

Forschung: Leberregeneration

Die Inzidenz von chronischen Lebererkrankungen und deren Folgen nimmt in Europa und Nordamerika stetig zu. Während gewisse Leberpathologien konservativ behandelt werden können, bleibt für fortgeschrittene Erkrankungen und insbesondere für Malignome häufig nur die Operation (z.B. Leberteileresektion) als kurative Therapie übrig.

Die Leber besitzt die einmalige Eigenschaft, nach Verlust von Gewebe nachzuwachsen beziehungsweise zu regenerieren. Der Prozess der Leberregeneration umfasst die Aktivierung von adulten Leberzellen, welche nach mehreren Zyklen der Zellteilung die vorbestehende Lebermasse und die damit verbundene Leberfunktion wiederherstellen. Dieser hocheffiziente Prozess macht ebenfalls die Leberteilspende an erkrankte Personen möglich, wobei sowohl beim Spender wie auch beim Empfänger der verbleibende respektive erhaltene Leberteil wieder zu normaler Größe heranwächst. Vorbestehende, chronische Lebererkrankungen können die Leberregeneration stark einschränken, was im Falle von chirurgischen Teilresektionen zu einem postoperativen Leber-

versagen führen kann. Entsprechend sind die chirurgischen Möglichkeiten bei diesen Patienten teilweise stark limitiert. Aus diesem Grund ist es essenziell, die komplexen biologischen Vorgänge der Leberregeneration zu erforschen, um bestehende Therapieoptionen zu optimieren und neue Methoden zu erarbeiten. Unter der Leitung von Professor Daniel Candinas, Klinikdirektor und Chef des Labors für viszerale chirurgische Forschung, ist dieses Themengebiet ein Schwerpunkt in unserem Institut.

Ein spezifisches Projekt, geleitet von Professor Guido Beldi, untersucht den Effekt von extrazellulärem ATP auf die Leberregeneration. Seine Forschungsgruppe konnte einen signifikanten ATP-Anstieg unmittelbar nach einem Ischämie-/Reperfusionsschaden der Leber demonstrieren (Abb. 1). Diese Ausschüttung von ATP hat einen direkten Einfluss auf die Leberregeneration. Die Zellteilung von Leberzellen als Marker der Leberregeneration kann mit Hilfe von Spezialfärbungen monitorisiert werden (Abb. 2, proliferierende Zellen braun). Mit dieser Methode konnte gezeigt werden, dass

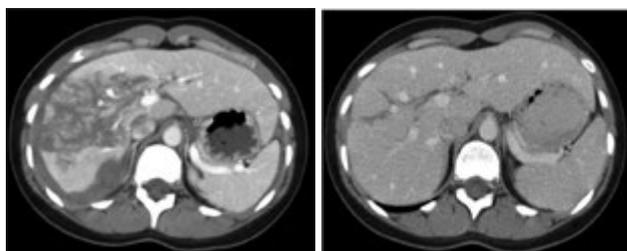


Abb. 1: Messung von extrazellulären ATP-Konzentrationen in der Vena Cava inferior zu unterschiedlichen Zeitpunkten während und nach Leberresektion.

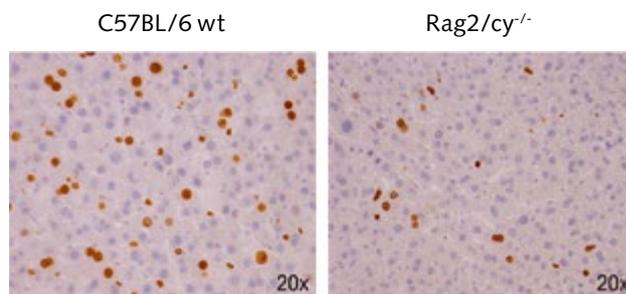


Abb. 2: Histologische Färbungen mit dem Proliferationsmarker BrdU zeigt vermehrt positive Zellen nach 60% Leberteileresektion in Wildtyp-Mäusen (C57Bl/6 wt) im Vergleich zu immundefizienten (Rag2/c^{-/-}) Mäusen.

