

19. Februar 2019

---

## Adipositas: 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 untersuchte umfassend die Rolle des Geschlechts und seine Interaktion mit dem genetischen Hintergrund bei kardio-metabolischen Phänotypen. Dabei wurde u.a. ein geschlechtsspezifischer Adipositas-Locus bei dem Gen Lypla1, das mit der menschlichen Fettleibigkeit in Verbindung steht, entdeckt.

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?

### Gen Lypla1

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 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.

### „Beiging“

„Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass es eine geschlechtsspezifische Regulation für das „Beiging“ des weißen Fettgewebes sowie geschlechtsspezifische Interaktionen für die mitochondriale Funktion gibt“, fasst Professor Aldons J. Lusis, UCLA, die Ergebnisse zusammen. Die Untersuchung zeigte, dass Weibchen eine höhere Aktivität der Mitochondrien haben und mehr braunes Fettgewebe bilden. 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 die Insulinresistenz nehmen zu.

### Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Stoffwechsel

„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, 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 Netzwerkkinteraktionen zu Geschlechtsunterschieden in den entstehenden Phänotypen führen.

*Quelle: Deutsches Zentrum für Diabetesforschung*