

Workshop „Communication and System Relevance in Liver Damage and Regeneration“

Düsseldorf, 21.–22. Januar 2016

Leberregeneration: komplexes Zusammenspiel vieler Signalketten

Von Christine Vetter

Lässt sich das Regenerations- potenzial der Leber therapeutisch nutzen?

Wie kaum ein anderes Organ ist die Leber zur Regeneration befähigt. Eine Eigenschaft, die offensichtlich wissenschaftlich, aber auch aus ganz praktischen medizinischen Überlegungen heraus hochinteressant ist. Denn wenn es gelingen kann die Leberregeneration gezielt zu stimulieren, könnte dies die Therapiemöglichkeiten bei akuten Leberläsionen, aber auch bei chronischen Lebererkrankungen revolutionieren. „Das setzt jedoch voraus, dass wir die Mechanismen, die die Leberregeneration triggern, besser verstehen“, betonte **Prof. D. Häussinger**, Universitätsklinikum Düsseldorf. Die der Leberregeneration zugrunde liegenden Regulationsmechanismen und die möglichen therapeutischen Ansätze waren daher ein zentrales Diskussionsthema beim Workshop der Falk Foundation e.V. im Vorfeld der 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL) in Düsseldorf.

Die Leber ist auch ein immunologisch aktives Organ

Dass die Leber mehr ist als nur ein Entgiftungsorgan, machte in Düsseldorf **Prof. P.A. Knolle**, Klinikum rechts der Isar, TU München, deutlich: „Die Leber moduliert lokale Immunreaktionen und nimmt auch Einfluss auf die systemische Abwehrlage.“ Eine wichtige Rolle spielen hierbei die sinusoidalen Endothelzellen, die als Antigen-präsentierende Zellen fungieren. Direkt an der Aktivierung und Migration von Immunzellen beteiligt sind laut **Prof. F. Tacke**, Universitätsklinikum Aachen, ferner Kupffer-Zellen und hepatische Sternzellen.

Chemokine triggern die Progression und Regression von Läsionen

Die treibende Kraft sowohl für die Progression als auch die Regression chronischer Lebererkrankungen sind Entzündungsprozesse. Sie induzieren die Bildung verschiedener Chemokine, die wie in einem Orchester zusammenspielen und die Aktivierung sowie die Migration von Immunzellen steuern. Dafür sprechen auch Beobachtungen, wonach die Expression der Chemokine im Mausmodell und ebenso beim Menschen bei einer Leberschädigung hochreguliert wird. Bekannt sind inzwischen mehrere Chemokin-Signalketten. Sie können der Entwicklung einer Fibrose Vorschub leisten, aber auch antiinflammatorische und antifibrotische Effekte vermitteln. „Die Chemokine können damit als Biomarker fungieren und sind zudem vielversprechende Kandidaten für neue pharmazeutische Zielstrukturen bei Lebererkrankungen“, erläuterte Prof. Tacke.

Auch die Gallensäuren sind Signalgeber

Neben den Chemokinen fungieren auch die Gallensäuren als Signalgeber, erklärte **Prof. A. Moschetta**, IRCCS Nationales Krebszentrum, Universität Bari. Die Gallensäuren stellen eine wichtige Verbindung zwischen der Leber und dem Darm her, haben aber, anders als lange angenommen, Funktionen über die Fettverdauung hinaus. Sie sind Liganden des nukleären Farnesoid-X-Rezeptors (FXR), der seinerseits als Regulator der Gallensäuren fungiert und eine entscheidende Rolle bei den Entgiftungsprozessen über die Leber-Darm-Achse spielt. Den Erkenntnissen kommt therapeutische Bedeutung zu, denn es wurde gezeigt, dass sich durch FXR-Agonisten einer Cholestase entgegenwirken lässt. Davon abgesehen gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Gallensäuren-Dysregulation und der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Eine intestinale spezifische FXR-Reaktivierung scheint, so Prof. Moschetta, Entzündungsprozesse in der Leber, die Entwicklung einer Fibrose und zudem die spontane Hepatokarzinogenese zu hemmen.

