



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Liver regeneration in FGF-2 deficient mice

Autor: Hongyu Zhang
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. F. Willeke

Die Regeneration der Leber wird zeitabhängig von verschiedenen Wachstumsfaktoren gesteuert. Hierbei soll der basic Fibroblast Growth Factor (FGF₂) eine zentrale Rolle einnehmen (Kan et al 1991). Ziel der Arbeit war den Einfluss dieses Wachstumsfaktors auf das Regenerationsverhalten der Leber und die Expression von verschiedenen apoptoserelevanten Genen durch den Vergleich einer FGF₂ defizienten Maus mit entsprechenden FGF₂ kompetenten Vergleichstieren zu untersuchen. Ebenso sollte das Verhalten der Wachstumsfaktoren HGF und VEGF während der Regeneration in diesem neuen Modell untersucht werden.

Material und Methode: Zu den Zeitpunkten Tag 0, 1, 2, 4, 7 und 10 wurden homozygote FGF₂-defiziente (-/-) Mäuse und als Kontrolle homozygote FGF₂-kompetente (+/+) Mäuse (N=8-10 Tiere pro Zeitpunkt und Gruppe) linksseitig hemihepatektomiert. Bestimmt wurde das Gewicht des Leber-Regenerats, das Körpergewicht sowie der Postoperative Gewichtsverlust der Mäuse. Aus Leberhomogenat wurde RNA isoliert und über eine Zweischritt-rt-PCR die Expression von TNF α , Bcl-2, Bcl-xL, Bax, Fas, Fas-L und Caspase 3 sowie von HGF und VEGF nachgewiesen. Eine Quantifizierung erfolgte durch nicht radioaktiven (DIG) Northern Blot. VEGF, FGF und Caspase 3 Aktivität wurden durch ELISA bestimmt.

Ergebnisse: Die Mortalität war perioperativ und über den gesamten Beobachtungszeitraum in allen Versuchsgruppen 9,1%.

1. In beiden Gruppen zeigte die Leber ein ähnliches Regenerationsverhalten. Im Gegensatz zu vorausgegangenen Publikationen hatten die hier operierten Tiere keine Wundheilungsstörungen
2. Lichtmikroskopisch zeigten die FGF₂ defizienten Mäuse keine apparenten histologischen Unterschiede
3. FGF₂ beeinflusst die Expression von verschiedenen anti-apoptotischen Faktoren der Bcl-2 Familie wie Bcl-2 und Bcl-xl. Diese Faktoren werden in der regenerierenden Leber von FGF₂ defizienten Mäusen unterexprimiert, wohingegen pro-apoptotische Faktoren wie Bax, Fas/FasL und Caspase 3 überexprimiert bzw. verstärkte Aktivität zeigten.
4. Für HGF konnten innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Expressionsunterschiede nachgewiesen werden.
5. VEGF dagegen wurde in der FGF₂ defizienten Maus überexprimiert. Im ELISA konnte VEGF ebenfalls vermehrt in der FGF₂ knockout Maus nachgewiesen werden.

Zusammenfassung: Nach unseren Ergebnissen hat der basic Fibroblast Growth Factor (FGF₂) keinen signifikanten Einfluss auf die Regeneration der Leber. Möglicherweise substituiert VEGF während der Leberregeneration FGF₂ funktionell. Interessanterweise werden verschiedene apoptoserelevante Gene zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Leberregeneration in der FGF₂ knockout Maus unterschiedlich exprimiert.