



Bile Acids

Die Erforschung der Gallensäuren durchlief ausgehend von der Bestimmung ihrer Struktur und der Charakterisierung ihrer oberflächenaktiven Eigenschaften viele Stadien. In jüngster Zeit richtet sich das Interesse auf die Modifizierung der Strukturen natürlicher Gallensäuren und auf die Synthese verwandter Spezies und Derivate. Auch nach mehreren Jahrzehnten sind die Toxikologie und Bioaktivität der Gallensäuren noch aktuelle Forschungsgebiete, zumal vieles darauf hindeutet, dass einige Gallensäuren an der Entstehung von Krebs und anderen malignen Veränderungen beteiligt sind. Gareth Jenkins vom Institute of Life Science der School of Medicine an der Universität von Swansea und Laura J. Hardie, Mitarbeiterin der Molecular Epidemiology Unit an der Universität von Leeds, haben in ihrem Buch acht Beiträge renommierter Experten über Gallensäuren zusammengestellt. In erster Linie wird die Rolle der Gallensäuren bei pathologischen Störungen beleuchtet.

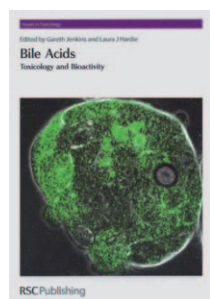
In Kapitel 1 berichten Dennis Stamp und Gareth Jenkins über die Biosynthese der Gallensäuren und ihre Reaktion mit Aminosäuren. Auch Rezeptoren für Gallensäuren und Cholesterin werden kurz beschrieben. Außerdem werden einige charakteristische chemische und biochemische Eigenschaften der Gallensäuren vorgestellt. Abschließend werden einige Therapien erwähnt, die bei durch Gallensäuren verursachten Erkrankungen angewendet werden können. In der stereochemischen Beschreibung der Gallensäuren fallen einige Fehler auf, z.B. hinsichtlich der Konfiguration im Perhydrocyclopentaphenanthren-Gerüst und der Position von Hydroxygruppen. Dies sind aber keine sehr gravierenden Mängel, zumal das Buch keine Einstiegslektüre ist, sondern sich an erfahrene Forscher in dem Gebiet wendet, die solcherlei Fehler erkennen dürften.

In Kapitel 2 liefert Peter E. Ross eine detaillierte Beschreibung des enterohepatischen Kreislaufs. Der Transport proteingebundener Gallensäuren im Blut und ihre effiziente Entfernung durch Hepatozyten werden erläutert. Zudem werden die Gallensäuretransporter NTCP und OATP („organic anion transporting polypeptide“), die Regulierung ihrer Ausschüttung sowie der Transport der Gallensäuren in und aus den Hepatozyten mithilfe des Gallensalztransporters BSEP („bile salt export pump“) und anderen Transportern ausführlich beschrieben. Anschließend wird der Leser über die Galle- und Wassersekretion sowie über die Funktionen der Cholangiozyten, der Gallenblase und des Darms informiert. Konjugierte Gallensäuren werden effizient mithilfe des Trans-

porters ASBT aus dem Endlumen des Dünndarms absorbiert, während unkonjugierte Gallensäuren passiv absorbiert werden können. Die letzten beiden Stufen des enterohepatischen Kreislaufs sind der Transport in den Enterozyten und der Export in die Pfortader. Trotz der Effizienz dieser Prozesse gelangen ungefähr 5 % der Gallensäuren in den Dickdarm, wo durch Bakterien eine De-konjugation und Oxidation der Hydroxygruppen erfolgt. Dadurch entstehen die so genannten sekundären Gallensäuren, z.B. Desoxycholsäure (DCA) und Litcholsäure, die in den Fäzes ausgeschieden werden. Am Ende des Kapitels berichtet der Autor über den Nachweis und die Bestimmung von Gallensäuren. Nach der Abtrennung durch Extraktion werden sie normalerweise in speziellen Assays durch 3 α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase oxidiert und als 3-Keto-Derivate bestimmt. Wie kurz erwähnt wird, können sie auch mithilfe von GLC oder HPLC und radioimmunologisch nachgewiesen werden. Im Unterschied zu den anderen Kapiteln schließt dieser Beitrag ohne Zusammenfassung oder Schlussfolgerungen. Dies ist meines Erachtens der einzige Nachteil dieses längsten Kapitels des Buchs.

