

## Nachrichten - Detailansicht zum Thema:

### Stratifizierung des Schweregrads von nicht-alkoholischer Fettleber

Düsseldorf - 08.12.15

BY: J. ADJAYE, REDAKTION

**08.12.2015 - Ein europäisches Konsortium unter Leitung des Forschers James Adjaye, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und ehemaliger Max-Planck-Forscher, entdeckt Methoden, um den Schweregrad der nicht-alkoholischen Fettleber (NAFL) in einer kleinen Patientenkohorte vorherzusagen. Die Studie wurde aktuell in Nature Press - Scientific Data veröffentlicht.**

Mit einer geschätzten Verbreitung von ca. 40 Prozent in Europa und 50 Prozent in der allgemeinen Weltbevölkerung ist NAFL, die auch Steatose genannt wird, ein schwerwiegendes Problem für die öffentliche Gesundheit, das in engem Zusammenhang mit unserem bewegungsarmen Lebensstil und unserer fetthaltigen Ernährung steht. Man erwartet, dass die Verbreitung rasant ansteigt und einen epidemischen Status erreichen wird. Für den einzelnen NAFL-Patienten wurden in Europa 26 Prozent höhere Gesundheitskosten geschätzt.

NAFL ist eine typische metabolische Krankheit, die mit Fettleibigkeit, Insulin-Resistenz und Typ-II-Diabetes assoziiert ist. Ungewöhnliche Fettablagerungen entstehen in der Leber von Patienten. Im Normalfall ist die Steatose zunächst komplikationslos, aber mit einem erhöhten Risiko von Herzinfarkten und Schlaganfällen verbunden. Außerdem kann Steatose zu Steatohepatitis fortschreiten und sich in einigen Fällen zu Leberzirrhose und Leberkrebs entwickeln. Genetische Mutationen wurden bereits mit der Krankheit assoziiert, z.B. in den Genen PNPLA3 und TM6SF2. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass NAFL durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und äußeren Faktoren verursacht wird.

Um Einblick in die krankheitsauslösenden Mechanismen zu erhalten, wurde von James Adjaye das livSYSiPS-Konsortium koordiniert, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als Partner der ERASysBio+ Initiative (unterstützt vom EU ERA-NET Plus Schema im FP7) kofinanziert wurde. Ziel der ERASysBio+ Initiative war die Förderung der Systembiologie-Forschung in Europa. Das multinationale Konsortium mit Forschungsgruppen aus Deutschland, Großbritannien, Italien und Österreich verfolgte einen systembiologischen Ansatz, um die Entstehung von NAFL zu untersuchen.

In dieser Studie wurde ein verstärktes Vorkommen des Gens PLIN2 in NAFL-Patienten entdeckt. PLIN2 ist in die Aggregation von Fettablagerungen in der Leber involviert. Mäuse ohne dieses Protein werden nicht dick, auch wenn sie mit einer fettreichen Nahrung überfüttert werden. Weitere Entdeckungen waren u.a. unterschiedliche Höhen des appetitkontrollierenden Hormons LEPTIN, von ADIPONECTIN und von Aminosäuren, die den Abbau von Fett kontrollieren. Außerdem wurden Veränderungen in den komplexen Signal-Kaskaden von Insulin entdeckt, die den zentralen Regulierungs-Mechanismus für das Glukose- / Fett-Gleichgewicht darstellen. Diese Erkenntnisse sind eine ermutigende Basis für weitere Forschung, die unter Einbeziehung einer größeren Patientenkohorte das Potential besäße, neue Diagnosemöglichkeiten und Therapien für NAFL zu finden.

Essentiell für die Erreichung dieses Ziels sind systembiologische Datensätze und Modelle von hoher Qualität und der Austausch von Daten zwischen Forschern zur Beschleunigung des wissenschaftlichen Fortschritts. Wasco Wruck, Bioinformatiker und Erstautor der Studie, berichtet: „Von unseren multi-disziplinären Messungen haben wir hervorragende Datensätze erhalten, aus denen wir bereits interessante Erkenntnisse und Hypothesen über NAFL gewinnen konnten. Wir brauchen zusätzliche Patientenkohorten und Experimente, um diese ersten Erkenntnisse zu bestätigen und unsere systembiologischen Modelle zu verbessern. Um auch anderen Forschern zu ermöglichen, mit diesen wertvollen Daten zu arbeiten, haben wir sie in öffentlichen Datenbanken abgelegt.“

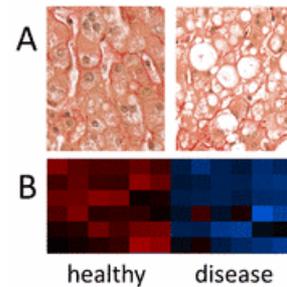
Um weitere Einblicke in die Ursachen der Krankheit auf der Basis von individuellen Patienten zu erlangen – eine Vorgehensweise der neuen Ära der personalisierten Medizin - generiert James Adjaye's Team nun induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) aus Hautzellen dieser Patienten und vergleichbarer gesunder Kontrollpersonen. Diese patienten-spezifischen iPSCs werden dann in Leberzellen (Hepatozyten) umgewandelt mit der Aussicht, den Lebermetabolismus des Patienten in der Petrischale zu simulieren. Um Steatose zu induzieren, wird Fett (z.B. Ölsäure) auf die Zellen gegeben und danach Änderungen in Gen-, Protein- und Metabolit-Vorkommen analysiert, wie es anfänglich mit den originalen Leberbiopsien und Blutserumproben geschah. „Unser Ziel ist jetzt zu sehen, ob unser „Krankheit in der Petrischale“-Modell widerspiegelt, was wir in den Patienten sehen: Neue Biomarker für NAFLD zu definieren und biochemische Reaktionswege als mögliche Angriffspunkte für Medikamente zu identifizieren, die benutzt werden können, um bestehende Therapien für NAFLD zu ergänzen.“, sagt James Adjaye, der der Senior-Autor der aktuellen Publikation ist.

Originalpublikation:

Wasco Wruck, Karl Kashofer, Samrina Rehman, Andriani Daskalaki, Daniela Berg, Ewa Gralka, Justyna Jozefczuk, Katharina Drews, Vikash Pandey, Christian Regenbrecht, Christoph Wierling, Paola Turano, Ulrike Korf, Kurt Zatloukal, Hans Lehrach, Hans Westerhoff, and James Adjaye Multi-omic profiles of human non-alcoholic fatty liver disease tissue highlight heterogenic phenotypes

Nature Press - Scientific Data 2:150068 doi: 10.1038/sdata.2015.68 (2015)

Kontakt:



(A) Der Schnitt durch eine Leberbiopsie eines gesunden Individuums (links) und eines NAFL-Patienten (rechts) zeigt Bereiche mit Fettablagerungen (weiße Löcher/Vakuolen)

Prof. James Adjaye, Institute for Stammzellforschung und Regenerative Medizin, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany, Tel: +49 (0) 211 81-08191, Email: [James.Adjaye@med.uni-duesseldorf.de](mailto:James.Adjaye@med.uni-duesseldorf.de)