

Lukas Johannes Klement
Dr. med.

Myeloid-specific deficiency of group VI calcium-independent phospholipase induces differential responses to lipopolysaccharide between male and female mice

Fach: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. med. Uta Merle

Makrophagen (MΦ) spielen eine zentrale Rolle in der Immunantwort bei Infektionen, aber auch in der Entwicklung der Sepsis. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sie in ihren Funktionen durch den Lipidstoffwechsel beeinflusst werden. Polymorphismen und Gen-Knockouts der Gruppe VI Phospholipase A2 (PLA2G6) wurden mit verstärkter Inflammation und eingeschränkter makrophagozytärer Funktion in Verbindung gebracht. In der vorliegenden Arbeit wurden in Mäusen die Auswirkungen eines myeloid-spezifischen PLA2G6 Knockouts auf die Immunantwort in einem Lipopolysaccharid-Sepsis-Modell untersucht. Hierbei wurde männlichen und weiblichen Mäusen *E. coli* Lipopolysaccharid (LPS) einmalig oder mehrmalig intraperitoneal verabreicht. Männliche PLA2G6-Knockout-, aber nicht flox-Mäuse, zeigten bereits ohne LPS-Stimulus Zeichen einer Autoimmunhepatitis und verstärkten hepatischen Inflammation. Nach einmaliger LPS-Gabe zeigten männliche Knockout-Mäuse eine Eosinophilie und eine massive Erhöhung von MIP-1 α im Blut. Aus dem Knochenmark dieser Mäuse stammende MΦ zeigten eine erhöhte Sekretion von MIP-1 α auch unter *in vitro* LPS-Bedingungen. Die Leberhistologie spiegelte dies insofern wider, als dass männliche Knockout-Mäuse deutlich stärker von Nekrose und Immunzellinfiltrationen betroffen waren als ihre flox Vergleichsgruppe. Nach mehrmaliger LPS-Injektion der männlichen Mäuse traten in den Lebern der Knockout-Tiere zusätzlich schwerere Pathologien auf, z.B. Schäden an den Gallengängen. Die Analyse von Markern im Lebergewebe ergab Hinweise für aktivere Entzündungsprozesse in MΦ-PLA2G6-Knockout- als flox-Mäusen, mit Erhöhung der mRNA-Expression von *CCL2/MCP-1*, *MIP-1 α* und *PRG2*. Im Gegensatz zu männlichen Knockout-Mäusen waren weibliche Mäuse unter allen drei experimentellen Bedingungen nur leicht von Leberschäden betroffen, trotz erhöhter hepatischer Expression von pro-inflammatorischem *TNF- α* und *IL-6* (einmalige LPS-Gabe) und *MIP-1 α* , *Ly6C* und *CCL2* (mehrmalige LPS-Gabe). Nach einmaliger LPS-Gabe zeigten weibliche Knockout-Mäuse erhöhte Plasma-Konzentrationen von *CCL2* und *KC/CXCL-1*, und nach einmaliger und mehrmaliger LPS-Gabe zeigten sie jeweils erhöhte Level von anti-inflammatorischem *IL-10*. Aus diesen Daten wird daher geschlossen, dass MIP-1 α als Hauptmediator die verstärkte Inflammation und die verstärkten Leberschäden in männlichen MΦ-PLA2G6-Knockout-Mäusen verursacht, während in weiblichen Knockout-Mäusen IL-10 die inflammatorische Antwort dämpft und die Leber vor schweren Schäden schützt.