

8.4 Leberzelluntergang und -regeneration

A. Geier, C. Trautwein

Einführung	1237
Formen des Zelltodes: Apoptose versus Nekrose	1237
Mechanismen der Apoptoseinduktion	1239
Apoptose in der Pathogenese verschiedener Lebererkrankungen	1240
Apoptose als Initiator der Fibrogenese	1242
Leberregeneration als kompensatorisches Wachstum nach Zellverlust	1242
Mechanismen der Zellzyklusregulation	1243
Wachstumsfaktor- und zytokinvermittelte Signalwege zur Leberregeneration	1244
Gallensäuren als funktioneller Sensor der Lebergröße während der Regeneration	1245

EDITORIAL Das Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen des Leberzellunterganges und der Leberregeneration ist von fundamentaler Bedeutung in der Behandlung chronischer Lebererkrankungen. In der Zukunft könnte eine zielgerichtete Modulation dieser Prozesse im Sinne einer Blockade der Apoptose bei akuter oder chronischer Leberschädigung bzw. einer Induktion der Apoptose bei malignen Tumoren von wichtiger therapeutischer Bedeutung sein.

Einführung

→ **Leberzelluntergang.** Ein vermehrter Untergang von Hepatozyten und anderen Zelltypen in der Leber wird als typisches Merkmal verschiedenster Formen der Leberschädigung beobachtet (1, 2). Die prompte Eliminierung durch Seneszenz, Viren, Toxine oder Mutationen funktionell beeinträchtigter oder potenziell gefährlicher Leberzellen ist für den Erhalt der Leberfunktion von entscheidender Bedeutung. Hierbei nimmt die Eliminierung durch Apoptose, eine streng regulierte Form des programmierten Zelluntergangs, eine wichtige Rolle ein.

In der gesunden Leber kommt es selten zu Zelluntergängen, und es steht ihnen eine ebenso große Zahl von durch Mitose neu entstehenden Zellen gegenüber. Diese Homöostase wird auch als „physiologische Apoptose“ bezeichnet (2).

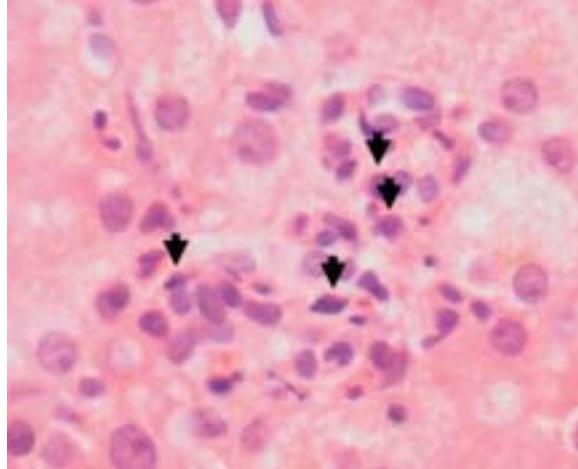
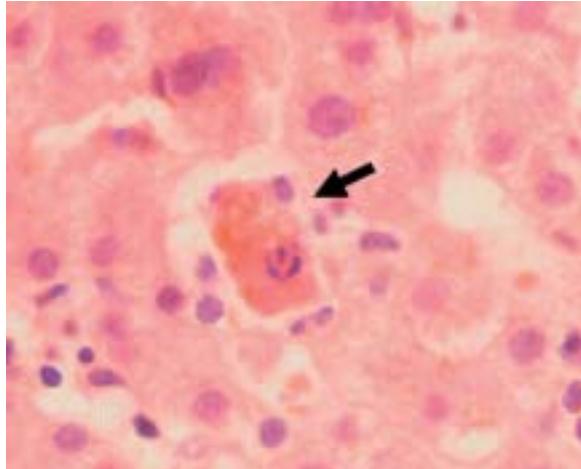
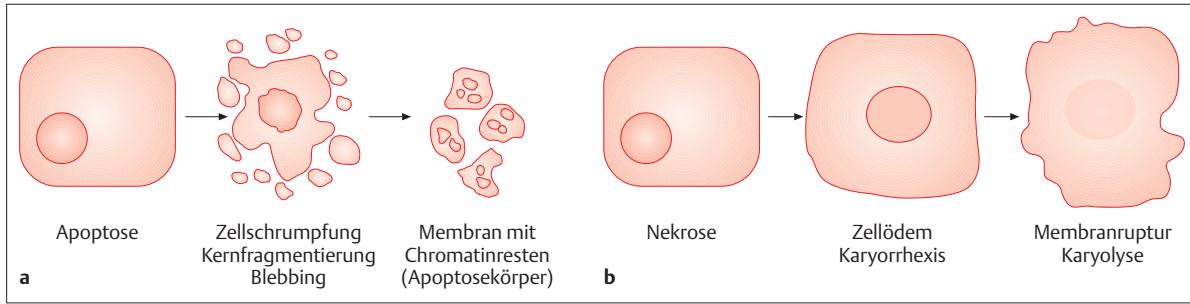
Durch verschiedene cholestatische, virale, autoimmunologische oder toxische Formen der Leberschädigung wird dieses Gleichgewicht gestört und hin zum Überwiegen von Leberzelluntergang durch Zelltod oder Nekrose gegenüber Proliferation verschoben. Es kommt zum progredienten Verlust von funktionellem Lebergewebe, bei kurzfristig massiv erhöhter Zellzerstörung (z.B. bei fulminanter Hepatitis) oder dauerhaft kontinuierlichem Zelluntergang (z.B. im Rahmen chronischer cholestatischer Erkrankungen, Virushepatitis oder alkoholischer Hepatopathie) sogar teilweise zum Leberversagen (2, 3).

→ **Gestörte Apoptose.** Im Rahmen der chronischen Schädigung kann es jedoch auch zur ungenügenden Elimination von Mutationen tragenden Zellen kommen, und der gleichzeitig anhaltende Proliferationsreiz im Rahmen chronischer Entzündungszustände trägt dadurch zur maligen Entartung der Zellen und damit zu der Entstehung von hepatozellulären bzw. cholangiozellulären Karzinomen bei. Paradoxerweise kann aber auch eine dauerhaft gesteigerte Apoptose durch kompensatorische Proliferation das Risiko von Mitosestörungen zur Folge haben (2).

→ **Leberregeneration.** Im Gegensatz zu den meisten anderen Geweben des menschlichen Körpers besitzt die Leber die besondere Eigenschaft einer vollständigen Regeneration, auch nach massivem Zelluntergang. Beispielsweise kann im Tiermodell bei der partiellen (70%) Hepatektomie die vollständige Wiederherstellung der Lebermasse innerhalb weniger Tage beobachtet werden. Überschreitet ein akuter Zellverlust jedoch eine kritische Grenze, ist eine Regeneration nicht mehr möglich und es kommt zum akuten Leberversagen. Auch bei vielen chronischen Lebererkrankungen und bei chronischer Toxinexposition kann die ohnehin beeinträchtigte Leberregeneration den chronischen Leberzelluntergang nicht ausgleichen. In diesem Fall wird das funktionelle Lebergewebe im Verlauf durch fibrotisches Narbengewebe ersetzt und ein chronischer Funktionsverlust führt zum chronischen Leberversagen.

Formen des Zelltodes: Apoptose versus Nekrose

Trotz der Diversität der Schädigungsmechanismen tritt der Zelltod typischerweise durch zwei wesentliche Mechanismen ein, Apoptose durch eine geordnete nukleäre und zelluläre Fragmentation oder Nekrose (auch als Onkose oder onkotische Nekrose bezeichnet), die als Folge metabolischer Entgleisung einem ungeordneten Muster folgt (3).



