

Zusammenfassung

Adipositas ist durch eine leichte systemische Entzündung gekennzeichnet, die durch Immunzellen im expandierenden weißen Fettgewebe verursacht wird, welche entzündliche Zytokine wie IL-6 freisetzen. Diese chronische Entzündung verursacht das sequenzielle Fortschreiten von Steatose zu NASH und zum Hepatozellulärem Karzinom (HCC). Auf molekularer Ebene bindet IL-6 an den IL-6R α und fördert die Bildung eines Komplexes mit zwei GP130-Proteinen, wodurch STAT3 phosphoryliert in eine STAT3 induzierte Genexpression aktiviert wird. Eins der exprimierten Gene ist *Socs3*. SOCS3 hemmt die IL-6-Signalübertragung durch eine negative Rückkopplungsschleife, um die genaue Regulierung der IL-6 Signalkaskade zu gewährleisten. Bei Fettleibigkeit tragen chronisch erhöhte IL-6-Spiegel zu einer abgestumpften Reaktion auf akute IL-6-Signale in der Leber bei, was zumindest teilweise auf eine erhöhte *Socs3*-Expression zurückzuführen ist, in ein Phänomen, das als "IL-6-Resistenz" bezeichnet wird.

Um die Auswirkungen der hepatischen IL-6-Resistenz in normalgewichtigen Mäusen zu untersuchen, wurde ein transgenes hepatozytenspezifisches LGP130-Konstrukt verwendet, das externe Leucin-Zipper enthält, um eine konstante Dimerisierung zu fördern. In einem DEN-induzierten HCC-Mausmodell treiben sowohl die diätetische als auch die genetische IL-6-Resistenz die HCC-Entwicklung an. Darüber hinaus veränderte die LGP130-Expression den Fettsäurestoffwechsel und die Differenzierung der myeloischen Zellen, Schlüsselprozesse in der HCC-Pathogenese. Einerseits bremste die LGP130-Expression in Hepatozyten die Fettsäureakkumulation und verringerte PGC-1 α sowie die damit verbundenen Stoffwechselwege, einschließlich der Glukoneogenese. Im Ergebnis führte dies zu einer gestörten Glukosehomöostase während des Fastens. Andererseits zog die hepatische LGP130-Expression aus Monozyten stammende Makrophagen mit einem fibrotischen Phänotyp an, was wiederum die Entwicklung eines HCCs begünstigte. Mechanistisch gesehen verstärkt erhöhtes hepatisches *Csf1* in Modellen mit IL-6-Resistenz die Makrophageninfiltration und fördert die M2-Makrophagenpolarisierung - beides begünstigt das Tumorwachstum. Ein induzierbarer *Cx3cr1*-spezifischer *Csf1r*-Mangel in IL-6-resistenten Mausmodellen milderte jedoch das Fortschreiten des Leberkarzinoms deutlich ab, indem er die fibrotische Makrophageninvasion und die Fibrose reduzierte, da die M2-Polarisierung verhindert wurde. Darüber hinaus wurde in normalgewichtigen Mäusen, die LGP130 exprimieren, eine Wiederherstellung der

Insulinsensitivität beobachtet. Dies könnte möglicherweise auf eine erhöhte IL-1ra-Expression zurückzuführen sein, die die übermäßige IL-1-Signalübertragung in diesen Mäusen blockiert.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, wie die durch Fettleibigkeit verursachte hepatische IL-6-Resistenz das HCC fördert, indem sie eine Tumormikroumgebung begünstigt, die ideal für die alternative Aktivierung von Makrophagen und deren Rekrutierung geeignet ist. Die hier präsentierten Ergebnisse weisen somit auf eine neue Verbindung zwischen Adipositas und der Pathogenese von HCC hin, dabei spielt eine bestimmte fibrotische Makrophagenpopulation in IL-6-resistenten Lebern eine