



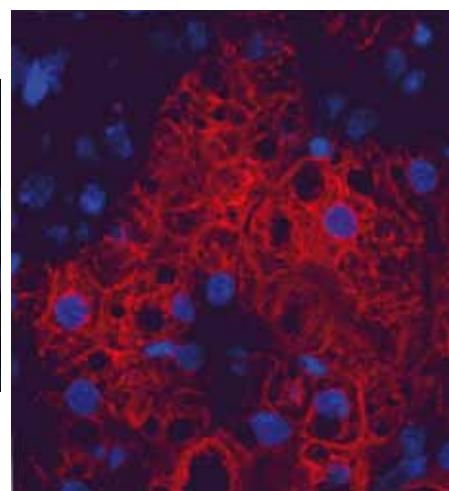
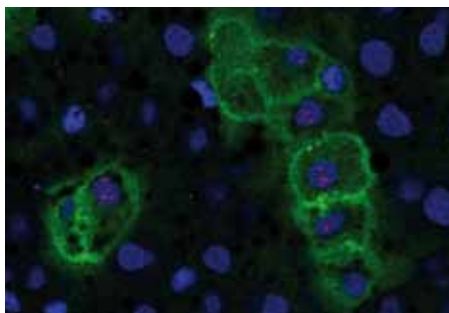
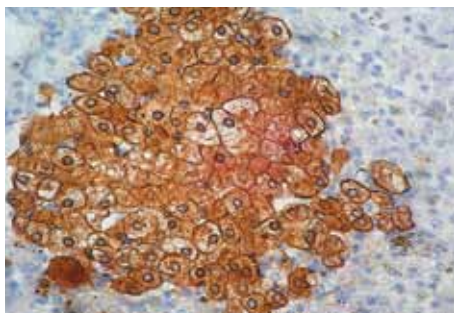
Inkubation von Lebergewebe
in einer Pufferlösung



Von Menschen und Mäusen

Wenn Forscher an die Grenzen des Möglichen stoßen, müssen sie umdenken. Denn wer bestimmte Erkrankungen verstehen will, muss den Blick manchmal in eine ganz andere Richtung lenken. Bestes Beispiel: das Mausmodell mit transplantierten menschlichen Leberzellen.





Die Bilder zeigen die Integration von menschlichen Leberzellen in die Mäuseleber in unterschiedlicher Darstellung. Während in der ersten Abbildung die humanen Zellen in einer sogenannten Zytokeratinfärbung braun erscheinen, sind sie in den anderen beiden Aufnahmen grün oder rot fluoreszierend dargestellt.

Die erfolgreiche Migration von humanen Zellen in das Lebergewebe der Maus ist für die Hepatitisforschung von herausragender Bedeutung, da das menschliche Hepatitisvirus nur menschliche Zellen infizieren kann

Wer Viren bekämpfen will, muss raffiniert vorgehen. Denn die Krankheitskeime agieren nach komplexen Mustern. Insbesondere die Hepatitisviren bereiten Medizinern Kopfzerbrechen. Und das gleich in mehrfacher Hinsicht: Wenn sich eine Leberentzündung im Körper ausbreitet, bemerkt der Patient in der Regel nichts davon, da er keine Schmerzen hat – ein Grund, warum die Krankheit meist viel zu spät entdeckt wird. Häufig erst dann, wenn es bereits zu einer Leberzirrhose oder zu Leberkrebs gekommen ist.

Zum anderen zeigen sich die Erreger oft unbeeindruckt von medikamentösen Therapien. Sie werden schlichtweg resistent. Allein in Deutschland leiden mehr als 500 000 Menschen an einer chronischen Hepatitis. Weltweit sind es rund 600 Millionen. Seit zwölf Jahren forschen Dr. Maura Dandri und ihr Mann, Prof. Dr. Jörg Petersen, an der Entwicklung eines Mausmodells mit menschlichen Leberzellen. Ihre Untersuchungen finden im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 841 „Leberentzündung: Infektion, Immunregulation und Konsequenzen“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft statt, der sich neuen Strategien gegen Hepatitis, Zirrhose und Leberkrebs verschrieben hat. Ihr Ziel ist es, die Viren von Hepatitis B, C und D besser zu verstehen und infolgedessen überlisten zu können. Denn der Hepatitis-

reger lässt sich nicht gerne in die Karten schauen. Und wie er letztlich mit seinem Wirt interagiert, war bislang alles andere als offensichtlich. „Das Tückische an den Viren ist, dass sich ihre DNA im Zellkern nur schwer beeinflussen lässt“, sagt Dr. Dandri, „die Regulation der viralen Matrize – also der Quell-DNA, die ständig neue Viruspartikel herstellt – ist für uns noch immer ein Rätsel.“

