

- ▶ Eine **Fehlfunktion oder ein Mangel an lipidspaltenden Enzymen**, den sogenannten Lipidhydrolasen, kann die Entstehung und das Fortschreiten von **lipidassoziierten Stoffwechselerkrankungen** wie Adipositas, Typ-2-Diabetes, NAFLD und auch Krebs verursachen.
- ▶ Je besser die komplexen Reaktionsprozesse des Lipidabbaus verstanden werden, desto eher können die **Ursachen von Stoffwechselerkrankungen entschlüsselt und neue Behandlungsstrategien gefunden** werden.

## Rolle der Lipidhydrolyse bei Stoffwechselerkrankungen

Alle aus der Nahrung stammenden Makromoleküle können in Fettsäuren umgewandelt werden, die wichtige Energiesubstrate und Signalmoleküle sind. Um die schädlichen Auswirkungen einer übermäßigen Ansammlung von Fettsäuren zu vermeiden, werden diese durch Umwandlung in komplexere Lipide wie Cholesterinester, Phospholipide und Sphingolipide „entgiftet“ und hauptsächlich in Form von Triglyzeriden gespeichert. Bei Bedarf, z. B. während des Fastens, werden Fettsäuren durch Lipidhydrolasen in einem als Lipidhydrolyse bezeichneten Prozess aus ihren Speicherpools mobilisiert (**Abb. 1**). Ein Ungleichgewicht bei der Speicherung und Freisetzung von Fettsäuren aufgrund einer gestörten Funktion von Lipidhydrolasen kann zu Adipositas und lipidassoziierten Begleiterkrankungen führen.

Eine Metaanalyse mit fast 130 Millionen Teilnehmer:innen zeigt einen drastischen Anstieg des Body-Mass-Indexes zwischen 1975

und 2016.<sup>1</sup> Die weltweite Adipositas-Pandemie betrifft Menschen aller Geschlechter und Altersgruppen, darunter ca. 39 Millionen Kinder unter 5 Jahren im Jahr 2020. In Österreich waren 2019 fast 35 % bzw. 17 % der Gesamtbevölkerung übergewichtig oder adipös (Statistik Austria). In den USA waren im Jahr 2019 mehr als 37 Millionen Menschen aller Altersgruppen an Diabetes erkrankt, und die Prävalenz für Fettlebererkrankungen stieg in weniger als drei Jahrzehnten von 20 % auf 32 %.<sup>2</sup> Fettleibigkeit wird auch mit dem Fortschreiten von Krebs in Verbindung gebracht, da Krebszellen für die Metastasierung auf Nahrungsfette angewiesen sind.<sup>3</sup>

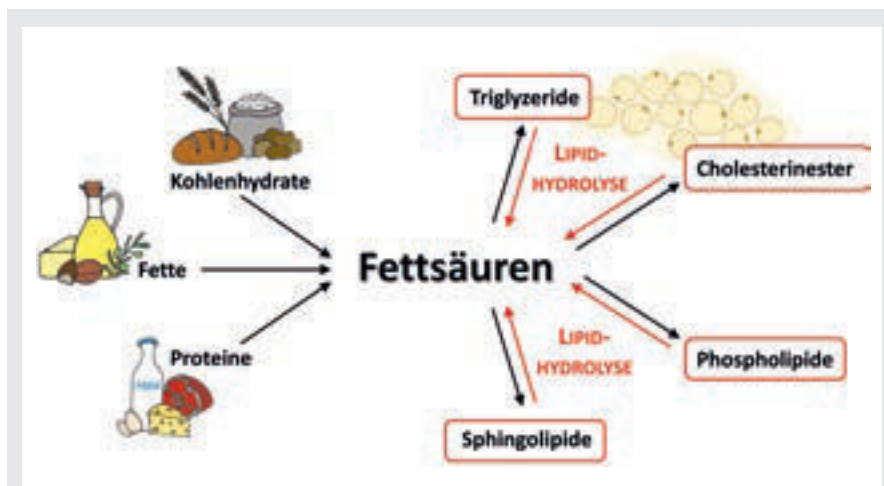
### Pathologien bei defekter Lipidhydrolyse

Entsprechend der Funktion von Lipidhydrolasen ist ihre Fehlfunktion oder ihr Mangel häufig Ursache für die Entstehung und das

