

Bahador Javaheri Haghighi
Dr. med.

Untersuchungen zur Morphologie, Lipidkomposition und Enterozytenentwicklung in Mäusen mit Enterozyten-spezifischer Inaktivierung des *Fatty Acid Transport Protein 4*-Gens

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Stremmel

Lang- und Sehr-Langketten-Acyl-CoA-Synthetasen (ACSLs bzw. ACSVLs) aktivieren chemisch inerte Fettsäuren, die dann Ausgangspunkte für weitreichende metabolische Prozesse bilden: Reesterifizierung von Triacylglycerolen, ATP-Gewinnung durch β -Oxidation, Synthese komplexer Lipide mit strukturellen und regulatorischen Funktionen bei Zelldifferenzierung und -migration – um nur einige zu nennen.

Das Fettsäuretransportprotein 4 (FATP4) oder auch ACSVL4 ist eine in intrazellulären Organellen lokalisierte ACSVL, die im Dünndarm von Mäusen die höchste Expression dieser Enzymfamilie zeigte. Neben der Aktivierung von Fettsäuren wurde eine indirekte Rolle im Fettsäuretransport durch Steuerung des Fettsäureeinstroms mittels intrazellulärer Esterifizierung beschrieben. In mehreren Knockout-Mausmodellen wurde außerdem FATP4 als Einflussgröße bei der Lipidhomöostase und Zellentwicklung nachgewiesen. ACSLs und ACSVLs sind ferner mit Krebs- und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie seltenen genetischen Störungen wie der kongenitalen Ichthyose (Mutation von *FATP4*) assoziiert. Auswirkungen eines intestinalen FATP4-Mangels auf die Morphologie, den Gehalt und die Komposition an Lipiden sowie die Zellentwicklung in Mäusen mit Enterozyten-spezifischer Inaktivierung des *Fatp4*-Gens (*ent-Fatp4*-Mäuse) wurden bislang nicht untersucht.

Im ersten Teil wurde mittels lichtmikroskopischer und morphometrischer Vergleichsdaten der makroskopische und intestinale Phänotyp von *ent-Fatp4*-Mäusen und Kontrollmäusen verglichen. Hierbei konnten häufigere Erblindungen und ein Trend hin zu niedrigerem Körper- und Dünndarmgewicht bei *ent-Fatp4*-Mäusen beobachtet werden. Weitere Veränderungen im Sinne einer gestörten Zotten- oder Kryptenarchitektur oder Unterschieden in intestinalen Zellreihen wie Mukus-produzierenden Becherzellen konnten nicht festgestellt werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde mittels Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung sowie Elektrospray-Ionisierung-Tandem-Massenspektrometrie der Gehalt und die Zusammensetzung an freien Fettsäuren, Sphingo- und Phospholipiden sowie Cholesterinen in *ent-Fatp4*-Mäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen bestimmt. Der Gehalt an sehr langkettigen Fettsäuren sowie Sphingo- und Phospholipiden, davon langkettigen und sehr langkettigen Sphingomyelinen, Ceramiden, Phosphatidylcholinen und -ethanolaminen war im Darm von *ent-Fatp4*-Mäusen signifikant vermindert. Bei den Sphingomyelinen war zusätzlich die Zusammensetzung signifikant verändert. Unterschiede bei Cholesterinen konnten nicht festgestellt werden. Durch die somit nachgewiesene Reduktion an bioaktiven Lipiden in *ent-Fatp4*-Mäusen wurde als nächstes die Enterozytenmigration als Surrogatmarker der Zellentwicklung *in vivo* anhand immunhistochemischer Detektion von 5-Bromo-2'-Deoxyuridin und morphometrischen Messungen ermittelt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Zellmigration zwischen beiden Tiergruppen.

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass FATP4 Einfluss auf den Lipidgehalt und die -zusammensetzung des Darms besitzt, aber nicht auf die intestinale Morphologie und den Phänotyp. Ein Fehlen von FATP4 scheint darüber hinaus trotz verändertem Lipidmuster die intestinale Zellentwicklung nicht zu stören. Die hier konstatierte Rolle des FATP4 im Lipidstoffwechsel könnte einen vielversprechenden Ansatzpunkt für weitere Forschungen auf diesen Gebieten bieten.