

# **Georgios Polychronidis**

**Dr. med.**

## **Transdifferentiation of subpopulations of rat fetal hepatocytes**

**Fach: Chirurgie**

**Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schemmer**

Das embryonale Lebergewebe ist ein komplexes Mosaik bestehend aus unterschiedlichen Zelltypen. Diese Subtypen zeigen eine breite Fähigkeitsspanne und wurden aufgrund deren in vergangenen Arbeiten identifiziert. Zu diesen Fähigkeiten gehören Prozesse von der Proliferation in einer stammzellartigen Weise bis hin zu unterschiedlichen Graden der Veränderung der Proteinexpression. Die Isolierung und Zellkultur der fetalen Leberzellen (besonders der fetalen Ratte) wurden bereits standardisiert, was eine weitere und tiefere Untersuchung ermöglicht. Zwei verschiedene Arten von Leberzellen können aus der fetalen Rattenleber isoliert werden: solche, die typischen Marker von Leberzellen wie Albumin, CK18 und AFP tragen, und Zellen, die den (aus hämatopoetischen Zellen und ovalen Zellen bekannten) CD-90 (Thy-1) Marker exprimieren. Zellen, welche die typischen Leberzellen Marker exprimieren sind für Thy-1 nicht positiv. Es wurde gezeigt, dass Leberzellen unterschiedlicher Herkunft (wie zum Beispiel Hepatomzellen) Pankreasproteine (wie z.B. Insulin) exprimieren und auf ein mit Glukose angereichertes Kulturmedium reagieren können. Die Wirkung dieser glukosereichen Umgebung wurde auf dieser Thy-1-positiven Population noch nicht erforscht.

In diesem experimentellen Projekt konnte gezeigt werden, dass die glukosereiche Zellkultur von fetalen Hepatozyten zur höheren Expression des PDX-1 auf der Transkriptionsebene und zur Hochregulation von PDX-1 und Insulin auf der Translationsebene führen kann. Gleichzeitig wird die Expression von Lebermarkern runterreguliert, sodass eine Transdifferenzierung stattfindet. Dieser Vorgang erwies sich als unabhängig von der Expression des Thy-1-Markers. Dies schließt andere potenziellen Fähigkeiten der Thy-1-positiven fetalen Hepatozyten nicht aus. Während diese in der Lage waren, PDX-1 hochregulieren zu können, zeigten die fetalen Hepatozyten eine Unterregulation von unterscheidenden Lebergewebsmarkern. Hier stellt sich damit die Frage nach einer möglichen weiteren Differenzierung. Wo dieser Prozess aufhört und unter welchen Bedingungen dies bei erwachsenem

Lebergewebe möglich ist, sollte eine Frage für die zukünftige Forschung in diesem Bereich sein.

Zusammenfassend, der Beobachtung, Hypothese, Experimente und Schlussfolgerungen dieser Dissertation nach, ist die embryonale Leberentwicklung und das Potenzial zu differenzieren definitiv ein Feld der zukünftigen Evolution in der Grundlagenwissenschaft. Basierend auf früheren Pionierarbeiten wurde die Hypothese dieser streng experimentellen Studie unter verschiedenen Bedingungen unter Beibehaltung des Prinzips der Reproduzierbarkeit getestet. Die Ethikregeln wurden jederzeit berücksichtigt.