

**Kortisol steuert Gallensäure-Recycling:
Mäuse ohne Kortisolrezeptor nehmen ab und leiden unter Gallensteinen**

An Mäusen, deren Leberzellen keine Kortisolsignale wahrnehmen können, entdeckten Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum: Das Hormon ist verantwortlich dafür, dass die Leber Gallensäuren aus dem Blut zurückgewinnt. Ist dieses Recycling gestört, leiden die Tiere unter Gallensteinen und verlieren Gewicht, da sie keine Nahrungsfette mehr verwerten können. Außerdem verbrauchen sie mehr Energie zur Wärmeproduktion. Die Forscher vermuten, dass die Regulation des Recyclings dazu dient, in Mangelzeiten effizient Energie zu erhalten.

Die Natur sorgt dafür, dass uns nicht im wahrsten Sinne des Wortes „die Galle überläuft“: Ein fein austariertes Regelsystem stellt sicher, dass immer genau die erforderliche Menge Gallenflüssigkeit in der Gallenblase vorrätig ist. Bei Hunger schüttet der Körper das Hormon Kortisol aus, umgangssprachlich auch als Kortison bezeichnet. Leberzellen nehmen das Hormonsignal über ihre Kortisolrezeptoren (Glukokortikoidrezeptoren) wahr und reagieren, indem sie die Gallenblase mit Gallenflüssigkeit füllen und so die bevorstehende Nahrungsaufnahme vorbereiten. Direkt beim Essen wird die Galle in den Darm ausgeschüttet.

Die in der Gallenflüssigkeit enthaltenen Gallensäuren sind unerlässlich für die Fettverdauung. Sie emulgieren die Fette zu feinsten Tröpfchen, die abgebaut werden können. 95 Prozent der Gallensäuren gewinnt der Körper aus dem Darminhalt zurück: Sie werden von Zellen der Darmschleimhaut aufgenommen und über das Blut zurück in die Leber transportiert.

„Wir haben jetzt herausgefunden, dass dieses Recycling unter der Kontrolle des Hormons Kortisol steht“, erklärt Dr. Stephan Herzig. Herzig leitet die gemeinsame Forschungsabteilung Molekulare Stoffwechselkontrolle des Deutschen Krebsforschungszentrums, des Zentrums für Molekulare Biologie (ZMBH) der Universität Heidelberg und des Universitätsklinikums Heidelberg. Die beteiligten Forscher publizierten ihre Ergebnisse in der Zeitschrift *Cell Metabolism*. Um die Schlüsselrolle von Kortisol für das Gallensäuren-Recycling zu beweisen, benutzten sie Mäuse, denen der Kortisolrezeptor spezifisch in den Leberzellen fehlt. Das bedeutet, dass die Hormonsignale in der Leber gleichsam ins Leere laufen. Im Hungerzustand enthielt die Gallenflüssigkeit der veränderten Tiere deutlich weniger Gallensäuren als die ihrer normalen Artgenossen. Dadurch verringerte sich gleichzeitig die Löslichkeit des Cholesterins in der Galle, so dass sich vermehrt Gallensteine bildeten. Im Vergleich zu ihren Artgenossen mit intaktem Kortisolrezeptor nahmen die genveränderten Mäuse an Gewicht ab, da sie Fette aus der Nahrung unverdaut und ungenutzt ausschieden.

Die Forscher fanden auch die Ursache für die verringerte Säurekonzentration in der Galle: Bei den veränderten Tieren ist die Leistungsfähigkeit der Transportproteine eingeschränkt, mit denen Leberzellen Gallensäuren aus dem Blut aufnehmen. Als Folge bleiben bei diesen Mäusen die Gallensäuren im Blut zurück. Im Blut jedoch wirken die Gallensäuren hormonähnlich auf verschiedene Gewebe. Unter anderem regen sie das braune Fettgewebe zur gesteigerten Wärmebildung an.

Um herauszufinden, ob sich Kortisolsignale auch beim Menschen auf das Gallensäuren-Recycling auswirken, untersuchten die Heidelberger Wissenschaftler Blutproben von Patienten, die an der seltenen Addison'schen Krankheit leiden. Bei dieser Erkrankung

zerstört das Immunsystem die Nebenniere, die das Kortisol produziert. Die Patienten leiden daher unter Kortisolmangel. In Blutproben, die den Patienten vor und nach den Mahlzeiten abgenommen wurden, entdeckten die Forscher, dass auch beim Menschen ohne Kortisol das Gallensäuren-Recycling in der Leber gestört ist.

Stephan Herzig hat eine Vermutung, welchen biologischen Sinn die präzise Regulation des Gallensäuren-Recyclings haben könnte: „Der Rücktransport von Gallensäuren im Hungerzustand ist sinnvoll, um den Körper in Zeiten des Mangels vor Energieverschwendung zu schützen: Sinkt unter Kortisoleinfluss der Gallensäurespiegel im Blut, produziert das braune Fettgewebe weniger Wärme – der Körper spart seine Energiereserven für lebenswichtige Funktionen. Gleichzeitig verhindert dieser Mechanismus die Ausbildung von Gallensteinen und sorgt für eine effiziente Energieaufnahme im Darm.“

Die Arbeit wurde im Rahmen der DKFZ-ZMBH-Allianz, der strategischen Zusammenarbeit des DKFZ und des ZMBH als Teil des „Zukunftskonzepts“ der Universität Heidelberg in der Exzellenzinitiative, durchgeführt.

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung unter.

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2011/images/Liver.jpg>

Legende: Dreidimensionale Darstellung einer Leber mit Blutgefäßen (rot und blau) sowie Gallengängen und Gallenblase (grün). Bildquelle: Prof. Dr. Hans-Peter Meinzer, Deutsches Krebsforschungszentrum

Adam J. Rose, Mauricio Berriel Díaz, Anja Reimann, Johanna Klement, Tessa Walcher, Anja Krones-Herzig, Oliver Strobel, Jens Werner, Achim Peters, Anna Kleyman, Jan P. Tuckermann, Alexandros Vegiopoulos und Stephan Herzig: Molecular control of systemic bile acid homeostasis by the liver glucocorticoid receptor. *Cell Metabolism*, 2011, DOI 10.1016/j.cmet.2011.04.010

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Ansätze, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Daneben klären die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Kontakt:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de