LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

# Ein neuer oraler Delta-5-Desaturase-Hemmer verhindert atherosklerotische Läsionen und geht mit Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung sowie der Eicosanoid-Produktion bei ApoE-Knockout-Mäusen einher – Eine Überprüfung der Nachweise

**D.ssa M. Mondini**[1]

1 Biologin, Italy

## 1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob die pharmakologische Blockade der Delta-5-Desaturase, eines Enzyms, das DGLA (Dihomo-Gamma-Linolensäure) in Arachidonsäure umwandelt, die Atherosklerose bei genetisch für Plaquebildung prädisponierten Mäusen beeinflussen kann. Bei ApoE-Knockout-Mäusen, die mit einer westlichen Diät gefüttert wurden, reduzierte die 15-wöchige orale Behandlung mit Compound-326 das Fortschreiten der Läsionen in der Aorta, verringerte den Arachidonsäuregehalt und erhöhte den DGLA-Spiegel, ohne dabei das Gesamtcholesterin oder die Triglyzeride im Plasma zu verändern.Im Abschnitt 5.3.3 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Forschung zu der Erkenntnis bei, dass die Umwandlung von DGLA zu Arachidonsäure einen regulierbaren Knotenpunkt darstellt, der die Verfügbarkeit von Lipidmediatoren beeinflusst, die an Entzündungsprozessen beteiligt sind. Unabhängige Belege bestätigen diesen biochemischen Schritt und die Veränderung der Eicosanoide recht konsistent; die Ergebnisse bezüglich der Atherosklerose sind jedoch in den verschiedenen experimentellen Modellen nicht einheitlich. Die Schlussfolgerung ist daher mechanistisch fundiert, lässt sich jedoch nicht direkt auf die klinische Prävention beim Menschen übertragen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 23, 2026
**Updated:** November 23, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24461972

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

## 2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob die selektive Hemmung der Delta-5-Desaturase die Atherosklerose, also die Ansammlung von Plaques in der Arterienwand, verlangsamen könnte. Die Hypothese war geradlinig: Durch die Verringerung der Aktivität des Enzyms, das DGLA in Arachidonsäure umwandelt, würde die Verfügbarkeit von Arachidonsäure für die Produktion bestimmter Eicosanoide sinken – lipidbasierte lokale Botenstoffe, die Entzündungen, die Gefäßfunktion und die Blutgerinnung modulieren können.Der Bezug zu Abschnitt 5.3.3 aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft genau das Segment DGLA Arachidonsäure Eicosanoid-Remodellierung Gefäßwirkungen. Die Studie untersucht nicht direkt die Hyperinsulinämie, die Insulin-SREBP-1c-Desaturase-Achse oder die Umwandlung beim Menschen. Sie kann jedoch an einem Mausmodell belegen, dass die pharmakologische Blockade des Enzyms das Verhältnis zwischen Substrat und Produkt verändert und mit geringeren atherosklerotischen Läsionen einhergeht.

## 3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die als Abstract vorliegende Publikation beschreibt ein Tierexperiment an ApoE-Knockout-Mäusen, denen das Apolipoprotein E fehlt und die daher bei einer fettreichen westlichen Ernährung anfällig für die Entwicklung von Arteriosklerose sind. Die Tiere erhielten über 15 Wochen hinweg oral die Substanz Compound-326, einen selektiven Delta-5-Desaturase-Inhibitor, in einer Dosierung von 3–10 mg/kg pro Tag.Zu den bewerteten Ergebnissen gehörten das Fortschreiten der atherosklerotischen Läsionen in der Aorta, die Konzentrationen von Arachidonsäure und DGLA in Leber und Blut, die Produktion von Eicosanoiden durch Blutzellen sowie die Plasmalipide. Das Abstract enthält keine Angaben zur Gruppengröße, zum Geschlecht und Alter der Tiere, zur quantitativen Zusammensetzung der Diät, zu Randomisierungsverfahren, etwaigen Ausschlusskriterien, detaillierten Analysetechniken oder vollständigen statistischen Werten. Diese Informationen sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

## 4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis war eine signifikante Verringerung des Fortschreitens atherosklerotischer Aortenläsionen bei den mit Compound-326 behandelten Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Praktisch ausgedrückt entwickelten die behandelten Tiere weniger sichtbare Erkrankungen an der Aortenwand. Das Abstract enthält keine Angaben zum numerischen Ausmaß der Reduktion, zu Konfidenzintervallen oder P-Werten.Das Medikament reduzierte die Arachidonsäure signifikant und erhöhte den DGLA-Spiegel in Leber und Blut signifikant. Diese Wirkungsrichtung ist konsistent mit einer Blockade der Delta-5-Desaturase: Das Substrat DGLA reichert sich an, während das Produkt Arachidonsäure abnimmt. Parallel dazu verringerte sich die Produktion von Eicosanoiden, die von der Arachidonsäure abgeleitet sind, während die Produktion von Eicosanoiden, die vom DGLA abgeleitet sind, in den Blutzellen zunahm.Das Gesamtcholesterin und die Plasmatriglyzeride wurden durch die Behandlung nicht verändert. Dieser Punkt ist wichtig, da er darauf hinweist, dass in diesem Modell das geringere Ausmaß der Läsionen nicht mit einer messbaren Verringerung dieser beiden zirkulierenden Lipide einherging. Dies beweist jedoch nicht, dass der Mechanismus ausschließlich entzündlicher Natur ist: Andere metabolische oder vaskuläre Veränderungen, die im Abstract nicht beschrieben sind, könnten zu dem Ergebnis beigetragen haben.

