

## Nrf2 ameliorates DDC-induced sclerosing cholangitis and biliary fibrosis and improves the regenerative capacity of the liver.

Fragoulis A, Schenkel J, Herzog M, Schellenberg T, Jahr H, Pufe T, Trautwein C, Kensler TW, Streetz KL\*, Wruck CJ\*.

**Toxicological Sciences**

Toxicol Sci. 2019 Jun 1;169(2):485-498. doi: 10.1093/toxsci/kfz055.



April 2019

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Uniklinik RWTH Aachen, Johns Hopkins University

### Nrf2 mildert die DDC-induzierte Cholangitis & Fibrose und verbessert das Regenerationspotential der Leber.

von Athanassios Fragoulis, Christoph Jan Wruck  
 editiert von Markus Kipp (UM Rostock)

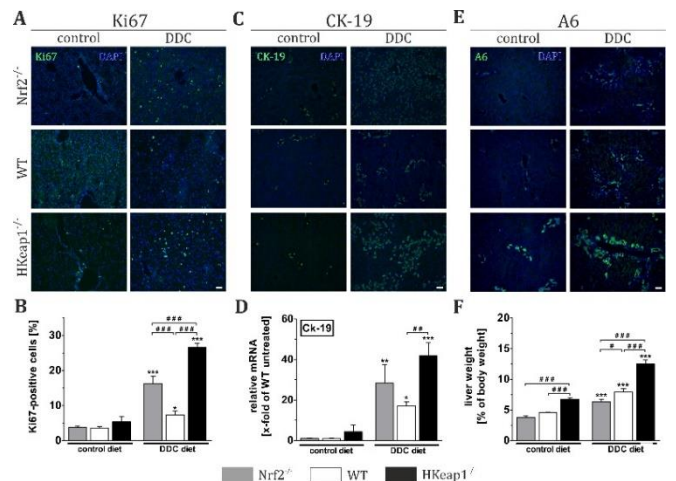
Die Leber weist ein hohes Regenerationspotenzial auf, wodurch sie gegenüber akuter Schädigung gut geschützt ist. Chronische Schädigung kann jedoch ab einem gewissen Punkt nicht mehr potent abgefangen werden und resultiert i.d.R. in einer kontinuierlichen Entzündungsreaktion, massiver Gewebeschädigung und darauf folgender Leberfibrose. Die Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) führt zu oxidativem Stress, welcher eine entscheidende Rolle bei degenerativen Prozessen der Leber spielt. Bei ausbleibender therapeutischer Intervention, kann dies über eine Leberzirrhose bis hin zu einem hepatozellulären Karzinoms führen. Ein genaues Verständnis über die Schutz- und Regenerationsmechanismen der Leber und der Möglichkeiten diese therapeutisch zu beeinflussen, ist daher Fokus aktueller Forschung und von besonderem Interesse.

Der Transkriptionsfaktor nuclear factor-erythroid2 related factor 2 (Nrf2) ist der Hauptregulator in der antioxidativen Stressantwort. Er wird auf Proteinebene durch seinen Inhibitor Keap1 reguliert. Bei Nrf2 Aktivierung (Keap1 Inhibition) kommt es zu einer erhöhten Expression einer Vielzahl von antioxidativ wirkenden Enzymen wie z.B. die Hämoxigenase-1 (HO-1), die NADPH-quinon-oxidoreduktase 1 (NQO1) aber auch ein Großteil der Proteine aus den Glutathion- und Thioredoxin-assoziierten Systemen. Dies macht Nrf2 zu einem vielversprechenden therapeutischen Target für eine aktive Förderung der lebereigenen Schutz- und Regenerationsmechanismen.

Um dies zu untersuchen, haben wir das etablierte DDC-Mausmodell (Futterbasierte Induktion einer Cholangitis und Fibrose) an gentechnisch veränderten Mäusen angewandt. Die eingesetzten Mauslinien wiesen entweder einen Nrf2 knockout (Nrf2<sup>-/-</sup>), einen Wildtyp (WT) oder einen Hepatozyten-spezifischen Keap1 knockout (HKeap1<sup>-/-</sup>) auf. Nach 4 Wochen wurden die Leber- und Blutproben isoliert und untersucht.

### Ergebnisse

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass Nrf2 eine schützende Funktion bei der Entstehung und der Progression der sklerosierenden Cholangitis und der Leberfibrose hat. Nrf2<sup>-/-</sup> Mäuse wiesen in allen untersuchten Parametern weitaus schwerwiegendere pathologische Schädigungen (Bilirubinostase, Entzündung, Apoptose & Fibrose) nach DDC Behandlung auf als WT Mäuse. Im Gegensatz dazu, waren HKeap1<sup>-/-</sup> Mäuse größtenteils geschützt. Wir konnten zeigen, dass insbesondere die Expression von intrazellulären Transportern der ABC Familie (ABCG2, ABCC2, ABCC3 & ABCC4), welche für die Exkretion toxischer Substanzen wie Protoporphyrin IX und Bilirubin essentiell sind, Nrf2-abhängig reguliert sind. Außerdem zeigte sich, dass Nrf2 nicht nur intrazelluläre Schutzmechanismen aktiviert, sondern auch für die regenerative Kapazität der Leber von Bedeutung ist. Wir konnten zeigen, dass der Pool und die Expansion der lebereigenen Stammzellen (Ovalzellen) Nrf2-abhängig ist.



### Nrf2 verbessert die Leberregenerationsfähigkeit.

Die Regeneration wurde mittels immunfluoreszenz-basierter Markierung proliferierender Zellen (A & B: Ki67), von Cholangiozyten (C: Ck-19, in D: mRNA Expression mittels qPCR) und von Ovalzellen (E: A6) untersucht. Außerdem wurden die relativen Lebergewichte bestimmt (F).

### Weitere Informationen

Institut für Anatomie und Zellbiologie  
 Uniklinik RWTH Aachen  
 Wendlingweg 2  
 D-52074 Aachen  
[dfragoulis@ukaachen.de](mailto:dfragoulis@ukaachen.de)  
<https://www.ukaachen.de>