☒ **Abb. 8.27** Zellmorphologische Kriterien der Apoptose im Vergleich zur Nekrose. Darunter jeweils schematische Darstellung der zellmorphologischen Kriterien.

a Apoptose mit erkennbarer Kernfragmentierung und Ausbuchung der Plasmamembran (HE, 60fach).

Während es bei der onkotischen Nekrose zum Absterben benachbarter Zellgruppen kommt, werden durch Apoptose einzelne Zellen unabhängig von der Umgebung selektiv eliminiert (Abb. 8.27).

Dieses Muster des apoptotischen Zelltodes wurde früher als Mottenfraßnekrose (piecemeal necrosis) bezeichnet (3). Bei vielen Lebererkrankungen liegen jedoch Mischformen dieser beiden Mechanismen der Leberzellenschädigung vor.

→ Apoptose.

Apoptose ist als eine streng regulierte Form des programmierten Zelluntergangs definiert. Der Prozess wird durch spezifische Proteasen, sog. Caspase, in Gang gesetzt.

Charakteristisch hierfür sind verschiedene morphologische Veränderungen der Zelle, die vor allem durch diese Caspase ausgelöst werden und im Wesentlichen eine Kondensierung des Chromatins mit nuklearer Lobulierung und Fragmentierung, eine Zellschrumpfung sowie eine Blasenbil-

dung der Plasmamembran (Blebbing) umfassen (2–4). Hinzu kommen biochemische Charakteristika wie DNA-Fragmentierung, Membranalterationen und eine Degradation spezifischer zellulärer Proteine durch Proteasen und Endonukleasen. Im letzten Stadium dieses Vorganges wird die untergehende Zelle in von einer Membran umgebene Vesikel aufgelöst, die teils noch intakte Zellorganellen und Chromatinreste (sog. Apoptosekörper) enthalten. In der Umgebung finden sich in der Leber vermehrt Kupffer-Zellen und hepatische Sternzellen ein, welche die Apoptosekörper (Councilman bodies) umlagern und durch Phagozytose eliminieren. Im Gegensatz zur Nekrose kommt es durch diese kontrollierte Form des Zelluntergangs typischerweise zu keiner wesentlichen Aktivierung von Zytokinantworten, so dass eine nachfolgende Immunantwort weitgehend unterbleibt (3, 4). Als Stimuli des Apoptoseprogramms sind unter anderem Liganden sog. Todesrezeptoren wie Tumornekrosefaktor (TNF) oder Fas-Ligand, DNA-Schädigung durch ionisierende Strahlung oder Chemotherapeutika sowie der Entzug von Wachstumsfaktorsignalen zu nennen, welche die Caspase-Kaskaden aktivieren (3, 5). Als weiteres Charakteristikum der Apoptose ist für die Initiierung der Exekuti-

onsphase ein über Adenosintriphosphat (ATP) energieabhängiger Prozess notwendig.

→ **Paraptose/Autophagie.** Neben der beschriebenen klassischen Form der Apoptose über die Aktivierung von Caspasen kann der programmierte Zelluntergang auch unabhängig von den typischen Caspase-vermittelten morphologischen Apoptosekriterien erfolgen und wird dann u.a. als Paraptose oder Autophagie bezeichnet (4).

→ **Onkotische Nekrose.**

Die onkotische Nekrose steht dem kontrollierten Zelluntergang durch Apoptose als eine ungeordnete Form des Zelltodes gegenüber. Hier kommt es zur metabolischen Entgleisung der Zelle mit Depletion des Energiespeichers ATP (im Gegensatz zur ATP-abhängigen Apoptose).

Folgen sind, wie die Bezeichnung „onkotisch“ andeutet, ein zelluläres Ödem mit Anschwellen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums sowie Plasmamembranausstülpungen (Blebs) ähnlich der Apoptose (6). Diese Ausstülpungen sind Folge von Alterationen des Zytoskeletts im Rahmen der ATP-Depletion. Im fundamentalen Gegensatz zur Apoptose kommt es hier jedoch bedingt durch Störung der Membranpermeabilität und Volumenregulation zur calciumvermittelten Aktivierung unspezifischer Hydrolyasen und nachfolgend zur Zerstörung der Plasmamembran oder Lyse (mit Zusammenbruch aller Gradienten). Dadurch werden neben den zytosolischen Enzymen die subzellulären Komponenten und Zellorganellen direkt frei gesetzt und eine Entzündungsantwort in der Umgebung getriggert. Die rasche Phagozytose der Apoptosekörper mit weiterhin intakten Membranen minimiert dagegen eine solche Entzündung (7). Die onkotische Nekrose wird in der Leber typischerweise im Rahmen der akuten Medikamententoxizität und bei Ischämie/Reperfusionsbeobachtet (3, 4).

Apoptose und Nekrose sind häufig die Endstrecke der gleichen auslösenden Trigger und Signalwege und werden mittlerweile weniger als getrennte Entitäten, sondern vielmehr als die beiden Extreme bei Leberschädigungen gesehen (3, 7).

Im Rahmen einer Nekrose kann ebenso eine DNA-Fragmentierung beobachtet werden, während bei massiver Apoptose die kurzfristige Phagozytose-Kapazität überschritten sein kann und dann sekundäre Nekrosen beobachtet werden (7). Charakteristika von nekrotischem und apoptotischem Zelluntergang können zeitgleich, teils sogar in derselben Zelle (Nekroapoptose) beobachtet werden.

→ **Untersuchungsmethoden.** Verschiedene Methoden existieren, um die apoptosetypische DNA-Fragmentierung zu untersuchen (8). Am gebräuchlichsten ist als biochemische Methode der TUNEL-Assay (terminal deoxynucleotide transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end-

labelling), der die 3'-OH-Enden der geschnittenen DNA-Fragmente markiert. Hämatoxylin- und Eosin-farbene Leberschnitte können auch lichtmikroskopisch auf Apoptosecharakteristika untersucht werden. Hier zeigen sich typischerweise die Councilman-Apoptosekörper als runde azidophile Körper mit fragmentiertem Kern, die bei verschiedenen Lebererkrankungen zu beobachten sind (Abb. 8.27). Elektronenmikroskopisch können auch zytoplasmatische Ausstülpungen und kondensiertes Chromatin visualisiert werden.

In der Zukunft könnte die spezifische Detektion von spezifischen Neopeptiden durch Caspase-vermittelten Abbau oder aktiverter Effektormoleküle selbst durch Immunhistochemie im Leberschnitt bzw. mittels ELISA im Serum zunehmend an Bedeutung gewinnen (8, 9).

Caspase-spezifische Abbauprodukte des Zytokeratin 18 konnten mittels ELISA-Technik bereits als Biomarker der Apoptose im Serum bestimmt werden und ermöglichen ein Monitoring von Erkrankungsaktivität und Progress bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (10).

Mechanismen der Apoptoseinduktion

Die Apoptose zeichnet sich durch eine Initiierungsphase und eine Exekutionsphase mit sequenziellem Caspase-vermitteltem Abbau und Aktivierung von Schlüsselproteinen aus. Caspasen werden als Proenzyme zunächst durch proteolytischen Abbau an Aspartatresten zu funktionsfähigen Proteasen aktiviert. Caspasen schneiden ihrerseits Proteine an Aspartatresten, so dass u.a. weitere Caspasen im Sinne einer Kaskade aktiviert werden (8). Als Endstrecke bauen Effektor-Caspasen wie Caspase 3, 6 und 7 sowie weitere Endonukleasen weitere Schlüsselproteine der Zelle ab und induzieren so den Zelltod. Die Endstrecke der Signalkaskade wird durch zwei wesentliche Signalwege aktiviert, die einerseits Todesrezeptoren („extrinsicher Signalweg“) und andererseits mitochondriale Schädigung („intrinsischer Signalweg“) umfassen (Abb. 8.28).

