

Ruxandra Ioana Tudoran
Dr. med.

Complement C3 activation is essential for liver regeneration after toxic injury

Geboren am 23.07.1979 in Bukarest / Rumänien
Staatsexamen am 19.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. vet. Michael Kirschfink

Obwohl bekannt ist, dass das Komplementsystem eine wesentliche Rolle während der Leberregeneration nach CCl₄-induziertem Leberzellschaden und nach partieller Hepatektomie spielt, sind die Mechanismen, durch die das Komplementsystem an diesem Prozess teilnimmt, größtenteils unbekannt.

Für diese Studie wurde das CCl₄-Regenerationsmodell verwendet. CCl₄ ist ein toxisches Agens, das in der Leber zu Zellschäden führt. Dieser Vorgang zieht den Prozess der Leberregeneration nach sich.

Durch Einsatz eines neu entwickelten ELISAs konnte nachgewiesen werden, dass Komplement-Aktivierungsprodukte im Blutplasma von Versuchstieren nach CCl₄-Injektion generiert werden, und dass die Komplementaktivierung von essentieller Bedeutung für die Leberregeneration ist.

Nach Außerkraftsetzen des Komplementsystems durch Cobra Venom Factor, zeigt sich nach CCl₄-Injektion ein verspäteter Eintritt der Hepatozyten in die S-Phase des Zellzyklus. Auch die Lebern von C3-Knockout Mäusen weisen eine ähnlich beeinträchtigte Proliferation und eine verzögerte Hyperplasie von Hepatozyten sowie eine verzögerte Entfernung geschädigten Leberparenchyms auf. Die Wiederherstellung der proliferativen Kapazität von C3^{-/-} Mäusen und die beeinträchtigte Regeneration von C3a-Rezeptor defizienten Mäusen zeigt, dass C3a die Leberzellproliferation über den C3a-Rezeptor fördert.

Zusammen mit Experimenten, die zwei Wellen von Komplementaktivierung zeigen, weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die C3-Aktivierung einer der Hauptmechanismen der Leberregeneration ist und diese auf mehreren Ebenen wirksam ist: C3a das kurz nach CCl₄-Injektion generiert wird ist relevant für das Priming der Hepatozyten, während die Komplementaktivierung zu einem späteren Zeitpunkt nach CCl₄-Injektion zur Beseitigung geschädigten Gewebes beiträgt.