

Sternzellen der Leber steuern Regeneration und Fibrose

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg suchen nach neuen Ansätzen, um Leberfibrose gezielt zu verhindern. Mit einem Oberflächenmolekül auf den sogenannten Sternzellen der Leber haben sie einen möglichen Angriffspunkt identifiziert, um in diesen Prozess einzugreifen. Schalteten die Forscher den Rezeptor aus, so reduzierte sich nicht nur das Ausmaß der Leberfibrose, sondern es verbesserte sich auch die Regeneration der Leberzellen.

Leberfibrose, die fortschreitende Vernarbung von Lebergewebe, ist ein massives medizinisches Problem. Geschätzte zehn Prozent der Bevölkerung sind von einer Leberfibrose oder Leberzirrhose betroffen. Eine Vielzahl an Schädigungen kann zur Leberfibrose führen. Zu den bekanntesten Ursachen zählen Alkoholkonsum und virusbedingte chronische Leberentzündungen. Aber auch Medikamente, eine Fettleber oder genetische Erkrankungen wie die Eisenspeicherkrankheit können die Leber vernarben lassen. Schreitet die Erkrankung fort, baut sich das Lebergewebe knotig um und führt zu einer gefährlichen Leberzirrhose, die auch das Risiko, an Leberzellkrebs zu erkranken, dramatisch erhöht.

Die Arbeitsgruppe von Professor Hellmut Augustin am Deutschen Krebsforschungszentrum und an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg konnte nun ein neues Molekül auf Sternzellen in der Leber nachweisen, das maßgeblich an der Entstehung von Leberfibrose beteiligt ist. Die hepatischen Sternzellen sind eine Art spezialisierte Blutgefäßwandzellen, die in der Leber unter anderem Vitamin A speichern und den Blutfluss regulieren. Sie gelten als Initiator der Leberfibrose. Nach Leberschädigungen stellen diese Zellen wichtige Substanzen zur Bildung von Narbengewebe her und geben diese auch in die Umgebung ab. Kann der Leberschaden nicht vollständig durch sich teilende Leberzellen repariert werden, bleibt dieses Narbengewebe bestehen und eine Leberfibrose entsteht.

Die Wissenschaftler um Hellmut Augustin entdeckten nun auf der Oberfläche der hepatischen Sternzellen das Protein Endosialin, das die hepatischen Sternzellen aktiviert und damit auch die Produktion von Narbengewebe fördert. Genetisch veränderte Mäuse, denen Endosialin fehlte, entwickelten nach anhaltender Leberschädigung deutlich weniger Leberfibrose als ihre Artgenossen, die noch Endosialin produzieren konnten.

Überraschenderweise reduzierte der Verlust von Endosialin nicht nur die Narbenbildung und die Aktivierung der hepatischen Sternzellen, sondern verbesserte gleichzeitig auch die Regenerationskapazität der verbliebenen Leberzellen, ohne dabei jedoch zu einem überschießenden Leberwachstum zu führen. Endosialin kann also das kritische Gleichgewicht zwischen Narbenbildung und Leberregeneration beeinflussen.

Endosialin scheint auch beim Menschen eine Rolle bei der Leberfibrose zu spielen: Die Wissenschaftler prüften Proben von gesundem Lebergewebe und Lebergewebe mit unterschiedlich stark ausgeprägter Leberfibrose bis hin zur Zirrhose auf den Gehalt an Endosialin.

„Endosialin wird vor allem in der frühen, aktiven Phase der Leberfibrose sehr viel stärker produziert“, erläutert Carolin Mogler, die Erstautorin der Arbeit. „Viele Moleküle werden nach Leberschädigung in veränderter Konzentration hergestellt, aber das Ausmaß, in dem

Sternzellen die Endosialinproduktion steigern, hat uns sehr überrascht. Diese Befunde helfen zu verstehen, wie Leberfibrose entsteht.“

Die Erkenntnisse der Grundlagenforschung sind noch weit von einer klinischen Anwendung entfernt. Ein Antikörper, der Endosialin blockiert, wird jedoch gegen bestimmte Tumorerkrankungen bereits klinisch erprobt. Mit ihren weiteren Untersuchungen wollen die Wissenschaftler prüfen, ob dieser Antikörper auch bei anderen Erkrankungen, etwa der Leberfibrose, von therapeutischem Nutzen sein könnte.

Carolin Mogler, Matthias Wieland, Courtney König, Junhao Hu, Anja Runge, Claudia Korn, Eva Besemfelder, Katja Breitkopf-Heinlein, Dorde Komljenovic, Steven Dooley, Peter Schirmacher, Thomas Longerich, Hellmut G. Augustin: Hepatic stellate cell expressed Endosialin balances fibrogenesis and hepatocyte proliferation during liver damage. EMBO Mol Med 2015, DOI: 10.15252/emmm.201404246

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung:

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/bilder/Fibrosis-Man.jpg>

Legende: Leberfibrose bei einer Maus: Die Markierung von zwei charakteristischen Proteinen (gelb) verrät den krankhaften Umbau des Organs

Quelle: Carolin Mogler, DKFZ

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42-2854
F: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de