→ **Extrinsicher Signalweg.** Die Todesrezeptoren der Tumornekrosefaktor-(TNF-)Rezeptor-Superfamilie zeichnen sich als Transmembranproteine durch eine C-terminale intrazelluläre Domäne, eine transmembranäre Region und eine N-terminale extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne aus. Die TNF-Rezeptor-Superfamilie umfasst u.a. als physiologisch bedeutsame Vertreter Fas (CD95), TNF-Rezeptor 1 und TNF-related-apoptosis-induced-ligand-(TRAIL-)Rezeptor 1 (1, 5, 11). Nach Aktivierung durch spezifische Liganden (Fas-Ligand, TNF bzw. TRAIL) wird ein intrazellulärer sog. Todeskomplex, bestehend aus verschiedenen Adapterproteinen und Procaspasen, rekrutiert. Durch die Oligomerisierung des Rezeptors wird insbesondere die Fas-assoziierte Todesdomäne (FADD) als zytoplasmatisches Adapterprotein rekrutiert, das über eine Todeseffektor-domäne seinerseits die Initiator-Caspasen 8 und 10 rekrutiert und mit diesen

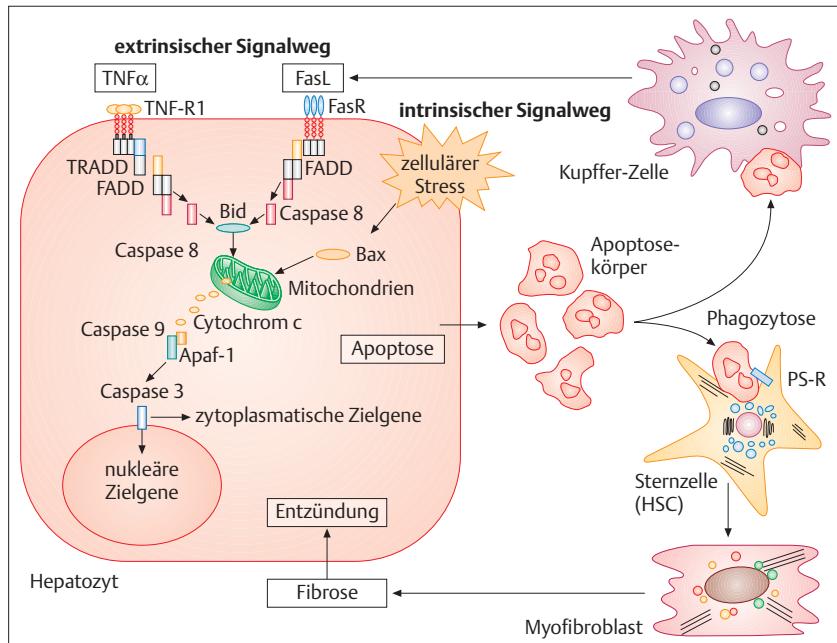


Abb. 8.28 Signalwege der Apoptoseinduktion und Verbindungen zur Fibrogenese.
Die Apoptosekaskade in Hepatozyten (links) wird durch Todesrezeptoren (extrinsischer Signalweg) oder zellulären Stress (intrinsischer Signalweg) aktiviert. Apoptosekörper (Mitte) werden über Phosphatidylserin-Rezeptoren (PS-R) von hepatischen Sternzellen und Kupffer-Zellen (rechts) umgeben und phagozytiert, wodurch weitere Todesrezeptorsignale und die extrazelluläre Matrixproduktion induziert werden. Apoptose unterhält auf diesem Wege unmittelbar die Entzündung und Fibrogenese.

zusammen den „death-inducing signaling complex“ (DISC) bildet (1). Die Aktivierung dieser Initiator-Caspasen katalysiert nachfolgend eine Reihe proteolytischer Abbauvorgänge, die letztendlich die Exekutionsphase der Apoptose induzieren.

→ **Intrinsischer Signalweg.** Daneben kann alternativ unspezifischer zellulärer Stress (z.B. Gamma-Bestrahlung, oxidativer Stress, Toxine, Chemotherapeutika) durch Schädigung der inneren Mitochondrienmembran Cytochrom C freisetzen, das seinerseits Apaf-1 bindet und dadurch als Endstrecke Caspase 9 aktiviert (1, 8). Die beiden Signalwege laufen jedoch nicht vollständig getrennt voneinander ab, da es im Todesrezeptorsignalweg durch Caspase 8 zur Aktivierung eines Proteins Bid durch Trunkierung kommt (tBid), das auch zur mitochondrialen Cytochrom-C-Freisetzung beiträgt. In Hepatozyten und Cholangiozyten ist nach DISC-Formation dieser mitochondriale Signalweg im Sinne einer Amplifikation der todesrezeptorvermittelten Apoptose von wesentlicher Bedeutung (1, 2).

→ **Regulation auf mitochondrialer Ebene.** Verschiedene intrazelluläre Proteine tragen darüber hinaus zur Regulation der Apoptose auf mitochondrialer Ebene bei (2, 5). Diese gehören vornehmlich zur Bcl-2-Familie, die als antiapoptotische Mitglieder u.a. Bcl-2, Bcl-X_L und Mcl-1 umfasst. Proapoptotische Mitglieder der Bcl-2-Familie sind u.a. Bax, Bak und Bid. Diese Proteine agieren auf der mitochondrialen Ebene und modulieren durch reziproke Interaktionen die pro- und antiapoptotische Balance und dadurch die Permeabilisierung der Mitochondrien. Der Mechanismus der Cytochrom-C-Freisetzung ist nicht im Detail geklärt. Nach derzeitigem Kenntnisstand werden durch Proteine der Bcl-2-

Familie spezifische Cytochrom-C-Kanäle in der äußeren Mitochondrienmembran gebildet (MOMP), daneben spielt aber zunächst auch eine Öffnung von Permeabilitätsporen an der inneren Membran (MPT: mitochondrialer Permeabilitätsübergang) eine Rolle in der nachfolgenden Zerstörung der äußeren Membran (3). Die mitochondriale Membranpolarisation und Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung führt schließlich zur ATP-Depletion und kann so auch die Koexistenz apoptotischer und nekrotischer zellulärer Phänomene erklären.

Apoptose in der Pathogenese verschiedener Lebererkrankungen

Apoptotischer Zelluntergang ist ein fundamentaler Bestandteil nahezu jeder akuten oder chronischen Lebererkrankung. Entzündung, Regeneration und Fibrose werden dabei stets auch durch Apoptose unterhalten.

Dabei trägt Apoptose wesentlich zur Fibrogenese bei und kürzlich konnte ein Zusammenhang zwischen Apoptosemarkern und der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis C etabliert werden (9, 12). Ebenso führt eine Reduktion der Apoptose im Tiermodell cholestaticaler Erkrankungen zur Reduktion der Fibrogenese (13). Ein möglicher Mechanismus stellt dabei die Aufnahme der Apoptosekörper durch hepatische Sternzellen dar, die deren fibrogenetische Aktivität steigert (1). Daher ist die Rolle der Apoptose in der Pathogenese verschiedener Lebererkrankungen von großem wissenschaftlichem und klinischem Interesse.

