

Feng Xu

Dr. med.

Macrophage-specific Pla2G6 deficiency attenuates APAP-induced liver injury by modulating circulating Ly6C monocytes

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

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

HINTERGRUND & ZIELE: Gruppe VIA iPLA2 (iPLA2 β) oder PLA2G6 hydrolysiert Phospholipide unter Bildung von Lysophospholipiden und freien Fettsäuren und vermittelt nachweislich die Monozytenwanderung und Makrophagenpolarisation. Darüber hinaus ist das C-reaktive Protein im Serum mit der Reduktion des PLA2G6-Einzelnukeotidpolymorphismus verbunden, was darauf hinweist, dass PLA2G6 an der Entzündungsreaktion beteiligt ist. Da der Lymphozyten-Antigen-6-Komplex (Ly6C Monozyten) eine wichtige Rolle bei der durch Paracetamol (APAP) induzierten akuten Leberschädigung spielt, haben wir angenommen, dass PLA2G6 die APAP-Leberschädigung durch Beeinflussung von Ly6C- Monozyten regulieren kann.

Wir wollten untersuchen, ob ein makrophagenspezifischer Pla2G6-Mangel bei Mäusen die APAP-induzierte akute Leberschädigung beeinflussen kann und ob dieser Effekt durch Modulation des Differenzierungsprogramms von Ly6C im peripheren Blut angepasst werden kann.

METHODEN: Männliche Pla2G6flox / Flox (Flox) Mäuse wurden als Kontrolle verwendet und makrophagenspezifische Pla2G6 mangelhaft (Pla2G6^{M/-}) Mäuse mit einer Exon 6-8-Deletion wurden generiert. Eine akute Leberschädigung wurde durch eine intraperitoneale Injektion von APAP (300 mg / kg) induziert und die Mäuse wurden 24 Stunden später getötet. Serumlebertransaminasen und Zytokine wurden gemessen und eine Hämatoxylin- und Eosin (H & E) -Leberfärbung wurde durchgeführt, um die Leberschädigung zu bewerten. Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) aus Kontroll- und Pla2G6^{M/-} Mäusen wurden isoliert und CD45 + CD11b + CD115 + Ly6G-Ly6C +/- in PBMC wurden durch FACS gemessen. Die Genexpression des Leber wurde bewertet. Die durch BMDM freigesetzten entzündlichen Zytokine wurden durch ELISA gemessen.

ERGEBNISSE: Ein Pla2G6-Mangel an BMDM unterdrückte ungesättigtes LPC, einfach ungesättigtes LPC und LPC 18: 2, während PI 40: 5 und PS 40: 5 erhöht waren. Im

Vergleich zu Flox-Mäusen zeigten Pla2G6^{M-/-} Mäuse eine ausgeprägte Splenomegalie und das Milzgewicht stieg nach APAP-Behandlung signifikant an. Die Serumlebertransaminase war verringert, der nekrotische Bereich und das Ausmaß der Leber waren bei Pla2G6^{M-/-} APAP-Mäusen abgeschwächt. Nach der APAP-Behandlung stieg der Anteil myeloider Zellen im peripheren Blut signifikant an. Im Vergleich zu Flox APAP-Mäusen nahmen Anteil und Anzahl der zirkulierenden CD45 + CD11b + CD115 + Ly6G-Ly6C-Monozyten signifikant zu, während der Anteil der zirkulierenden CD45 + CD11b + CD115 + Ly6G-Ly6C + Monozyten signifikant abnahm. qRT-PCR in Leberhomogenaten von Pla2G6^{M-/-} APAP-Mäusen zeigte eine hohe Expression der Chemokine ccr2, ccl2, ccl3 sowie der Oberflächenmarker CD11b, CD11c und F4 / 80 der Immunzellen. Die Makrophagenpolarisationsmarker Nox2, Chil3 und das Cytokin IL-1 β wurden auch in Pla2G6^{M-/-} APAP-Mäusen hochreguliert. BMDM von Pla2G6^{M-/-} APAP-Mäusen zeigten eine erhöhte Sekretion von TNF- & agr; IL-6 und IL-10 nach LPS-Behandlung ex vivo.

SCHLUSSFOLGERUNG: Pla2G6 hydrolysiert spezifisch PC, PI und PS in BMDM. Nach der APAP-Behandlung verstärkte ein Pla2G6-Mangel an Makrophagen die Freisetzung von entzündlichen Zytokinen in LPS-stimuliertem BMDM ex vivo. Ein Pla2G6-Mangel an Makrophagen schwächte die akute Leberschädigung ab, begleitet von einer signifikanten Infiltration und Aktivierung von Immunzellen in der Leber, reduzierte Ly6C + und erhöhte die Ly6C- Monozyten in PBMC. Unsere Studie zeigt, dass ein Pla2G6-Mangel an Makrophagen die APAP-Leberschädigung durch Modulation der Ly6C- Expression in PBMC abschwächt.