Zu Beginn des von Katerina Dvorak, Harris Bernstein, Claire M. Payne, Carol Bernstein und Harinder Gareval verfassten Kapitels 3 sind die Organe, Gewebe oder Zellen aufgelistet, in denen bestimmte Gallensäuren die Apoptose auslösen können. Außerdem wird in einer Liste die Verbindung bestimmter Gallensäuren mit Krebserkrankungen wie Speiseröhren-, Magen-, Bauchspeicheldrüsen-, Leber-, Dünndarm- und Dickdarmkrebs erläutert. Es wird angenommen, dass allen Erkrankungen der gleiche Mechanismus zugrundeliegt: oxidativer/nitrosativer Stress und DNA-Schädigung in den Zellen des Magen-Darm-Trakts. Zudem ist bekannt, dass ein nicht reparierter DNA-Schaden die Apoptose auslösen kann. Werden Zellen des Magen-Darm-Trakts wiederholt hohen Konzentrationen von Gallensäuren ausgesetzt, können selektiv Apoptose-resistente Zellen entstehen, was zu einer vermehrten Mutation führt. Demzufolge gehen die Autoren davon aus, dass Gallensäuren beim Menschen als Karzinogene wirken können, wenn hohe Konzentrationen über mehrere Jahrzehnte hinweg auftreten, auch wenn Kurzzeitversuche an Nagetieren zu anderen Ergebnissen führten.

Kapitel 4 stammt von Laura J. Hardie. Dass Gallensäuren potenzielle Karzinogene sind, ist schon lange bekannt, aber erst kürzlich wurde an Ratten festgestellt, dass sie die Wirkung anderer Karzinogene verstärken und somit die Entstehung von Tumoren fördern können. Besonders DCA zeigt signifikante gentoxische Effekte, die zur Krebsentstehung beitragen können. Im Zusammenhang mit Refluxösophagitis könnte die im



Toxicology and Bioactivity.
Herausgegeben von Gareth J. Jenkins und Laura J. Hardie. Royal Society of Chemistry, Cambridge 2008. 176 S., geb., 59.95 £.—ISBN 978-0854048465

sauren und neutralen Milieu beobachtete Gento- xizität dieser sekundären Gallensäure die trotz der weit verbreiteten Behandlung mit Antazida und Protonenpumpenhemmern zunehmende Entstehung von Adenokarzinomen der Speiseröhre erklären.

Mark A. Hall erörtert in Kapitel 5 die Rolle von Gallensäuren bei der Entstehung von End- darm- und Rektumkarzinomen. Wiederum werden sekundäre Gallensäuren, insbesondere DCA, als Promotoren dieser Krebsart angesehen. Allerdings ist es schwierig, die Bedeutung dieser Effekte angesichts weiterer Faktoren wie genetischer Disposition oder Umwelteinflüssen abzuschätzen. Unter den therapeutisch genutzten Gallensäuren zeigt die aus Bärengalle gewonnene Ursodesoxycholsäure (UDCA) eine antineoplastische Wirkung bei der mit Colitis ulcerosa assoziierten Darmkrebsentstehung. Außerdem hat UDCA im Vergleich zu anderen Mitteln der Chemoprävention ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil. Der letzte Satz in diesem Kapitel, „The development of lipophilic bile acid-drug conjugates and other bile acid derivatives is an important advance with exiting therapeutic possibilities“, ist ein wichtiges Argument für die Verwendung von Gallensäuren in der Entwicklung nützlicher Therapeutika. Dieses Thema könnte in naher Zukunft in einem Übersichtsartikel abgehandelt werden.

