

Christoph Goltz

Dr. med.

Untersuchungen zur Expression des kupferbindenden X-linked inhibitor of apoptosis protein in Morbus Wilson knockout Mäusen

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. Uta Merle

Der Morbus Wilson ist eine Kupferspeicherkrankheit, bei der es durch Mutationen des Morbus Wilson Gens *Atp7b* zu einer gestörten biliären Kupfersekretion und einer konsekutiven Kupferüberladung der Leber und anderer Organe kommt. In der Folge entwickelt sich eine progrediente Leberschädigung, mit Leberzellentzündung, Leberfibrose und Leberzirrhose. Warum Kupfer die hepatozelluläre Integrität stört ist nach wie vor umstritten. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass es eine Verbindung zwischen dem apoptosehemmenden Protein XIAP und dem Kupferstoffwechsel gibt. XIAP bindet Kupfer direkt und wird hierdurch zum einen abgebaut, zum anderen verliert es seine Fähigkeit die Apoptosekaskade suffizient zu hemmen. Dies wirft ein neues Licht auf die kupferinduzierte Pathologie des Morbus Wilson. Anhand des etablierten Morbus Wilson-Tiermodells der *Atp7b*-knockout Maus und deren Wildtyp, der 129S1-Maus als Kontrollgruppe, untersuchten wir die Expression von XIAP und COMMD1 in der Leber, sowie die Leberintegrität bei Kupferüberladung. COMMD1 ist ein Protein welches ebenfalls mit XIAP interagiert und eine Rolle bei der Kupferausscheidung in die Galle spielt. Mittels real-time RT-PCR und Western Blot untersuchten wir die Expression von XIAP auf mRNA und Proteinebene. Wir fanden in den kupferüberladenen Lebergeweben der Knockoutmäuse eine signifikant erniedrigte XIAP-Expression auf Proteinebene, während die mRNA im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht verändert war. Dies spricht für eine posttranskriptionale Beeinflussung von XIAP und somit für die bereits berichtete Theorie eines kupferinduzierten Abbaus. Die COMMD1 mRNA-Expression war in unseren Versuchen nicht signifikant verändert. Zusätzlich untersuchten wir die hepatozelluläre Integrität mittels Leberhistologie, Transaminasenbestimmung und einer speziellen Apoptosefärbung, dem TUNEL-Assay. Wir sahen eine Schwellung der

Hepatozytenuklei in den *Atp7b*^(-/-)- Mäusen, welche der Einlagerung von Kupfer in den Zellkern zuzuschreiben sein könnte. Nekrotische Merkmale fanden wir weder in der Histologie noch als Transaminasenerhöhungen. Der TUNEL-Assay zeigte eine gesteigerte hepatozelluläre Apoptose, ein Phänomen welches sich mit der erniedrigten Expression des apoptoseinhibierenden Proteins XIAP erklären ließe.