

Hepatische Sternzellen steuern Funktion und Regeneration der Leber

Mediziner kannten die Sternzellen der Leber bislang hauptsächlich als Treiber der Leberfibrose. Die eigentlichen Funktionen dieser Zellart sind bis heute kaum untersucht. Forschende vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), von der Medizinischen Fakultät Mannheim und von der Columbia University, New York, veröffentlichen nun in der Fachzeitschrift Nature, dass hepatische Sternzellen den Leberstoffwechsel sowie Regeneration und Größe der Leber steuern. Die Ergebnisse der Studie könnten zu neuen Therapieansätzen für Lebererkrankungen beitragen.

Die Leber ist ein zentrales Organ für den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel sowie für die Entgiftung von körpereigenen und fremden Substanzen. Ihre lebenswichtigen Funktionen erfordern eine hohe Regenerationsfähigkeit. Leberzellen, so genannte Hepatozyten, machen etwa 60 Prozent der Gesamtzellzahl des Organs aus. Sie haben wichtige Stoffwechsellastungen und sind bei der Entgiftung und Stoffumwandlung aktiv. Endothelzellen sorgen für Stoffaustausch, Cholangiozyten für den Transport der Galle und Kupffer-Zellen wirken als Schutzbarriere.

Die hepatischen Sternzellen sitzen entlang der als Sinusoide bezeichneten spezialisierten Blutkapillaren der Leber. Mediziner kennen sie als Treiber der Leberfibrose, doch ihre tatsächlichen physiologischen Funktionen und ihre Interaktionen mit anderen Zellen sind weitgehend unerforscht.

Wissenschaftler um Hellmut Augustin, DKFZ und Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, und Robert F. Schwabe, Columbia University, New York, zeigen nun, dass die Sternzellen für die Regeneration der Leber und den Leberstoffwechsel essenziell sind.

Mit einem genetischen Trick züchteten die Teams um die beiden leitenden Autoren Mäuse, deren Lebern keine Sternzellen enthielten. Das beeinflusste unter anderem die Entgiftungsfunktion des Organs und die Fähigkeit zur Regeneration nach Verletzungen. Die fein austarierte Architektur der Leberläppchen, in denen die Hepatozyten entsprechend ihrer verschiedenen Stoffwechsellastungen sortiert angeordnet sind, geriet ohne Sternzellen völlig durcheinander.

Als Schlüsselakteur in diesem Prozess erwies sich das Protein Rspodin 3 (RSPO3), das bevorzugt in den Sternzellen gebildet wird und den wichtigen WNT-Signalweg in Leberzellen steuert. Schalteten die Forscher RSPO3 gezielt in Sternzellen aus, so hatte diese genetische Manipulation die gleichen Auswirkungen wie der Verlust der Sternzellen.

„Die Ergebnisse zeigen, dass hepatische Sternzellen nicht nur an pathologischen Prozessen beteiligt sind, sondern in aktiv steuernder Weise schützende und regulierende Funktionen in der Leber haben“, erklärt Hellmut Augustin. „Besonders bemerkenswert ist, dass das selektive Ausschalten von Rspodin 3 zu ähnlichen Auswirkungen wie die Entfernung der Sternzellen selbst führt – mit gravierenden Folgen für die Lebergesundheit.“

Die Forscher konnten zudem zeigen, dass ein niedriger RSPO3-Spiegel mit ungünstigen Krankheitsverläufen bei Patienten mit alkoholassoziierter und metabolischer Fettlebererkrankung in Verbindung steht. Die neuen Ergebnisse liefern einen möglichen Ansatz für zukünftige therapeutische Strategien. Statt sich ausschließlich auf die Hemmung der Sternzellen zu konzentrieren, um die Entstehung einer Fibrose zu verhindern, könnten künftige Behandlungen gezielt deren positive, schützende Funktionen erhalten und unterstützen.

Publikation:

Atsushi Sugimoto, Yoshinobu Saito, Guanxiong Wang, Qiuyan Sun, Chuan Yin, Ki Hong Lee, Yana Geng, Presha Rajbhandari, Celine Hernandez, Marcella Steffani, Jingran Qie, Thomas Savage, Dhruv M. Goyal, Kevin C. Ray, Taruna V. Neelakantan, Deqi Yin, Johannes Melms, Brandon M. Lehrich, Tyler M. Yasaka, Silvia Liu, Michael Oertel, Tian Lan, Adrien Guillot, Moritz Peiseler, Aveline Filliol, Hiroaki Kanzaki, Naoto Fujiwara, Samhita Ravi, Benjamin Izar, Mario Brosch, Jochen Hampe, Helen Remotti, Josepmaria Argemi, Zhaoli Sun, Timothy J. Kendall, Yujin Hoshida, Frank Tacke, Jonathan A. Fallowfield, Storm K. Blockley-Powell, Rebecca A. Haeusler, Jonathan B. Steinman, Utpal B. Pajvani, Satdarshan P. Monga, Ramon Bataller, Mojgan Masoodi, Nicholas Arpaia, Youngmin A. Lee, Brent R. Stockwell, Hellmut G. Augustin & Robert F. Schwabe: Hepatic stellate cells control liver zonation, size and functions via Rspodin 3. Nature 2025, DOI: <https://www.nature.com/articles/s41586-025-08677-w>.

Pressemitteilung

12.03.2025

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- ▶ [Deutsches Krebsforschungszentrum \(DKFZ\)](#)