→ **Alkoholische Hepatitis.** Apoptose wurde bei Patienten mit alkoholischer Hepatitis beobachtet und korreliert mit der Höhe von Bilirubin und GOT sowie dem Schweregrad der Steatohepatitis (14, 15). Die Kolokalisation apoptotischer Hepatozyten mit Neutrophileninfiltration legt dabei eine Beteiligung an der Entzündung nahe. Induktion von CYP2E1 und dadurch bedingte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und Lipidperoxide könnte dabei über den vermehrten Anfall von NAD im Rahmen des mitochondrialen Aldehydmetabolismus die mitochondriale Schädigung und Cytochrom-C-Freisetzung erklären (2). Zusätzlich werden bei alkoholischer Hepatitis erhöhte TNF- und Fas/Fas-Ligand-Spiegel als Initiatoren der todesrezeptorvermittelten Apoptose beschrieben, die möglicherweise ebenfalls durch ROS induziert werden (14, 16). Die para- bzw. autokrine Fas-Ligand-Expression, durch die Hepatozyten den eigenen Tod und den umgebenden Hepatozyten induzieren, wird als Fratrizid bezeichnet (8). Alkohol sensibilisiert Hepatozyten über die Änderung des Redoxstatus zusätzlich für TNF-induzierte Apoptose (1). Als therapeutischer Eingriff in diesen Synergismus wurden bereits einige Therapiestudien mit anti-TNF-Ansatz bei alkoholischer Hepatitis durchgeführt, bisher allerdings ohne festen Eingang in die Klinik.

→ **Nichtalkoholische Steatohepatitis.** Auch bei nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) korreliert die Apoptoserate mit dem Schweregrad der Entzündung und dem Fibrosestadium (17, 18). Die Expression von TNF und Fas/Fas-Ligand sowie die Caspase-3- und -7-Aktivität ist dabei eher deutlicher erhöht als bei alkoholischer Hepatitis.

→ **Acetaminophen-Hepatotoxizität.** Diese ist ein typisches Beispiel für die Überlappung von Apoptose und Nekrose (3). Acetaminophen wird bei Überdosierung vermehrt über das Cytochrom-P450-System zu N-Acetyl-p-Benzoquinonimin metabolisiert, das Glutathion depletiert und zu mitochondrialem oxidativem Stress mit Peroxynitrit-Bildung führt. Proteine der Bcl-2-Familie, Bax und Bid, bedingen eine mitochondriale Schädigung mit Permeabilitätsübergang der inneren Membran, Porenbildung in der äußeren Membran und schließlich Freisetzung u.a. von Endonuclease (19). Gleichzeitig nimmt die ATP-Synthese deutlich ab, so dass abhängig vom Ausmaß der ATP-Depletion neben der Apoptose in erheblichem Umfang auch onkotische Nekrose (Necroapoptose) zu beobachten ist (3).

→ **Hepatitis B und C.** Die virale Hepatitis B und C führt zur intrazellulären Prozessierung und Präsentation viraler Epitope auf MHC-Klasse-I-Oberflächenmolekülen. Die Erkennung dieser viralen Epitope durch zytotoxische T-Lymphozyten mit der dadurch hervorgerufenen immunologischen Zelldestrktion stellt ein wichtiges Charakteristikum viraler Hepatitiden dar (1). Apoptose spielt dabei eine wesentliche Rolle, wie erhöhte Caspase-Aktivitäten und vermehrtes Zytokeratin 18 als Caspase-spezifisches Abbauprodukt bei Patienten mit Hepatitis C belegen (10, 20). Die Aktivierung der Caspase-Kaskade wird hier nicht nur durch den Todesre-

zeptorsignalweg vermittelt, sondern über die Freisetzung von Granzym B und Perforin nach Aktivierung des T-Zell-Rezeptors. Perforininduzierte Membranporen ermöglichen dabei die Granzym-Internalisierung und nachfolgend die proteolytische Caspase-Aktivierung (8, 21).

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass es bei chronischer Virushepatitis zur Aktivierung der Apoptosesignalwege kommt. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B korreliert die Fas-Expression mit der Aktivität der Hepatitis (22). Bei chronischer Hepatitis B und C ist eine erhöhte TNF-Rezeptor-1- und TNF-Expression zu beobachten (1, 21, 23). Das HBx-Protein bei Hepatitis B bzw. das HCV-Core-Protein bei Hepatitis C könnten darüber hinaus eine Sensitivierung gegenüber TNF-vermittelter Apoptose bewirken (wobei dem HCV-Core-Protein aber auch antiapoptotische Effekte zugeschrieben werden). Ähnliche Effekte wurden zumindest in HepG2-Zellen nach HBV-Infektion für die Sensitivierung gegenüber TRAIL-induzierter Apoptose berichtet (1).

In ersten klinischen Studien führt der Pancaspase-Inhibitor PF-0349 (IDN-6556) bei chronischer Virushepatitis C zur Reduktion der laborchemischen Transaminasenerhöhung und könnte langfristig auch die Fibrogenese beeinflussen.

→ **Cholestatische Lebererkrankungen.** Sie zeichnen sich durch eine Retention toxischer, hydrophober Gallensäuren aus, deren Akkumulation mit dem Grad des Leberschadens korreliert (8). Dabei wird der Zelluntergang primär durch Apoptose vermittelt, wie Untersuchungen an Patienten mit primär biliärer Zirrhose (PBC) belegen (24). Die molekularen Mechanismen der durch toxische Gallensäuren vermittelten Apoptose sind weitgehend im Tiermodell bzw. in Zellkultur untersucht worden (8). Toxische Gallensäuren aktivieren dabei zum einen die Fas- bzw. TRAIL-R2-Oligomerisierung mit FADD-Rekrutierung sowie nachfolgender Caspase-8- und Bid-Induktion, zum anderen über Proteinkinase-C-(PKC-)Translokation und einen Anstieg des intrazellulären Magnesiums zelluläre Endonukleasen sowie als dritten Mechanismus auch eine mitochondriale Schädigung mit Cytochrom-C-Freisetzung (1, 3, 8). Interessanterweise kann die Koadministration von Ursodesoxycholsäure die Apoptoserate in Zellkultur reduzieren. Die Reduktion der Apoptose dürfte daher einen wesentlichen Wirkmechanismus von UDCA darstellen (3). Als antiapoptotischen Kompensationsmechanismus kommt es bei obstruktiver Cholestase im Tiermodell und bei PBC-Patienten zur vermehrten Bcl-2-Expression, um den Leberschaden zu minimieren (22).

Als experimentelle Therapieansätze waren Bid-antisense-Inhibition bzw. der Pancaspase-Inhibitor PF-0349 (IDN-6556) im Gallengangsligaturmodell in der Lage, Apoptose zu reduzieren; letzteres Medikament ist derzeit in klinischer Erprobung (2).

→ **Hepatozelluläres Karzinom.** Im Gegensatz zu allen oben dargestellten Lebererkrankungen ist beim hepatozellulären Karzinom (HCC) der pathogenetische Mechanismus eine unzureichende Apoptose von mutierten Zellen. Im Verlauf der Hepatokarzinogenese kommt es zum partiellen bzw. kompletten Verlust von Fas, entsprechend dem Differenzierungsgrad (25). Der Verlust von Fas ist hier ein Mechanismus, der Elimination durch zytotoxische T-Zellen zu entgehen. Verschiedene Chemotherapeutika greifen in diesen Pathomechanismus ein, da hier eine p53-abhängige Hochregulation der Fas-Expression induziert wird (26). Es besteht eine Korrelation zwischen der Apoptoserate in HCC und ihrer p53-Expression, und Mutationen mit Funktionsverlust im p53-Gen können häufig im HCC detektiert werden (8, 27).

