretransporter der Leber. Das kodierende Gen *ABCB11* ist auf dem Chromosom 2 lokalisiert. Mutationen im BSEP-Gen verursachen die sog. PFIC₂ (progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Typ 2), die auch als „Byler’s syndrome“ oder „BSEP disease“ bezeichnet wird. Bei dieser Form der cholestatischen Leberkrankheit werden Gallensäuren nicht mehr ausreichend aus den Hepatozyten in das kanalikuläre biliäre System transportiert, so dass es zu einer Akkumulation von Gallensäuren in den Hepatozyten kommt. Daraus resultiert eine progrediente Leberzellschädigung. Im Gegensatz zur PFIC₁ ist die Zellschädigung lediglich auf die Hepatozyten beschränkt, da die Gallensäuren das kanalikuläre System gar nicht erst errei-

chen. Die PFIC₂ zeichnet sich durch eine intensive Symptomatik mit Gelbsucht, starkem Pruritus sowie Hepato- und Splenomegalie aus. PFIC₂-Patienten müssen schon frühzeitig, meist bereits im Neonatalstadium, infolge Riesenzellhepatitis und daraus resultierender Leberinsuffizienz mit einer Lebertransplantation behandelt werden.

➤ **PFIC2-Patienten müssen oft frühzeitig mit einer Lebertransplantation behandelt werden**

Eine Vielzahl von genetischen Varianten im BSEP-Gen *ABCB11* sind mit der PFIC₂ in Verbindung gebracht worden. Dabei handelt es sich sowohl um Missense- als auch um Nonsense- und Deletionsmutationen, deren Auftreten mit der immunhistochemischen Expression von BSEP im Lebergewebe korreliert. Wichtige BSEP-Mutationen umfassen die Varianten E297G, D482G, R575X, R1057X, G982R, C336S, R1153C, K461E, R1153C, R1268Q, R1090X, G238V, S114R, S593R, del 695 sowie del 3213 [20, 21]. Die Varianten E297G und D482G, in etwa 30% der BSEP-Disease-Fälle vorkommend, führen zur Expression eines an sich funktionsfähigen BSEP-Proteins, das nicht adäquat zur Zellmembran transportiert und dementsprechend nicht in die Zellmembran integriert wird. Neueste Befunde weisen darauf hin, dass die BSEP-Funktion auch durch zirkulierende Anti-BSEP-Antikörper im Serum gestört werden kann [22]. In drei pädiatrischen Fällen kam es auf diese Weise zu einem Rezidiv der BSEP-Defizienz innerhalb des ersten Jahres nach Lebertransplantation.

Eine mildere Variante der PFIC₂ ist die BRIC₂. Genetische Varianten, die mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer BRIC₂ einhergehen, umfassen die Mutationen A570T, T293P, A926P, R1050C, R1128H, V444A, R432T und E297G [23, 24]. BRIC₂-Erkrankungen können in eine PFIC₂-Erkrankung übergehen und umgekehrt, so dass davon ausgegangen werden muss, dass beide Krankheitsbilder eher einem fließenden Spektrum verschiedener starker Krankheitsausprägungen angehören, als dass sie distinkt zu trennende Krankheitsbilder darstellen [11]. Neben rekurrent auftretenden Episoden von inten-

Hier steht eine Anzeige.



sivem Pruritus mit Gelbsucht, Steatorrhö, eventuell Übelkeit und Erbrechen sowie Gewichtsverlust, finden sich bei BRIC2 erhöhte Bilirubin-, AP-, und Serumgallensäurewerte bei normal bis gering erhöhten GGT-, ALT- und AST-Konzentrationen. Diese Krankheitsepisoden können über mehrere Monate anhalten. Im Intervall sind die Patienten symptomfrei und zeigen normale Laborwerte [17].

Wie FIC1- und MDR3-Varianten sind auch BSEP-Varianten mit der ICP assoziiert. Es kann davon ausgegangen werden, dass etwa 1% der ICP-Fälle BSEP-Mutationen aufweisen. Der Polymorphismus V444A ist signifikant mit der Ausbildung der ICP verknüpft [25, 26]. Im Gegensatz zur MDR3-assoziierten ICP gehen BSEP-assoziierte ICP-Fälle nicht mit einer Erhöhung der GGT einher, was die pathogenetische Unterscheidung zu anderen Cholestaseformen erleichtert. Diese Differen-

zierung kann relevant sein, da die MDR3-assoziierte ICP ein höheres Risiko birgt, zu einem späteren Zeitpunkt eine chronische Leberschädigung zu induzieren [27]. Das kombinierte Vorliegen mehrerer Varianten in BSEP und MDR3 führt einem Fallbericht zufolge zu einer stärkeren Ausprägung einer Cholestase im Vergleich zu Mutationen in nur einem der beiden Gene [28].