Fortschreiten von Erkrankungen wie Adipositas, Typ-2-Diabetes, nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), Krebs, Herzerkrankungen, Kachexie und Infektionskrankheiten. Varianten von Genen, die für Lipidhydrolasen oder deren Regulatoren kodieren, verursachen beim Menschen Stoffwechselstörungen, wobei das Spektrum von selteneren Genvarianten mit Syndromen wie neutrale und lysosomale Lipidspeichererkrankungen bis hin zu häufigeren Polymorphismen als Risikogene für die Entstehung und Progression einer NAFLD reichen. Patient:innen mit Mutationen in PNPLA2/ATGL oder ihrem Koaktivator ABHD5/CGI-58 entwickeln eine neutrale Lipidspeicherkrankheit mit Myopathie bzw. Ichthyose. Beide Pathologien sind mit einer Triglyzerid-Akkumulation in Zellen, Organen und dem gesamten Organismus assoziiert.<sup>4</sup> Untersuchungen zur Rolle von Lipidhydrolasen bei lipidassoziierten Stoffwechselerkrankungen wie NAFLD und Steatohepatitis (NASH) sowie cholestatischen Leberschäden bis hin zu Krebs führten zur Entdeckung neuartiger Regulationsmechanismen der Lipidhydrolyse und der Signalübertragung.<sup>5</sup>

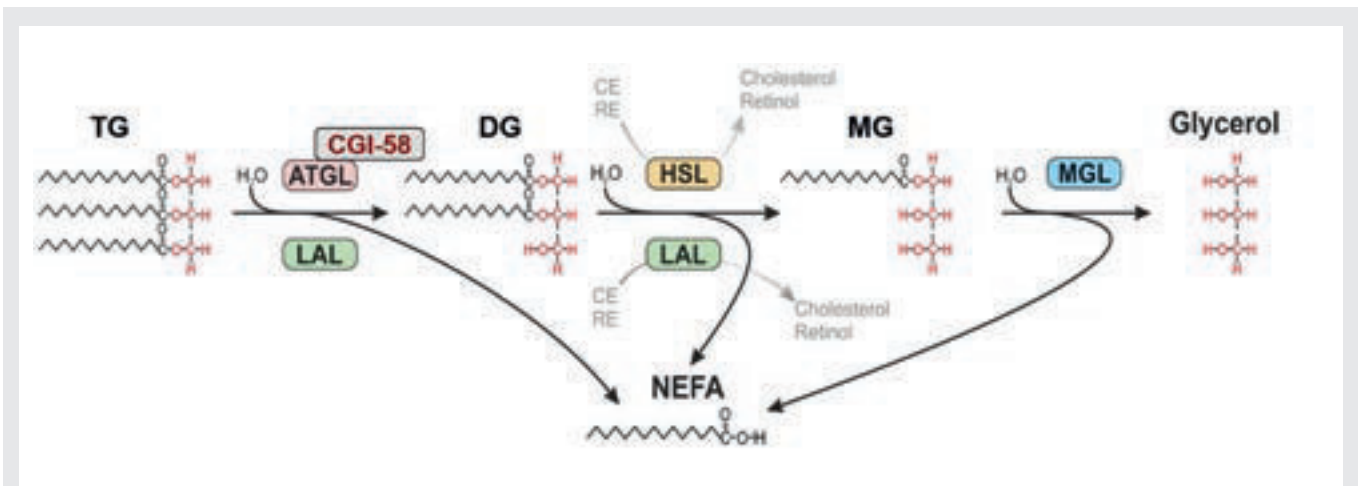
### Dysfunktionale Lipidhydrolasen bei Lebererkrankungen

NAFLD betrifft etwa 30 % der Bevölkerung und ist als Transplant-Indikation bei einer Zirrhose und Ursache des hepatozellulären Karzinoms (HCC) rapide im Steigen begriffen. In etwa 25 % der Fälle schreitet NAFLD zu NASH voran, wovon wiederum etwa 25 % eine Zirrhose entwickeln können. Bei NASH/Zirrhose beträgt das jährliche HCC-Risiko 1–4 %, wobei sich bei 20–40 % der HCC-Fälle diese auch schon in der nichtzirrhotischen Leber entwickeln können. Das Risiko, an NAFLD und NASH zu erkranken, steigt mit zuneh-



Quelle: M. Korbelius

**Abb. 1:** Mobilisierung von Fettsäuren in einem als Lipidhydrolyse bezeichneten Prozess



Quelle: D. Kratky

**Abb. 2:** Freisetzung von Fettsäuren durch neutrale Lipasen

mentem Körpergewicht stark an.<sup>6</sup> Neben Adipositas und Diabetes spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle.