## 5. INTERPRETATION

Einfach ausgedrückt fungiert die Delta-5-Desaturase als Umwandlungsschritt: Sie konvertiert ein Molekül, die DGLA, in ein anderes, die Arachidonsäure. Eine Verringerung ihrer Aktivität verändert somit die verfügbaren Ausgangsstoffe für die Produktion verschiedener Eicosanoide. Die analysierte Studie zeigt, dass dieser metabolische Wandel bei Mäusen auftrat und mit einer geringeren Progression der arteriellen Plaques einherging.Der direkt dokumentierte Ablauf ist: Hemmung der Delta-5-Desaturase Anstieg von DGLA und

Verringerung der Arachidonsäure Abnahme der von Arachidonsäure abgeleiteten Eicosanoide und Zunahme der von DGLA abgeleiteten Eicosanoide geringere Aortenläsionen im ApoE-Knockout-Modell. Der Zusammenhang mit chronischen Entzündungen ist biologisch plausibel, da zahlreiche Eicosanoide Immunzellen und die Gefäßwand beeinflussen; das Abstract erlaubt es jedoch nicht, das Ergebnis einem einzelnen Mediator zuzuschreiben oder eine identische Kausalbeziehung beim Menschen nachzuweisen.Die Aussage, dass Arachidonsäure lediglich ein pro-inflammatorischer Vorläufer sei, wäre eine zu starke Vereinfachung. Arachidonsäure bildet Mediatoren mit unterschiedlichen Wirkungen, die teils pro-inflammatorisch sind und teils an der Auflösung oder Regulierung der biologischen Reaktion beteiligt sind. Daher hängt der endgültige Effekt der Hemmung von FADS1, dem Gen, das für die Delta-5-Desaturase kodiert, vom Gewebe, der Ernährung, dem Zelltyp und dem Krankheitsmodell ab.

## 6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung betrifft den zentralen biochemischen Schritt. Bei Mäusen mit vollständiger genetischer Inaktivierung von Fads1 beobachteten Fan und Kollegen einen Anstieg von DGLA und eine Verringerung der Arachidonsäure im Gewebe; zudem nahmen die aus DGLA abgeleiteten Prostaglandine der Serie 1 zu, während die aus Arachidonsäure abgeleiteten der Serie 2 abnahmen [1]. Dies bestätigt direkt, dass der Verlust der Delta-5-Desaturase das Verhältnis von DGLA zu Arachidonsäure sowie die Produktion von Lipidmediatoren verändert. Die Einschränkung ist jedoch relevant: Die vollständige genetische Ausschaltung des Enzyms ist drastischer als eine partielle pharmakologische Hemmung und führte bei den Mäusen zu erheblichen Wachstums- und Überlebensstörungen.Eine zweite unabhängige Studie untersuchte Fads1-Knockout-Mäuse auf einem ApoE-Knockout-Hintergrund, die mit einer westlichen Diät ernährt wurden. In diesem Modell wiesen die Fads1-defizienten Mäuse im Vergleich zu den Kontrolltieren 40 % weniger atherosklerotische Plaques in der Aorta auf sowie – konsistent mit der reduzierten enzymatischen Aktivität – einen starken Anstieg von DGLA und eine Abnahme der Arachidonsäure in den Leber- und Gehirnphospholipiden [2]. Dieses Ergebnis bestätigt direkt die im analysierten Studium beobachtete Richtung, stammt jedoch ebenfalls von Tieren und einer permanenten genetischen Manipulation. Zudem stellte die Studie systemische Stoffwechselveränderungen fest, einschließlich einer Verringerung der zirkulierenden Lipide, was es schwieriger macht, den Beitrag der vaskulären Entzündung zu isolieren.Die Kette wird auch durch Daten am Menschen gestützt, jedoch auf einer anderen Ebene. Bei dreißig Teilnehmern untersuchten Hester und Kollegen eine genetische Variante im FADS-Cluster, die mit der Synthese von Arachidonsäure assoziiert ist. Der Genotyp war sowohl mit dem Verhältnis zwischen Arachidonsäure und ihren Vorstufen als auch mit der Produktion von Leukotrien B4 und 5-HETE im stimulierten Blut assoziiert – zwei Eicosanoide, die über den Lipoxygenase-Weg produziert werden [3]. Dies beweist zwar nicht, dass eine genetische Variante einem Medikament gleichkommt, noch misst es die Atherosklerose, bestätigt aber beim Menschen, dass sich Variationen im FADS-Weg auf die Verfügbarkeit von Arachidonsäure und auf bestimmte Eicosanoid-Mediatoren auswirken können.

