

Deniz Göcebe
Dr. med.

Myeloid-specific fatty acid transport protein 4 deficiency alters macrophage polarization and exacerbates non-alcoholic steatohepatitis after high-fat/high-cholesterol feeding

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. med. Uta Merle

Fatty acid transport protein 4 ist eine Acyl-Coenzym A-Synthetase, die die intrazelluläre Aufnahme von freien Fettsäuren vermittelt. Patienten, die Mutationen im Fatty acid transport protein 4-Gen aufweisen, leiden an einer Hyperkeratose der Haut und weisen allergische Symptome sowie eine Eosinophilie auf. Diese Studie befasst sich mit der Fragestellung, ob ein Fatty acid transport protein 4-Mangel in Makrophagen diese Allergien verursachen könnte, in dem ein Shift zur immunmodulatorischen M2-Polarisierung von Makrophagen ausgelöst wird. Zudem wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine solche Zunahme der M2-Polarisierung einen ernährungsinduzierten Leberschaden hin zu erhöhter Steatose, Inflammation und Leberfibrose exazerbieren würde.

Mäuse mit myeloid-spezifischem Fatty acid transport protein 4-Knockout wurden generiert. Aus männlichen Mäusen isolierte Knochenmarksmakrophagen wurden *in vitro* mit Lipopolysaccharid oder Interleukin-4 behandelt, um eine M1- beziehungsweise M2-Polarisierung auszulösen, und ihre Zytokinfreisetzung wurde gemessen. Die Fatty acid transport protein 4-Knockoutmäuse wurden 16 Wochen lang *in vivo* mit einer hohen fett- und cholesterinhaltigen Diät gefüttert, um eine chronische Inflammation zu modellieren, oder mit Lipopolysaccharid behandelt, um eine akute Immunantwort auszulösen. Lipidanalysen von Plasma und Leber wurden durchgeführt. Plasmazytokine, Plasmalipide, Differentialblutbilder und Leberenzyme wurden analysiert. Hämatoxylin-Eosin- und Siriusrot-Färbungen von Leberpräparaten wurden angefertigt und die hepatische Genexpression wurde gemessen, um Inflammation, hepatische Steatose und Leberfibrose zu untersuchen.

Knochenmarksmakrophagen mit Fatty acid transport protein 4-Knockout wiesen eine Reduktion von pro-inflammatorischen M1 Zytokinen sowie einen Shift hin zu M2 Zytokinen und Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1 auf. Männliche Knockoutmäuse zeigten nach Diät mit hohem Fett- und Cholesteringehalt eine exazerbierte hepatische Steatose auf während sowohl männliche als auch weibliche Knockoutmäuse eine exazerbierte hepatische Inflammation, Leberfibrose sowie erhöhte Leberenzyme aufwiesen. Bemerkenswerterweise wiesen weibliche Mäuse im Vergleich zu männlichen einen noch stärkeren Shift in Richtung M2 sowie eine verstärkte hepatische Inflammation und Leberfibrose auf. Sowohl männliche als auch weibliche Knockoutmäuse wiesen nach Diät mit hohem Fett- und Cholesterinanteil eine Abnahme an Plasmatriglyceriden und freien Fettsäuren auf und zeigten unter normaler Ernährung eine periphere Thrombozytopenie auf.

Es wurde kürzlich publiziert, dass ein Fatty acid transport protein 4-Knockout eine Reduktion der Ceramidsynthese in Makrophagen zur Folge hat. Daher ist es denkbar, dass das Zwischenprodukt Sphingosin akkumulieren und zu einer erhöhten Synthese von Sphingosin-1-Phosphat führen könnte. Sphingosin-1-Phosphat vermittelt einen Anstieg der M2-Polarisierung sowie des Makrophagen-Chemoattraktorproteins-1 und induziert die Chemotaxis von Immunzellen sowie die Leberfibrose. Daher könnte ein Shift hin zu Sphingosin-1-Phosphat die hepatische Inflammation und verschärfte Leberfibrose in Fatty acid transport protein 4-Knockoutmäusen unter Diät mit hohem Fett- und Cholesterinanteil erklären.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten für Patienten mit Fatty acid transport protein 4-Mutationen hinsichtlich einer fettreichen Ernährung eine relevante Rolle spielen. Darüber

hinaus zeigt dieses Projekt, dass Veränderungen von Downstream-Lipiden in myeloiden Zellen eine Verschärfung der nichtalkoholischen Steatohepatitis durch eine veränderte Makrophagen-Polarisierung verursachen können. Daher könnte die Supplementierung mit Ceramiden, speziell in Makrophagen, als neue therapeutische Strategie dienen, um eine Protektion gegenüber der nichtalkoholischen Steatohepatitis zu erzielen.