Hepatische Enzephalopathie: Die Pathogenese ist zunehmend gut verstanden

Die Regulationsprozesse in der Leber haben weitreichende Konsequenzen über dieses Organ hinaus. Das zeigt das Beispiel der hepatischen Enzephalopathie (HE) deren Pathogenese zunehmend gut verstanden ist und laut Professor Häussinger am Universitätsklinikum Düsseldorf im Rahmen eines Sonderforschungsbereich untersucht wird. Derzeit gehen die Wissenschaftler davon aus, dass die HE die klinische Manifestation eines zerebralen Ödems als Reaktion auf eine Ammoniak-Überladung sowie auf oxidativen Stress darstellt. Das hat eine Störung der Astrozytenfunktion mit nachfolgender neuronaler Dysregulation zur Folge.

Hepatische Sternzellen können als Stammzellen fungieren

Eine besondere Rolle bei der Leberregeneration scheinen die hepatischen Sternzellen zu spielen. Diese Zellpopulation ist einerseits mit der Entwicklung einer Leberfibrose und Leberzirrhose assoziiert. Die Sternzellen haben aber laut **Dr. C. Kordes**, Universitätsklinikum Düsseldorf, andererseits das Potenzial als Stammzellen zu fungieren. „Wenn die Regulation der zugrunde liegenden Prozesse verstanden wird, haben wir gute Chancen, die Entwicklung einer Fibrose zu hemmen und Regenerationsprozesse bei einer Leberschädigung zu unterstützen“, erläuterte der Wissenschaftler. Tierexperimentelle Befunde belegen, dass die hepatischen Sternzellen ein Expressionsprofil und ein Differenzierungspotenzial aufweisen, wie es von mesenchymalen Stammzellen im Knochenmark bekannt ist.

Gallensäuren können die Zelldifferenzierung stimulieren

Die Differenzierung der hepatischen Sternzellen wird laut Dr. Kordes durch interne und externe Signale gesteuert, wobei auch den Gallensäuren eine wesentliche Funktion zukommt. So lassen sich als Folge einer Leberschädigung in aller Regel erhöhte Konzentrationen der Gallensäuren im Blut nachweisen. Sie scheinen die Leberregeneration zu forcieren, wobei dies jedoch ein zweischneidiges Schwert sein kann, da stark erhöhte Konzentrationen möglicherweise der Entwicklung einer Fibrose Vorschub leisten können. Die Gallensäure-vermittelte Differenzierung von Lebersternzellen ist unter anderem auch an den FXR gebunden. Die Befunde unterstreichen die Rolle der Gallensäuren als hormonähnliche Substanzen bei der Regulation der Leberregeneration.

Komplexes Zusammenspiel der Signalwege

Die Gallensäuren sind jedoch nur ein Bereich der Signalgebung. Die zugrunde liegenden Regulationsprozesse sind äußerst komplex, wie **Prof. S.J. Forbes**, MRC Zentrum für Regenerative Medizin, Universität Edinburgh, darlegte. Als weitere beteiligte Signalketten stellte er den sogenannten Notch- sowie den HIPPO-Signalweg vor, die beide ebenfalls in die Prozesse involviert sind, dabei aber direkt von weiteren Signalgebern in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Die Signalwege sind laut **Dr. D. Yimlamai**, Kinderhospital Boston, auch in anderen Organen und Geweben aktiv. Dies gilt beispielsweise für den HIPPO-Signalweg, einen über die Evolution konservierten Tumorsuppressor, der insbesondere die Organgröße reguliert. Zu den auf die Leberregeneration wirkenden Signalprozessen gehört laut **Prof. D.H. Adams**, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, ferner das vaskuläre Adhäsionsprotein-1 (VAP-1), das als Trigger entzündlicher und fibrotischer Prozesse in der Leber wirken kann.