BSEP-Gen-Varianten sind auch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines arzneimittelinduzierten Leberschadens in Verbindung gebracht worden. Träger des Polymorphismus V444A haben im Vergleich zu Nicht-V444A-Trägern ein dreifach erhöhtes Risiko, cholestatische, arzneimittelassoziierte Nebenwirkungen zu entwickeln [11, 29]. Die BSEP-Defizienz begünstigt zudem das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms im Kindesalter [30].

Bisher wurden keine starken Assoziationen zwischen BSEP-Mutationen und Cholangiopathien wie PBC oder PSC festgestellt [31].

MDR3 (ABCB4) – PFIC3

MDR3 wird vor allem in der kanalikulären Membran von Hepatozyten exprimiert. Das kodierende Gen *ABCB4* ist auf Chromosom 7 lokalisiert. MDR3 ist eine Flippase, die aktiv Phospholipide, insbesondere das Phosphatidylcholin (Lecithin), vom inneren zum äußeren Blatt der Zellmembran transportiert. Phospholipide werden durch die Detergenzienwirkung von Gallensäuren aus dem äußeren Blatt der Lipiddoppelschicht vom kanalikulären Lumen aus herausgelöst und stehen dann für die Mizellenbildung mit Gallensäuren und Cholesterin zur Verfügung. Sind nicht genügend Phospholipide vorhanden, führt dies zu toxischen Schädigungen an der apikalen Membran der Cholangiozyten und Hepatozyten [32]. Das klinische Bild, das mit diesem pathogenetischen Szenario verknüpft ist, ist die sog. PFIC3 (progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Typ 3).

➤ Bereits im Kindesalter treten Gallengangsschäden sowie eine progredient verlaufende chronische Cholestase auf

Die PFIC3 ist oft mit High-Impact-Varianten im MDR3-Gen assoziiert. In einem Drittel der Variantenträger wird *ABCB4* gar nicht exprimiert [33]. Die PFIC3 zeichnet sich klinisch durch hohe GGT-Spiegel aus. Dies beruht auf der Tatsache, dass die GGT unter anderem an der apikalen Membran von Hepatozyten und Cholangiozyten lokalisiert ist und daher einen duktaalen Schaden anzeigt. Die Patienten zeigen schon im Kindesalter Gallengangsschäden sowie eine progredient verlaufende chronische Cholestase. In 50% der Fälle ist eine Lebertransplantation notwendig. Die fehlende Ausbildung von Mizellen führt auch zu einer erhöhten Lithogenität des Cholesterins. *ABCB4*-Varianten sind mit der „low-phospholipid-associated cholelithiasis“ (LPAC) assoziiert. Patienten mit LPAC leiden unter rezidivierend auftretenden Cholesteringallenstei-

Anzeige

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Wesentliche Merkmale der durch genetische Defekte in hepatobiliären Transportproteinen bedingten erblichen Cholestaseformen

	PFIC1 (Byler's disease) BRIC1	PFIC2 (BSEP-Defizienz) BRIC2	PFIC3 (MDR3-Defizienz) BRIC3/ICP
Vererbung	Autosomal-rezessiv	Autosomal-rezessiv	Autosomal-rezessiv
Pruritus	Stark	Stark	Mild
Serum-GGT-Konzentration	Normal	Normal	Hoch
Gallengangsproliferation	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden	Vorhanden
Konzentration primärer Gallensäure im Serum	Sehr hoch	Sehr hoch	Normal bis leicht erhöht
Komposition der Galle	Niedrige Konzentration primärer Gallensäuren	Niedrige Konzentration primärer Gallensäuren	Niedrige Phospholipidkonzentration
Chromosom	18q21–22	2q24	7q21
Gen/Protein	<i>ATP8B1</i> (FIC1)	<i>ABCB11</i> (BSEP)	<i>ABCB4</i> (MDR3)
Hepatozytäre Lokalisation	Kanalikuläre Membran	Kanalikuläre Membran	Kanalikuläre Membran
Andere Orte der Expression	Cholangiozyten, Darm, Pankreas	Keine	Keine
Defekt	ATP-abhängiger Aminophospholipidtransport	ATP-abhängiger Gallensäuretransport	ATP-abhängiger Phosphatidylcholintransport

