



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchung cerebellärer Veränderungen im Rahmen
der ACBD5-Defizienz anhand eines Knockout-Mausmodells**

Autor: Marino Jonathan von Spangenberg
Institut / Klinik: Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN),
Neuroanatomy
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Islinger

Zielsetzung dieser Arbeit war es, pathologische Veränderungen im Cerebellum einer *Acbd5*^{-/-} Mauslinie zu charakterisieren und von diesen Erkenntnissen ausgehend Rückschlüsse auf die Funktion des ACBD5 Proteins und der Pathogenese der peroxisomalen Erkrankung ACBD5-Defizienz (RDLKD) zu gewinnen. Zunächst konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass das *Acbd5*^{-/-} Mausmodell als reliables Modell der RDLKD gelten darf. Dies gelang durch einen Vergleich der Resultate von lokomotorischen Tests, mikroskopischen Immunfluoreszenz-Untersuchungen, Immunoblots sowie organspezifischen Lipidomdaten mit bereits publizierten Daten von RDLKD Patienten, welcher weitgehende Übereinstimmungen in allen Vergleichsrubriken zeigte.

Darauf aufbauend konnten pathologische Veränderungen des Kleinhirns in Form von Purkinjezelldegeneration, Astrogliose und Mikrogliose, beginnend im höheren Lebensalter, nachgewiesen werden. Diese Pathologika können als zu Grunde liegende morphologische Pathologie für einen bedeutenden Teil der klinischen Symptomatik auch menschlicher RDLKD Patienten gelten.

Durch die begleitende Lipidomanalyse von Kleinhirngewebe konnten schließlich mit komplexen Veränderungen der VLCFA-Homöostase, gestörtem Etherphospholipidstoffwechsel und womöglich verändertem Syntheseweg von DHA und DPA die weitreichenden Konsequenzen einer ACBD5-Defizienz beschrieben werden. Diese untermauern die Hypothese, dass die ACBD5-Defizienz mehr als eine, statt wie für die Erkrankung bisher vorgeschlagene, singuläre Störung der peroxisomalen β -Oxidation ist. Vielmehr lässt sich die ACBD5-Defizienz anhand der gewonnenen Erkenntnisse als eine Störung sowohl der Acyl-CoA-Akzeptor-Protein- als auch der Tethering-Proteinfunktion begreifen. Dies würde die RDLKD als eine neue Krankheitskategorie der peroxisomalen Krankheiten etablieren, da sie sich somit weder ausschließlich den peroxisomalen Biogeneseerkrankungen (PBD) noch den spezifischen Enzymdefizienzen (SED) zuordnen ließe. Damit lassen die Lipidomdaten das ACBD5 Protein, als in diesem Ausmaß bisher unbeschriebenen, metabolischen Knotenpunkt des interzellulären Lipidmetabolismus erkennen.

Im Diskussionsteil der Arbeit konnten die Ergebnisse zur Veränderung des Lipidmetabolismus mit den phänotypischen Organveränderungen korreliert und im Gesamtzusammenhang interpretiert werden. So legen die Ergebnisse als treibende Faktoren eine Kombination der Akkumulation von peroxisomalen β -Oxidationsmetaboliten sowie die Dysregulation weiterer Lipidmetaboliten, wie beispielweise Etherlipide und DHA, nahe. Insbesondere in Hinblick auf die metabolischen Veränderungen weisen *Acbd5*^{-/-} Mäuse somit einen komplexen Phänotyp auf. Dieser wird möglicherweise durch eine reduzierte peroxisomale β -Oxidation und gestörte Peroxisom-ER-Membrankontakte verursacht, welche für den Transfer und die Regulierung von Metaboliten erforderlich sind.

Weiterhin wurden durch das Herausarbeiten von Unterschieden der VLCFA-Homöostase und des Etherphospholipidstoffwechsels in Leber und Cerebellum erste Erkenntnisse gewonnen, in welchem Ausmaß der Lipidmetabolismus der *Acbd5*^{-/-} Maus organspezifisch gestört ist.

Weiterführende Studien sind erforderlich, um die Folgen einer Verringerung der Peroxisom-ER-Kontaktstellen in der Pathologie von *Acbd5*-defizienten Mäusen und Menschen zu erforschen und den Mechanismus zu beschreiben, der die degenerativen Veränderungen im Kleinhirn und weiteren ZNS-Regionen verursacht.