

Jan Ulrich Heil
Dr. med.

NAC: Optimierung der Vitalität und Proliferation von HepG2- Zellen im Hypoxiemodell
Fach/ Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Schemmer

Mit der Kultivierung humaner differenzierter Zellen in künstlichen Biomatrices eröffnet sich eine vielversprechende therapeutische Option bei terminalem Organversagen. Gegenüber der heute zur Verfügung stehenden Allotransplantation ergeben sich Vorteile sowohl hinsichtlich der Verfügbarkeit als auch der immunologischen Kompatibilität. Vor einer breiten klinischen Anwendung dieser Verfahren gilt es jedoch, die Vitalität und Proliferation von zu transplantierenden Zellen zu optimieren. Bisherige Versuche zur Protektion zu transplantierender Zellen durch Zugabe verschiedener Stoffe zu den Nährlösungen blieben ohne eindeutigen Nachweis der Effektivität. Die Anzahl transplantierte Hepatozyten im Rahmen einer portalen Applikation unterliegt strukturellen Limitationen wie beispielsweise der Portalvenenembolisation. Insofern gilt es, die Anzahl funktionstüchtiger Zellen durch Steigerung der Migration und Vitalität sicher zu stellen. NAC weist zytoprotektive Effekte auf, die sich nicht nur durch antioxidative Eigenschaften begründen lässt.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Steigerung von vitalen HepG2 Zellen durch Zugabe von NAC zur Nährlösung sowohl unter normoxischen als auch unter hypoxischen Bedingungen gezeigt werden. Die Differenzierung der apoptotischen Pathways zeigte unter Normoxie und Hypoxie einen signifikant positiven Einfluss durch die Zugabe von NAC. Des Weiteren ist anzunehmen, dass neben den günstigen Effekten auf Nekrose und Apoptose zusätzliche zytoprotektive Einflüsse von NAC bestehen, die nicht unmittelbar in Zusammenhang mit den Mechanismen des Zelluntergangs verknüpft sind.

Die verminderte Expression von VEGF in der PCR bestätigt diese Vermutung, dass NAC stabilisierende Effekte auf die Zelle ausübt. Zwar bedeutet dies für Tumorzellen, dass diese unter Umständen eine geringere Resistenz aufweisen können, allerdings steht VEGF generell als Marker für Hypoxie und somit für oxidativen Stress. Besonders unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Zellzählung und der signifikant verminderten Expression von VEGF durch die Zugabe von NAC unter Normoxie ergibt sich die Überlegung, Zellen vor einer Transplantation in NAC angereichertem Medium zu präkonditionieren. Vor Eingang in die klinische Routine ist zur weitergehenden Evaluation eine Verifizierung der vorliegenden Ergebnisse durch Versuchsreihen mit humanen Hepatozyten bzw. im Tiermodell erforderlich.