Wunderland aus der Spritze

Der Auflösung dieses Rätsels sind die Forscher inzwischen etwas näher gekommen. Mäuse, denen ein Gen eingesetzt wurde, sogenannte transgene Mäuse, erlauben dem Team um Dr. Dandri, das Virus und vor allem dessen DNA Schritt für Schritt zu entschlüsseln. Um die Aktivität der Hepatitisviren am lebenden Objekt zu untersuchen, züchtet man Mäuse mit menschlichen Leberzellen heran. Mehrere Schritte sind dabei nötig, um den Organismus der Mäuse auf die Transplantation von menschlichen Zellen vorzubereiten und um anschließend die notwendigen Untersuchungen an der Leber durchführen zu können.

Der erste Schritt besteht darin, die eigenen Leberzellen der Tiere durch menschliche zu ersetzen. Dies gelingt durch das Transgen UPA (Uroplasminogenaktivator). Für die Transplantation verwenden die Wissenschaftler ausschließlich sehr junge Mäuse,

„Diese rekonstruierte Leber ist eine Art Miniaturwunderland. Das Modell bietet ideale Voraussetzungen, um die Hepatitisviren besser zu verstehen“

Dr. Maura Dandri, Leiterin der Arbeitsgruppe Hepatologie und Zelltransplantation



da deren Lebern noch nicht ihre endgültige Größe erreicht haben und in kurzer Zeit das Wachstum menschlicher Hepatozyten erlauben. Das Resultat: In den Tieren wächst eine fast komplett „menschliche Leber“ heran. „Diese rekonstruierte Leber ist eine Art Miniaturwunderland“, sagt Dr. Dandri. „Das Modell bietet ideale Voraussetzungen, um die Hepatitisviren besser zu verstehen.“

Damit die fremden Leberzellen nicht vom Körper der Maus abgestoßen werden, kreuzt man sie mit immundefizienten Mäusen – Tieren also, deren Immunsystem stark geschwächt ist. Der nächste und entscheidende Schritt ist schließlich die Infizierung der rekonstruierten Leber mit menschlichen Hepatitisviren. Die chronische Hepatitis, die dabei entsteht, bietet den Wissenschaftlern eine ideale Umgebung für ihre Untersuchungen. Das Mausmodell von Dr. Dandri und Prof. Petersen

hat inzwischen weltweit Kreise gezogen. Bereits in Japan, Kanada und Belgien wird mit den UPA-Mäusen geforscht. Inzwischen werden auch erste antivirale Medikamente an den Mäusen getestet. Mit Erfolg: Dr. Dandri's Arbeitsgruppe konnte bereits nachweisen, dass ein Eiweißbestandteil der Virus-hülle den Zelleintritt des Virus hemmen und somit die Infektion verhindern kann.

Auch dem Geheimnis der DNA der Erreger ist das Team ein Stück nähergerückt. Das bedeute letztlich nicht nur einen Fortschritt für das bloße Verstehen der Viren, sondern vor allem ein Vorankommen in der Art ihrer Bekämpfung, sagt Dr. Dandri: „Chronische Viren haben gelernt, die Abwehrmechanismen der Menschen auszutricksen. Jetzt liegt es an uns, ihre Vorgehensweise zu verstehen und zurückzuschlagen.“ ■

Im Rahmen eines Sonderforschungsbereiches am UKE untersucht Dr. Maura Dandri die immunologischen Aspekte von Hepatitis

Die Leber – vielfältiger Alleskönner

Mit ihren rund 1,5 kg Gewicht ist die Leber nicht nur das schwerste, sondern auch das größte innere Organ des Menschen. Sie gilt als Chemiefabrik des Körpers, ihr Aufgabenspektrum ist sehr breit

gefächert. In erster Linie funktioniert die Leber als Entgiftungsorgan und filtert Schadstoffe aus dem Blut. Mithilfe der Galle und deren Saft wird die Fettverdauung geregelt und gleichzeitig

werden fettlösliche Vitamine aufgenommen. Wichtige Nährstoffe wie Zucker, Fette, Vitamine und Mineralien werden zudem in der Leber gespeichert – immerhin findet hier ein entscheidender

Teil der Stoffwechselregulierung statt. Lebensnotwendige Stoffe, wie sie beispielsweise für die Blutgerinnung wichtig sind, werden ebenfalls von der Leber hergestellt.