

## Kapitel 6. Zusammenfassung

Akute Leberentzündungen, egal ob viraler, toxischer oder autoimmuner Genese, sind durch eine Aktivierung von Entzündungszellen, wie Monozyten und T- Zellen charakterisiert. Die starke Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren dieser Zellen führen zu einer Schädigung des Lebergewebes. Eine Schlüsselrolle spielen in diesem Zusammenhang Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1.

Bisher konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren die Entzündungszeichen bei einer Vielzahl chronischer Erkrankungen lindern kann (wie z.B. Koronare Herzkrankheit, rheumatoide Arthritis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen). In weiterführenden Untersuchungen wurde gezeigt, wie Omega-3-Fettsäuren die Produktion der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  in mononuklearen Zellen reduzieren können.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die akute D-Galaktosamin/Lipopolysaccharid induzierte akute Hepatitis analysiert. In diesem etablierten Hepatitis-Modell wird die Leberentzündung durch aktivierte monozytäre Zellen der Leber (Kupffer Zellen) und der daraus resultierenden Produktion großer Mengen an Zytokinen hervorgerufen.

Um den Einfluss einer erhöhten Konzentration von Omega-3-Fettsäuren im Lebergewebe untersuchen zu können, wurde in dieser Studie das Fat-1-Maus-Modell genutzt. Diese transgenen Mäuse tragen das Fat-1-Gen des Rundwurmes *C. elegans*. Dadurch ist es Fat-1-Mäusen möglich, eine Desaturase zu exprimieren, mit deren Hilfe sie Omega-6- in Omega-3-Fettsäuren endogen umwandeln können.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Fat-1-Mäuse mit einem ausgeglichenen AA/EPA-Verhältnis in der Phänotypisierung am Außenohr und erhöhtem n-3-Anteil in der Leber signifikant geringere Leberschäden aufwiesen als Tiere vom Wildtyp. Diese Veränderungen konnten durch eine reduzierte Alaninaminotransferaseaktivität im Serum sowie geringere histopathologische Veränderungen in der Leber nachgewiesen werden.

Das beobachtete verminderte Entzündungsgeschehen in der Leber von Fat-1-Mäusen wurde durch signifikant reduzierte Konzentrationen von TNF- $\alpha$  im Plasma begleitet. Weitere Messungen mittels Echtzeit RT-PCR zeigten, dass im Lebergewebe der transgenen Fat-1-Tiere die mRNA-Konzentrationen der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und IFN- $\gamma$  deutlich niedriger waren als in den Vergleichstieren vom Wildtyp. Untersuchungen an DAPI-gefärbten Leberschnitten konnten zeigen, dass diese Unterschiede mit deutlich verminderten hepatozellulären Apoptosen in Fat-1-Tieren einhergingen.

Die beschriebenen Veränderungen scheinen nur auf den erhöhten Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in Tieren der Fat-1-Gruppe zurückzuführen zu sein, da die Konzentrationen der wichtigsten Omega-6-Fettsäure, Arachidonsäure, in beiden Versuchsgruppen ähnlich waren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern die ersten Hinweise für anti-inflammatorische Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf die zytokinabhängigen Signalwege bei der D-GaIN/LPS-induzierten akuten Leberentzündung. Diese Beobachtungen könnten wichtige Hinweise für neue Therapien humaner akuter oder chronischer Hepatitiden liefern.