Apoptose als Initiator der Fibrogenese

Apoptose im Rahmen von chronischen Lebererkrankungen wird unabhängig von ihrer Ätiologie zunehmend als Verbindungsglied zwischen geschädigten Hepatozyten und den profibrogenen Zelltypen, insbesondere hepatischen Sternzellen (HSC), gesehen (Abb. 8.28) (13). Dabei spielen die im Rahmen der Apoptose gebildeten Apoptosekörper eine wesentliche Rolle. Diese werden in Makrophagen bzw. Kupfferzellen aufgenommen, die dadurch vermehrt Liganden der Todesrezeptoren wie Fas oder TNF produzieren und so im Sinne einer positiven Rückkopplung die Apoptose weiter unterhalten (2). Da Fas-Ligand auch eine starke proinflammatorische Aktivität besitzt, wird auch die Kaskade oxidativen Stresses und profibrogener Mediatoren wie Transforming Growth Factor (TGF) β verstärkt und triggert eine vermehrte Transdifferenzierung von HSC in Matrix bildende Myofibroblasten. Der Abbau der Apoptosekörper kann als wichtigster Mechanismus unmittelbar die Fibrogenese stimulieren. Apoptosekörper exprimieren an ihrer äußeren Membran Phosphatidylserin (PS), das durch den Phosphatidylserin-Rezeptor von HSC erkannt wird und die Phagozytose dieser apoptotischen Zellen stimuliert (13). Durch diese Phagozytose werden in HSC intrazelluläre Signalkaskaden aktiviert, die insbesondere zur vermehrten Expression von TGF β und Kollagen führen. Die Interaktion zwischen Apoptose und Fibrose ist allerdings bidirektional, da auch die Veränderungen der extrazellulären Matrix im Rahmen der chronischen Leberschädigung eine Hochregulation des Fas/Fas-Ligand-Systems und damit der Apoptose zur Folge hat.

Die zentrale Stellung der PS-vermittelten Phagozytose von Apoptosekörpern wurde bereits zu therapeutischen Interventionsversuchen bei alkoholischer Hepatitis aufgegriffen (28). Phosphatidylcholin blockiert dabei die PS-Rezeptor-vermittelte Aufnahme von Apoptosekörpern in HSC und reduziert so die Bildung des profibrogenen TGF β .

Ebenso ist die selektive Apoptoseinduktion von HSC denkbar, die im Gegensatz zu Hepatozyten bevorzugt TRAIL-R2

exprimieren und eine vermehrte Sensitivität gegenüber TRAIL-induzierter Apoptose aufweisen (29).

Leberregeneration als kompensatorisches Wachstum nach Zellverlust

Leberregeneration findet in der gesunden Leber nur in sehr geringem Umfang statt, um physiologisch stattfindende Zelluntergänge durch Mitose einer ebenso großen Zahl neu entstehender Zellen im Sinne einer Homöostase auszugleichen. Wenn jedoch durch verschiedenste Formen der Leberschädigung ein vermehrter Zelluntergang stattfindet, setzt die Leberregeneration in verstärktem Maße ein. Dabei gehen ruhende Hepatozyten durch einen oder mehrere Replikationszyklen und es findet so ein kompensatorisches Wachstum statt, bis die ursprüngliche Leberzellmasse wieder erreicht wird. Auch nach massivem Zelluntergang besitzt die Leber im Gegensatz zu den meisten anderen Geweben des menschlichen Körpers die besondere Eigenschaft einer vollständigen Regeneration, wobei hier neben Hepatozyten auch eine Repopulation durch ausdifferenzierende Vorläuferzellen eine Rolle spielt (30). Teleologisch dürfte sich die außerordentliche Regenerationsfähigkeit der Leber bereits sehr früh in der Menschheitsgeschichte entwickelt haben, da so teils schwerste Leberschäden durch Nahrungsmitteltoxine kompensiert werden konnten (31).

→ **Anpassung der Lebermasse.** Studien an Primaten und Menschen konnten zeigen, dass das Ausmaß der regenerativen Antwort sich proportional zum Umfang der Resektion verhält. Ein kompensatorisches Leberwachstum zeigt sich auch nach Transplantation einer kleineren Primatenleber in Menschen, wo die Leber innerhalb einer Woche die menschliche Ursprungsgröße erreicht (32). Umgekehrt kommt es zur Größenabnahme des Organs, wenn die Leber großer Tiere in Tiere mit kleinerer Körper- und Organgröße transplantiert wird (33, 34). Diese Regulationsmechanismen werden in Analogie bei der humanen allogenen Lebertransplantation bei auf das Körpergewicht bezogen zu großen oder zu kleinen Organen beobachtet (35).

Diese Beobachtungen belegen, dass die Lebermasse durch endogene Signale auf eine bestimmte Stellgröße reguliert wird. Durch ein exakt festgelegtes Verhältnis von Leber- und Körpergewicht werden so die metabolischen Funktionen der Leber entsprechend den Erfordernissen aufrechterhalten.

→ **Proliferationsfähige Zelltypen.** Die Leberregeneration nach operativer oder toxischer Schädigung geht dabei mit vermehrter Proliferation aller hepatischen Zelltypen einher und umfasst neben den Hepatozyten als Hauptmasse der Leberzellen auch Nichtparenchymzellen wie Gallengangsepithelzellen, Endothelzellen, Kupffer-Zellen und Sternzel len (31). Altersabhängig sind zwischen 99,8% der Hepatozy-

ten in der Neonatalphase und etwa 75% im Alter zur Proliferation fähig (36). Hepatische Stammzellen bzw. Ovalzellen als ihre Vorläufer bilden einen weiteren Proliferationspool, der allerdings nur dann eine Rolle für die Repopulation spielt, wenn Hepatozyten durch zu starke Schädigung oder bei fulminantem Zellverlust nicht zur Proliferation in der Lage sind (30, 36). Diese Stammzellen entstehen aus bipotenten Hepatoblasten, die sich während der Embryogenese sowohl in Hepatozyten als auch in Gallengangsepithelzellen differenzieren und in der adulten Leber in den Hering-Kanälen lokalisiert sind. Derzeit gibt es selbst unter pathophysiologischen Bedingungen keine hinreichenden Belege, dass in die Leber eingewanderte Knochenmarkszellen in relevantem Umfang zu Hepatozyten differenzieren (37). Dagegen bilden diese Knochenmarkszellen mindestens 20% der Endothelzellen und anderer Nichtparenchymzellen im Rahmen der Leberregeneration (30).

→ **Kinetik der Leberzellproliferation.** Nach Resektion werden die entfernten Leberlappen jedoch nicht im Sinne einer Regeneration im eigentlichen Sinne ersetzt, sondern es kommt zum kompensatorischen Wachstum der verbleibenden Leberlappen (30, 38). Die Kinetik der Leberzellproliferation differiert etwas zwischen den verschiedenen Spezies, im Tiermodell setzt die maximale Proliferation bei Ratten nach 24 h und bei Mäusen nach 40 h ein (38). Dabei beginnt die Proliferation in der Periportalregion und erreicht innerhalb von 36–48 h die perizentralen Bereiche des Leberläppchens (31). Im Gegensatz zur Normalleber werden nach Leberregeneration zunächst doppelte Schichten von Hepatozyten um die Sinusoide beobachtet. Im Tiermodell bei Nagern regeneriert eine gesunde Leber nach 70%iger Hepatektomie auf die ursprüngliche Lebermasse innerhalb von 7–10 Tagen (31).