**Die ATGL/PNPLA2** bestimmt maßgeblich die Freisetzung von Fettsäuren aus dem weißen Fettgewebe (**Abb. 2**). Die Inaktivierung der ATGL zeigt positive Auswirkungen auf Erkrankungen wie Insulinresistenz, NASH und Herzkrankungen.<sup>7</sup>

In einem Mausmodell für NASH wurde durch pharmakologische Hemmung der ATGL die Leberschädigung durch Verringerung der intestinalen Lipidabsorption und des Lipidtransports verbessert. Die hepatozytenspezifische Deletion von ATGL linderte NASH, indem sie Entzündungen und ER-Stress in der Leber entgegenwirkte.<sup>8</sup> Präklinische Studien werden Aufschluss darüber geben, ob Inhibitoren ATGL beim Menschen<sup>9</sup> bedenkenlos hemmen können.

**Eine bestimmte Variante (I148M) der Lipidhydrolase PNPLA3** (in den Medien unlängst als „Beethoven-Gen“ bezeichnet) wird mit der Anfälligkeit für eine Fettleber und dem Fortschreiten von metabolischen, cholestatischen und viralen Lebererkrankungen zu Fibrose, Zirrhose und Krebs in Verbindung gebracht. In Österreich sind ca. 5 % der Bevölkerung homozygot für die PNPLA3 I148M-Mutante und immerhin 30 % der Bevölkerung heterozygot. Diese PNPLA3-Variante führt

neben einer Reduktion der Lipidhydrolaseaktivität im Hepatozyten zur Überaktivierung von hepatischen Stellatzellen<sup>10</sup>, wodurch die Lipidsignalübertragung beeinträchtigt und die Fibrosebildung in der Leber erhöht wird. Die Funktion dieses Enzyms in den Stellatzellen erklärt somit die enge Assoziation mit der Progression anderer Lebererkrankungen ungeachtet ihrer Ätiologie. Diese PNPLA3-Variante kann als „Lebererkrankungsprogressionsgen“ bezeichnet werden, weil durch aktivierte Sternzellen vermehrt Entzündungszellen (Makrophagen) in die Leber einwandern und die Lebererkrankung verschlechtern. Auch das therapeutische Ansprechen auf Lebensstilmodifikation und Medikamente wird durch diese PNPLA3-Variante beeinflusst.<sup>11</sup> Zukünftig soll diese analog zu anderen Erkrankungen (z. B. Einschätzung des kardiovaskulären Risikos) am besten im Rahmen genetischer Panels zur Berechnung polygener Risikoscores erfolgen, die auch andere Risikogene für Lebererkrankungen (z. B. TM6SF2, MBOAT7 und GCKR) in Betracht ziehen.<sup>12</sup> Die Überaktivierung von Entzündungs- und Fibrose-Signalwegen durch die PNPLA3-I148M-Variante in Stellatzellen kann durch PPAR $\gamma$ - und LXR-Agonisten als vielversprechende therapeutische Strategie für die Behandlung von Lebererkrankungen gehemmt werden.<sup>13</sup>

In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass die pharmakologische Hemmung und

die genetische Deletion der **Monoglycerid-Lipase (MGL)** die intestinale Fettsäureaufnahme verringern und die Mäuse vor Lebersteatose sowie cholestatischen Leber- und Gallengangsschädigungen schützen.<sup>14</sup>

**Mutationen im Gen der lysosomalen sauren Lipase (LAL)** verursachen je nach Restaktivität des Enzyms lebensbedrohliche lysosomale Speicherkrankheiten, die durch eine massive Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyceriden im gesamten Körper gekennzeichnet sind.<sup>4</sup> Patient:innen mit einer Null-Mutation der LAL sterben innerhalb weniger Monate nach der Geburt. Eine erniedrigte LAL-Aktivität trägt auch zur Entwicklung und zum Fortschreiten einer Fettleber bei.<sup>15</sup> Wird zu viel Fett über die Nahrung aufgenommen, reduziert sich in den Leberzellen auch die Menge an **Carboxylesterasen**, die für den Abbau schädlicher Fettmoleküle verantwortlich sind. Sind zu wenige dieser Enzyme vorhanden, führt dies zu Insulinresistenz und Entzündungen in humanen Leberzellen.<sup>16</sup>

