

Yanan Ming
Dr. med.

iPLA2 β Deficiency increases enterohepatic bile acids during methionine- and choline-deficient diet-induced lean NAFLD

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Uta Merle

GVIA calciumunabhängige Phospholipase A2 (iPLA2 β) reguliert die Homöostase und den Umbau von Phospholipid (PL). iPLA2 β ist eines der modifizierten Gene der nichtalkoholischen Fettleberkrankheit (NAFLD), die zu einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH), einer Lebererkrankung im Endstadium und einem hepatozellulären Karzinom führt. Die Fütterung von Mäusen mit Methionin-Cholin-Mangel-Diät (MCD) ist ein Modell für fortgeschrittenes NASH. Da wir gezeigt haben, dass iPLA2 β die Homöostase von Gallensäure (BA) während der Autoimmunhepatitis (BBA2015) reguliert, wollen wir hier untersuchen, ob ein iPLA2 β -Mangel die MCD-induzierte NASH durch Veränderung der BA-Produktion und der Genexpression von BA-Transportern modulieren kann und ob PL in der Das endoplasmatische Retikulum (ER), in dem sich iPLA2 β befindet, könnte verändert werden. Weibliche iPLA2 β -Null-Mäuse und altersentsprechender Wildtyp (WT) wurden 5 Wochen lang mit MCD-Diät gefüttert. Leber und Darm wurden einer Histologie und Immunhistochemie (IHC) unterzogen. BA- und PL-Profile wurden durch Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie analysiert. Quantitative RT-PCR und Western Blot wurden für Genexpressionsanalysen durchgeführt. Im Vergleich zu MCD-gefütterten WT-Mäusen waren MCD-gefütterte iPLA2 β -Null-Mäuse nicht vor Lebersteatose geschützt, zeigten jedoch eine Zunahme der Aktivierung der Sternzellen in der Leber (α -Aktin der glatten Muskulatur IHC) und der biliären Epithelproliferation (Cytokeratin 19 IHC). MCD-Fütterung von WT verursachte eine deutliche Erhöhung von Cholsäure, Muricholsäure (MCA), Tauromuricholsäure (TMCA) in Galle, Pfortader und minderwertigem Vena-Cava-Serum. Die meisten dieser BA-Spezies waren durch iPLA2 β -Mangel weiter erhöht, und die erhöhte BA in der Hohlvene war auf Darmschäden zurückzuführen. Im Vergleich zu MCD-gefüttertem WT zeigten Lebern von MCD-gefütterten iPLA2 β -Null-Mäusen eine deutliche Erhöhung von MCA und TMCA sowie BA, die als FXR-Antagonisten klassifiziert wurden. Die intestinalen BAs wurden jedoch nicht durch einen iPLA2 β -Mangel verändert. Übertriebenes BA in MCD-gefütterten iPLA2 β -Null-Mäusen war begleitet von einer erhöhten Expression des hepatischen BA-Synthesegens Cyp7a1 und einer verringerten Expression der Gallensalz-Exportpumpe, die BA von der Leber in die Galle exportiert. Darüber hinaus zeigten diese MCD-gefütterten mutierten Mäuse eine verminderte Expression des Farnesoid X-aktivierten Rezeptors (FXR) in der Leber sowie von FXR und FGF15 im Ileum. Da die Signaltransduktion vom ER zum Zellkern die Gentranskription beeinflussen könnte, analysierten wir PL im ER, das aus Lebern von Mäusen isoliert wurde. Die MCD-Fütterung von WT-Mäusen verringerte die Gehalte an ER-Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol und Phosphatidylserin, die durch einen iPLA2 β -Mangel weiter verringert wurden, deutlich. Diese Veränderungen gingen mit einer Zunahme von p-IRE1 α ,

aber einer weiteren Abnahme der Expression von XBP-1s, p-PERK, CHOP und Spleißfaktor Arg / Ser-reich 3 einher.

Der iPLA2 β -Mangel während der MCD verschlüsselt den BA im enterohepatischen Kreislauf durch Herunterregulieren des hepatischen FXR sowie durch deutlich veränderte ER PL- und ER-Stressmarker. Daher war die biliäre Epithelproliferation und die Aktivierung von Sternzellen in der Leber während des iPLA2 β - und MCD-Mangels wahrscheinlich eine Folge eines genauen Leber-BA. Our results also a ER-FXR-axis as Regulator of the BA-Production.