

Charlotte Jankowitz
Dr. med. dent.

**Der Hippo-Signalweg in der Hepatokarzinogenese -
Immunhistochemische Analyse von Markern des hepatobiliären Systems und
Stammzellen in Mauslebern mit induzierbarer *Yes-associated-protein* (YAP) Expression**

Fach/Einrichtung: Mund-Zahn-Kieferheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Kai Breuhahn

Die Leberregeneration ist hoch-effektiver Prozess, welcher nach operativer Entfernung von 70% des Lebergewebes (partielle Hepatektomie) das ursprüngliche Lebergewicht durch Induktion hepatozytärer Proliferation innerhalb weniger Tage wieder herstellt. Ist die Teilung der Hepatozyten z.B. durch Toxine gestört, übernehmen sogenannte hepatische Progenitorzellen (in Mäuselebern Ovalzellen) den Regenerationsprozess und differenzieren nach intensiver Teilung sowohl in Hepatozyten als auch in Cholangiozyten. Diese bipotenten Ovalzellen sind im Glissonsches Dreieck des Portalfeldes lokalisiert und exprimieren sowohl Marker des biliären Systems (z.B. Zytokeratin 9) als auch der Parenchymzellen (z.B. Albumin).

Dem Hippo Signalweg kommt eine zentrale Rolle bei der Organgrößenkontrolle in der Embryogenese und der Regeneration zu. Die Inaktivierung des Hippo Signalweges oder die Überexpression des durch den Signalweges negativ regulierten transkriptionellen Koaktivators *yes-associated protein* (YAP) führen in einem transgenen Mausmodell zur Expansion einer Zellpopulation, welche histomorphologisch Ovalzellen ähneln. Dies führte zu der Hypothese, dass der Hippo/YAP Signalweg essentiell für die Regulation der Ovalzellproliferation ist. Ziel dieser Arbeit war die systematische Analyse von Mauslebern mit gewebespezifischer und induzierbarer Expression einer konstitutiv aktiven YAP Isoform (YAP^{S127A}) mit Hilfe immunhistochemischer Färbungen. In diese Analyse sollten sowohl hepatozelluläre (HNF4-alpha), cholangiozelluläre (CK8, CK19, HNF1-beta) als auch Stammzellmarker (EpCAM, A6) und Proliferationsmarker (KI67) eingeschlossen werden.

Nach Abschluss der immunhistochemischen Analysen deuteten vor allem die positiven Färbeergebnisse der Marker HNF1 β , HNF4 α und Ki67 auf eine potenzielle Ovalzellmorphologie in den YAP-überexprimierten Mäuselebern hin. Der cholangiozelluläre Marker CK8 wies ebenfalls eine Positivität in den potenziellen Ovalzellpopulationen vor, die jedoch deutlich schwächer war als in den Cholangiozyten der Portalfelder. Verglichen hierzu konnte bei dem cholangiozellulären Marker CK19, sowie bei den Stammzellmarkern

(EpCam, A6) kein positiver Nachweis einer Ovalzellähnlichen Zellpopulation erbracht werden.

Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die Überexpression von YAP im transgenen Mausmodell zur Expansion einer Zellpopulation führt, welche morphologisch Ovalzellen ähneln. Jedoch weist diese Zellpopulation nicht die zu erwartende Expression hepatozytärer, cholangiozytärer und Stammzellmarker auf, was den Schluss nahe legt, dass YAP alleine nicht für die Bildung der Stammzeleigenschaften von Ovalzellen verantwortlich ist.