Studien an humanen Leberlebendspendern und -empfängern mittels MRT zeigen eine Verdopplung der Lebermasse in 7 Tagen beim Donor und in 14 Tagen beim Empfänger nach Transplantation des rechten Leberlappens (39). Spender- und Empfängerleber erreichen ihr Ausgangsgewicht innerhalb von 60 Tagen.

Neben der proliferativen Antwort nach Leberresektion kann es auch ohne Zellverlust unter Einfluss von Gallensäuren oder bestimmten Xenobiotika und Retinsäurederivaten als Liganden nuklearer Rezeptoren zur direkten Hyperplasie kommen (35, 40, 41). Im Folgenden soll auf Mechanismen der Leberregeneration im Sinne der kompensatorischen Hyperplasie eingegangen werden.

Mechanismen der Zellzyklusregulation

→ **Zellteilungszyklus.** Zellteilungen sind in der normalen adulten Leber sehr selten zu beobachten. Nahezu alle Hepatozyten befinden sich in der G0-Phase (Ruhephase) des Zellzyklus. Nach partieller Hepatektomie einer adulten Leber

treten etwa 95% der Hepatozyten aus der Ruhephase in den Zellteilungszyklus über. Bevor es zur Mitose kommt, durchlaufen die Leberzellen die Interphase, die in eine G1-(Gap1-)Phase, eine S-(DNA-Synthese-)Phase und eine G2-(Gap2-)Phase unterteilt wird. Der G0/G1-Übergang während der ersten Stunden wird auch als Priming-Phase bezeichnet und die sich anschließende frühe G1-Phase als Transitionsphase (38). Die G1- und G2-Phase ist durch eine Zunahme des Zellvolumens und Prozesse charakterisiert, welche die Chromosomenverdopplung in der S-Phase und ihre nachfolgende Trennung vorbereiten (38). Fehler in der Replikation während der Zellzyklusprogression (z.B. inkomplette DNA-Replikation, DNA-Schäden oder ein Match der Metaphase-Chromosomen) führen zum Zellzyklusarrest an sog. Kontrollpunkten in der G1-Phase (Restriktionskontrollpunkt), am Ende der G2-Phase (G2/M-Kontrollpunkt) sowie während der Mitose (Spindelkontrollpunkt) (38). Diese Kontrollpunkte sind von zentraler Bedeutung, um die Zellzyklusprogression zu stoppen, bis Defekte repariert sind, oder um alternativ das Apoptoseprogramm zu aktivieren.

→ **Regulation durch Cycline.** Die verschiedenen Phasen des Zellzyklus werden von spezifischen Proteinen, den Cyclinen, reguliert. Diese werden in einer definierten Reihenfolge im Verlauf des Zellzyklus aktiviert und interagieren mit Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK), wodurch diese aktiviert werden und dadurch ihrerseits wichtige Substrate für die Zyklusprogression phosphorylieren (38). Mitglieder der Cyclin-D-Familie (D1, D2 und D3) werden in Abhängigkeit von Wachstumsfaktorsignalen in der frühen bis mittleren G1-Phase exprimiert und binden an CDK4 und CDK6 (37, 42). Nachfolgend kommt es zur Induktion von c-myc, das einen wesentlichen Trigger der Hepatozytenproliferation darstellt. In der späten G1-Phase verliert der Einfluss der D-Cycline an Bedeutung und Mitglieder der Cyclin-E-Familie werden exprimiert (38). Dabei werden das Ausmaß und der Ablauf der DNA-Synthese in wesentlichem Umfang durch CDK-Inhibitoren wie p18, p21 und p27 kontrolliert. Nach Passieren des Restriktionskontrollpunktes wird der Zellzyklusprogressus von Wachstumsfaktoren unabhängig und schreitet bis zur Mitose fort. Cyclin E1 und E2 bilden Komplexe mit CDK1, CDK2 und CDK3, die für die G1/S-Phase-Progression wichtig sind (43). Die Expression der E-Cycline nimmt bis zum Übergang G1/S-Phase zu. Danach werden diese Proteine rasch degradiert.

→ **Transkriptionsfaktor FoxM1B.** Nach dem G1/S-Phase-Kontrollpunkt spielt der Transkriptionsfaktor Forkhead box M1B (FoxM1B) eine wesentliche Rolle in der Kontrolle dieses komplexen transkriptionellen Netzwerkes und der weiteren Zellzyklusprogression (44). Die CDK-abhängige Phosphorylierung von FoxM1B führt zur Transkription wichtiger Gene der S- und M-Phase. FoxM1B kommt in der Regeneration der alternden Leber eine limitierende Rolle zu (38). In der S-Phase interagieren CDK2 und CDK1 mit Cyclin A, während in der G2-Phase Komplexe aus Cyclin A und B mit CDK1

von Bedeutung sind (30, 38). Nach Erreichen des G2/M-Phase-Überganges übernehmen Cyclin-B-Familienmitglieder die Kontrolle bis zu Beendigung der Mitose (44).

Wachstumsfaktor- und zytokinvermittelte Signalwege zur Leberregeneration

Mehr als 100 Gene werden im Rahmen einer effizienten Leberregeneration aktiviert und über Wachstumsfaktor- und zytokinvermittelte Signalwege kontrolliert (Abb. 8.29) (36). Diese Gene und Signalwege sind in vielfacher Weise miteinander verknüpft und überlappen in ihrer Wirkung.

Dadurch ist zu erklären, dass der vollständige Ausfall einzelner Gene, z.B. im Knockout-Modell der Maus, weitgehend kompensiert werden kann (36, 38). Zytokine spielen vor allem in der frühen Phase der Leberregeneration beim G0/G1-Übergang eine wichtige Rolle, während Wachstumsfaktoren später im Verlauf der G1- und S-Phase biphasisch aktiviert werden (30).

Wachstumsfaktoren

→ **Hepatocyte Growth Factor (HGF).** HGF ist der am besten charakterisierte mitogene Wachstumsfaktor im Rahmen der Leberregeneration und wurde erstmalig aus dem Serum

eines Patienten mit fulminantem Leberversagen isoliert und charakterisiert (45). HGF wird nach Leberresektion in mesenchymalen Zellen gebildet und wirkt parakrin auf Hepatozyten. Innerhalb von Minuten kommt es zur Bindung und Phosphorylierung des spezifischen Rezeptors c-met (30). Die Bindung von HGF an seinen Rezeptor c-met führt zur Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalwege, die beispielsweise den ERK/MAPK-Signalweg ansteuern (38). Signale des Ras/Raf/ERK/MAPK-Weges führen zur Aktivierung verschiedener Gene in der Zellzyklusprogression (z.B. CDK6) und Matrixdegradation (z.B. Matrixmetalloproteinasen). Über die Aktivierung des PI3-Kinase-Signalweges über Akt/Proteinkinase B wird u.a. durch Caspase-9-Inhibition ein Zellüberleben begünstigt (38).

