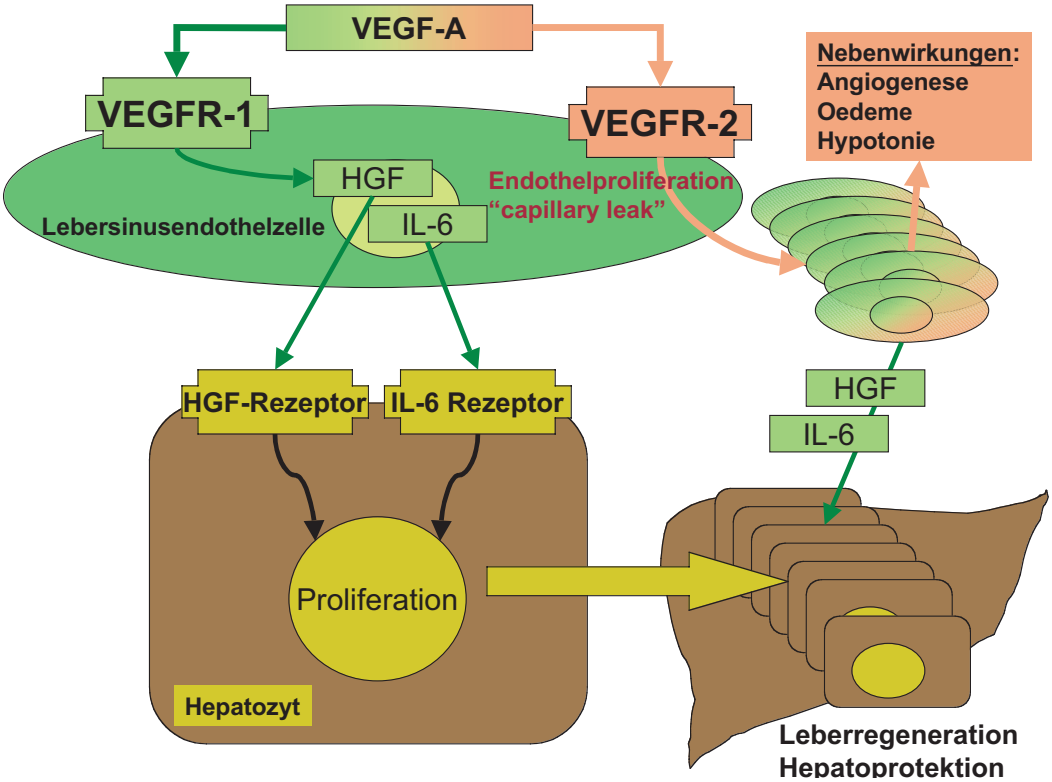
Sinusendothelien als Ammen – neue Aspekte für die Hepatoprotektion

Intaktes, gesundes Blutgefässendothel hat eine wichtige Bedeutung für die Organhomöostase. Diese Behauptung bestätigt eine Arbeit aus dem Hause *Genentech Inc.* in eindrücklicher Weise. VEGF-A, «vascular endothelial growth factor A», übt seine Wirkung via zwei Rezeptoren aus: VEGFR-1 (Flt-1) und VEGF-R2 (KDR). VEGFR-2 ist hauptverantwortlich für den angiogenen und permeabilitätsfördernden Effekt von VEGF-A. Die Bedeutung von VEGFR-1 ist weniger gut charakterisiert. Mäusen wurden VEGF-sezernierende Zellen in die Beinmuskulatur transplantiert, um so stabile VEGF-Spiegel im Blut zu erzielen. Diese Mäuse entwickelten verschiedene, leichtgradige Organomegalien. Die Lebermasse vergrösserte sich jedoch am meisten – um ca. 50%. Histologisch zeigte die Leber eine Zunahme der Leberzellmitosen, aber auch eine vermehrte Verzweigung und Hyperplasie der Lebersinusendothelien. In Kokulturexperimenten konnte gezeigt werden, dass VEGF Leberzellen nur in Gegenwart von Lebersinusendothelien zur Proliferation bringt, und dass diese Ammenfunktion der Endothelien von deren Sekretion von Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) abhängt. Histologisch konnten VEGF-Rezeptoren in der Leber auch nur an den Endothelzellen nachgewiesen werden. Versuche mit Rezeptor-selektiven Agonisten zeigten, dass die parakrine Produktion von HGF VEGFR-1 vermittelt ist. Zudem gehörte auch Interleukin-6 zu den parakrinen Substanzen, die selektiv durch VEGFR-1 von Lebersinusendothelien produziert wurden und die die Leberregeneration fördern können. Während der VEGFR-1 selektive Ligand bevorzugt die Hepatozytenproliferation stimulierte, induzierte der VEGFR-2 selektive Ligand die Proliferation der Lebersinusendothelien. Beide Rezeptor-selektiven Liganden waren ähnlich, d.h. zu 40–70% hepatoprotektiv (gemessen an den ALAT-Spiegeln) gegen Tetrachlorkohlenstoff, einem Hepatotoxin, das eine akute Leberzellnekrose induziert. Die Trennung der hepatoprotektiven Wirkung von VEGF-A von der unerwünschten, vaskulären Aktivität (Angiogenese, capillary leak) auf Rezeptorebene offeriert einen interessanten, therapeutischen Ansatz für die Behandlung verschiedener akuter Hepatopathien.

Barbara Biedermann

Literatur

1 LeCouter J, et al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. Science 2003;299: 890–3.



Korrespondenz:
Dr. Barbara Biedermann
Oberärztin
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

barbara.biedermann@ksbh.ch