Lebersternzellen differenzieren zu Myofibroblasten

Kommt es zu einer Leberschädigung, so können die hepatischen Sternzellen zu Myofibroblasten differenzieren, was die Assoziation zur Leberfibrose und Leberzirrhose erklärt. „Die hepatischen Sternzellen sind bei allen Lebererkrankungen die Hauptquelle der Myofibroblasten“, berichtete **Prof. R.F. Schwabe**, Irving Krebsforschungszentrum, Columbia Universität

New York. Aktivierte Sternzellen scheinen dabei auch die Entwicklung und Progression eines hepatozellulären Karzinoms zu fördern. „Wir haben allerdings im Mausmodell keine Hinweise dafür gefunden, dass die Sternzellen direkt eine Quelle neu gebildeter Hepatozyten oder Tumorzellen darstellen“, so Prof. Schwabe. Sie scheinen vielmehr über den „Umweg“ einer Fibrose die Hepatokarzinogenese zu fördern.

Mechanotransduktion als Reaktion auf Perfusionsänderungen

Ähnlich wie die hepatischen Sternzellen sind auch die sinusoidalen Endothelzellen an der Regulation der Leberregeneration beteiligt. Sie scheinen, so **Prof. E. Lammert**, Institut für Stoffwechselphysiologie, Universität Düsseldorf, auf eine Änderung der Durchblutung im Sinne einer Mechanotransduktion zu reagieren. Sie können als Antwort auf eine erhöhte Perfusion angiokrine Signale induzieren, wie etwa die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen und von Wachstumsfaktoren, die auf Hepatozyten wirken. Das Phänomen der Mechanotransduktion wurde aus der Sicht von Prof. Lammert bislang unterschätzt, ist aber über die Induktion angiokriner Signale ebenfalls von hoher Bedeutung für die Regeneration und das Überleben des Organs bei Leberschädigungen: „Die perfusionsabhängige angiokrine Signalgebung ist essenziell für die Leberfunktion und die Leberregeneration.“

Hoffnung auf neue therapeutische Ansatzpunkte

Tatsächlich sind die Regulationsprozesse jedoch noch weitaus komplexer, wie **Prof. S. Werner**, Institut für Molekulare Gesundheitsforschung, ETH Zürich, darlegte, denn neben den aufgeführten Signalwegen wird in den Zellen auch der FGFR (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor) wirksam. Wird der Signalweg gehemmt, so ist die Regeneration beeinträchtigt und es kann zur Nekrose und sogar zum Leberversagen kommen, wie Experimente mit Knock-out-Mäusen dokumentieren. Die Befunde könnten therapeutische Relevanz erlangen, wie die Wissenschaftlerin darlegte. So ist durchaus denkbar, dass durch eine Stimulation des FGFR-Signalwegs eine Steigerung der Leberregenerationskapazität zu erwirken ist.

Interview mit Professor Dr. Dieter Häussinger, Düsseldorf

Die Leber gezielt zur Regeneration stimulieren

Die Leber hat ein hohes Potenzial zur Regeneration, ein Phänomen, das nach derzeitiger Kenntnis durch die Interaktion vieler verschiedener Mediatoren und Signalwege gesteuert wird. Der Prozess ist damit störanfällig und funktioniert in aller Regel nicht bei chronischen Lebererkrankungen wie der Leberzirrhose. Die forcierte Zellproliferation kann zudem auch nachteilig sein und beispielsweise die Entwicklung einer Leberfibrose und sogar eines hepatozellulären Karzinoms fördern. Wie weit die Leberregeneration bislang verstanden wird, erläutert Professor Dr. Dieter Häussinger von der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Herr Professor Häussinger, warum blickt die Forschung derzeit so intensiv auf die Leberregeneration?

Prof. Häussinger: Es handelt sich bei der Leberregeneration um einen hocheffektiven Prozess, der Läsionen im Organ entgegenwirkt. Leider funktioniert das System nicht mehr optimal, wenn sich bereits gravierende Erkrankungen wie eine Leberzirrhose ausgebildet haben. Um möglicherweise eines Tages durch eine forcierte Leberregeneration neue therapeutische Optionen gegen die Zirrhose entwickeln zu können, brauchen wir ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Prozesse. Wir müssen somit durch eine eingehende Grundlagenforschung zunächst klären, nach welchen Prinzipien und unter Mitwirkung welcher Faktoren und Interaktionen Leberregeneration beim gesunden Menschen funktioniert. Daraus können wir dann hoffentlich Konsequenzen für die Behandlung chronischer Lebererkrankungen ableiten.

Welche Faktoren sind konkret beteiligt?

