

Das Gen *Lypla1* beeinflusst geschlechtsspezifisch die Fettleibigkeit

Wie anfällig man für Übergewicht, Insulinresistenz und weitere kardio-metabolischen Merkmale ist, kann auch vom Geschlecht abhängen. Ein internationales Forscherteam der Universität von Kalifornien (UCLA), des Helmholtz Zentrums München, einem Partner des DZD, und der Ludwig-Maximilians-Universität München untersuchte umfassend die Rolle des Geschlechts und seine Interaktion mit dem genetischen Hintergrund bei kardio-metabolischen Phänotypen (klinischen Krankheitsbildern). Dabei entdeckten die Forscher u.a. einen geschlechtsspezifischen Adipositas-Locus bei dem Gen *Lypla1*, das mit der menschlichen Fettleibigkeit in Verbindung steht. Die Ergebnisse der Studie sind jetzt in ‚Cell Metabolism‘ erschienen.

Männer und Frauen können unterschiedlich anfällig für Fettleibigkeit, Insulinresistenz und andere kardio-metabolische Merkmale sein. Oft haben Frauen vorteilhaftere Stoffwechselprofile. Das ist für Mäuse aber auch bei Menschen beschrieben. Doch wie interagiert das Geschlecht mit Genen? Welche Rolle spielt die natürliche genetische Varianz? Und wie wirkt sich das auf die Entstehung von Stoffwechsel- und Herzerkrankungen aus? Um diese Fragen zu beantworten, hat ein internationales Forscherteam im Tiermodell (Hybrid-Maus-Diversitätspanel) nach geschlechtsspezifischen Unterschieden für 50 kardio-metabolische Eigenschaften gesucht. Es wurde die Auswirkung des Geschlechts auf diese Merkmale untersucht, in Bezug auf geschlechtsspezifische Korrelationen mit spezifischen Krankheitsbildern (klinischen Erscheinungsbildern), ihre genetische Architektur und die zugrundeliegenden Expressionsnetzwerke in Fett und Leber. Dabei zeigte sich, dass das Geschlecht – abhängig vom genetischen Hintergrund – bei der Genexpression und der Ausbildung kardio-metabolischer Merkmale eine Rolle spielt. So hat das Forscherteam einen geschlechtsspezifischen Adipositas-Locus für das Gen *Lypla1* entdeckt.

„Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass es eine geschlechtsspezifische Regulation für das „Beiging“ (Bräunung)* des weißen Fettgewebes sowie geschlechtsspezifische Interaktionen für die mitochondriale Funktion gibt“, fasst Letztator und Leiter der Studie Professor Aldons J Lusis von der UCLA die Ergebnisse zusammen. Die Untersuchung zeigte, dass Weibchen eine höhere Aktivität der Mitochondrien haben und mehr braunes Fettgewebe bilden („Beiging“). Das lässt die Fettmasse und die Insulinresistenz sinken. Bei Männchen führt die Interaktion zwischen Genen und Geschlecht eher zu niedriger Mitochondrien-Aktivität und geringem „Beiging“. Das Gewicht und Insulinresistenz nehmen zu.

„In der Literatur gibt es bereits Hinweise auf große Unterschiede in der Fettbiologie zwischen den Geschlechtern auch beim Menschen. Diese Studie gewährt nun Einblicke in die Tiefe und Breite der Geschlechtsunterschiede im Stoffwechsel. Wir glauben, dass unsere Ergebnisse überzeugende Beweise dafür liefern, warum Männer und Frauen in der biologischen Forschung als eigenständige Organismen behandelt werden sollten“, sagt DZD-Wissenschaftlerin Prof. Dr. med. Susanna Hofmann vom Institut für Diabetes und Regenerationsforschung des Helmholtz Diabetes Center. Ihre Gruppe hat gemeinsam mit Prof. Axel Walch von der Core Facility Pathology & Tissue Analytics am Helmholtz Zentrum München das Fettgewebe untersucht und die Geschlechtsunterschiede in der Bräunung von weißem Fettgewebe herausgearbeitet.

Noch ist das Verständnis für die Biologie, die diesen geschlechtsspezifischen Unterschieden zugrunde liegt, sehr lückenhaft. Als langfristiges Ziel wollen die Forscher deshalb ein biologisches Netzwerkmodell entwickeln, das die Unterschiede zwischen Männern und Frauen (das "sexome") auf Systemebene beschreibt. Ein solches Modell erfordert die Identifizierung der primären und nachgeschalteten geschlechtsspezifischen Faktoren, die auf das Netzwerk einwirken, und ein Verständnis wie die geschlechtsspezifischen Netzwerkinteraktionen zu Geschlechtsunterschieden in den entstehenden Phänotypen (klinischen Krankheitsbildern) führen.

*Beiging (Bräunung)

Braunes Fettgewebe kann durch die Oxidation von Fettsäuren Wärme zu produzieren. Dies geschieht in zahlreichen Mitochondrien, die auch für die bräunliche Färbung des Gewebes verantwortlich sind. Aktiviert man das „gute“ braune Fett, wird der Stoffwechsel angekurbelt, und die „schlechten“ weißen Fettpolster werden abgebaut. Das Auftreten von braunen oder beigen Adipozyten im weißen Fettgewebe wird als Browning oder Beiging (Bräunung) bezeichnet, ein Phänomen, das mit erhöhtem Energieverbrauch assoziiert ist und, zumindest im Mausmodell, vor Adipositas schützt.

Original-Publikation:

Norheim et al., (2019): Gene-by-Sex Interactions in Mitochondrial Functions and Cardio-Metabolic Traits. Cell Metabolism, DOI: [10.1016/j.cmet.2018.12.013](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.013)

Das [Helmholtz Zentrum München](#) verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Allergien und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.300 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 19 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören.

Das **Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD)** e.V. ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Es bündelt Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung und verzahnt Grundlagenforschung, Epidemiologie und klinische Anwendung. Ziel des DZD ist es, über einen neuartigen, integrativen Forschungsansatz einen wesentlichen Beitrag zur erfolgreichen, maßgeschneiderten Prävention, Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus zu leisten. Mitglieder des Verbunds sind das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, das Deutsche Diabetes-Zentrum DDZ in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung DIfE in Potsdam-Rehbrücke, das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und das Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, assoziierte Partner an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, Lübeck und München sowie weitere Projektpartner. www.dzd-ev.de