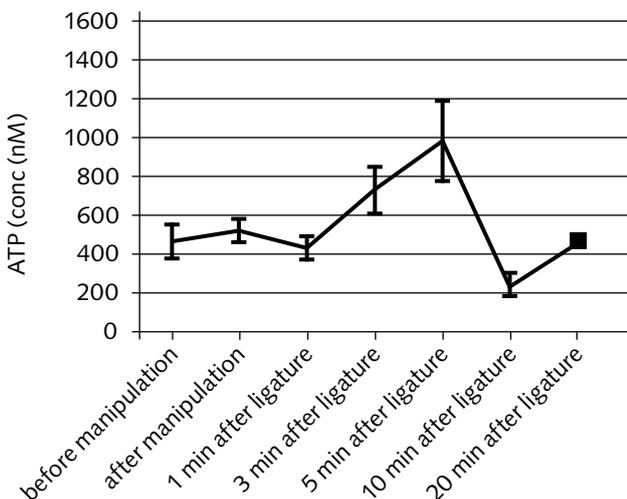


Tabelle 1: ATP-Anstieg vor und nach Ischämie-/Reperfusionsschaden der Leber.

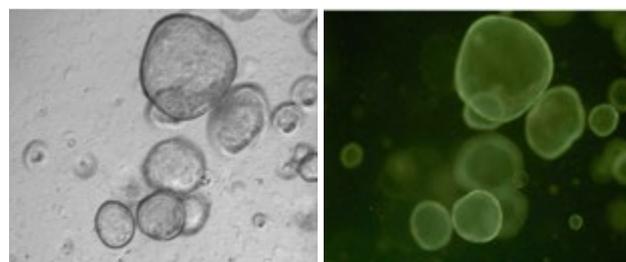


Abb. 3: GFP (grüne) exprimierende, adulte Leberpräzursorzellen in 3D-Kulturen im Licht- (links) und Fluoreszenzmikroskop (rechts).

immundefiziente Mäuse (Rag2/c^{-/-}), welche keine B-, T- und NK-Zellen bilden, eine verminderte Leberzellproliferation im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen (C57BL/6 wt) haben. Die Arbeit konnte im Jahr 2013 in der Fachzeitschrift «Hepatology» publiziert werden.

In weiteren Projekten unter der Leitung von PD Dr. Deborah Stroka und Dr. Adrian Keogh werden neue Strategien zur Verbesserung der Leberregenerationskapazität untersucht. Der Einsatz von Gentherapie mittels siRNAs sowie die Rekrutierung von Stammzellen in geschädigten Lebern sind zwei neue Ansätze, die aktuell untersucht werden. Im Falle der chronischen Lebererkrankungen und der damit verbundenen reduzierten Kapazität sich zu regenerieren, können sich Leberstammzellen zu Leberzellen und Gallengangszellen entwickeln und so die Regeneration der Leber beeinflussen. Momentan isolieren und vermehren wir Leberstammzellen im Reagenzglas und untersuchen deren Kapazität, erkrankte Lebern im Tiermodell zu optimieren. Diese transplantierten Stammzellen können mit grün fluoreszierendes Eiweiss (GFP) markiert und so in vivo beobachtet werden (Abb. 3).

Zusammenfassend kann unsere Forschungstätigkeit potenziell einen wichtigen Beitrag zur Therapie von Patienten mit Lebererkrankungen leisten (Abb. 4).



Abb. 4 (v.l.n.r.): Dr. Gabriel Cantanhede (Gastforscher), Giulio Loforese (PhD-Student), Michel Dolder (Medizinstudent), Andreas Furer (Laborant), Cynthia Furer (Laborantin), Nicole Waser (Student), Dr. med. Dr. phil. Vanessa Banz Wüthrich (Oberärztin), Sarah Overney (Laborantin), Simone Portmann (PhD Student), Anita Born (Laborantin), Agata Gorecka (PhD Student), Dr. Adrian Keogh (Forscher), PD Dr. Deborah Stroka (Laborleiterin), Prof. Dr. med. Guido Beldi (Leitender Arzt), Prof. Dr. med. Daniel Candinas (Klinikdirektor).