Indikator für Gesundheitszustand der Leber identifiziert

Eine fett- und zuckerreiche hochkalorische Ernährung schädigt langfristig die Leber. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) identifizierten nun bei Mäusen, die wochenlang einer solchen Diät ausgesetzt waren, eine charakteristische Veränderung der molekularen Signalwege der Leberzellen. Sie steigert die Teilungsaktivität der Hepatozyten und korreliert mit dem Risiko von Patienten, nach einer Operation ein Leberversagen zu erleiden.

Chronische Erkrankungen der Leber nehmen weltweit zu. Schuld daran ist hauptsächlich eine hochkalorische, fett- und zuckerreiche Ernährung. Sie schädigt die Leberzellen und begünstigt die Entstehung einer Fettleber. Hält die Fettlebererkrankung, auch als MASLD (metabolic dysfunktion associated steatotic liver disease) bezeichnet, länger an, so kann sie sich zu einer Fettleberentzündung (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) weiterentwickeln und schließlich zu einer Leberzirrhose und schlimmstenfalls zu Leberkrebs entarten.

„Um diese Entwicklung aufhalten zu können, ist es essentiell, die dahinterstehenden molekularen Mechanismen zu verstehen", sagt Ursula Klingmüller vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Dabei ist es wichtig, Indikatoren zu kennen, die helfen, den Stand der krankhaften Entwicklung abzuschätzen."

Ein Team aus Klingmüllers Abteilung hat daher nun unter die Lupe genommen, wie sich die zellulären Signalwege der Leber während dieser krankhaften Entwicklung verändern. Dazu untersuchten die Forschenden Leberzellen von Mäusen, die wochenlang mit zucker- und fettreicher Nahrung gefüttert worden waren. Diese Diät gilt als Modell für eine westliche Ernährungsweise. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten Standardfutter.

Die hochkalorische Diät führte zu einer veränderten Proteinzusammensetzung in den Hepatozyten der Mäuse sowie zu Veränderungen der zellulären Signalwege. Am Anfang der Signalkaskade der Leberzellen steht der Wachstumsfaktor HGF (Hepatocyte growth factor), der essenziell für die Regenerationsfähigkeit des Organs ist. Das Zielmolekül von HGF auf den Hepatozyten ist das Rezeptorprotein MET, das zur wichtigen Molekülgruppe der Tyrosinkinasen gehört. Bei der Bindung des Wachstumsfaktors wird MET mit einer Phosphatgruppe aktiviert. Phosphoryliertes MET kurbelt unter anderem die Zellteilung der Hepatozyten an.

Nach den Wochen der hochkalorischen Diät war MET in den Hepatozyten der Tiere besonders stark phosphoryliert. Die Leberzellen wiesen eine gesteigerte Teilungsaktivität auf – auch in der Abwesenheit des Wachstumsfaktors HGF. Basierend auf den Messwerten etablierte das Team um die Erstautoren Sebastian Burbano de Lara, Svenja Kemmer und Ina Biermayer ein mathematisches Modell der durch HGF ausgelösten Signalkaskade. Das Modell kann erklären, wie es zur Veränderung der HGF-ausgelösten MET-Phosphorylierung kommt.

Das Forscherteam konnte Gewebeproben von Patienten untersuchen, denen ein Teil der Leber chirurgisch entfernt worden war. Dabei zeigte sich, dass die Betroffenen den Eingriff umso besser überstanden, je niedriger die MET-Phosphorylierung im Lebergewebe ausfiel.

„Die Erklärung für dieses auf den ersten Blick überraschende Ergebnis ist vermutlich, dass die durch hohe MET-Phosphorylierung angetriebene Proliferation der Leberzellen das Organ auf die Dauer überlastet, so dass es seinen lebenswichtigen Leistungen für den Stoffwechsel nicht mehr ausreichend nachkommen kann", erklärt Sebastian Burbano de Lara.

Studienleiterin Ursula Klingmüller ergänzt: „Der Grad der MET-Phosphorylierung ist ein Messwert, der wichtige Information für die Ausprägung einer Lebererkrankung und für den Ausgang einer Leberresektion liefert. Die Quantifizierung der MET-Phosphorylierung in chirurgischen Leberproben könnte einen leicht zugänglichen Indikator für die Vorhersage des klinischen Ergebnisses solcher Operationen liefern."

Publikation:

Sebastian Burbano de Lara, Svenja Kemmer, Ina Biermayer, Svenja Feiler, Artyom Vlasov, Lorenza A. d'Allessandro, Barbara Helm, Christina Mölders, Yannik Dieter,

Ahmed Ghallab, Jan G. Hengstler, Christiane Körner, Madlen Matz-Soja, Christine Götz, Georg Damm, Katrin Hoffmann, Daniel Seehofer, Thomas Berg, Marcel Schilling, Jens Timmer und Ursula Klingmüller: Basal MET Phosphorylation is an Indicator of Hepatocyte Dysregulation in Liver Disease.
DOI: Mol Syst Biol, DOI: 10.1038/s44320-023-00007-4

Pressemitteilung

18.01.2024
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum