

4. Zusammenfassung

Die Senkung der Inzidenz des Atemnotsyndroms durch die pränatale Lungenreifinduktion und die deutlich verringerte Letalität des Atemnotsyndroms seit Einführung der Surfactant-Therapie haben in erheblichem Umfang zur Abnahme der Säuglingssterblichkeit beigetragen. Die Fortschritte innerhalb der letzten Jahre sind hinsichtlich der Co-Morbidität des Atemnotsyndroms allerdings deutlich geringer als in den Jahren vor 1990.

Bei der Induktion der pränatalen Lungenreife wurde die Bedeutung der langkettigen Fettsäuren (LCFA) als Substrat der Surfactantlipidsynthese nur am Rande untersucht. Mit dem Ziel, die körpereigene Surfactantbildung während der foetalen und/oder neonatalen Entwicklung gezielt zu steigern, haben wir Regulationsmechanismen der *de novo* Phosphatidylcholin-Synthese in Typ II Zellen untersucht. Der Schwerpunkt unserer Arbeit lag auf der Charakterisierung der Aufnahme von Palmitinsäure durch Typ II Zellen, da durch die ausreichende Bereitstellung dieses Substrates eine Steigerung der Surfactantlipidsynthese erzielbar ist. Zu Beginn unserer Untersuchungen wurde der Transport von LCFA durch die Zellmembran grundsätzlich kontrovers – passiv vs. proteinvermittelt – diskutiert.

Wir untersuchten deshalb zunächst den transmembranären Transport von Palmitat hinsichtlich seiner Kinetik und Energieabhängigkeit und zeigten, daß FAT/CD36 für etwa 70 % der Palmitataufnahme isolierter Typ II Zellen verantwortlich ist. Die Palmitataufnahme wird nicht über "coated pits", sondern über Caveolae-ähnliche Strukturen der Typ II Zellmembran, sogenannten DIGs, vermittelt. Durch Manipulation des zellulären Cholesterolgehaltes gelang es uns, FAT/CD36 in DIGs anzureichern und dabei die Palmitataufnahme drastisch zu steigern. Die an FAT/CD36 gebundene Palmitinsäure braucht einen Lösungsvermittler um in das Cytosol zu gelangen. FABPs sind cytosolische Proteine, die die Lösung der LCFA vermitteln können. Folgerichtig ist die Palmitataufnahme und Phosphatidylcholin-Synthese in Typ II Zellen von H-/E-FABP double knock out-Tieren verringert. Wird die Expression von FAT/CD36 und Caveolin-1 durch den PPAR γ -Aktivator Pioglitazon (Actos[®]) erhöht, steigen Palmitataufnahme und Phosphatidylcholin-Synthese wieder auf das Niveau des Wildtypes. Die Kompensation des FABP-knock-out Effektes durch Pioglitazon beruht sehr wahrscheinlich auf einer Interaktion von Caveolin-1 und PPAR γ , die wir erstmals nachweisen konnten. Kürzlich wurde beschrieben, daß sich Vesikel, die Caveolin-1 enthalten, abschnüren und möglicherweise LCFA wie FABPs durch das Cytosol transportieren können.

Diese und die von anderen Arbeitsgruppen gewonnenen Daten zeigen klar, daß membranständigen Fettsäuretransportern – hier FAT/CD36 - eine wichtige Rolle bei der Fettsäureaufnahme zukommt und daß die Zelle über verschiedene Mechanismen der Regulation der Palmitataufnahme verfügt. Die Beschleunigung der initialen Palmitataufnahme in Typ II Zellen geht mit einer Steigerung der Phosphatidylcholin-Synthese einher, die wahrscheinlich durch eine Aktivierung der Cytidyltransferase vermittelt wird. Es ist aber auch denkbar, daß das vermehrte intrazelluläre Angebot an Fettsäure die Glycerin-3-phosphat Acyltransferase stimuliert, die ebenfalls geschwindigkeitsbestimmend bei der Phosphatidylcholin-Synthese sein kann. Wir konnten zeigen, daß Vitamin E-Depletion die Aktivität der Glycerin-3-phosphat Acyltransferase und die Synthese von Phosphatidylcholin in Typ II Zellen senkt. Die Oxidation von funktionellen SH-Gruppen des Enzyms bei

Vitamin E-Mangel hemmt seine Aktivität. Es ist bekannt, daß die verringerte Phosphatidylcholin-Synthese in Typ II Zellen unter Ozon mit einer isolierten Hemmung der Glycerin-3-phosphat Acyltransferase einhergeht. Die Kombination beider Faktoren, Vitamin E-Mangel und oxidative Belastung der Typ II Zelle, ist klinisch, vor allem bei unreifen Neugeborenen, relevant und beeinträchtigt sehr wahrscheinlich die Phosphatidylcholin-Synthese.

Nach unserer Kenntnis ist der Effekt von Vitamin E auf die Inzidenz oder den Schweregrad des Atemnotsyndroms nicht untersucht. Ob unsere tierexperimentell gewonnenen Daten zur Phosphatidylcholin-Synthese bei Vitamin E-Mangel von klinischer Relevanz sind, läßt sich daher gegenwärtig nicht abschätzen.