Prof. Häussinger: Die Organregeneration ist ein hochkomplexer Prozess, an dem verschiedene Zelltypen sowie Botenstoffe beteiligt sind. Das sind sowohl Hepatozyten als auch Stammzellen. Eine große Rolle scheint dabei den Lebersternzellen zuzukommen, die als residente mesenchymale Stammzellen der Leber an der Leberregeneration teilnehmen und möglicherweise Vorläuferzellen der Ovalzellen sind, aus denen Hepatozyten und Cholangiozyten entstehen können.

Wie wird das in der Leber gesteuert?

Prof. Häussinger: Das wird zurzeit sehr intensiv untersucht, eine klare Antwort auf diese Frage haben wir bislang noch nicht. Klar ist aber, dass an der Regulation der Regenerationsprozesse eine Vielzahl verschiedener Faktoren

beteiligt ist, die gut zusammenspielen. Die Steuerung kann zudem von Spezies zu Spezies unterschiedlich sein, wodurch wir bei der Wahl der einzusetzenden Modelle limitiert sind. Wichtig scheint vor allem die Interaktion der Mediatoren und Signalwege – besser spricht man sogar von Signalnetzwerken – untereinander zu sein. Dieses Zusammenspiel zu verstehen, ist ein wesentliches Ziel der derzeitigen Forschungsbemühungen.

Welche Rolle kommt dabei den Gallensäuren zu?

Prof. Häussinger: Bei den Gallensäuren haben wir in den vergangenen Jahren lernen müssen umzudenken, denn sie sind nicht nur für die Fettverdauung wichtig wie lange angenommen. Es handelt sich vielmehr um Signalstoffe mit Hormoncharakter, für die es Rezeptoren in verschiedenen Organen gibt und die in diesen Organen durchaus auf deren Funktion Einfluss nehmen. Von besonderer Bedeutung scheint die kürzlich gemachte Entdeckung zu sein, nämlich dass manche Gallensäuren als Differenzierungsfaktoren wirken können.

Welche Bedeutung könnte sich künftig aus den aktuellen Forschungsarbeiten ergeben?

Prof. Häussinger: Diese Frage lässt sich nur durch Spekulationen beantworten. Allerdings gibt es gute Hinweise, dass sich mit den Ergebnissen neue Optionen der Zelltherapie und auch der Stammzelltherapie ergeben, mit denen sich die Leberregeneration gezielt stimulieren lässt. Auch die Gallensäuren werden sich wahrscheinlich noch besser als bisher zur Behandlung von Erkrankungen nutzen lassen, denn es wurden verschiedene Liganden für Gallensalzrezeptoren entwickelt, die derzeit klinisch erprobt werden.

Was sind Einsatzgebiete solcher Therapien?

Prof. Häussinger: Therapeutisch genutzt werden die Gallensäuren bereits bei den cholestatischen Lebererkrankungen. Wir gehen außerdem davon aus, dass künftig auch Fettlebererkrankungen mit Gallensäuren besser zu behandeln sein werden.

Herr Professor Häussinger, vielen Dank für das Gespräch.

Wissenschaftliche Organisation:

Prof. Dr. D. Häussinger, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. J.G. Bode, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. V. Keitel-Anselmino, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. P. A. Lang, Institut für Molekulare Medizin II, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Die Informationen in diesem Newsletter sind ausschließlich für Ärzte und Apotheker bestimmt. Die Inhalte richten sich nach dem Stand der Wissenschaft. Informationen zu Anwendungsgebieten und Dosierung von Arzneimitteln entnehmen Sie bitte den aktuellen Fachinformationen.

