

Zusammenfassung

Die Aufrechterhaltung der Darmbarriere erfordert eine ständige transkriptionelle Anpassung intestinaler Epithelzellen (IECs) an Signale von Immunzellen, Mikroben, IEC-Interaktionen und der Ernährung. Proinflammatorische Signale, ausgelöst durch Adipositas, können diese homöostatischen transkriptionellen Programme in IECs stören. Dabei sind räumliche Abweichungen in den durch Adipositas-induzierten Reaktionsmechanismen des Darmepithels bislang unzureichend untersucht. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie zelltypspezifische transkriptionelle Anpassungen in IECs des Duodenums, Jejunums, Ileums und Kolons von C57BL/6N-Mäusen, die mit einer fettreichen Diät (HFD) gefüttert wurden, mittels Einzelzell-Transkriptomik untersucht. Die durch HFD-induzierte Dysregulation der Genexpression zeigte regionale Spezialisierungen zwischen den verschiedenen Darmabschnitten. Wir identifizierten eine neuartige Population von HFD-assoziierten Enterozyten (HAEs) im Kolon, die wir mithilfe eines Zweirekombinase-Systems auf Basis von Cre/loxP- und Dre/rox-Systemen näher untersuchen wollten. Obwohl die neu generierten Mauslinien *Vil1-2A-DD-Dre* und *Plb1^{E2A-CreERT2}* nicht zur Markierung von HAEs geeignet waren, konnten wir nach Neuausrichtung spezifisch Subpopulationen enteroendokriner Zellen manipulieren. Interessant war, dass die *Plb1*-Expression differenzierte Enterozyten im Ileum markierte. *Plb1*⁺ IECs zeigten nach HFD-Fütterung eine erhöhte Expression von Genen des MHC-Klasse-II-Antigenpräsentationswegs, was auf eine dynamische Verschiebung der intestinalen Mikrobiota zurückzuführen war. Funktionelle Verifizierungsexperimente in IEC-spezifischen CD74- oder MHCII-defizienten Mäusen zeigten eine gestörte Homöostase der mukosalen Immunzellen. Des Weiteren beobachteten wir ein verändertes intestinales Zytokin-Expressionsprofil, das die Entwicklung der diätinduzierten Insulinresistenz beeinflusste. Zusammenfassend stellt der in dieser Studie generierte einzigartige Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdatensatz eine wertvolle Ressource dar, um regionen- und diätspezifische Anpassungen von IECs zu untersuchen. Die Daten liefern wichtige Einblicke in die durch Adipositas induzierten Veränderungen des intestinalen Transkriptoms.