In Kapitel 6 beschäftigen sich Gareth Jenkins und James Cronin mit den Zusammenhängen zwischen Gallensäuren und dem Adenokarzinom des Ösophagus (OA) als Folge von chronischer Refluxösophagitis. Auch hier erscheint UDCA als „das Gute“ und DCA als „das Böse“. Die Zusammenfassung am Ende des Kapitels enthält sechs klare Aussagen: 1) Bei der Entstehung von OA haben Gallensäuren eine zentrale Bedeutung als Karzinogene. 2) Gallensäuren können als Biomarker in der Diagnose von OA dienen. 3) Die Suppression der Magensäure ist vermutlich für die Dekonjugation von Gallensäuren verantwortlich, wodurch die Speiseröhre den freien Gallensäuren ausgesetzt ist. 4) Durch die Säure-Suppression ist auch die Aktivität von äußerst schädlichen Verwandten der Gallensäuren erhöht. 5) Reaktive Sauerstoffspezies fördern die Aktivität der Gallensäuren. Deshalb kann die zusätzliche Behandlung mit Antioxidantien wichtig sein. 6) Eine Behandlung kann durch Gallensäurederivate und UDCA erfolgen.

Das von Lucinda Summers und Laura J. Hardie verfasste Kapitel 7 liefert einen interessanten Einblick in die Zusammenhänge zwischen Gallensäurenaktivität und der weltweit verbreiteten Fettleibigkeit, die in der Regel Folgekrankheiten auslöst und die Sterblichkeit erhöht. Bisher wurde angenommen, dass Gallensäuren durch eine Steigerung der Fettabsorption das Risiko für Fettleibigkeit

erhöhen. Neuere Arbeiten lassen jedoch erkennen, dass ihre Rolle in der Regulierung der Energiebilanz im Körper weitaus komplexer ist. Gallensäuren sind neutrale Liganden der TGR5- und FXR-Rezeptoren und modifizieren neben dem Cholesterin-Haushalt die Differenzierung und Funktion der Fettzellen, die Thermogenese sowie den Glucose-, Fett- und Insulin-Haushalt. Diese Erkenntnisse eröffnen die Möglichkeit, durch Maskierung der Gallensäuren in der Ernährung und/oder durch Eingriffe in den Signalweg der Gallensäureproduktion die Fettleibigkeit und andere Erkrankungen wie Insulinresistenz, beeinträchtigte Glucosetoleranz und Dyslipidämie zu behandeln.

Linzi A. Thomas behandelt im letzten Kapitel ein traditionelles Thema im Zusammenhang mit Gallensäuren, nämlich die Bildung von Gallensteinen. Die Entstehung von Cholesterinkristallkeimen und die nachfolgende Ausfällung in der übersättigten Gallenflüssigkeit ist das kritische Stadium der Gallensteinbildung. Die „schlechte“ Galle ist mit Cholesterin übersättigt, hat überschüssiges Cholesterin in Vesikel eingelagert, neigt schnell zur Keimbildung, und zeigt eine erhöhte Konzentration an DCA, was als einer der Faktoren angesehen wird, die die Gallensteinbildung fördern.

Fazit: Das vorliegende Buch liefert interessante, neue Informationen hinsichtlich der Toxikologie und Bioaktivität von Gallensäuren. Es scheint durch mehrere Untersuchungen bewiesen, dass einige Gallensäuren, insbesondere Desoxycholsäure, neben der bekannten Gallensteinbildung weitere krankhafte Veränderungen auslösen können und die Bildung einiger Tumorarten begünstigen. In acht von Experten verfassten Kapiteln wird das Thema unter verschiedenen Aspekten beleuchtet, wobei sich die Ausführungen teilweise überschneiden. Ein kurzes Vorwort der Herausgeber dient als Übersicht über die folgenden Kapitel. Besonders für Onkologen ist diese Lektüre sehr nützlich. Unter der Überschrift „Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics“ publizierten Hoffman und Hague vor kurzem in *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, 65, 2461–2483 einen Übersichtsartikel, dessen Inhalt teilweise dem dieses Buchs entspricht. In diesem Artikel wird vorrangig sehr detailliert auf die durch Gallensäuren verursachten Krankheiten eingegangen. Allen Interessierten empfehle ich, sowohl diesen Artikel als auch das vorliegende Buch zu lesen, um über die neuen Forschungsergebnisse zu Gallensäuren und ihren vielfältigen Funktionen informiert zu sein.

Erkki Kolehmainen

Laboratory of Organic Chemistry
Universität Jyväskylä (Finnland)

DOI: 10.1002/ange.200805403