

GENE VARIABILITY AND FUNCTION OF FAT TRANSPORTERS – ASSOCIATION WITH THE METABOLIC SYNDROME AND DIETARY INTAKE

MSc Annegret Auinger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir

Fettsäure-Transportproteine (FATP) und Fettsäure-Bindungsproteine (FABP) sind an der Aufnahme von langkettigen Fettsäuren in die Zelle und deren intrazellulärem Transport sowie an der Entstehung des Metabolischen Syndroms beteiligt. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss genetischer Varianten in ausgewählten Kandidatengenen (FABP2, FATP5, FATP6) und von Gen-Ernährungs-Interaktionen auf das Metabolische Syndrom untersucht werden.

Eine vorangegangene Studie zeigte die Auswirkung eines Polymorphismus im Exon 2 des FABP2 auf Triglyzeridspiegel und Insulinempfindlichkeit in Abhängigkeit bereits beschriebener Promotorhaplotypen (A und B). Funktionelle Untersuchungen belegten eine höhere Promotor-Aktivität für Haplotyp A sowie eine höhere Induzierbarkeit durch Lipidliganden-abhängige Transkriptionsfaktoren für Haplotyp B. In einer Humanstudie (n = 100) sollte der Zusammenhang zwischen Fettverzehr, Genotypus und der intestinalen FABP2 Expression näher untersucht werden. AA Homozygote wiesen im Vergleich zu Trägern des Haplotyps B einen geringeren Verzehr von Nahrungsfett auf. Zur Klärung dieser Befunde wurde der postprandiale Verlauf des orexigenen *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) in einer Subgruppe der *Metabolic Intervention Cohort Kiel* (MICK) re-evaluiert (n = 64). AA Homozygote waren, im Vergleich zu BB Homozygoten, mit niedrigeren postprandialen GIP Konzentrationen assoziiert. Weiterhin deuten die Ergebnisse auf eine Regulation der FABP2 Expression durch Genotypen und den Verzehr von (n-3) Fettsäuren hin. Insgesamt zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Expression von FABP2 und der Konzentration an freien Fettsäuren im Serum.

Funktionelle Untersuchungen belegen die Bedeutung des FATP5 für die hepatische Fettsäureaufnahme und die hepatozelluläre Anreicherung von Triglyzeriden. Die Assoziation zwischen einem Promotor-Polymorphismus (rs56225452) im FATP5 Gen mit dem Auftreten des Metabolischen Syndroms wurde in 676 Männern der MICK sowie in 89 Patienten mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD) untersucht. Hierbei war der Polymorphismus mit einer höheren Aktivität der Alaninaminotransferase, einem Zeichen von Leberverfettung, assoziiert. In der MICK zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Genotypus und postprandialer Insulinresistenz und Dyslipidemie. In den NAFLD-Fällen wurde eine Assoziation zwischen Genotypus, Übergewicht und dem Grad der Leberverfettung gefunden.

Eine Beteiligung des FATP6 an der Aufnahme langkettiger Fettsäuren ins Myokard wurde bislang *in vitro* nachgewiesen. In 685 Personen der MICK wurde der Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus in der 5' untranslatierten Region (UTR) (rs2526246) mit Parametern des Metabolischen Syndroms untersucht. Mittels Echokardiographie sollte in einer Subgruppe (n = 54) überprüft werden, ob es in Abhängigkeit des Polymorphismus zu einer Veränderung der linksventrikulären Herzmasse kommt. Homozygote Träger der seltenen Variante waren mit niedrigeren Blutdruckwerten sowie geringeren Konzentrationen nüchtern und postprandialer Triglyzeride und Insulin assoziiert. Männer mit der homozygot seltenen Variante hatte im Mittel eine geringere linksventrikuläre Masse als Männer mit der homozygot häufigen Variante.

Die vorliegenden Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen der FABP2 Expression, dem Verzehr von (n-3) Fettsäuren und genetischen Varianten. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass FABP2 über die Regulation der intrazellulären Konzentration freier Fettsäuren die Sekretion gastrointestinaler Hormone und folglich das Sättigungsverhalten beeinflusst. Assoziationsstudien in der MICK und in NAFLD-Fällen lassen vermuten, dass genetische Varianten im FATP5 und FATP6 Gen in die Entstehung des Metabolischen Syndroms und seiner assoziierten Krankheitsbilder involviert sind. Für beide Gene wird ein potentieller Funktionszugewinn postuliert: Im Falle des FATP5 könnte dies zu einer erhöhten hepatozellulären Anreicherung von Triglyzeriden führen, beim FATP6, hingegen, zu einer Verbesserung des myokardialen Fettsäurestoffwechsels.