

## GPX4 bei Morbus Crohn

ÖGGH Wissenschaftspreis 2022

Julian Schwärzler

Vorangegangene Arbeiten aus unserem Labor konnten zeigen, dass spezifische mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (sogenannte PUFAs – *polyunsaturated fatty acids*) eine Entzündungsreaktion in Darmepithelzellen, welche eine verringerte enzymatische Aktivität des anti-oxidative Enzyms *Glutathion Peroxidase 4* (GPX4) aufweisen, hervorrufen. Ebenso konnten diese Arbeiten zeigen, dass eine mit PUFAs angereicherte Diät eine schwere Darmentzündung in Mäusen hervorruft, denen ein Allen von *Gpx4* spezifisch in Darmepithelzellen fehlt.

In dem von der ÖGGH unterstützen Projekt untersuchen wir, wie viele PatientInnen mit Morbus Crohn eine reduzierte Aktivität von GPX4 in der Darmschleimhaut aufweisen. Dazu verwenden wir unterschiedliche biochemischen Analysen, um GPX4 in aus Darmspiegelungen gewonnen Biopsien in gesunden ProbandInnen, PatientInnen mit aktiver Erkrankung und PatientInnen in Remission zu quantifizieren. Zudem wollen wir verstehen, welche Faktoren die Aktivität von GPX4 in der Darmmukosa beeinflussen. Beispielsweise haben genetische Studien in der Vergangenheit gezeigt, dass eine genetische Variation von GPX4 in PatientInnen mit Morbus Crohn im Vergleich zur gesunden Bevölkerung häufiger beobachtet wird. Ebenso untersuchen wir, ob gewisse Moleküle im Serum die Aktivität von GPX4 in der Darmschleimhaut regulieren.

Mit den erlangten Erkenntnissen untersuchen wir weiterführend, ob Darmepithelzellen von einzelnen PatientInnen suszeptibel für eine Entzündungsreaktion sind, die durch mehrfach-ungesättigten Fettsäuren hervorgerufen werden. Zudem wollen wir verstehen, ob es Patientengruppen (beispielsweise mit Versagen von Biologika-Therapie, nach Ileozökalresektion) gibt, die eine Veränderung der Aktivität von GPX4 aufweisen um Krankheitsrelevante Mechanismen besser zu verstehen.

Eine Publikation, welche die oben genannten Erkenntnisse zusammenfasst, ist aktuell in Vorbereitung, und wir erwarten, ein fertiges Manuskript in den nächsten 4 Monaten in einem Fachjournal einreichen zu können.

Außerdem half die Forschungsförderung der ÖGGH dem Bewerber an verschiedenen hier aufgelisteten Publikationen als Erstautor mitzuwirken (was in den jeweiligen „Acknowledgement“ Sektionen der Publikationen angegeben wurde):

1. Mayr L\*, **Schwärzler J\***, Scheffauer L, Rao Z, Rieder D, Grabherr D, Meyer M, Jukic A, Zundel L, Zollner A, Simonini A, Auer S, Amann L, Philipp M, Hilbe R, Weiss G, Moser P, Rosenstiel P, Ran Q, Blumberg RS, Kaser A, Koeberle A, Trajanoski Z, Tilg H, Adolph TE. Epithelial ATG16L1-mediated autophagy enables PUFA-induced TLR2 activity and enteritis. *Manuscript submitted*.
2. **Schwärzler J**, Mayr L, Grabherr F, Tilg H, Adolph TE. Epithelial metabolism as a rheostat for intestinal inflammation and malignancy. *Trends Cell Biol.* 2024 Feb 9:S0962-8924(24)00004-7. doi: 10.1016/j.tcb.2024.01.004. Epub ahead of print. PMID: 38341347.

3. **Schwärzler J**, Grabherr F, Grander C, Adolph TE, Tilg H. The pathophysiology of MASLD: an immunometabolic perspective. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Apr;20(4):375-386. doi: 10.1080/1744666X.2023.2294046. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149354.
4. **Schwärzler J**, Zollner A, Dolejsi T, Mayr L, Oberhuber G, Zschocke J, Sturm W, Tancevski I, Adolph TE, Tilg H. Inflammatory bowel disease in STAT1 gain-of-function immunodeficiency treated with precision medicine. *Gut*. 2023 Aug 24;gutjnl-2023-330588. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330588. Epub ahead of print. PMID: 37620121.
5. Adolph TE\*, Meyer M\*, **Schwärzler J\***, Mayr L\*, Grabherr F\*, Tilg H\*. The metabolic nature of inflammatory bowel diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;19(12):753-767. doi: 10.1038/s41575-022-00658-y. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35906289.