

Svenja Feiler
Dr. med.

Characterizing individual liver regeneration capacity after major hepatectomy by modeling Hepatocyte Growth Factor-induced signal transduction and proliferation in primary human hepatocytes and analyzing inflammatory cytokine and growth factor dynamics in plasma

Fach/Einrichtung: Chirurgie/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktormutter: Prof. Dr. med. Katrin Hoffmann

Die Leber hat eine bemerkenswerte Fähigkeit zur Regeneration. Nach einer chemischen oder mechanischen Verletzung kann das verbleibende Gewebe durch Hyperplasie kompensieren, bis die Leber wieder in der Lage ist, ihre Stoffwechselfunktionen zu erfüllen. Dieser Prozess wird in der Leberchirurgie zur Durchführung großer Hepatektomien genutzt, um Patienten eine kurative Behandlung gutartiger und bösartiger Lebererkrankungen zu ermöglichen.

Obwohl sich Anästhesie, Operationstechniken und Ausrüstung ständig verbessern, kommt es nach einer großen Hepatektomie in bis zu 32% der Fälle zu postoperativem Leberversagen. Die Dynamik des Leberversagens ist nur unzureichend bekannt. Die Leberresektion wird zunehmend als Behandlungsoption für Leberläsionen angeboten. Steigende Inzidenzen des metabolischen Syndroms erhöht das Risiko eines Leberversagens nach Hemihepatektomie zusätzlich. Daher sind bessere Erkenntnisse über die individuelle Regenerationsfähigkeit der Leber und die Parameter, die die Leberregeneration beeinflussen, dringend erforderlich.

Für die Einleitung der Leberregeneration sind zahlreiche Faktoren und Signaltransduktionswege erforderlich. Einer der wichtigsten Auslöser der Leberregeneration ist der Hepatozyten-Wachstumsfaktor und seine nachgeschalteten Signalwege.

Primäre menschliche Hepatozyten sind Einheiten der Leber, die zur Regeneration fähig sind. Die Proliferationsfähigkeit primärer menschlicher Hepatozyten wurde analysiert und erwies sich als sehr individuell. Interessanterweise starben in dieser Arbeit die Hepatozyten eines Patienten trotz Stimulation mit HGF und dies war auch der einzige Patient der Kohorte, der an Leberversagen nach Hemi-Hepatektomie starb.

Um die Unterschiede in der Proliferationskapazität besser zu verstehen, wurden Experimente durchgeführt, um die durch den Hepatozyten-Wachstumsfaktor induzierte Signaltransduktion in den Hepatozyten der einzelnen Patienten zu analysieren. Quantitative Immunoblotting-

Analysen wurden durchgeführt, um die Dynamik und Aktivierung von MET, AKT, ERK und S6 Kinase zu untersuchen. Obwohl die grundsätzliche Dynamik der Proteine bei allen Patienten ähnlich zu sein schien, konnten bei einzelnen Patienten Unterschiede festgestellt werden.

Es wurde ein quantitatives, mathematisches Modell der HGF-induzierten Signaltransduktion entwickelt, das die experimentellen Daten aller Patienten beschreiben konnte. Mit diesem Modell war es möglich, mehrere patientenspezifische Parameter des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Signalweges zu identifizieren, die die individuelle Proliferationskapazität erklären könnten.

Um einen besseren Überblick über die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Signalübertragung zu erhalten, wurde eine Clusteranalyse durchgeführt, bei der zwei Hauptgruppen von Patienten identifiziert wurden. Die beiden Cluster unterschieden sich in Bezug auf die untersuchte Proliferationskapazität.

Durch die Verknüpfung des mathematischen Modells und der experimentellen Daten zum Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Signalweg mit der individuellen Proliferationskapazität konnte ein Vorhersageparameter für die Proliferationskapazität in primären menschlichen Hepatozyten ermittelt werden.

Der Vorhersageparameter basiert auf experimentellen Daten primärer menschlicher Hepatozyten, die nach einer Operation aus Lebergewebe isoliert werden. Um die experimentellen Ergebnisse auf die Klinik zu übertragen, wird ein präoperativer Vorhersagemarker für die Leberregeneration benötigt. Daher wurde das Blutplasma aller Patienten prä- und postoperativ (Tag -1, +1, +3 und +7) auf verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren (HGF, IL 6 und 8, TNF α , TGF β 1, PDGF) untersucht, um einen möglichen Blutmarker zu ermitteln. Obwohl einige dynamische Unterschiede festgestellt werden konnten, konnten keine relevanten Veränderungen im Zusammenhang mit klinischen Profilen wie Leberversagen oder Steatose nach Hemi-Hepatektomie beobachtet werden. Mit Hilfe einer Clusteranalyse konnten zwei verschiedene Patientengruppen identifiziert werden, die sich überwiegend mit den Clustern der Signaltransduktionsanalyse überschneiden. Somit lässt sich festhalten, dass die Unterschiede und Gemeinsamkeiten im Verhalten der Signaldynamik mit dem dynamischen Verhalten der Zytokine und Wachstumsfaktoren übereinstimmen. Dennoch war es nicht möglich, diese Ergebnisse mit der Proliferationskapazität oder dem klinischen Verlauf in Verbindung zu bringen und es war

auch nicht möglich, klinische Erklärungen für die Ähnlichkeiten und Unterschiede im dynamischen Verhalten zu finden.

Insgesamt unterstreicht die individuelle Dynamik der Faktoren und der Signaltransduktion die Notwendigkeit, ein patientenspezifisches Modell zur Vorhersage von postoperativem Leberversagen zu entwickeln. Darüber hinaus könnten Proliferationsversuche als frühe postoperative Marker für postoperatives Leberversagen herangezogen werden, wodurch Patienten mit unzureichender Regeneration bereits am zweiten Tag nach der Operation und nicht erst am fünften Tag nach der Operation identifiziert werden könnten, so dass Ärzte und Ärztinnen frühzeitig Behandlungen und unterstützende Maßnahmen einleiten können, bevor der Organismus systematisch beeinträchtigt wird.