→ **Epidermal Growth Factor (EGF).** Der EGF-Rezeptor gehört wie c-met zur Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren und bildet nach Ligandenbindung Homo- oder Heterodimere (38). Neben EGF induzieren auch strukturell verwandte Wachstumsfaktoren wie Transforming Growth Factor α (TGF α), Heparin-binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF) und Amphiregulin die Rezeptordimerisierung. Die Phosphorylierung der Rezeptor-Tyrosinkinase aktiviert komplexe intrazelluläre Signalwege, wobei ras/raf/MAPK-Signale und PI3-Kinase/Akt-Signale zur Expression der Cycline D1 und E führen, während die Aktivierung von STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) und Proteinkinase C zur Expression von sog. Immediate early Genes wie c-myc, c-fos und c-jun beiträgt (38, 42).

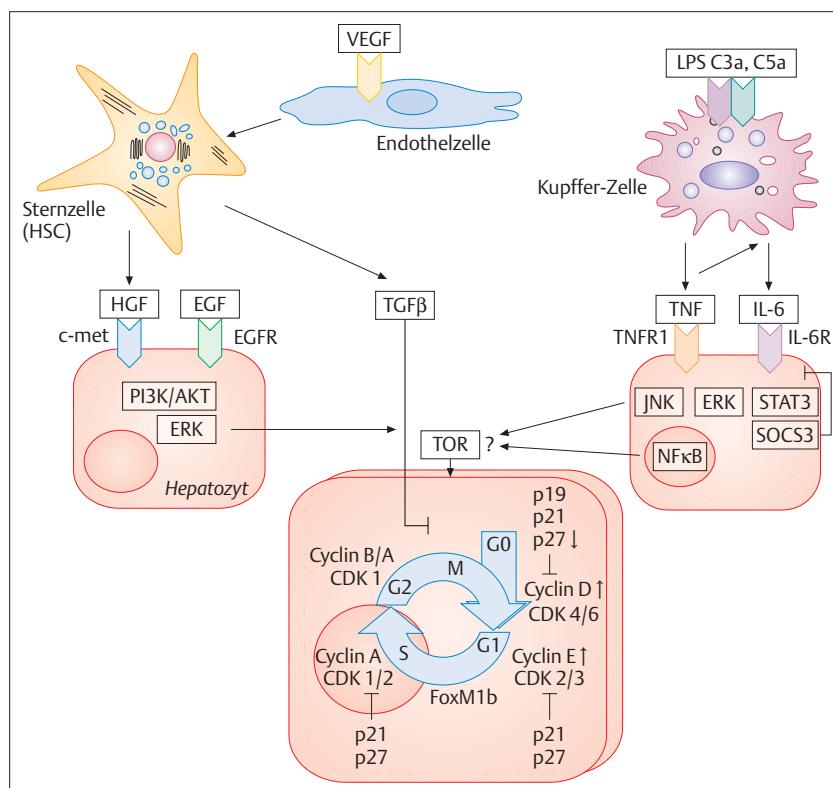


Abb. 8.29 Signalwege der Leberregeneration.

Die Leberregeneration wird durch wachstumsfaktor- (links) und zytokinabhängige (rechts) Signalwege aktiviert. Sezerniert werden diese nach Stimulation von hepatischen Sternzellen (HGF, TGF β) und Kupffer-Zellen (TNF, IL-6). Durch Aktivierung spezifischer Rezeptoren an der Hepatozytenmembran kommt es zur Initiierung von verschiedenen Signalkaskaden, die möglicherweise über TOR vermittelt wichtige Zellzyklusgene, wie Cyclin E, Cyclin D und p27, sowie protektive Signale (z.B. anti-Apoptose) steuern.

Zytokine

Neben Wachstumsfaktoren wird Zytokinen wie TNF und Interleukin-6 (IL-6) eine Rolle im Priming der Hepatozyten für die Zellzyklusprogression (G0/G1-Übergang) zugeschrieben (31, 38). Hierarchisch kommt es dabei innerhalb der ersten Stunde zunächst zu einer TNF-Induktion, die nachfolgend zum Anstieg von IL-6 führt, das in Kupffer-Zellen produziert wird (30). Die genauen Mechanismen der Zytokinaktivierung sind bisher unklar, dürften aber Rezeptoren auf Kupffer-Zellen für Lipopolysaccharid, sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR), oder Komplement wie C3 oder C5 einbeziehen (30, 46).

→ **Tumornekrosefaktor (TNF).** TNF vermittelt seine intrazellulären Signale über zwei verschiedene Rezeptoren an der Zellmembran, TNF-Rezeptor 1 und 2 (TNFR1 und 2), von denen TNFR1 die wesentlichen biologischen Wirkungen initiiert (Abb. 8.28) (38). Wie bereits oben beschrieben, führt die Ligandenbindung zur Abspaltung des Inhibitors Silencer of Death Domain (SODD) von der intrazellulären Domäne des TNFR1. Dadurch kann zunächst das Adapterprotein TNFR-associated Death Domain (TRADD) binden, das nachfolgend mit weiteren Adapterproteinen, u.a. TNFR-associated Factor 2 (TRAF2) und Fas-associated Death Domain (FADD), interagiert (38). Diese Effektorproteine aktivieren über ein komplexes Netzwerk von Kinassen verschiedene Signalwege: FADD rekrutiert Caspase 8 und induziert dadurch Apoptose; TRAF2 und Rip initiieren Kaskaden, die c-Jun-N-terminal-Kinase (JNK) und über I-κB-Kinase (IKK) Nuclear Factor κB (NFκB) aktivieren (11, 38). NFκB wird in den Nucleus freigesetzt und führt dort zur Transkription wichtiger proinflammatorischer und antiapoptotischer Gene, u.a. Cyclin D1 (38). JNK induziert verschiedene für die Leberregeneration essenzielle Transkriptionsfaktoren wie c-jun (11). Die Bedeutung von TNF für die Leberregeneration liegt aber vor allem in der IL-6-Aktivierung, wie im TNFR1-Knockout-Modell nach Korrektur des Defekts durch alleinige IL-6-Gabe gezeigt werden konnte (47).

→ **Interleukin-6 (IL-6).** IL-6 gehört zu einer Familie von Zytokinen, die das gp130-Molekül im Rezeptor zur Signalübertragung benötigen (38, 48). Die Dimerisierung von zwei gp130-Molekülen aktiviert sog. Janus-Kinasen (JAK), die spezifische gp130-Tyrosinreste phosphorylieren. Dadurch werden STAT1 und STAT3 sowie die SHP2/ERK/MAPK-Signalkaskade aktiviert (49). Die STAT3-Aktivierung durch IL-6 ist auf wenige Stunden begrenzt, da unmittelbar der Inhibitor SOCS3 induziert wird (38, 49). Erste Experimente in IL-6-Knockout-Mäusen deuteten darauf hin, dass IL-6 unmittelbar an der Regulation des Zellzyklus beteiligt ist. Mittlerweile konnte jedoch gezeigt werden, dass über IL-6/gp130 Signalwege aktiviert werden, die zur Protektion der Hepatozyten während der Leberregeneration notwendig sind (50–53).

Gemeinsame Endstrecke

Als gemeinsame Endstrecke von HGF- bzw. TNF- und IL-6-Signalen kommt es sowohl durch wachstumsfaktor- als auch zytokinabhängige Effekte zur redundanten Aktivierung verschiedener Signalüberträger (z.B. ERK und JNK) und Transkriptionsfaktoren (Activator Protein 1, CCAAT-Enhancer binding Protein C/EBP β) (46). ERK und JNK führen dabei insbesondere zur Cyclin-D1-Expression und damit zur Zellzyklusprogression über die G1- und S-Phase hinweg. Diese Aktivierung kann durch Rapamycin, einen Inhibitor des Target of Rapamycin (TOR), blockiert werden, so dass TOR neben wichtigen Funktionen in der Proteintranslation auch eine wesentliche Rolle in der Aktivierung wichtiger Zellzyklusgene zukommt (46).

