

Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung in Männern als auch in Frauen und entsteht aus transformierten intestinalen Epithelzellen (IECs), die eine einzellige Barriere zwischen dem Darmlumen und dem restlichen Körper bilden. Da nur eine Minderheit neu diagnostizierter Patienten eine genetische Veranlagung besitzt, umfassen die häufigsten Risikofaktoren Alter, entzündliche Darmerkrankungen und Übergewicht.

In dieser Arbeit wurden der Insulinrezeptor (IR) und der insulin-like growth factor Rezeptor 1 (IGF1R) spezifisch in den IECs inaktiviert um zu ergründen, wie sich eine IEC-spezifische Insulinresistenz auf die Entwicklung des Colitis-assoziierten Darmkrebs (CAC) und die IEC-Integrität auswirkt. Nach chemischer Induktion entwickelten IR/IGF1R<sup>IEC-KO</sup> Mäuse deutlicher schneller CAC als Konsequenz einer beeinträchtigten Darmbarrier-Wiederherstellung. Diese kompromittierte IEC-Integrität in Därmen Insulin-resistenter Mäuse wurde durch eine herabgesetzte Expression des Zellkontakt-Proteins *Desmocollin 3 (Dsc3)* bedingt, die direkt durch den Insulin-regulierten Transkriptionsfaktor FoxO1 kontrolliert wird. Dementsprechend hat die IEC-spezifische Expression eines Insulin-insensitiven FoxO1ADA Konstrukts sowie die IEC-spezifische Inaktivierung des *Dsc3* Gens zur Folge, dass in beiden Mauslinien das Ausmaß der CAC Entwicklung deutlich erhöht war, wiederum als Konsequenz einer geschwächten Darmbarriere, wie zuvor in IR/IGF1R<sup>IEC-KO</sup> Mäuse untersucht. Als Komponente der Desmosomen verknüpft DSC3 benachbarte IECs und verleiht der IEC-Zellschicht eine Resistenz gegenüber mechanischen Scherkräften. Hierdurch wird das Darmlumen strikt von unterliegenden Zellschichten getrennt, was einer entzündlichen Immunantwort entgegenwirkt. Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass sich die Entwicklung einer Insulin Resistenz aufgrund einer beeinträchtigten Transkription von *Dsc3* auf die CAC Entstehung auswirkt und die Wiederherstellung der Darmbarriere beeinträchtigt.