

Das Projekt der AG Ribback befasst sich mit der Rolle des Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) in der Hepatokarzinogenese der Maus. ChREBP ist ein glukoseabhängiger Transkriptionsfaktor, der bei wesentlichen zellulären Prozessen der Tumorentstehung von Bedeutung ist (gesteigerte Glykolyse, *de novo* Lipogenese, onkogener Signalweg von AKT/mTOR). Im Rahmen eines metabolischen Syndroms spielen eine Kombination aus Adipositas, Verfettung und Entzündung der Leber, sowie Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige Rolle bei der humanen Hepatokarzinogenese (1, 2, 3).

Fragestellung: Welchen Einfluss hat der Transkriptionsfaktor ChREBP auf die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) im Rahmen eines metabolischen Syndroms und in der chemisch induzierten Hepatokarzinogenese?

Material und Methoden

Um diese Fragestellung zu klären, gibt es 3 Versuchsgruppen (HFD, CD-HFD, DEN, + Kontrollgruppe). Zudem wurden 3 verschiedene Mauslinien verwendet: Wildtyp-Mäuse (C57BL/6J), Mäuse mit einem systemischen ChREBP-Knockout (ChREBP-KO), sowie Mäuse mit einem leberspezifischen ChREBP-Knockout (Alb-cre, ChREBP flox/flox). Das Lebergewebe untersuchen wir in verschiedenen Reaktionen und Färbungen.

Gruppe 1 Hochfettdiät (HFD) 3, 6, 12 Monate	Zusammenhang zwischen Lebersteatose und Tumorentstehung
Gruppe 2 Cholindefiziente Hochfettdiät (CD-HFD) 3, 6, 12 Monate	Zusammenhang zwischen Steatohepatitis und Tumorentstehung
Gruppe 3 Diethylnitrosamin-Injektion (DEN) (+ Kontrolldiät) 1, 3, 9 Monate	Chemisch-toxische Tumorentstehung

Ki67 Antikörperreaktion

- Tumormarker
- Index für die Zellkernproliferation



Sirius Rot Färbung

- Anfärben von Kollagen
- Fibrose

Hämatoxylin- Eosin-Färbung (HE)

- Allgemeine Auswertung
- Graduierung der Verfettung
- Graduierung der Glykogenose
- Graduierung der Entzündungsfelder
- Präneoplastische Herde
- Tumoren

Periodic Acid Schiff (PAS)- Reaktion

- Anfärben von Glykogen
- Glykogenlockerne und Glykogenose

Ergebnisse

Exemplarische Darstellung der vorläufigen Ergebnisse von CD-HFD und DEN. Vergleich makroskopischer und mikroskopischer Ergebnisse in verschiedenen Färbungen. Die Auswertung ist noch nicht abgeschlossen.

Cholindefiziente Hochfettdiät – Gruppe (CD-HFD)

(Helen Leiner)

