

Pamela Diane Stöffel

Dr. med.

## **Charakterisierung der Lipidtropfen-assoziierten Proteine Adipophilin, TIP47 und Perilipin in normaler und verfetteter Leber**

Geboren am 28.10.1981 in Buchen

Staatsexamen am 20.05.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Schirmacher

Die Inzidenz der Leberparenchymverfettung in den westlichen Industrienationen steigt seit Jahrzehnten an. Ob ernährungsbedingt, durch Alkoholabusus, durch Virushepatitiden oder tumorbedingt, die Fettleber stellt ein häufiges und somit wichtiges Krankheitsbild dar. Die Leberparenchymverfettung („steatosis“) ist definiert als hepatozytäre Akkumulation von Neutralfetten in Lipidtropfen die mehr als 5% des Leberparenchyms ausmachen. Die Lipidtropfen bestehen aus Neutralfetten, wie z.B. Triacylglyceriden, die von einem Monolayer aus Phospholipiden umgeben sind, in dem verschiedene Lipidtropfen-assoziierten Proteine wie Adipophilin, Perilipin und TIP47, eingebettet sind. Über das Verteilungsmuster und die Rolle der unterschiedlichen Proteine bei Leberparenchymverfettung war bislang wenig bekannt.

In dieser Arbeit sollte deshalb das Vorkommen und die Lokalisation von Perilipin, Adipophilin und TIP47 an Lipidtropfen in normaler und verfetteter Leber untersucht werden. Normales Lebergewebe von Maus, Rind und Mensch wurden immunhistochemisch, immunfluoreszenzmikroskopisch und proteinbiochemisch mit spezifischen Antikörpern gegen Adipophilin, Perilipin und TIP47 untersucht. Zusätzlich zu immunhistochemischen Techniken wurden proteinbiochemische und molekularbiologische Untersuchungen an humaner Leber

mit unterschiedlichem Verfettungsgrad, sowie an verschiedenen, abgeleiteten humanen Zellkulturlinien durchgeführt.

Überraschenderweise konnten neben Adipophilin und TIP47 auch Perilipin in Hepatozyten von menschlicher Fettleber nachgewiesen werden. Perilipin wurde bisher nur in Adipozyten und steroidhormonproduzierenden Zellen beschrieben. In normaler Leber konnte Adipophilin und TIP47, in Rinderleber auch Perilipin an den Fetttropfen der „Hepatic Stellate Cells“ (HSC) nachgewiesen werden. TIP47 lokalisierte an kleinen Lipidtropfen, Adipophilin an den Lipidtropfen mittlerer und großer Größe. Perilipin ebenfalls, jedoch betont perizentral, wohingegen in periportalen Hepatozyten kaum Perilipin nachweisbar war. Die Proteinmenge von Adipophilin und Perilipin korrelierte in humaner und verfetteter Leber positiv mit dem Grad der Verfettung. In den hier verwendeten Zellkultur- und Tiermodellen waren jedoch die Lipidtropfen lediglich positiv für Adipophilin und TIP47. Perilipin konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Die Charakterisierung der Lipidtropfen-assoziierten Proteine Perilipin, Adipophilin und TIP47 in humaner Leber trägt zum besseren Verständnis der physiologischen und pathologischen Fettakkumulation in der Leber bei. Die etablierten Antikörper könnten die Diagnostik der frühen Stadien der Leberparenchymverfettung unterstützen, und da das Fehlen von Lipidtropfen-assoziierten Proteinen eine pathologische Lipidspeicherung verhindert und z.B. Perilipin nur in bestimmten Geweben vorhanden ist, sind langfristig auch therapeutische Ansätze denkbar.