

Kristin Schwerbel
ÖECOTROPHICA-Preisträgerin 2016 im Bereich Humanernährung

Zusammenfassung der Masterarbeit: “Die Rolle des Adipositas-Gens Ifi202b auf die Fettzellfunktion”

Hintergrund: Adipositas, eine polygene metabolische Erkrankung, erhöht maßgeblich das Risiko einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Um neue Adipositas- und Diabetesgene zu identifizieren wurden in Vorarbeiten zwei Mausstämme gekreuzt, die adipöse New Zealand Obese- und die schlanke B6-Maus und basierend auf Kopplungsanalysen der Quantitative trait locus (QTL) Nob3 auf Chromosom 1 identifiziert. Als verantwortliches Gen wurde Ifi202b aufgespürt, das in B6-Mäusen deletiert ist, wohl aber in Geweben der NZO-Maus exprimiert wird. Vorarbeiten hatten zudem gezeigt, dass adipöse Personen im Vergleich zu schlanken eine gesteigerte Expression des humanen Ortholog IFI16 im viszeralen weißen Fettgewebe aufwiesen. Zur Bestätigung, dass Ifi202b ein Adipositasgen ist, wurde es in B6-Mäusen überexprimiert, d.h. Ifi202b transgene Tiere (Ifi202b-tg) generiert. Das übergeordnete Ziel dieser Masterarbeit war es, den Einfluss von Ifi202b auf die Entwicklung des Fettgewebes in Ifi202b-tg- Männchen und Weibchen zu untersuchen und mit entsprechenden Kontrolltieren (B6-wt) zu vergleichen.

Methoden: Bis zu einem Lebensalter von 8, 12 und 30 Wochen wurden männliche und weibliche Ifi202b-tg- und entsprechende B6-wt-Tiere mit einer Hochfettdiät (45 kcal% aus Fett) gefüttert und die Morphologie des gonadalen und subkutanen weißen Fettgewebes untersucht. Um den Einfluss der Lipolyse auf den Phänotyp zu klären, wurde diese durch Applikation eines β 3-adrenergen Rezeptor Agonisten (CL316243) stimuliert. Eine Aussage über die Insulinsensitivität von Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe lieferte die Bestimmung der phospho-Akt (Proteinkinase B) mittels der Western Blot-Analyse. Des Weiteren wurde das weiße Fettgewebe immunhistochemisch auf die Infiltration von Makrophagen untersucht sowie die Expression verschiedener Inflammationsmarker mittels der quantitativen Real-Time-PCR analysiert.

Ergebnisse: Weibliche Ifi202b-tg-Tiere zeigten über den gesamten Zeitverlauf ein höheres Körpergewicht als B6-wt-Tiere. Dieser Unterschied war durch einen höheren Anteil von Körperfett und fettfreier Masse bedingt. Die Adipozyten der Ifi202b-tg-Tiere waren durch eine Hypertrophie im gonadalen und subkutanen weißen Fettgewebe gekennzeichnet. Eine veränderte stimulierbare Lipolyserate konnte als Grund für die gesteigerte Fettmasse ausgeschlossen werden, da die Lipolyse nach Gabe des β 3-adrenergen Rezeptor Agonisten der Ifi202b-tg-Weibchen trotz erhöhter Insulinwerte keine erniedrigte Lipolyserate zeigte. Obwohl weibliche Ifi202b-tg-Tiere im Vergleich zu B6-Kontrolltieren mehr Fettmasse aufwiesen, zeigten sie eine verbesserte Insulinsensitivität (höhere phospho-Akt Level) im gonadalen weißen Fettgewebe und waren vor der Einwanderung von Makrophagen sowie vor einer Akkumulation von Triglyceriden in der Leber geschützt. Im Gegensatz zu einer gesunden Expansion des Fettgewebes in Ifi202b-tg-Weibchen zeigten männliche Ifi202b-tg-Tiere über den gesamten Zeitverlauf keinen Unterschied bezüglich des Körpergewichts und der Fettmasse im Vergleich zu B6-wt-Tieren. Dies spiegelte sich auch in der ähnlichen Adipozytengröße wieder. Die Ifi202b-tg-Männchen wiesen allerdings eine gesteigerte Akkumulation von Triglyceriden in der Leber, sowie eine vermehrte Makrophageninfiltration verbunden mit einer erhöhten Expression pro-

inflammatorischer Cytokine im weißen Fettgewebe auf. Diese Veränderungen resultierten in einer verschlechterten Insulinsensitivität (verminderte phospho-Akt Level) der Leber und des Skelettmuskels von Ifi202b-tg- im Vergleich zu B6-wt-Männchen.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals geschlechts-spezifische Effekte des Adipositasgens Ifi202b auf die Entwicklung des Fettgewebes und die Insulinsensitivität aufgezeigt. Die Wirkung von Ifi202b in Abhängigkeit von Estrogen sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein, um die genaue Wirkungsweise zu analysieren.