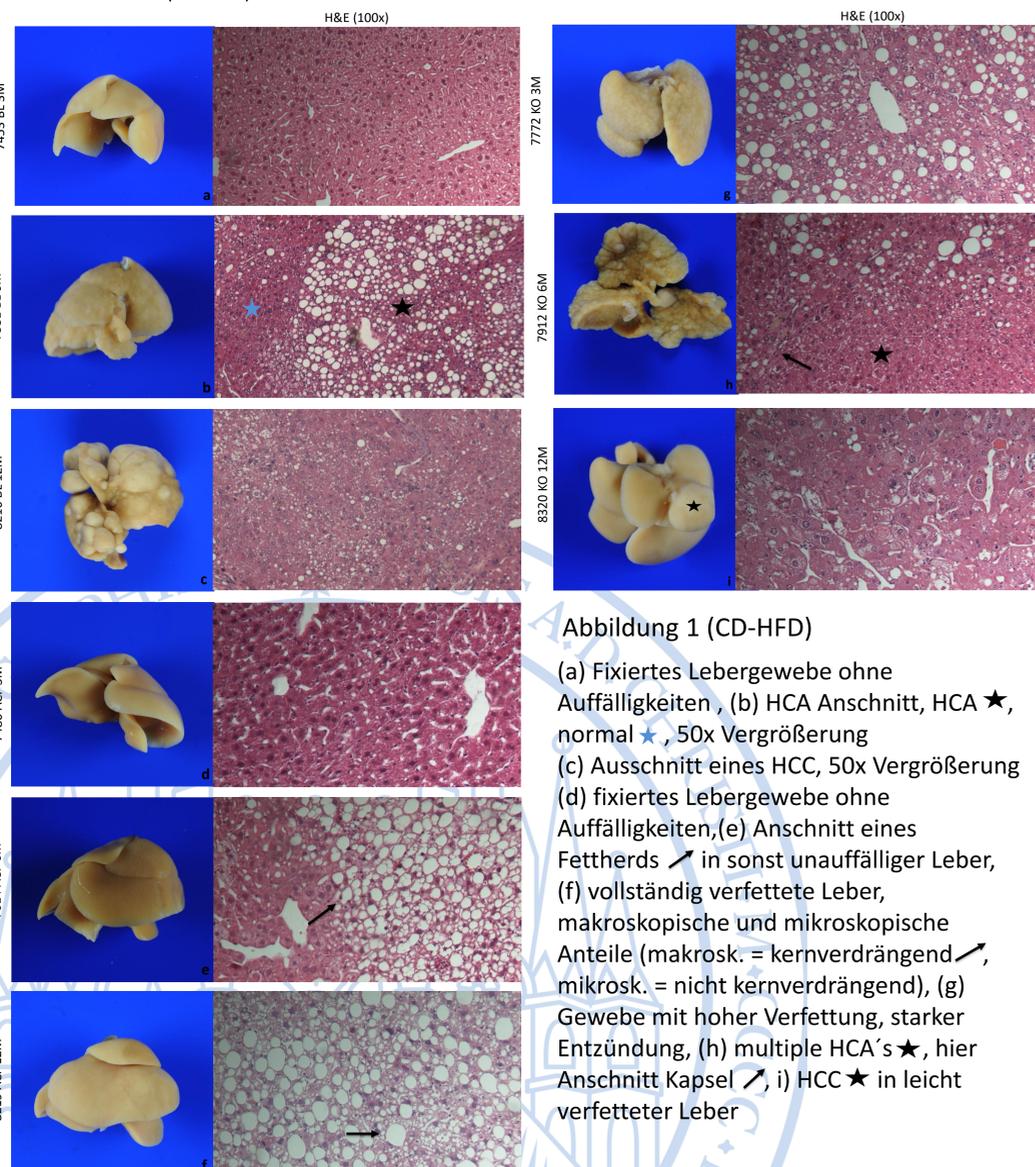
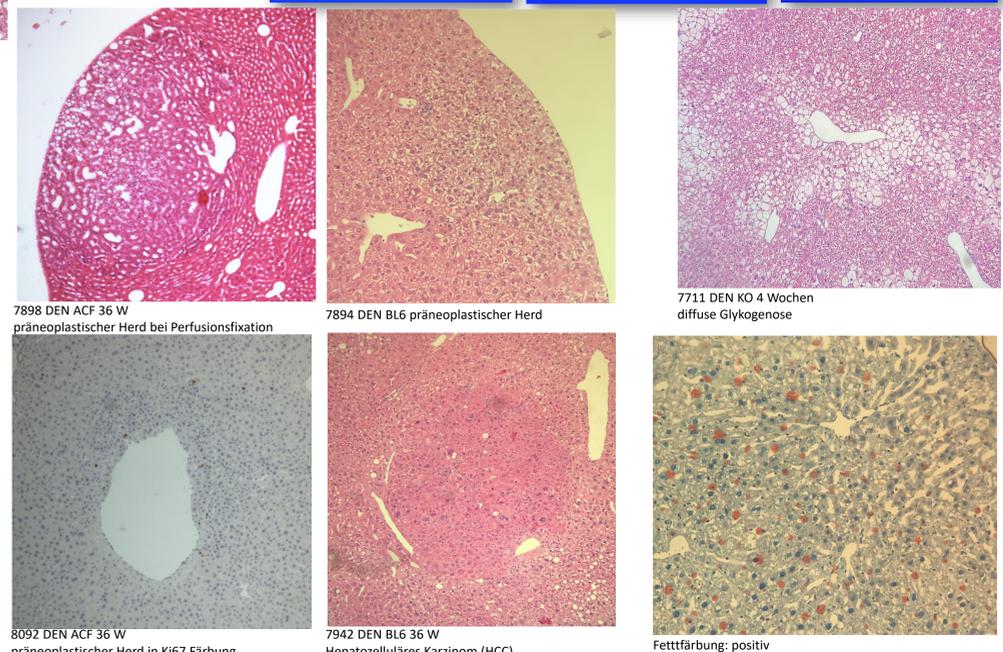
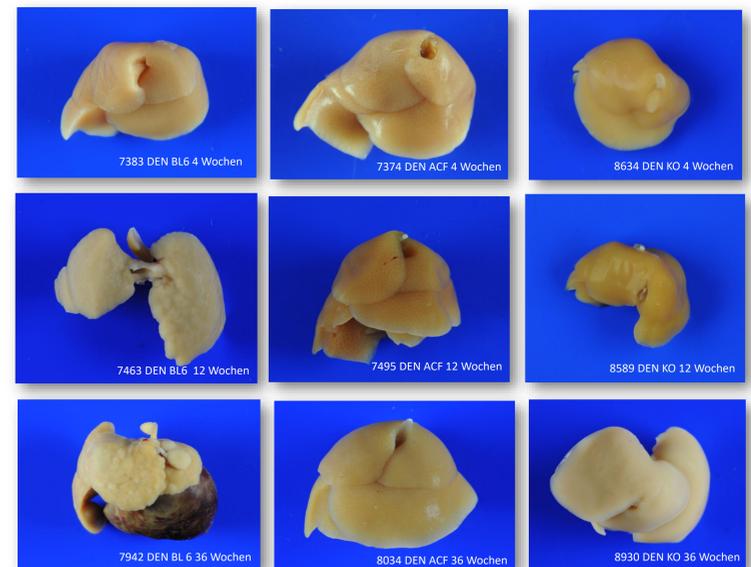


Abbildung 1 (CD-HFD)

(a) Fixiertes Lebergewebe ohne Auffälligkeiten, (b) HCA Anschnitt, HCA ★, normal ★, 50x Vergrößerung (c) Ausschnitt eines HCC, 50x Vergrößerung (d) fixiertes Lebergewebe ohne Auffälligkeiten, (e) Anschnitt eines Fettherds ↗ in sonst unauffälliger Leber, (f) vollständig verfettete Leber, makroskopische und mikroskopische Anteile (makrosk. = kernverdrängend ↗, mikrosk. = nicht kernverdrängend), (g) Gewebe mit hoher Verfettung, starker Entzündung, (h) multiple HCA's ★, hier Anschnitt Kapsel ↗, i) HCC ★ in leicht verfetteter Leber

Diethylnitrosamin – Gruppe (DEN)

(Franziska Willer)



1) Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology 2010;51:1820-1832
 2) Michelotti G, Machado M, Diehl A. (2013). NAFLD, NASH and liver cancer. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 10, 656-665
 3) Chetthou H, Lequoy M, Farboux L, Vigouroux C, Desbois-Mouthon C. Hyperinsulinaemia and insulin signalling in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2015;35:2203-17