Herausgeber:

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61 / 15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

Redaktion:

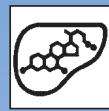
Christine Vetter (Medizin-Journalistin)
eickhoff kommunikation GmbH
Probsteigasse 15
50670 Köln
Germany

Internationale Symposien und Workshops

*Wissenschaftlicher Dialog
für therapeutischen
Fortschritt*



Workshop
**Communication and System
Relevance in Liver Damage
and Regeneration**
Düsseldorf
21. – 22. Januar 2016



Symposium 203
**XXIV International Bile Acid Meeting:
Bile Acids in Health and Disease**
Düsseldorf
17. – 18. Juni 2016



Symposium 201
**Gut-Liver Interactions:
From IBD to NASH**
Innsbruck, Österreich
11. – 12. März 2016



Symposium 204
**Clinical Hepatology Practice in 2016:
From Science to Therapy**
Birmingham, Großbritannien
2. – 3. September 2016



Symposium 202
**Evolving Therapies in
Clinical Practice in IBD**
Prag, Tschechien
29. – 30. April 2016



Symposium 205
**New Treatment Targets in Gut
and Liver Diseases**
Luzern, Schweiz
21. – 22. Oktober 2016

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Kongressabteilung
Tel.: 0761/1514-125
Fax: 0761/1514-359
E-Mail: symposia@falk-foundation-symposia.org
www.falk-foundation-symposia.org

2016

Ursodesoxycholsäure

Ursofalk® 500mg

Filmtabletten

Einzig innovative 500mg-Form

*Für bessere Compliance bei PBC
Kann nicht substituiert werden*

Zuzahlungsfrei für den Patienten

Ursofalk® 500mg Filmtabletten, Ursofalk® 250mg Kapseln, Ursofalk® 250mg/5ml Suspension. Wirkstoff: Ursodesoxycholsäure. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Arzneil. wirks. Bestandt.: 500 mg Ursodesoxycholsäure. Sonstige Bestandt.: mikrokr. Cellulose, Povidon K25, Crospovidon (Typ A), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisp. Siliciumdioxid, Polysorbat 80, Hypromellose, Macrogol 6000. 1 Hartkapsel bzw. 5 ml Suspension enthalten: Arzneil. wirks. Bestandt.: 250 mg Ursodesoxycholsäure. Sonstige Bestandt.: Hartkapseln: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E171), Maisstärke, hochdisp. Siliciumdioxid, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, ger. Wasser. Suspension: Benzoesäure, ger. Wasser, Xylitol, Glycerol, mikrokr. Cellulose, Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Propylenglycol, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumcyclamat, Citronensäure, Natriumchlorid, Zitronenaroma. **Anwendungsgebiete:** **1.** Behandlung der primär biliären Zirrhose bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose. **2.** Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen nicht größer als 15 mm sein, auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und die Funktion der Gallenblase darf, trotz Gallensteinen, nicht wesentlich eingeschränkt sein. **3.** Gallenrefluxgastritis (nur Ursofalk® 250mg Kapseln). **4.** Zur Behandlung einer hepatobiliären Erkrankung im Zusammenhang mit zystischer Fibrose bei Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 18 Jahren (nur Ursofalk® Suspension). Zur Behandlung einer hepatobiliären Erkrankung im Zusammenhang mit zystischer Fibrose bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren (Ursofalk® 250mg Kapseln und Ursofalk® 500mg Filmtabletten). **Gegenanzeigen:** Akute Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege. Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss). Häufige Gallenkoliken. Röntgendichte, kalzifizierte Gallensteine. Eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase. Überempfindlichkeit gegenüber Gallensäuren oder sonstigen Bestandteilen. Schwangerschaft, Stillzeit. Kinder und Jugendliche: Erfolgreiche Hepatoenterostomie bzw. fehlende Wiederherstellung eines normalen Gallenabflusses bei Kindern mit Gallengangatresie. **Nebenwirkungen:** Häufig breiförmige Stühle bzw. Durchfall. Sehr selten: schwere rechtsseitige Oberbauchbeschwerden, Verkalkung von Gallensteinen, Urticaria. Bei Therapie der primär biliären Zirrhose im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sehr selten Dekompensation der Leberzirrhose (reversibel). **Dosierungen und Wechselwirkungen:** siehe Gebrauchsinformation. **Packungsgrößen:** Ursofalk® 500mg Filmtbl.: 50 Tbl. (N2), 100 Tbl. (N3); Ursofalk® 250mg Kps.: 50 Kps. (N2), 100 Kps. (N3). Ursofalk® 250mg/5ml Suspension: 250 ml Susp. (N2), 500 ml Susp. (N3). Verschreibungspflichtig.

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Stand: 12/2014

www.dr.falkpharma.de