### Dysfunktionale Lipidhydrolasen bei Krebs

Lungengewebe von Lungenkrebspatient:innen enthält weniger Lipidhydrolasen und damit mehr Fett als gesundes Lungengewebe. Wird beispielsweise ATGL in Lungenkrebszellen ausgeschaltet, steigt die Konzentration von



FOTO: MED UNI GRAZ

**Univ.-Prof. Mag. Dr. Dagmar Kratky**  
Gottfried Schatz Forschungszentrum,  
Molekularbiologie und Biochemie,  
Medizinische Universität Graz



FOTO: FEEL IMAGE/MATERN

**Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner**  
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und  
Hepatologie, Universitätsklinik für Innere  
Medizin III, Medizinische Universität Wien

Lipidmediatoren mit onkogenem Potenzial. Lässt man diese Zellen dreidimensional zu wachsenden Minitumoren wachsen, so wachsen diese Minitumoren schneller und ändern ihren Stoffwechsel, indem sie mehr Glukose benötigen und mehr Milchsäure produzieren. ATGL-Verlust könnte demnach Lungenkrebs fördern. Ähnliche Veränderungen wurden auch beim Pankreaskarzinom beobachtet, mit graduellen Verlust der ATGL-Expression über Vorstufen wie die pankreatische intraepitheliale Neoplasie als Vorläuferläsion des duktales Pankreaskarzinoms.<sup>17</sup>

## Resümee

Dieser Artikel soll die Bedeutung von Lipidhydrolasen und die Auswirkungen ihrer Fehlfunktion auf die Entstehung von Stoffwechselkrankheiten verdeutlichen. Veränderungen der Aktivität von ATGL/PNPLA2, MGL, LAL und Carboxylesterasen in der Leber oder die Hemmung der

PNPLA3-I148M-Variante in Stellatzellen und Makrophagen könnten vielversprechende

therapeutische Strategien für die Behandlung von Lebererkrankungen darstellen. ■

- 1 Collaboration NCDRF, Lancet 2017; 390:2627–42
- 2 Younossi ZM et al., Hepatology 2023; 77:1335–47
- 3 Pascual G et al., Nature 2017; 541:41–45
- 4 Zechner R et al., Nat Rev Mol Cell Biol 2017; 18:671–84
- 5 Tardelli M et al., Hepatology 2020; 72:1117–26
- 6 Quek J et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2023; 8:20–30
- 7 Schweiger M et al., Nat Commun 2017; 8:14859
- 8 Fuchs CD et al., Hepatology 2022; 75:125–39
- 9 Grabner GF et al., J Am Chem Soc 2022; 144:6237–50
- 10 Bruschi FV et al., Hepatology 2017; 65:1875–90
- 11 Boeckmans J et al., Liver Int 2023; 43:975–88
- 12 Bianco C et al., J Hepatol 2021; 74:775–82
- 13 Bruschi FV et al., Hepatol Commun 2019; 3:1191–204
- 14 Tardelli M et al., Hepatology 2020; 71:1750–65
- 15 Korbelius M et al., Trends Mol Med 2023; 29:425–38
- 16 Chalhoub G et al., Mol Metab 2023; 72:101725
- 17 Al-Zoughbi W et al., Oncotarget 2016; 7:33832–40

save the date

**WRAP UP**  
Diabetologie 2023

# Wrap-Up Diabetologie 2023

Österreichische Expert:innen präsentieren aktuelle Highlights  
in einer online Veranstaltung der ÖDG

**Donnerstag, 7. September 2023** . 17:00–19:40 Uhr

**Vorsitz:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi



### Kongressbüro/Anmeldung:

MEDAhead Gesellschaft für medizinische Information m.b.H.  
Part of Futuro Publishing Group, Seidengasse 9/Top 1.3, 1070 Wien  
Signy Adalsteinsson  
Tel.: 01/607 02 33-717, Fax: 01/607 02 33-963, s.adalsteinsson@medahead.at



### Anrechenbarkeit der Veranstaltung

DFP-approbiertes WEBseminar (3 DFP Punkte; ID: 773652)  
Teilnahme kostenfrei.

**WEB**  
seminar

<https://medahead-fortbildung.at/event/wrap-up-diabetologie>

Ärztlicher Fortbildungsanbieter



Kooperationspartner



Organisation

