

Neues Therapie-Target für die Leberregeneration

- **Vielsprechende Einblicke in die Regulation des Zellteilungsprozesses**
- **Proteinkomplex PIDDosom im Fokus**
- **Relevanz in Leberentwicklung und -regeneration**

Die Entstehung von Zellen mit vielfachem Chromosomensatz (Polyploidie) ist das Ergebnis einer unvollständigen Zellteilung und zugleich Merkmal vieler Tumorzellen. Polyploidie ist aber auch bei einer Mehrzahl gesunder Leberzellen zu beobachten. Der zugrunde liegende Regulationsmechanismus ist besonders bei der Frühentwicklung und in Regenerationsphasen der Leber hochrelevant, berichtet ein internationales Team um den Innsbrucker Entwicklungsimmunologen Andreas Villunger im Fachjournal *Developmental Cell*.

Innsbruck, am 05.02.2020: Erst vor kurzem identifizierte das Team des Instituts für Entwicklungsimmunologie am Innsbrucker Biozentrum einen neuen Aktivierungsmechanismus des Tumorsuppressors p53, der in gesunden Zellen als eine Art Bremse fungiert, indem er die Zellen nach defekter Zellteilung oder nach DNA Schädigung vor unkontrolliertem Wachstum schützt. Die Innsbrucker ForscherInnen nahmen damals tetraploide (vierfacher Chromosomensatz) Zellen unter die Lupe und konnten nachweisen, dass der PIDDosom-Multiproteinkomplex (bestehend aus PID1, RAIDD und der Protease Caspase-2) nach fehlerhafter Zellteilung p53 aktiviert und damit einen neuen Angriffspunkt für innovative Krebstherapien bilden könnte.

Polyploidie bremst Leberwachstum aus

Nun können die ForscherInnen um Andreas Villunger für dieses PIDDosom und sein Wirken im Zellteilungsprozess weitere Funktionen und Details aufklären, die im Zusammenhang mit der frühen Entwicklung sowie der Regenerationsfähigkeit der Leber – ein Organ, in dem mehr als die Hälfte der Zellen polyploid ist – stehen. „Unsere Untersuchungen belegen, dass der PIDDosom-Komplex bei der frühen Leberentwicklung nach der Geburt sehr wichtig ist, und zwar dann, wenn aus diploiden Hepatozyten polyploide Zellen werden – ein Prozess der durch Ernährungsumstellung bei der Entwöhnung von der Muttermilch eingeleitet wird. Wenn das PIDDosom inaktiv ist und daher der Transkriptionsfaktor p53 nicht aktiviert werden kann, können sich polyploide Zellen in der Leber weiter teilen“, erzählt Erstautorin Valentina Sladky aus dem Team um Villunger, deren Forschungsarbeit im Fachjournal *Developmental Cell* publiziert wurde. Damit weisen die ForscherInnen nach, dass das PIDDosom den Grad der Polyploidie, der in Hepatozyten mit einem 4- bis 8-fachen Chromosomensatz limitiert ist, sowie auch die Zellproliferation reguliert.

Caspase-2-induziertes Regelwerk

Nach diesen entwicklungsbiologisch relevanten Erkenntnissen, interessierten sich die ForscherInnen dafür, ob dem PIDDosom auch in Regenerationsphasen der Leber regulierende Aufgaben zufallen. Dazu untersuchten sie unter anderem Gewebeproben von PatientInnen mit Lebermetastasen, die mittels ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) therapiert worden waren. Diese in zwei Schritten erfolgende Technik nützt die schnelle Regenerationsfähigkeit der Leber, um Metastasen vollständig zu entfernen. Dabei wird der betroffene Teil der Leber in zwei aufeinanderfolgenden, binnen weniger Tage angesetzten

Operationsterminen entfernt, zwischen denen das Lebergewebe nach Resektion sehr schnell nachwächst. Um zu erforschen, welche Faktoren die Wiederaufnahme der Hepatozyten-Produktion regulieren, nahm das Team um Villunger in Kooperation mit KollegInnen in Utrecht eine Familie von Genen unter die Lupe, deren Mitglieder die Proliferation von Hepatozyten antreiben. „Wir konnten sehen, dass E2F Transkriptionsfaktoren das PIDDosom gezielt in Wachstumsphasen der Leber einschalten, um so den Grad der Polyploidie durch einen Proliferations-Stopp einzugrenzen. Dies limitiert aber auch die Regenerations-geschwindigkeit der Leber. Daher wäre die Hemmung des PIDDosoms eine Möglichkeit, die Leberregeneration zu beschleunigen, was das Auftreten von Komplikationen nach Leberresektion reduzieren könnte“, kommentiert Villunger die Erkenntnisse.

Vor dem Hintergrund, dass polyploiden Hepatozyten auch ein gewisser Schutz vor Krebs zu Gute kommt, legen diese Ergebnisse die Vermutung nahe, dass das PIDDosom ein relevantes Ziel für die Entwicklung neuer Therapien bei Leberkrebs, wie auch in der regenerativen Medizin dieses Organs sein dürfte.

Die Forschungsarbeit wurde durch den Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) und das European Research Council (ERC) unterstützt.

Villunger Lab

Andreas Villunger (52) leitet seit 2009 das Institut für Entwicklungsimmunologie am Biozentrum der Medizinischen Universität Innsbruck. Der studierte Mikrobiologe erhielt 2003 nach seiner Rückkehr aus Australien den renommierten START Preis des Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) und ist seit 2004 für Immunologie habilitiert. Villunger gilt als international renommierter Experte für Zelltod im Immunsystem und dessen Bedeutung für die Krebsentstehung und Krebstherapie. Seit 2018 wird sein Projekt „POLICE“ mit einem ERC Advanced Grant gefördert. Das Ziel seiner Arbeit ist ein besseres Verständnis über die Verbindung von Zellteilung, Zelltod und Entzündung und im Besonderen die Erforschung des PIDDosoms als relevantes Ziel für die Entwicklung neuer Krebstherapien und regenerativer Ansätze für die Medizin.

Pressebilder zum Herunterladen: <https://www.i-med.ac.at/pr/presse/2020/06.html>