

Ann-Christin Otto

Dr. med.

## **Group VIA calcium-independent phospholipase A2 attenuates obesity and hepatic steatosis in long-term high-fat diet-fed mice through rescue of hepatic phospholipid remodeling**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. (apl.) Dr. med. Uta Merle

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung und Steatohepatitis sind Manifestationen von Fettleibigkeit in der Leber und gehen mit einer Abnahme der Phospholipide in der Leber einher. Gruppe VIA Calcium-unabhängige Phospholipase A2 spielt eine wichtige Rolle bei der Phospholipid-Homöostase und wurde als Modulator der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung / Steatohepatitis bei genetisch übergewichtigen Mäusen identifiziert. Für diese Studie wird die Hypothese aufgestellt, dass die Gruppe VIA Calcium-unabhängige Phospholipase A2 durch Regulation der Leberfettsäure-homöostase über den Phospholipid Metabolismus und Remodeling an der ernährungsinduzierten Fettleber beteiligt sein könnte. Das Krankheitsbild der Steatohepatitis wurde untersucht, indem Wildtyp-Mäuse 6 Monate lang mit fettreicher Nahrung gefüttert wurden, wobei eine Zunahme des Körper- und Lebergewichts sowie ein Anstieg der Werte für Alanin-Transaminase, Lactat-Dehydrogenase, Serum-Cholesterin und unveresterte Fettsäuren sowie Leber-Steatose festgestellt wurden. Alle diese Parameter wurden in Ganzkörper Gruppe VIA Calcium-unabhängige Phospholipase-A2-Knockout-Mäusen, die mit fettreicher Nahrung gefüttert wurden, reduziert. Lipidomische Analysen zeigten, dass die Ausschaltung der Gruppe VIA Calcium-unabhängigen Phospholipase A2 die Level von gesättigtem Lysophosphatidylcholin und Lysophosphatidylethanolamin abschwächte, was mit ihrer Spezifität für Phospholipide mit gesättigten Fettsäuren an sn-1 Position übereinstimmt. In Verbindung mit dem Steatoseschutz rettete der Mangel an Calcium-unabhängiger Phospholipase A2 der Gruppe VIA den Verlust der gesamten hepatischen Phospholipide sowie der Phospholipid-Unterklassen Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol. Neben den Verhältnissen Phosphatidyl-cholin/ Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin/ Phosphatidylinositol und Phosphatidylethanolamin/ Phosphatidylinositol wurde auch das Verhältnis von gesättigten/ ungesättigten Phospholipiden normalisiert. Die Ausschaltung der Gruppe VIA Calcium-unabhängigen Phospholipase A2 unter Fütterung fettreicher Nahrung hob ebenfalls die Unterdrückung von Phospholipidsynthesegenen auf, aber hatte jedoch keinen Einfluss auf die Stressmarker des endoplasmatischen Retikulums, die Fibrose und die lobuläre Entzündung der Leber. Des Weiteren wurde zu Beginn der Steatose nach nur kurzzeitiger Fütterung mit fettreicher Nahrung über 3 Wochen kein Steatoseschutz beobachtet, was darauf hinweist, dass die Reduktion der Phospholipide während der Steatohepatitis eine Voraussetzung für den Schutz sind. Zusammengefasst schützt die Inaktivierung der Gruppe VIA Calcium-unabhängigen Phospholipase A2 die Mäuse vor Lebersteatose und Fettleibigkeit im Rahmen einer durch die Ernährung verursachten nichtalkoholischen Steatohepatitis, indem die Störung des Phospholipid-Remodeling und die Phosphatidylinositol-Zusammensetzung im Vergleich zu Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin behoben werden. Die Inaktivierung der Calcium-unabhängigen Phospholipase A2 der Gruppe VIA auf Hepatozyten-spezifische Weise könnte eine therapeutische Strategie zur Behandlung von Steatose und Fettleibigkeit bei alkoholfreier Steatohepatitis darstellen.