



Neuer Faktor für mögliche therapeutische Strategie bei Adipositas identifiziert

(Wien, 17-11-2020) Adipositas ist weltweit ein ernstes Gesundheitsproblem und ein Risikofaktor für Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, Herz- und Fettleberkrankheiten. Zentral für die Entstehung von Adipositas ist das Fettgewebe, das Fettzellen (so genannte Adipozyten, die auf die Fettspeicherung spezialisiert sind) und Makrophagen („Fresszellen“ des Immunsystems, die typischerweise mit der Zerstörung von Mikroben in Verbindung gebracht werden) umfasst. Ein Team von WissenschaftlerInnen der MedUni Wien konnte nun gemeinsam mit ForscherInnen aus Polen, Deutschland, Australien und Österreich jene Signalwege aufdecken, die für die Entstehung eines nützlichen Typs von Fettgewebsmakrophagen (Adipose Tissue Macrophages, kurz ATMs) bei Adipositas verantwortlich sind, der die Lipotoxizität verhindert. Die Lipotoxizität ist der Prozess, bei dem sich Fettmoleküle in nicht-adipösen Gewebe ablagern. Die Studie wurde nun im Top-Magazin „Nature Metabolism“ veröffentlicht.

Konkret untersuchten die ForscherInnen, u.a. auch vom CeMM (Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie) und der Universität Graz, in der aktuellen Studie den PI3K-Signalweg. Dieser ist ein zentraler Stoffwechselregulator, da er die Fettspeicherung reguliert und für die zelluläre Reaktion auf das Hormon Insulin von zentraler Bedeutung ist. Bei Adipositas führt eine verminderte Insulinaktivität oder Insulinresistenz zu Typ-2-Diabetes, der mit hohen Blutzuckerspiegeln einhergeht.

Gernot Schabbauer vom Institut für Gefäßbiologie und Thromboseforschung am Zentrum für Physiologie und Pharmakologie der MedUni Wien und Seniorautor der Studie beschäftigt sich seit mehreren Jahren mit dem PI3K-Signalweg in Immunzellen: „Die entscheidende Rolle von PI3K im Stoffwechsel ist erwiesen, aber seine Rolle bei den Fettgewebsmakrophagen war bisher nicht klar.“ Julia Brunner, Ko-Erstautorin der Studie, fügt hinzu: „ATMs sind wie Dr. Jekyll und Mr. Hyde – sie können bei Adipositas gut oder schlecht sein. Wir nahmen an, ein aktiver PI3K-Signalweg könnte die Balance zum Guten kippen.“

Die WissenschaftlerInnen konnten mit Hilfe von Verfahren wie Mehrfarben-Durchflusszytometrie, Lipidomik, Zellatmungstests und in mehreren Tiermodellen aufdecken, dass die anhaltende Aktivität des PI3K-Signalwegs das Gleichgewicht innerhalb der Makrophagen „zum Guten“ kippen kann: Es entstehen dabei nämlich spezialisierte ATMs, die sich durch erhöhte Mengen des Fressrezeptors MARCO (Makrophagenrezeptor mit kollagener Struktur) auf ihrer Oberfläche auszeichnen.

„Wir haben herausgefunden, dass diese MARCO-exprimierenden ATMs professionelle Lipid-Esser sind. Diese Zellen nehmen MARCO-abhängig Fett auf und bauen es ab, wodurch



verhindert wird, dass es in den Blutkreislauf gelangt“, erklärt Andrea Vogel, Ko-Erstautorin der Studie und Doktorandin der Immunologie an der MedUni Wien. Omar Sharif, Ko-Senior-Autor der Studie, fügt hinzu: „Metabolisches Syndrom und Lipotoxizität sind Kennzeichen der Adipositas. Unsere Arbeit deutet darauf hin, dass eine erhöhte Lipidaufnahme und ein verbesserter Energiestoffwechsel der ATMs zur Erhaltung der Gesundheit des systemischen Stoffwechsels beiträgt. Dies kann weitreichende Auswirkungen auf eine Vielzahl von Stoffwechselkrankheiten haben.“

In anschließenden Studien soll nun festgestellt werden, ob die PI3K-Signalgebung die ATM-Population auch beim Menschen nachhaltig beeinflussen kann. „Obwohl eine moderate Hemmung von PI3K bereits als therapeutische Strategie für die Behandlung von Stoffwechselkrankheiten diskutiert wurde, deuten unsere Daten auf mögliche unerwartete Nebenwirkungen hin. Diese könnten sich durch veränderte Blutfettwerte äußern, hervorgerufen durch eine verminderte Fettaufnahme der ATMs“, sagt Schabbauer.

Service: Nature Metabolism

The PI3K pathway preserves metabolic health through MARCO-dependent lipid uptake by adipose tissue macrophages

Julia S. Brunner*, Andrea Vogel*, Alexander Lercher, Michael Caldera, Ana Korosec, Marlene Pühringer, Melanie Hofmann, Alexander Hajto, Markus Kieler, Lucia Quemada Garrido, Martina Kerndl, Mario Kuttke, Ildiko Mesteri, Maria W. Góna, Marta Kulik, Paulina M. Dominiak, Amanda E. Brandon, Emma Estevez, Casey L. Egan, Florian Gruber, Martina Schweiger, Jörg Menche, Andreas Bergthaler, Thomas Weichhart, Kristaps Klavins, Mark A. Febbraio, Omar Sharif[#] and Gernot Schabbauer[#]

*Co-first author

[#]Co-senior author

<https://www.nature.com/articles/s42255-020-00311-5>

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil



Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.