nen sowie einer milden chronischen Cholestase. Ferner bilden sich im Rahmen einer LPAC vermehrt intrahepatische Steine aus. Das Risiko für eine Cholelithiasis ist per se bei Varianten in MDR3 und BSEP erhöht [34]. Auch die Inzidenz für die Ausbildung einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ICP) ist bei MDR3-Mutationen erhöht. Diese Form der ICP geht typischerweise mit erhöhten GGT-Werten einher [33]. MDR3-Mutationen werden zudem für ein erhöhtes Risiko arzneimittelinduzierter Cholestasen (z. B. durch Verapamil, Cyclosporin A oder Vinblastin) verantwortlich gemacht [35]. Auch das Risiko für die Ausbildung nichtanastomoseassoziiert intrahepatischer Gallengangsstrikturen (NAS) nach Lebertransplantation ist bei Vorliegen von MDR3-Defekten erhöht [36].

ABCG5/ABCG8-Steroltransporter – Sitosterolämie

Die Sitosterolämie ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Störungen in der Regulation des Phytosterolhaushalts (hier vor allem Sitosterol, Campesterol und Stigmasterol) hervorgerufen wird. Die betroffenen Patienten akkumulieren hohe Konzentrationen von mit der Nahrung zugeführten pflanzlichen Sterolen im Plasma und im Gewebe durch verstärkte intestinale Absorption und verminderte hepatobiliäre Exkretion [37]. Zwei Gene werden für diese Erkrankung verantwortlich ge-

macht. Sie kodieren für die Proteinmonomere ABCG5 und ABCG8, die der ABC-Transportprotein-Familie angehören (ABC: „ATP binding cassette“). Sie können auch als „half-transporters“ bezeichnet werden, da sie erst durch Heterodimerisierung miteinander ihre volle Funktion erlangen.

Die beiden kodierenden Gene sind auf Chromosom 2p21 Kopf an Kopf in einem 140-bp-Abstand lokalisiert [38]. Das Proteinheterodimer wird an den apikalen Membranen im Darm und im hepatobiliären System exprimiert. Hier ist der Transporter als Steroleffluxpumpe für die Exkretion von pflanzlichen Sterolverbindungen verantwortlich. Die Mutation eines der beiden Gene genügt, um das Krankheitsbild der Sitosterolämie hervorzurufen.

Die Patienten zeigen bereits im Kindesalter signifikant erhöhte Cholesterin- und Sterolkonzentrationen im Plasma. Weitere Krankheitszeichen sind die Ausbildung von Xanthomen im Bereich der Sehnen, Arthralgien, Splenomegalie und eine chronische Hämolyse. Die Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf früh eine Arteriosklerose und haben ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Akuterignisse. Die hepatischen Transaminasen können leicht erhöht sein, sonst zeigen die betroffenen Personen jedoch keine Einschränkung der Leberfunktion [39].

Bisher wurden verschiedene Polymorphismen in ABCG5 und vor allem in AB-

CG8 gefunden, die mit der Ausbildung einer Sitosterolämie assoziiert sind. Viele der identifizierten Mutationen liegen in hochkonservierten Regionen eines der beiden Gene. Alle bisher untersuchten Varianten stören entweder die Heterodimerisierung von ABCG5 mit ABCG8 oder blockieren den Transportproteintransfer vom Zytosol in die Plasmamembran, so dass in beiden Fällen die Transportfunktion defekt ist. Der ABCG5/ABCG8-Transporter lässt sich durch Ezetimib therapeutisch hemmen. Zudem muss eine phytosterolarme Ernährung angestrebt werden [38].

Diagnostik der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase

Eine PFIC-Erkrankung sollte bei Kindern angenommen werden, nachdem andere häufige Ursachen für eine Cholestase wie biliäre Atresie, Alagille-Syndrom, α -Antitrypsin-Mangel, zystische Fibrose oder extrahepatische Gallengangsobstruktion ausgeschlossen wurden. Auch angeborene Störungen der Gallensäurensynthese sind seltene Ursachen frühkindlicher Leberschädigungen und Gedeihstörungen [40].

