

Marc Wolfgang Auell
Dr. med.

Fettsäuren als Entzündungsmediatoren bei Adipositas – Wirkung von Palmitinsäure auf die Zytokinantwort und Rezeptorexpression von Präadipozyten als Zellen der angeborenen Immunität

Fach/Einrichtung: Immunologie
Doktorvater: Professor Dr. med. vet. Michael Kirschfink

In der vorliegenden Arbeit sollte der mögliche pro-inflammatorische Effekt von Palmitinsäure auf Präadipozyten, den Vorläufern der reifen Adipozyten, *in vitro* untersucht werden. Hierzu wurde zunächst die optimale Konzentration für Palmitinsäure mit 150-200 μM *in vitro* bestimmt. Um die pro-inflammatorische Funktion von Palmitinsäure zu beweisen, wurden Präadipozyten zunächst nur mit Palmitinsäure stimuliert. Dies führte jedoch zu keiner erhöhten Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen. Einzig nach längerer Inkubation (48 Stunden) konnte eine geringe Steigerung der IL-6-Produktion beobachtet werden. Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob durch die Kostimulation von Palmitinsäure mit dem *toll like*-Rezeptor 4-Ligand Lipopolysaccharid oder dem *toll like*-Rezeptor 2-Ligand Zymosan eine vermehrte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine beobachtet werden kann. In diesen Versuchen führte die Anwesenheit von Palmitinsäure zu einer vermehrten IL-6-Produktion. Anknüpfende mechanistische Untersuchungen unter Einsatz von MyD88^{-/-}-Präadipozyten konnten die Abhängigkeit von diesem Signalweg beweisen. Um einen möglichen regulatorischen Effekt von Palmitinsäure auf die *toll like*-Rezeptoren 2/4-Expression auf mRNA- und Protein-Ebene zu erkennen, wurden *real time*-Polymerasekettenreaktion und Western-Blot-Analysen durchgeführt. Hierbei konnte auf mRNA- nicht jedoch auf Proteinebene eine vermehrte Expression dieser Rezeptoren gezeigt werden.

Damit zeigen die Daten dieser Arbeit, dass Palmitinsäure MyD88-abhängig die Rezeptorantwort von *toll like*-Rezeptor-2 und -4 auf die Liganden Zymosan und Lipopolysaccharid verstärkt. Dieser Effekt ist assoziiert mit einer vermehrten mRNA-Expression der korrespondierenden Rezeptoren. Damit zeigt Palmitinsäure im entsprechenden Kontext eine pro-inflammatorische Wirkung *in vitro*. In weiterführenden Arbeiten wird die Relevanz dieser Befunde *in vivo* untersucht werden müssen.