

HS-10.7 Inhibition von 12/15-Lipoxygenase verhindert Zelltod nach hepatischer Ischämie und Reperfusion

M. Drefs¹, Michael N. Thomas¹, A. Khandoga¹, F. Haak¹, J. Andrassy¹, M. Guba¹, J. Werner¹, M. Rentsch¹

¹AVTGT Chirurgie München

Hintergrund: Der hepatische Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI) stellt nach wie vor eine relevante Komplikation der Lebertransplantation und -chirurgie dar. 12/15-Lipoxygenase (12/15-LOX), ein Protein der Glutathionperoxidase-4 (GPx-4) abhängigen Signalkaskade, konnte als zentraler postischämischer Apoptosemediator in anderen Organsystemen identifiziert werden. Ziel der Studie war, die Rolle der 12/15-LOX und die Bedeutung der GPx-4 abhängigen Signalkaskade im hepatischen IRI zu untersuchen.

Methodik: Lebern von C57BL/6-Mäusen wurden einer Warmischämie von 60 min. ausgesetzt und anschliessend für 90 min. reperfundiert. Baicalein, ein 12/15-LOX Inhibitor, wurde 30 min. vor Laparotomie intraperitoneal verabreicht. Als Kontrolle wurden unbehandelte und mit dem Trägerstoff Dimethylsulfoxid (DMSO) vorbehandelte Tiere verwendet. Die Gewebeproben der entsprechenden Leberlappen wurden mittels TUNEL-Färbung, sowie anhand von Western-Blot-Analysen für die proapoptotischen Proteine p44/42-MAP-Kinase (ERK1/2), Jun-Amino-Terminal-Kinase (JNK), Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) und Caspase-3 untersucht.

Ergebnisse: Die Analyse des hepatischen Zelltods mittels TUNEL-Färbung zeigte eine signifikante Reduktion der apoptotischen Hepatozyten nach Baicalein-Vorbehandlung (-64,8%, $p < 0,001$), sowie eine geringere Reduktion nach DMSO-Gabe (-23,2%) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Die Western-Blot-Analysen ergaben eine deutliche Minderexpression von ERK1/2 (-36,7%) und PARP (-73,8%), sowie einen deutlich negativen Regulationstrend von JNK und Caspase-3 nach Baicalein-Vorbehandlung. Die DMSO-Vorbehandlung zeigte ebenfalls eine leichte Expressionsreduktion der untersuchten proapoptotischen Proteine, allerdings in diskreterem Ausmaß.

Schlussfolgerung: Die Inhibition von 12/15-LOX führt zu einer signifikanten Abnahme des hepatischen IRI. Dadurch konnte demonstriert werden, dass der GPx-4 abhängige Apoptoseweg eine beachtenswerte Rolle in hepatischen Ischämie-Modellen einnimmt. Obwohl die Analysen von vermuteten Mediatormechanismen noch unsignifikante Hinweise lieferten, weisen die Ergebnisse dieser Studie deutlich darauf hin, dass GPx-4 an der Regulation von verschiedenen proapoptotischen Proteinen beteiligt ist und über diesen Weg die hepatozelluläre Apoptose nach IRI einleitet. Eine exaktere Charakterisierung dieser Mechanismen wird aktuell noch untersucht.