

Stephan Döring
Dr. med.

Untersuchungen zur Rolle des hepatischen Fettsäuretransportproteins 4 anhand eines leberspezifischen Knockoutmodells der Maus

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Stremmel

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) stellt heutzutage die häufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen in westlichen Industrienationen dar. Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese nimmt dabei die Fettsäureaufnahme in die Leber ein. Der genaue Mechanismus ist nach wie vor Gegenstand einer fortwährenden wissenschaftlichen Debatte. Die sechs Mitglieder umfassende Familie der *fatty acid transport proteins* (FATPs) gehört zur übergeordneten Gruppe der Acyl-CoA-Synthetasen. FATPs stellen Kandidatenproteine für die Fettsäureaufnahme in die Zellen dar. FATP4 ist in vielen Geweben und auch in der Leber zu finden. Weiteren Vertretern der FATP-Familie, wie FATP2 und -5, konnten bereits bedeutende Rollen im Stoffwechsel der Leber zugeschrieben werden. Über die Funktion von FATP4 in der Leber war jedoch bislang wenig bekannt.

Mittels leberspezifischer FATP4-Knockout-Mäuse (*Fatp4^{L/-}*-Mäuse) konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit wichtige Erkenntnisse über die Rolle des FATP4 in der Leber herausgearbeitet werden. Um die Funktion von FATP4 in An- bzw. Abwesenheit des metabolischen Syndroms bzw. einer NAFLD zu untersuchen, erhielten *Fatp4^{L/-}*- und Kontrollmäuse über einen Zeitraum von zwölf Wochen Futtermittel mit einem entweder hohen oder niedrigen Fettanteil (*high fat diet/HFD* bzw. *low fat diet/LFD*).

Ein hepatischer FATP4-Mangel führte weder zu einer erhöhten Sterblichkeit noch zu äußerlichen Auffälligkeiten. *Fatp4^{L/-}*-Mäuse nahmen im Vergleich zu Kontrolltieren an Körpergewicht ab bzw. weniger zu und wiesen unter der LFD geringere Organgewichte auf. *Fatp4^{L/-}*-Mäuse und Kontrolltiere zeigten keine wesentlichen Unterschiede in der Leberhistologie. Unter der HFD waren bei *Fatp4^{L/-}*-Mäusen im Vergleich zu Kontrolltieren niedrigere Blutglucosekonzentrationen im nüchternen Zustand zu beobachten. Vier bis sechs Stunden nach Futterentzug wiesen *Fatp4^{L/-}*-Mäuse höhere Konzentrationen an Triglyceriden und freien Fettsäuren im Blut auf als Kontrolltiere. Deutliche Veränderungen wiesen Lebern von *Fatp4^{L/-}*-Mäusen bezüglich der Acyl-CoA-Pools und der Lipidzusammensetzung auf und es zeigten sich verminderte Konzentrationen an sekundären Gallensäuren.

Es lässt sich schlussfolgern, dass das hepatische FATP4 mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit nicht zum Überleben notwendig ist. Ein hepatischer FATP4-Mangel schützte entgegen der Erwartung nicht vor einer ernährungsbedingten Leberverfettung im Rahmen einer HFD, er führte allerdings auch nicht zu einer Schädigung des Leberparenchyms. Überraschenderweise zeigte sich jedoch ein gewisser protektiver Effekt auf das Körpergewicht, auf einige Organgewichte sowie auf die Blutglucosekonzentration in nüchternem Zustand. Eine bedeutende Funktion des hepatischen FATP4 im Lipidstoffwechsel konnte v.a. in Bezug auf Phospholipide gezeigt werden. Zudem konnten erste Hinweise auf eine mögliche Rolle des hepatischen FATP4 im Stoffwechsel und in der Aufnahme sekundärer Gallensäuren gefunden werden.

Aufgrund der leicht protektiven Effekte und des geringen negativen Einflusses durch den Proteinverlust könnte das hepatische FATP4 einen möglichen Ansatzpunkt in der Therapie des metabolischen Syndroms und der NAFLD darstellen. Nachfolgende Untersuchungen sind jedoch notwendig, um diese weiterführenden Fragestellungen beantworten zu können.