

Pressemitteilung – Freiburg, den 12.05.2008

Im Netz der Leberzirrhose

Mit systembiologischen Methoden neue Einblicke in den Prozess der Leberzirrhose gewinnen

Wissenschaftler des **HepatoSys-Konsortiums**, dem Netzwerk für die systembiologische Erforschung der Leberzelle (Hepatozyt), haben neue Einblicke in die Prozesse der Leberzirrhose gewonnen. Sie stellten fest, dass Hepatozyten–ausgelöst durch eine Leberschädigung – eine Veränderung durchlaufen und aktiv am Prozess der chronischen Vernarbung des Gewebes beteiligt sind. Die Forscher um Prof. Dr. Steven Dooley, II. Medizinischen Klinik, der Medizinischen Fakultät Mannheim, der Universität Heidelberg, ebnen mit ihren Erkenntnissen den Weg zu neuen Angriffspunkten für die Therapie der bislang unheilbaren Lebererkrankung.

Die Leber verfügt unter allen Organen des Körpers über die einmalige Fähigkeit, sich nach Schäden – sei es durch Verletzungen oder durch Giftstoffe wie Alkohol, bestimmte Medikamente und andere leberschädigende Substanzen – vollständig zu regenerieren, sobald die Ursachen eliminiert ist. Alkoholismus oder Infektionen mit Hepatitis B oder C Viren führen jedoch zu einer anhaltenden Störung des Lebergewebes, was dem Regenerationsprozess entgegenwirkt.

Eine wichtige Rolle für den Heilungsprozess, aber auch für den fortschreitenden chronischen Schaden, spielt der Wachstumsfaktor TGF-beta. Nach Schädigung des Organs wird TGF-beta aktiv und stößt Signalübertragungswege an, die letztlich zum Wundschluss führen. Ist der Schaden jedoch chronisch, verwandelt sich der Wachstumsfaktor vom Helfer zum Bösewicht: Seine permanente Aktivierung und der überschießende Heilungsprozess führen zu einer veränderten Architektur des Lebergewebes. Anstelle funktionsfähiger Hepatozyten treten vermehrt fibroblastenähnliche Zellen auf, die sich dem Bindegewebe zuordnen lassen. Außerdem wird verstärkt extrazelluläre Matrix gebildet, eine Art Fugenkitt für die Zellzwischenräume. Das Organ "vernarbt."

"Mit Hilfe der Systembiologie wollten wir herausfinden, welche Rolle die überschießende TGF-beta-Signalwirkung auf den Hepatozyten hat", sagt Dooley, Leiter der Sektion Molekulare Alkoholforschung in der Gastroenterologie der II. Medizinischen Klinik in Mannheim. Dazu wählten er und sein Team einen so genannten *Top-down*-Ansatz: Sie kultivierten primäre, also frisch isolierte Hepatozyten, stimulierten sie mit TGF-beta und untersuchten dann, welche Gene durch diese Behandlung aktiviert werden. Dabei stellte sich heraus, dass vermehrt solche Gene in Aktion treten, die typisch sind für Fibroblasten. "Die Modellierung der experimentellen Ergebnisse und die anschließende Überprüfung der Vorhersagen bei Versuchstieren zeigte, dass die dauerhafte Wirkung des TGF-beta dazu führt, dass die Hepatozyten selbst ihr typisches Erscheinungsbild verlieren und sich zu fibroblastenähnlichen Zellen verwandeln", erklärt der Naturwissenschaftler.

Die Ergebnisse des Mannheimer HepatoSys-Teams waren überraschend und stellen

Kontakt

HepatoSys – Systembiologie an der Leberzelle

Projektmanagement

Dr. Ute Heisner

+49 761 203 5803

+49 761 203 5967

ute.heisner@fdm.uni-freiburg.de

www.hepatosys.de

die Leberzirrhose in ein völlig neues Licht. Bisher gingen Wissenschaftler nämlich davon aus, dass ausschließlich ein anderer Zelltyp der Leber, die hepatischen Sternzellen, sich zu fibroblastenartigem Gewebe verwandeln, während die Hepatozyten absterben. Die neuen Einsichten erlauben es nun, nach neuen Angriffspunkten für die Therapie der Leberzirrhose zu suchen. Die fortschreitende Erkrankung ist bislang unheilbar und führt zum Leberversagen. Als einziger Ausweg bleibt derzeit die Transplantation.

Prof. Steven Dooley spricht am Samstag, 24. Mai, bei der SCMC in Dresden über seine Arbeiten zu TGF-beta-induzierten Signalwegen in Leberzellen. Das vollständige Konferenz-Programm und Online-Registrierung im Internet: www.scmc08.de

Journalisten sind herzlich eingeladen, an der Konferenz teilzunehmen.

Über die SBMC und HepatoSys

Die zweite Systembiologietagung "**Conference on Systems Biology of Mammalian Cells**" (**SBMC**) findet vom 22 bis 24. Mai 2008 in Dresden statt und wird organisiert von HepatoSys, dem deutschen Netzwerk für die systembiologische Erforschung der Leberzelle. HepatoSys wurde im Jahr 2004 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in Zusammenarbeit mit dem Projektträger Jülich (PTJ) initiiert. Die Arbeitsgruppen des Verbundes stellen eine fachübergreifende systemische Betrachtung aller Vorgänge innerhalb der Leber mit Fokus auf die Leberzelle (Hepatozyt) an. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ganz verschiedener Disziplinen arbeiten eng zusammen, um die Funktionen des biologischen Systems am Computer zu simulieren. Das Ziel ist eine virtuelle Leberzelle, mit der sich physiologische Prozesse *in silico* nachvollziehen lassen.

Für weitere Fragen:

HepatoSys Freiburg

Dr. Ute Heisner

Physics Institute

Herrmann-Herder Str. 3

79104 Freiburg

Germany

Phone +49 761 203 5803

Fax +49 761 203 5967

ute.heisner@fdm.uni-freiburg.de, steven.dooley@med.ma.uni-heidelberg.de

Disclaimer

The statements in this press release that relate to future plans, events or performance are forward-looking statements that involve risks and uncertainties, including risks associated with uncertainties related to contract cancellations, developing risks, competitive factors, uncertainties pertaining to customer orders, demand for products and services, development of markets for the Company's products and services. Readers are cautioned not to place undue reliance on these forward-looking statements, which speak only as of the date hereof. The Company undertakes no obligation to release publicly the result of any revisions to these forward-looking statements that may be made to reflect events or circumstances after the date hereof or to reflect the occurrence of unanticipated events.