

## Cholesterolsenker als Risiko in der Schwangerschaft: Fehlbildungen bei Fischembryonen nachgewiesen

Standardmäßig verordnete Cholesterolsenker können in der Schwangerschaft zu Fehlbildungen bei Embryonen führen. Diesen Zusammenhang haben Forschende der Universität Ulm um Professorin Melanie Philipp an Zebrafischen nachgewiesen - und in weiteren Modellen bestätigt. Die umfangreichen Untersuchungen der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler belegen zudem die wichtige Rolle von Cholesterin bei der Bildung bestimmter Zellfortsätze (Zilien). Insgesamt glauben die Autorinnen und Autoren, dass ein zu stark abgesenkter Cholesterinspiegel ungesund für das werdende Leben ist.

Täglich nehmen Millionen Deutsche Cholesterolsenker ein - darunter nicht nur Senioren. Bisher galten die so genannten Statine als relativ nebenwirkungsarm, doch nun mahnen Ulmer Forschende um Professorin Melanie Philipp bei einer Einnahme in der Schwangerschaft zur Vorsicht. Die Gruppe hat die Rolle von Cholesterin während der Embryonalentwicklung untersucht: Anhand von Zebrafischembryonen konnten sie nachweisen, dass ein durch Statine gesenkter Cholesterinspiegel zu massiven Fehlbildungen führt. Die Ergebnisse der Wissenschaftler sind im Fachjournal „Communications Biology“ erschienen.

Das Fettmolekül Cholesterin, im Volksmund auch Cholesterin genannt, genießt keinen besonders guten Ruf: Erhöhte Cholesterinwerte werden unter anderem mit Arteriosklerose sowie einem größeren Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall assoziiert. Auf der anderen Seite erfüllt Cholesterin bei der Stabilisierung der Zellmembran und als Baustein für Hormone eine wichtige Funktion im Körper. Inwiefern der Cholesterinspiegel die Entwicklung des Embryos im Mutterleib beeinflusst, ist noch nicht vollständig verstanden.

Bisherige Ergebnisse zur Einnahme von Cholesterolsenkern in der Schwangerschaft sind uneindeutig und weisen zumindest im Tiermodell auf potenzielle Entwicklungsstörungen des Ungeborenen hin. Diese unklare Studienlage und das seltene Krankheitsbild „Smith-Lemli-Opitz-Syndrom“ (SLO) waren für die Ulmer Autoren um Professorin Melanie Philipp Grund genug, die Rolle von Cholesterin bei der Embryonalentwicklung noch einmal genau zu erforschen. Patienten mit der angeborenen Cholesterin-Syntheschwäche SLO kommen mit Deformationen des Schädels sowie Herzfehlern und Nierenentwicklungsstörungen auf die Welt. „Wir haben uns also gefragt, ob die Entwicklungsdefekte durch die deutlich verringerte Cholesterinproduktion der SLO-Patienten bedingt sind, und welche zellulären Mechanismen diesen Defekten zugrundeliegen“, erläutert Erstautor Lars Maerz, Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biochemie und Molekulare Biologie.

Im Zuge ihres Forschungsvorhabens haben die Molekularbiologen und Physiologen Zebrafischembryonen mit Cholesterolsenkern behandelt. Der Einsatz dieser Statine zog bei den Fischembryonen Fehlbildungen nach sich, die an das SLO-Syndrom erinnerten. Unter anderem beobachteten die Wissenschaftler Deformationen des Körpers und insbesondere des Kopfes sowie Anomalien verschiedener Organe, darunter Herz und Niere. Dabei fällt auf: Die Entwicklung der betroffenen Körperteile hängt von Zilien ab. Zilien sind dünne Fortsätze auf fast allen Zellen, die Aufgaben in der Signalübertragung und bei der Bewegung von Körperflüssigkeiten wie dem „Nervenwasser“ im Gehirn erfüllen. Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil aller Zell-Membranen und somit auch in Zilien enthalten. Fehler bei der Zilienentwicklung können zu verschiedenen

Krankheitsbildern („Ziliopathien“) führen, die jedoch bisher nicht mit Cholesterin in Verbindung gebracht worden sind.

Anhand von menschlichen Zellen – unter anderem von SLO-Patienten –, Mäuszellen sowie einem einzelligen Organismus haben die Forscher ihre Erkenntnisse aus dem Zebrafischembryo bestätigt, wonach Statine Fehlentwicklungen auslösen können. Somit ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Zebrafisch auf andere Modelle, und wahrscheinlich auch auf den Menschen, dargelegt. „Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass ein ausreichend hoher Cholesterinpiegel für die korrekte Bildung von Zilien essentiell ist. Ziliendysfunktionen können wiederum zu schweren Fehlbildungen bei Embryonen führen“, erklärt Professorin Melanie Philipp, Gruppenleiterin am Institut für Biochemie und Molekulare Biologie.

Insgesamt konnten die Forschenden nachweisen, dass es für das werdende Leben offenbar ungesund ist, wenn der Cholesterinpiegel zu stark abgesenkt wird – etwa durch Statine. Darüber hinaus hat die Gruppe die wichtige Rolle von Cholesterin bei der Bildung von Zilien und somit vieler Organe belegt.

Die Forscherinnen und Forscher raten daher, den Angaben der Hersteller zu folgen, die eine kritische Bewertung der Statingabe während der Schwangerschaft empfehlen. Um die genauen Auswirkungen von Statinen auf die Entwicklung menschlicher Embryonen beurteilen zu können, sind jedoch weitere Studien nötig.

Die Arbeit in „Communications Biology“ ist Ergebnis einer Zusammenarbeit des Instituts für Biochemie und Molekulare Biologie sowie des Instituts für Allgemeine Physiologie der Universität Ulm. Die Autoren wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter (BIU) unterstützt.

### **Originalpublikation:**

Lars D. Maerz, Martin D. Burkhalter, Carolin Schilpp, Oliver H. Wittekindt, Manfred Frick, Melanie Philipp. Pharmacological cholesterol depletion disturbs ciliogenesis and ciliary function in developing zebrafish. *Communications Biology*. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0272-7>