

Zusammenfassung

Die Adipositas geht mit einer leichten und chronischen Entzündung einher, die das Risiko hepatozelluläre Karzinome (HCC) zu entwickeln massiv steigert. Makrophagen, im Fettgewebe von übergewichtigen Individuen, produzieren Zytokine wie IL-6 die zu einer systemischen und chronischen Inflammation führen. IL-6 bindet an den IL-6 Rezeptor und den GP130 Co-Rezeptor, der daraufhin STAT3 phosphoryliert und damit aktiviert. Aktiviertes STAT3 wiederum induziert die Expression des negativen Regulators SOCS3, der die IL-6 Signaltransduktion streng reguliert. Die Adipositas führt zu einer erhöhten basalen Aktivierung von STAT3 und SOCS3 in Hepatozyten, während die Reaktion auf akutes IL-6 gehemmt ist; einen Zustand, den wir als IL-6 Resistenz bezeichnen. In dieser Arbeit wurde die Expression von *Socs3* spezifisch in der Leber inaktiviert, um die Entwicklung einer IL-6 Resistenz zu verhindern. Überraschenderweise entwickeln diese Mäuse mit der Zeit trotzdem eine IL-6 Resistenz, womöglich durch kompensatorisch hochreguliertes SOCS1. Der protektive Effekt eines hepatischen *Socs3 knockout* war in 11 Wochen alten Mäusen anhand einer verbesserten Insulin Sensitivität zu erkennen. Allerdings entwickelten die Mäuse mit höherem Alter nicht nur eine IL-6 Resistenz, sondern zeigten auch eine ähnliche Tumor Belastung wie die Kontrolltiere. Daher wurde in dieser Arbeit ein konditionales *Socs1* Allel entwickelt, das nicht nur als Reporter eingesetzt werden kann, sondern auch als konditionales *knockout* Allel dient. In künftigen Experimenten soll sowohl die Expression von *Socs1* als auch von *Socs3* verhindert werden, um dadurch eine IL-6 Resistenz zu verhindern. Um hingegen eine IL-6 Resistenz genetisch zu induzieren, wurde ein Mausstamm generiert, der nach Cre-vermittelte Rekombination einer rox-flankierten Stop Kasette einen konstitutiv aktiven GP130 Rezeptor exprimiert (*LGP130*). *Lgp130* wurde spezifisch in Hepatozyten exprimiert und diese Mäuse wurden der DEN-induzierten Hepatokarzinogenese unterzogen. *Lgp130* exprimierende Mäuse entwickeln nicht mehr aber dafür größere Tumore als Kontrolltiere, was die hepatische IL-6 Resistenz in der HCC Progression anstatt in ihrer Entwicklung einordnet. Des Weiteren, zeigen die Makrophagen in *Lgp130* exprimierenden Mäusen eine veränderte Polarisierung, was möglicherweise auf eine erhöhte hepatische *Csf-1* Expression zurückzuführen ist. Um die Rolle von CSF-1 in der Makrophagen Polarisierung näher zu untersuchen, wurde der *Csf-1r* temporär und konditionell in Makrophagen von adipösen Mäusen deletiert. Die Deletion des *Csf-1r* verhinderte die Progression von

großen Tumoren vermutlich durch eine veränderte Makrophagen Polarisierung. Um die IL-6 Resistenz noch besser zu verstehen, wurde der ROSA26 locus genetisch so verändert, so dass eine leberspezifische Überexpression von *Socs3K6R* möglich ist. Dieses neue Mausmodell wird zurzeit experimentell untersucht. Zusammengefasst wurden in dieser Studie neue genetisch Modelle zur Induktion und Prävention einer IL-6 Resistenz entwickelt und untersucht, die dazu beitragen, die Rolle der IL-6 Resistenz in der Tumor Entstehung und Progression aufzuklären.