Patienten mit PFIC1 und PFIC2 haben zwar normale Serum-GGT-Werte, jedoch erhöhte Gallensäurekonzentrationen im Serum, während Patienten mit einer PFIC3 hohe Serum-GGT-Werte zeigen (■ Tab. 1). Der Sonographiebefund ist bis auf eine eventuell prall gefüllte Gallen-

blase oder Gallensteine unergiebig. In der Cholangiographie sieht man meist normale Gallengangsstrukturen. Die Histologie zeigt bei PFIC₃ eine Gallengangsproliferation [41]. Eine immunhistochemische Färbung mit transporterspezifischen Antikörpern kann Aufschluss darüber geben, ob ein Gendefekt zur fehlenden Expression eines Transportproteins führt [42, 43]. Auch eine biliäre Lipidanalyse, obwohl aufwendig, kann differenzialdiagnostisch hilfreich sein. So zeigen PFIC₂-Patienten stark erniedrigte (<1 mM) und PFIC₁-Patienten leicht erniedrigte (3–8 mM) biliäre Gallensäurenkonzentrationen. PFIC₃-Patienten weisen dagegen normale biliäre Gallensäurenkonzentrationen auf. PFIC₃-Patienten zeigen dafür stark erniedrigte Phospholipidwerte, wobei das Verhältnis von biliären Gallensäuren zu Phospholipid und dasjenige von Cholesterol zu Phospholipid jeweils fünffach höher ist als die Norm. Die biliären Phospholipidkonzentrationen scheinen invers mit der Schwere der MDR₃-Mutation zu korrelieren [33].

Letztlich nachweisend für das Vorliegen einer FIC₁-, BSEP- oder MDR₃-assoziierten Cholestase ist jedoch die genetische Untersuchung. Je nach klinischem Verdacht kann gezielt nur ein Gen untersucht werden, bei unklaren Formen (z. B. im Erwachsenenalter, medikamentös induziert oder schwangerschaftsassoziert), können alle drei Gene sequenziert werden. Hierfür stehen verschiedene Labors zur Verfügung, z. B. in Zürich (www.pharmacogenetics.ch) oder in Amsterdam.

Therapeutische Strategien

Die Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDCA) ist bisher die einzig wirksame medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der cholestatischen Leberkrankheit vom PFIC-Typ. UDCA ist eine hydrophile Gallensäure, die normalerweise nur einen sehr kleinen Anteil des humanen Gallensäurenpools ausmacht. Es wird angenommen, dass UDCA sowohl die Gallensäureneffluxtransporter MRP₂ und BSEP als auch die basolateralen Gallensäureexporttransporter MRP₃ und MRP₄ transkriptionell und posttranskriptionell aktiviert. Es wird außerdem angenommen,

dass UDCA antiapoptotische und antifibrotische Eigenschaften besitzt und multiple Signalkaskaden aktiviert [44, 45, 46].

Bei progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase ist die Ursodeoxycholsäure-Gabe eine Therapieoption

Im Falle der PFIC₁ und PFIC₂ hat sich zudem die chirurgische biliäre Diversion als mögliche Therapiealternative bewährt. Präliminäre Daten weisen darauf hin, dass vor allem Träger der PFIC₂-Varianten 482G oder E297G besonders gut auf die letztgenannte Therapieoption ansprechen [47, 48]. Wenn auch diese Therapieoption versagt, bleibt als letzter Schritt nur die Lebertransplantation.

Vor diesem Hintergrund werden derzeit andere Therapieoptionen für die Zukunft entwickelt. Zum Beispiel sind momentan FXR-Agonisten in der Prüfung, die die Expression von BSEP, OST α /OST β und MRP₂ fördern und damit den Gallensäurenefflux aus den Hepatozyten steigern sollen [49].

Eine weitere mögliche Therapieoption der Zukunft ist die Anwendung von NorUDCA, ein in einer UDCA-Seitenkette verkürztes UDCA-Molekül, das vor allem für die Behandlung der PSC eine höhere Therapieerfolgsquote bringen soll. NorUDCA hat sich im Tierversuch in der Behandlung der sklerosierenden Cholangitis bereits bewährt. NorUDCA werden auch antifibrotische und antiinflammatorische Effekte nachgesagt [50, 51].

Es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich diese neuen Therapieoptionen in den laufenden klinischen Phase-II-Studien im Vergleich zu UDCA als effektiver erweisen.

Fazit für die Praxis

- Seltene hereditäre Defekte hepato-biliärer Transportsysteme betreffen vor allem die Transportproteine FIC₁, BSEP, MDR₃ und ABCG5/ABCG8.
- Es muss zwischen High-Impact- und Low-Impact-Varianten in den genannten Transportern unterschieden werden, die für die Ausbildung einer Cholestase in Form einer PFIC oder BRIC mit Pruritus, Transaminasenanstieg,

Steatorrhö, Übelkeit und Hepatosplenomegalie in verschiedenen starker Ausprägung und Symptomenkombination verantwortlich sind.

