

Adriana Martina Andrade Garcia  
Dr. med.

## **Sensitization of Group VIA Calcium-Independent Phospholipase A2-deficient Mice to Liver Injury after Diethylnitrosamine Treatment**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktormutter: Prof. (apl.) Dr. med. Uta Merle

Es wurde berichtet, dass die Dysfunktion der Phospholipase A2 der Gruppe VIA das entzündliche Fortschreiten zum Leberzellkarzinom signalisiert. Forschungsarbeiten der AG Chamulitrat haben auch berichtet, dass iPla2 $\beta$ -knockout Mäuse anfälliger für eine akute Concanavalin-A-induzierte Autoimmunhepatitis sind. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein iPla2 $\beta$ -Mangel bei Behandlung mit dem Karzinogen Diethylnitrosamin die hepatische Entzündungsprogression zum hepatozellulären Karzinom verschlimmern kann.

Zu diesem Zweck wurden Wildtyp- und iPla2 $\beta$ -Knockout-Mäuse im Alter von 3 Wochen (N = 12 pro Gruppe) intraperitoneal mit einer sehr niedrigen Dosis von 10 mg/kg Diethylnitrosamin injiziert. Die Mäuse wurden 1 Jahr nach der Injektion geopfert. Leber-, Darmgewebe und Blut wurden für weiteren Analysen sowie für eine histologische Beurteilung, quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktionen und Enzyme-linked Immunosorbent Assays entnommen.

Durch die Durchführung der quantitativen Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion wurde eine unveränderte mRNA-Expression verschiedener Parameter beobachtet, die nach ihrer Bedeutung ausgewählt wurden, um den Grad der Schädigung durch die Diethylnitrosamin-Behandlung zu beurteilen, wie z.B. Entzündungs-, Immunzell-, Fibrose-, Krebs- und apoptotische Marker.

Darüber hinaus wurde das Lebergewebe, sowie das Darm- und Milzgewebe histologisch untersucht. Diese Analyse zeigte ähnliche Muster von Veränderungen im Lebergewebe von iPla2 $\beta$ -knockout Mäusen und Kontrollen. Allerdings wurde eine erhöhte Inzidenz von Nekrosen im Lebergewebe von Knockout-Mäusen festgestellt. Außerdem wurden weitere quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktionen durchgeführt, um Veränderungen in der Expression verschiedener Marker im Darmgewebe zu identifizieren, da iPla2 $\beta$  nachweislich Entzündungen im Darm von Mäusen mit iPla2 $\beta$ -

Mangel hervorruft. Dies führte zu keinen signifikanten Veränderungen zwischen den beiden Gruppen.

Unter niedrig dosierter Behandlung mit Diethylnitrosamin erhöhte der iPla2 $\beta$ -Mangel in Knockout-Mäusen nicht die Inzidenz vom hepatozellulären Karzinom, sondern induzierte vielmehr eine signifikante Lebernekrose mit erhöhter Sekretion von Leberenzymen im Serum und von dem proinflammatorischen Zytokin TNF- $\alpha$ , sowie eine unterdrückte Expression von proliferativen und antiapoptotischen Genen. Die mit Diethylnitrosamin behandelten iPla2 $\beta$ -Knockout-Mäuse erwiesen sich als immundefizient. Dies wurde mit der mangelnden Gewichtszunahme und der erniedrigten mRNA-Expression von IL-1 $\beta$ , IL-10- und VCAM-1 assoziiert.

Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, dass iPla2 $\beta$  nach chronischer Behandlung mit dem Lebertoxin Diethylnitrosamin eine homöostatische Rolle in der Leber von Mäusen spielen könnte. Darüber hinaus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass ein iPla2 $\beta$ -Mangel nach der Behandlung mit Diethylnitrosamin keinen höheren Grad an Leberschädigung verursachte, jedoch eine niedriggradige Sensibilisierung für Leberschaden induzierte. Es wäre dringend erforderlich, die Auswirkungen anderer hepatozellulären Karzinom-Modelle, die auf dem Auslösen von Entzündungen aufgrund von iPla2 $\beta$ -Mangel beruhen, weiter zu erforschen, mit dem Ziel, weitere Mechanismen zu identifizieren, die den Übergang von Entzündung zum hepatozellulären Karzinom beeinflussen. In diesem Sinne wäre auch wichtig, die weitere Untersuchung von dem Zusammenhang zwischen iPla2 $\beta$ -Mangel und Immunsuppression durchzuführen. Außerdem könnten die unterschiedlichen Phänotypen, die in DEN-behandelten iPla2 $\beta$ -null-Mäusen beobachtet wurden, eine klinische Anwendung im Hinblick auf die Erforschung von Patienten mit PLA2G6-Mutationen haben.