## 7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Es gibt experimentelle Ergebnisse, die der Vorstellung direkt widersprechen, dass eine verringerte FADS1-Aktivität immer einen Gefäßschutz bietet. Gromovsky und Kollegen reduzierten Fads1 selektiv im Gewebe hyperlipidämischer Mäuse und beobachteten unter spezifischen Ernährungsbedingungen eine Zunahme der Leberentzündung und Atherosklerose [4]. Die Autoren stellten zudem eine Abnahme von pro-resolutiven Lipidmediatoren fest, die aus Arachidonsäure, EPA und DHA stammen.Dieses Ergebnis bestreitet nicht, dass die Blockade der Delta-5-Desaturase die Arachidonsäure reduziert und ihre Vorstufen erhöht. Es zeigt jedoch, dass eine verringerte Verfügbarkeit langkettiger Fettsäuren auch Substrate entziehen kann, die für die Auflösung von Entzündungen nützlich sind. Die Unterschiede können vom Ort der genetischen Stilllegung, dem Grad der Hemmung, der Ernährung und der Tatsache

abhängen, dass FADS1 auch am Stoffwechsel von Omega-3-Fettsäuren beteiligt ist. Folglich kann die in der analysierten Studie beobachtete Verringerung der Plaques nicht als universeller Effekt der FADS1-Hemmung betrachtet werden.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet das Ergebnis der untersuchten Studie von unabhängigen Publikationen, die die Darstellung im Buchkapitel bestätigen oder eingrenzen.

### Quadro comparativo

| Referenz | Studientyp | Population oder Modell | Hauptergebnis | Richtung der Evidenz | Stärke der Evidenz |
|---|---|---|---|---|---|
| Originalstudie | Tierstudie, pharmakologische Intervention | ApoE-Knockout-Maus mit westlicher Ernährung | Compound-326 reduzierte AA, erhöhte DGLA, veränderte die Eicosanoide und begrenzte Aortenläsionen, ohne das Gesamtcholesterin und die Plasmatriglyzeride zu beeinflussen. | direkte Bestätigung | moderat |
| [1] | Tierstudie, genetischer Knockout | Fads1-Knockout-Maus | Das Fehlen von Fads1 erhöhte DGLA, reduzierte AA, erhöhte Prostaglandine der Serie 1 und reduzierte die der Serie 2. | direkte Bestätigung | moderat |
| [2] | Tierstudie, genetischer Knockout | Fads1-Knockout-Maus auf ApoE-Knockout-Hintergrund mit westlicher Ernährung | Der Verlust von Fads1 reduzierte AA, erhöhte DGLA und war mit 40 % weniger Aortenplaque assoziiert. | direkte Bestätigung | moderat |
| [3] | Mechanistische Beobachtungsstudie am Menschen | 30 Erwachsene, genotypisiert für rs174537 | Die Variante im FADS-Cluster war mit Fettsäureverhältnissen sowie der Produktion von Leukotrien B4 und 5-HETE in stimuliertem Blut assoziiert. | biologisch konsistente Evidenz | niedrig |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [4] | Tierstudie, gewebespezifisches Silencing | Hyperlipidämische Mäuse mit selektiver Reduktion von Fads1 | Die Reduktion von Fads1 erhöhte die Atherosklerose und Leberentzündung unter spezifischen Ernährungsbedingungen. | diskordante Evidenz | moderat |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass die Delta-5-Desaturase ein regulierbarer Punkt bei der Umwandlung von DGLA in Arachidonsäure ist und dass ihre pharmakologische Blockade das Eicosanoid-Profil bei ApoE-Knockout-Mäusen verändert. Die gleichzeitige Verringerung der Aortenläsionen steht im Einklang mit den Ausführungen des Buches und wird durch ein weiteres Mausmodell gestützt.Die vorsichtigste Schlussfolgerung ist, dass der Stoffwechselschritt DGLA Arachidonsäuremechanistisch gut belegt und für die Lipidmediatoren der Entzündung relevant ist. Es ist jedoch nicht erwiesen, dass eine Reduktion von FADS1 universell vor Atherosklerose schützt oder eine präventive Behandlung beim Menschen darstellt. Die in einigen Modellen beobachteten gegensätzlichen Effekte erfordern eine umfassendere experimentelle und klinische Validierung.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

## 10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

## 11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque**
Powell et al., 2016
*Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*
DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S106653

[2] **Relationship between a Common Variant in the Fatty Acid Desaturase (FADS) Cluster and Eicosanoid Generation in Humans**
Hester et al., 2014
*Journal of Biological Chemistry*
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M114.579557

[3] **Δ-5 Fatty Acid Desaturase FADS1 Impacts Metabolic Disease by Balancing Proinflammatory and Proresolving Lipid Mediators**
Gromovsky et al., 2018
*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*
DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309660

[4] **Characterization of an arachidonic acid-deficient (Fads1 knockout) mouse model**
Fan et al., 2012
*Journal of Lipid Research*
DOI: https://doi.org/10.1194/jlr.M024216