Gallensäuren als funktioneller Sensor der Lebergröße während der Regeneration

Da die Leber eine zentrale Rolle im Metabolismus des Gesamtorganismus erfüllt, ist die Aufrechterhaltung wesentlicher Funktionen im Sinne einer Homöostase auch während der Leberregeneration von Bedeutung.

Über leberspezifische Transkriptionsfaktoren wie C/EBPα und β werden z.B. für die Glukoneogenese wichtige Gene wie Glucose-6-Phosphatase oder Insulin-like Growth Factor-binding Protein 1 aktiviert, um einer Hypoglykämie entgegenzuwirken (46). In ähnlicher Weise werden intrazelluläre Gallensäurekonzentrationen reguliert (Abb. 8.30), denen eine zentrale Rolle als funktionellen Sensoren für die Regulation der Leberregeneration zukommt (41, 54).

→ **Gallensäurebelastung.** Während der Frühphase nach Leberresektion werden die verbleibenden Hepatozyten mit einem relativ zur Lebermasse vergrößerten Gallensäurepool belastet. Im Verlauf der ersten 48 h gehen die erhöhten hepatischen Gallensäurekonzentrationen aber rasch zurück (55). Der Gallensäureefflux ist dabei bezogen auf das Lebergewicht relativ erhöht und kann im Tiermodell durch eine erhaltene oder sogar leicht vermehrte kanalikuläre Expression der Gallensäure-Exportpumpe Bsep und der multispezifischen Konjugat-Exportpumpe Mrp2 erklärt werden (55).

→ **Schutzmechanismen.** Dagegen vermitteln TNF-Signale eine Hepatocyte-nuclear-Factor-(HNF)-1-abhängige Herabregulation wesentlicher basolateraler Gallensäureaufnahmetransporter, u.a. des Na⁺-abhängigen Taurocholat-transporters Ntcp und einer Familie von Na⁺-unabhängigen organischen Anionentransportern (Oatps) (55–57). Diese adaptative Herabregulation der Gallensäureaufnahme wird als hepatoprotektive Antwort zur Limitierung der relativen Gallensäureüberladung interpretiert, da toxische Gallensäuren, wie oben beschrieben, Apoptose und Nekrose indu-

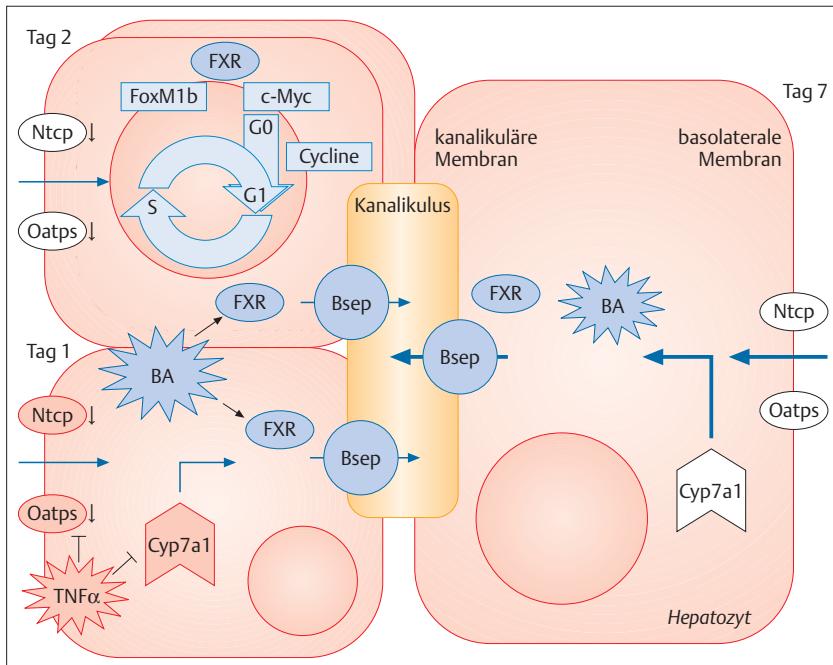


Abb. 8.30 Regulation der Gallensäurehomöostase als Sensor der Leberregeneration.

Nach Verlust von Leberzellmasse ist die verbleibende Leber mit einem relativ zu großen Gallensäurepool belastet. Trotz erhaltenener kanalikulärer Sekretion von Gallensäuren (Gallensäure-Exportpumpe Bsep) muss daher die basolaterale Aufnahme durch die Gallensäureaufnahmesysteme (Ntcp und Oatps) sowie deren Produktion durch Cyp7a1 reduziert werden (Hepatozyt unten)

links), um die intrazelluläre Konzentration zu limitieren. Gallensäuren steuern über den nukleären Rezeptor FXR neben der Bsep-Expression innerhalb der ersten 48 h nach Resektion auch zentrale Gene der Zellzyklusprogression wie FoxM1b, c-Myc und verschiedene Cycline (Hepatozyt oben links). Somit regulieren Gallensäuren die Proliferation der verbleibenden Leberzellen bis zur erneuten Homöostase (großer Hepatozyt rechts).

zieren. Als zweite Schutzmaßnahme des Hepatozyten wird die Gallensäuresynthese durch Cyp7a1 bereits innerhalb von 24 h abgeschaltet. Hingegen kommt es zur Gallensäure-Rezeptor-(FXR-)abhängigen Induktion von Bsep in diesem Falle jedoch FXR-unabhängig (41). TNFα dürfte dabei nicht nur den zentralen Regulator der Gallensäureaufnahmetransporter darstellen, sondern wird auch als Regulator der Gallensäuresynthese durch Cyp7a1 diskutiert.

Der intrazellulären Gallensäurekonzentration kommt eine wesentliche Rolle bei der Leberregeneration zu, da Gallensäuren kürzlich als zentrale Regulatoren der hepatischen Proliferation identifiziert werden konnten (41).

Im Mausmodell konnte erstmals gezeigt werden, dass erhöhte Gallensäurekonzentrationen die Leberregeneration durch FXR-vermittelte Signale beschleunigen und diese in FXR-Knockout-Mäusen drastisch reduziert sind. Parallel zur Einschränkung des Leberwachstums führt der Verlust des Gallensäurerenzessors FXR zur verminderten c-Myc- und komplett fehlenden FoxM1B-Aktivierung innerhalb von 48 h nach Leberresektion (41). Gallensäuren als Liganden nukleärer Rezeptoren spielen also nicht nur in der Aufrechterhaltung des Galleflusses eine wichtige Rolle, sondern stel-

len zusätzlich zentrale Regulatoren der Leberzellproliferation dar.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Im Verlauf der letzten Dekade konnten wesentliche Einblicke in die molekularen Grundlagen des Leberzelluntergangs und der Leberregeneration gewonnen werden. Insbesondere Arbeiten mit genetisch manipulierten Mäusen hat wichtige Einblicke in die beteiligten Signalwege ermöglicht.
- Für die Klinik stellt das Verständnis dieser Mechanismen einen wesentlichen Bestandteil für zukünftige Therapieansätze bei Patienten mit akuten und chronischen Lebererkrankungen dar.
- Die Interaktion zwischen Grundlagenforschung und Klinik ist dabei integraler Bestandteil innovativer Therapieformen, wie z. B. der Limitierung von Apoptose und Fibrogenese durch Pancaspase-Inhibitoren, die an entsprechender Stelle aufgezeigt wurden.