

WBP-6.5 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma hemmt die murine Leberregeneration nach partieller Hepatektomie mithilfe des HGF/cmet/ERK1/2-Signalwegs (B) oder (W)

D. Hartmann¹, Z. J. Cheng², L. Lu², V. Assfalg¹, C. Michalski¹, J. Kleeff¹, H. Friess¹, M. Laschinger¹, N. Hüser¹

¹Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar München,

²Department of General Surgery, Zhongda Hospital Nanjing

Zielsetzung: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR γ) ist ein intrazellulärer Rezeptor, der eine bedeutende Rolle bei verschiedensten biologischen Prozessen spielt. Die genaue Rolle von PPAR γ im Rahmen der Leberregeneration ist bisher nur unzureichend erforscht und wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Effektes von PPAR auf die Leberregeneration nach partieller Hepatektomie. **Methodik:** Acht- bis zehn Wochen alte C57BL/6J Mäuse wurden jeweils einer partiellen Hepatektomie unterzogen. Präoperativ wurden die Mäuse entweder mit dem PPAR γ -Agonisten Rosiglitazon, dem PPAR γ -Antagonisten GW9662 alleine oder in Kombination mit dem c-met-Inhibitoren SGX523 behandelt. Die gewonnenen Serum- und Gewebeproben wurden auf das Leber-zu-Gesamtgewicht-Verhältnis sowie auf verschiedenste Laborwerte (u.a. Serum Transaminasen, alkalische Phosphatase, Glucose, Cholesterin, Triglyceride) hin untersucht. Um den Einfluss auf die Leberregeneration und Hepatozytenproliferation näher zu untersuchen, wurden zahlreiche immunhistochemische Analysen zur Expression von PPAR γ , Ki67 und PH3 vorgenommen. Zur Analyse des PPAR γ -spezifischen Signalwegs während der Leberregeneration wurden mittels Western blot (PPAR γ , STAT3, CyclinD1, HGF, c-met, and ERK1/2) und RT-PCR (Tnfa and Il6) weitere Analysen durchgeführt. **Ergebnis:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Leberregeneration nach partieller Hepatektomie durch Rosiglitazon gehemmt und durch den PPAR γ -Antagonisten GW9662 beschleunigt wird. Nach Verlust von c-met kommt es zu einer Störung der GW9662-induzierten Leberregeneration und Hepatozytenproliferation. Darüber hinaus konnte eine verstärkte STAT3-Phosphorylierung nach partieller Hepatektomie als auch eine verspätete Cyclin D1-Expression in Rosiglitazon-behandelten Mäusen nachgewiesen werden. Gleichermaßen waren HGF, phosphoryliertes c-met and phosphoryliertes ERK1/2 nach Rosiglitazon-Behandlung signifikant herunterregliert mit einer gegensätzlichen Tendenz nach GW9662-Behandlung. **Schlußfolgerung:** Unsere Daten stützen die Hypothese, dass die Leberregeneration und Hepatozytenproliferation durch PPAR γ über eine Hemmung des HGF/c-met/ERK1/2-Signalwegs gesteuert wird. Dieser Signalweg repräsentiert einen potentiellen Ansatzpunkt bei der Leberregeneration in Antwort auf Lebererkrankungen. Diese Beobachtungen könnten daher eine wichtige Rolle bei der zukünftigen Entwicklung molekularer Therapien von Patienten mit Lebererkrankungen spielen.