

Paper of the Quarter – QII/2022 – [HiChol](#)

FOXA2 prevents hyperbilirubinaemia in acute liver failure by maintaining apical MRP2 expression

Gut. 2022 Apr 20. >>[PubMed-Link](#)<<

Sai Wang, Rilü Feng, Shan Shan Wang, Hui Liu, Chen Shao, Yujia Li, Frederik Link, Stefan Munker, Roman Liebe, Christoph Meyer, Elke Burgermeister, Matthias Ebert, Steven Dooley, Huiguo Ding, Honglei Weng

Die Erhaltung der Gallensäure-Homöostase ist eine von vielen essenzielle Leberfunktionen. Gallensäuren spielen eine zentrale Rolle bei der Entgiftung, der Stoffwechselregulation und der Zusammensetzung des Darmmikrobioms. Das Multidrug-Resistance-Protein 2 (MRP2) ist ein limitierender Faktor bei der Bilirubinausscheidung an der kanalikulären Membran der Hepatozyten. Sein Verlust reicht aus, um eine Hyperbilirubinämie auszulösen, die ein Hauptmerkmal des akuten Leberversagens (ALF) darstellt und mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert ist. Physiologisch wird die Transkription von MRP2 durch den nukleären Rezeptor FXR/Retinoid-X-Rezeptor-Komplex reguliert. Bei Patienten mit ALF geht die hepatische FXR-Expression verloren, aber die apikale MRP2-Expression bleibt interessanterweise erhalten. Die Autoren untersuchen, wie bei solchen Patienten die MRP2-Expression und damit die Gallensäure-Homöostase aufrechterhalten wird. Sie können zeigen, dass der Pionier-Transkriptionsfaktor FOXA2 hochreguliert wird und die MRP2-Transkription in der entzündeten Leber aufrechterhält. Sie entdecken weiter, dass FOXA2 unter normalen Umständen durch Insulin aus dem Zellkern ausgeschlossen wird. Bei ALF jedoch induzieren hohe Spiegel von Glucagon und Tumornekrosefaktor alpha die Expression und den Übertritt in den Zellkern von FOXA2 in Hepatozyten. Durch diesen Mechanismus wird die Gallensäuren Homöostase auch in Abwesenheit von FXR, dem zentralen Gallensäurerezeptor, sichergestellt. Wenn jedoch bei ALF eine Sepsis auftritt, verlieren die Patienten auch die Expression von FOXA2 und damit von MRP2, und entwickeln in Folge eine schwere Hyperbilirubinämie. Die Autoren zeigen an *Fxr*^{-/-} (FXR-Knockout)-Mäusen und LPS-behandelten Mäusen, dass eine erzwungene FOXA2-Expression die MRP2-Expression wiederherstellt und die Bilirubinwerte im Serum normalisiert.

Die translationale Relevanz dieser Ergebnisse ist zweifach:

1. Erzwungene FOXA2-Expression zur Aufrechterhaltung von MRP2 stellt eine potenzielle Strategie zur Prävention von Hyperbilirubinämie bei septischem ALF dar, einer Erkrankung mit hoher Sterblichkeit. Während eine langfristige Aktivierung von FOXA2 aufgrund seiner Rolle als Pionierfaktor nachteilig sein könnte, ist eine Aktivierung der hepatozytären Bilirubin-Ausscheidung durch Glucagon-Agonisten oder andere kleine Moleküle, die FOXA2 induzieren, eine vielversprechende kurzfristige Intervention, um das Überleben des ALF Patienten zu sichern, bis ein Leberspender gefunden ist.
2. Diese Ergebnisse stellen eine potenzielle neue Strategie zur Behandlung von Kindern dar, die an der extrem seltenen Krankheit progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 5 (PFIC5) leiden. PFIC5-Kinder zeigen aufgrund homozygoter inaktivierender Mutationen in FXR eine totale Abwesenheit dieses essenziellen Gallensäurenrezeptors, und leiden in Folge an den Konsequenzen dieser schweren Störung der Gallensäureregulation in Leber und Darm. Weitere Experimente, z.B. an Leberorganoiden von PFIC5-Patienten, die aus induzierten pluripotenten *FXR*^{-/-} Stammzellen (iPS-Zellen) hergestellt wurden, sind erforderlich, um die Wirksamkeit eines solchen Ansatzes zu testen.

Autor/-in: : Honglei Weng

Kontakt: Honglei.Weng@medma.uni-heidelberg.de; <https://www.hichol.hhu.de>

Paper of the Quarter – QII/2022 – [HiChol](#)

FOXA2 prevents hyperbilirubinaemia in acute liver failure by maintaining apical MRP2 expression

Gut. 2022 Apr 20. >>[PubMed-Link](#)<<

Sai Wang, Rilü Feng, Shan Shan Wang, Hui Liu, Chen Shao, Yujia Li, Frederik Link, Stefan Munker, Roman Liebe, Christoph Meyer, Elke Burgermeister, Matthias Ebert, Steven Dooley, Huiguo Ding, Honglei Weng

Maintenance of bile acid homeostasis is one of many essential liver functions, impacting detoxification, metabolic regulation, and the gut microbiome. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) is a bottleneck in bilirubin excretion. Its loss is sufficient to induce hyperbilirubinaemia, a prevailing characteristic of acute liver failure (ALF) that is closely associated with clinical outcome. Physiologically, MRP2 transcription is regulated by the nuclear receptors' FXR/retinoid X receptor complex. Patients with ALF lose hepatic FXR expression, but still maintain apical MRP2 expression.

The authors investigate how these patients maintain MRP2 and bile acid homeostasis, and show that the pioneer transcription factor FOXA2 is upregulated and maintains MRP2 transcription in the inflamed liver. They reveal that under normal circumstances, FOXA2 is excluded from the nucleus by insulin. In ALF, however, high levels of glucagon and tumour necrosis factor alpha induce FOXA2 expression and nuclear translocation in hepatocytes. Through this mechanism, bile acid homeostasis is maintained even in the absence of FXR, the central bile acid receptor. However, when sepsis occurs in ALF, patients lose expression of FOXA2 and thus MRP2, and develop severe hyperbilirubinaemia. The authors show in *Fxr*^{-/-} (FXR knockout) mice and LPS-treated mice that ectopic FOXA2 expression rescues MRP2 expression and normalises serum bilirubin levels.

The translational significance of these findings is twofold:

1. Forced FOXA2 expression to maintain MRP2 represents a potential strategy to prevent hyperbilirubinaemia in septic ALF, a condition with high mortality. While long-term FOXA2 activation might be detrimental due to its role as a pioneering factor, activation of bilirubin clearance by glucagon agonists or other small molecules that induce FOXA2 is a promising short-term intervention to improve liver function and thus survival until a liver donor is found.
2. These findings outline a potential new strategy to treat children suffering from the extremely rare disease progressive familial intrahepatic cholestasis type 5 (PFIC5). PFIC5 children suffer from a total lack of FXR due to homozygous inactivating mutations in this essential bile acid receptor. Further experiments using PFIC5 patient-derived liver organoids made from induced pluripotent *FXR*^{-/-} stem cells (iPS cells) are required to test the feasibility of this approach.

Author: Honglei Weng

Contact: Honglei.Weng@medma.uni-heidelberg.de
<https://www.hichol.hhu.de/>