

Abstract

Obesity is associated with systemic low-grade inflammation, also known as metaflammation. Metaflammation is driven by pro-inflammatory cytokines released from dysfunctional adipose tissue. Furthermore, metaflammation is associated with numerous obesity-associated comorbidities including insulin resistance, steatotic liver diseases and cancer. One of the main drivers of metaflammation is IL-6, and several studies confirm a direct link between elevated circulating IL-6 and above-mentioned complications. Interestingly, a condition of obesity-induced hepatic IL-6 resistance has been described with impaired hepatic reactivity to acute IL-6 exposure in HFD-fed mice. So far, hepatic IL-6 resistance remains insufficiently explored. Since experimental depletion of IL-6 leads to hepatic steatosis, inflammation and insulin resistance, impaired IL-6 signaling could hold the potential to participate in the development of obesity-associated comorbidities. Therefore, unraveling the kinetics in development of hepatic IL-6 resistance as well as its impact on metabolism were subject of this dissertation. Cohorts of C57BL/6N mice with HFD-induced obesity revealed that the age at diet switch plays a tremendous role in the development of hepatic IL-6 resistance. Mice that started HFD at weaning did not develop IL-6 resistance, while feeding HFD to adult mice from the age of eight weeks on caused hepatic IL-6 resistance. Transcriptomic analysis and establishment of an IL-6 responsiveness score further revealed partial IL-6 resistance in hepatocytes and different subsets of hepatic macrophages already after shorter HFD exposure. Moreover, severe upregulation of catabolic pathways and downregulation of inflammatory pathways were observed in IL-6 resistant hepatocytes. The development of hepatic IL-6 resistance was associated with distinct impact on glucose and lipid metabolism as well as macrophage polarization. The differential impact of age at HFD feeding start was potentially caused by alterations in the inflammatory and metabolic milieu as indicated by changes in gut permeability, microbiome composition and infiltration of immune cells in colon and visceral adipose tissue.

Conclusively, this study provides new insights in the kinetics of hepatic IL-6 resistance and the involvement of hepatic macrophages. This work further highlights the impact of age and developmental state in the response to HFD feeding.

Zusammenfassung

Adipositas ist gekennzeichnet durch eine systemische leichte Entzündung (auch Metaflammation genannt), die verursacht wird durch pro-inflammatorische Zytokine, welche vom dysfunktionalen Fettgewebe freigesetzt werden. Generell wird Metaflammation mit vielen Begleiterkrankungen der Adipositas in Verbindung gesetzt wie beispielsweise Insulin Resistenz, steatotische Lebererkrankungen und verschiedene Arten von Krebs. Interleukin-6 ist eines der involvierten Zytokine und einige Studien zeigen direkte Verbindungen zwischen erhöhten IL-6 Serumspiegeln und den eben genannten Komplikationen. Außerdem wurde ein Zustand in der Leber fettleibiger Mäuse beschrieben, der „IL-6 Resistenz“ genannt wird. Dabei wird eine verminderte Reaktionsfähigkeit der Leber auf akute IL-6 Stimuli beobachtet. Experimentell konnte gezeigt werden, dass der Mangel an IL-6 zu Lebersteatose, Entzündung und Insulinresistenz führt. Daher liegt der Verdacht nahe, dass ein dysfunktionaler IL-6 Signalweg, wie er in der IL-6 Resistenz beobachtet wird, ebenfalls eine Rolle in der Entwicklung von Begleiterkrankungen der Adipositas spielen könnte. Deswegen wurde in dieser Dissertation die zeitliche Entwicklung der IL-6 Resistenz und ihr potenzieller Einfluss auf den Stoffwechsel untersucht. Verschiedene Mauskoorte in einem Modell der diät-induzierten Fettleibigkeit zeigten, dass, das Alter, in dem die fettreiche Diät gestartet wurde, einen gewaltigen Einfluss auf die Entwicklung der IL-6 Resistenz hatte. Mäuse, die direkt nach dem Abstillen eine fettreiche Diät erhielten, entwickelten keine IL-6 Resistenz, wenn aber die fettreiche Diät erst im Erwachsenenalter (ab acht Wochen) gefüttert wurde, konnte IL-6 Resistenz im Alter von 31 Wochen nachgewiesen werden. Weiterhin konnte anhand von Transkriptomanalysen und der Erstellung eines IL-6 Reaktivitätsscores, eine partielle IL-6 Resistenz in Hepatozyten und verschiedenen Gruppen von hepatischen Makrophagen schon im Alter von 15 Wochen nachgewiesen werden. Das lässt vermuten, dass sich die IL-6 Resistenz in diesem Alter etabliert. Außerdem konnte erhöhte katabolische Aktivität sowie eine Unterdrückung von Entzündungsprozessen in resistenten Hepatozyten beobachtet werden. Mit der Entwicklung der IL-6 Resistenz wurden Veränderungen im Glucose- und Lipid-Stoffwechsel, sowie der Polarisierung von Lebermakrophagen beobachtet. Der Einfluss des Alters zu Beginn der fettreichen Diät könnte durch das generell unterschiedliche Immunmilieu und den Entwicklungsstand des metabolischen Systems erklärt werden, da nicht nur Unterschiede in der Darmpermeabilität und der Zusammensetzung des Darmmikrobioms beobachtet wurden, sondern auch in der Infiltration von Immunzellen ins Kolon und Fettgewebe.

Letztendlich liefert diese Studie neue Erkenntnisse zur Kinetik der Entwicklung der IL-6 Resistenz in der Leber und zur Rolle der Makrophagen. Weiterhin wird die Relevanz des Alters und Entwicklungsstands bei Studien zu fettreicher Ernährung unterstrichen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine fettreiche Ernährung im Erwachsenenalter eine

IL-6 Resistenz der Leber verursacht, was weitreichende Folgen auf den Leberstoffwechsel hat und letztendlich einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung steatotischer Lebererkrankungen haben könnte.