- Die Diagnostik erfordert ein kombiniertes Vorgehen mit Berücksichtigung der klinischen und Laborsymptomatik (GGT-Bestimmung), Leberhistologie, Immunhistochemie und Gensequenzierung.
- Die einzige derzeit gut erprobte medikamentöse Therapieoption im Falle von PFIC/BRIC ist die Gabe von UDCA. Nicht selten bleibt vor allem bei der PFIC nur der Ausweg einer Lebertransplantation.
- Derzeit sind weitere Therapiealternativen (NorUDCA, FXR-Agonisten) in der Entwicklung. Deren Wirksamkeit muss jedoch erst in klinischen Studien geprüft werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G.A. Kullak-Ublick



Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich Rämistr. 100, 8091 Zürich Schweiz gerd.kullak@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

1. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ (2004) Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 126: 322–342
2. Pauli-Magnus C et al (2005) Enterohepatic transport of bile salts and genetics of cholestasis. *J Hepatol* 43: 342–357
3. Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA (2005) Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch Biochem Biophys* 433: 397–412
4. Jung D et al (2004) Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut* 53: 78–84
5. Wagner M, Zollner G, Trauner M (2009) New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol* 51: 565–580
6. Ujhazy P et al (2001) Familial intrahepatic cholestasis 1: studies of localization and function. *Hepatology* 34: 768–775
7. Cai SY et al (2009) ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology* 136: 1060–1069

Hier steht eine Anzeige.



16. Gonzales E et al (2009) Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 14: 4242–4256
17. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL (2008) Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 241–252
19. Klomp LW et al (2004) Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 40: 27–38
20. Noe J et al (2005) Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 43: 536–543
22. Jara P et al (2009) Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* 361: 1359–1367
23. Mil SW van et al (2004) Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 127: 379–384
25. Dixon PH et al (2009) Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 58: 537–544
26. Meier Y et al (2008) 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* 14: 38–45
27. Pauli-Magnus C et al (2004) Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenet* 14: 91–102
28. Keitel V et al (2006) Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 131: 624–629
29. Lang C et al (2007) Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 17: 47–60
30. Knisely AS et al (2006) Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 44: 478–486
32. Oude Elferink RP, Paulusma CC (2007) Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflügers Arch* 453: 601–610
34. Rosmorduc O, Poupon R (2007) Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2: 29
35. Smith AJ et al (2000) MDR3 P-glycoprotein, a phosphatidylcholine translocase, transports several cytotoxic drugs and directly interacts with drugs as judged by interference with nucleotide trapping. *J Biol Chem* 275: 23530–23539
38. Oram JF, Vaughan AM (2006) ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res* 99: 1031–1043
39. Miettinen TA et al (2006) Liver transplantation in a patient with sitosterolemia and cirrhosis. *Gastroenterology* 130: 542–547
40. Kullak-Ublick GA, Meier PJ (2000) Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 4: 357–385
41. Jacquemin E et al (2001) The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 120: 1448–1458
42. Strautnieks SS et al (2008) Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 134: 1203–1214
44. Beuers U (2006) Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3: 318–328
45. Paumgartner G, Pusl T (2008) Medical treatment of cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 12: 53–80
50. Fickert P et al (2006) 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 130: 465–481

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerGastroenterologe.springer.de

Online: Aktuelle Informationen zum DKK 2010

Vom 24. bis 27. Februar 2010 findet auf dem Berliner Messegelände der 29. Deutsche Krebskongress 2010 (DKK) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. statt. Mehr als 8.000 Experten werden in der Hauptstadt erwartet, um den aktuellen Wissenstand bei der Vermeidung, Früherkennung, Therapie und Nachsorge von Tumorerkrankungen zu diskutieren.

Das Update 2010 erfolgt auf höchstem wissenschaftlichem Niveau, zu den Keynote-Lectures haben international renommierte Experten zugesagt. Der 29. DKK hat sich gleichzeitig der Förderung des onkologischen Nachwuchses verschrieben. Dem tragen unter anderem die neu etablierte Juniorakademie und das Studierendenforum Rechnung.

Auf dem Internetportal der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., www.krebsgesellschaft.de, finden Sie schon jetzt alles Wissenswerte zum DKK 2010. Neben dem Grußwort des Kongresspräsidenten und dem Programm stehen hier alle wichtigen Informationen sowie weitere Service-Links bereit. Zusätzlich können Interessierte verschiedene Kommentare der Sprecher der DKG-Arbeitsgemeinschaften zum DKK über Audio-Podcast abhören.

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft e. V.