

## **Kortisol und Fettleber: Ursache für schwere Stoffwechselerkrankungen entschlüsselt**

### **Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum klären, wie der Rezeptor für das Hormon Kortisol den Fettstoffwechsel in der Leber entgleisen lassen kann**

Im gesunden Körper werden Fette in Form so genannter Triglyceride in spezialisiertem Fettgewebe als Energiereserve gespeichert. Unter bestimmten Umständen gerät der fein ausbalancierte Fettstoffwechsel außer Kontrolle, es lagern sich Fette in der Leber ab, so dass die gefürchtete Fettleber entsteht. Damit steigt das Risiko für viele Stoffwechselerkrankungen, etwa für das als „tödliches Quartett“ bezeichnete Metabolische Syndrom: Diese Kombination aus Fettleber, Fettleibigkeit, Diabetes und Bluthochdruck gilt als der wichtigste Auslöser für lebensbedrohliche Gefäßverschlusskrankheiten wie Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Welche Bedingungen dazu führen, dass der Körper die Fette in der Leber deponiert, war bislang nicht bekannt. Jedoch wussten die Forscher, dass körpereigene Glukokortikoid-Hormone wie das Kortisol die Entstehung der Fettleber fördern. Dies lässt sich etwa beim Cushing-Syndrom beobachten: Patienten mit diesem Krankheitsbild haben – oftmals bedingt durch bösartige Tumoren – einen dauerhaft erhöhten Kortisolspiegel. Sie leiden daraufhin unter hohem Blutzucker und entwickeln meist eine Fettleber. Auch lange Kortisontherapien, etwa zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie etwa Asthma, lassen den Triglyceridspiegel in der Leber gefährlich in die Höhe schnellen. Dr. Stephan Herzig, Leiter der Nachwuchsgruppe Molekulare Stoffwechselkontrolle im Deutschen Krebsforschungszentrum, veröffentlichte nun mit seinem Team, wie körpereigene Glukokortikoid-Hormone zu dieser Entgleisung des Fettstoffwechsels beitragen.

Die Wissenschaftler in Herzigs Team schalteten bei Mäusen gezielt in der Leber den Rezeptor für Kortisol aus und blockierten so die Wirkung des Hormons. Als Folge sank der Triglycerid-Spiegel in der Leber der Versuchstiere deutlich ab. Untersuchungen brachten zutage, dass in Abwesenheit des Kortisol-Rezeptors in der Leber dieser Tiere große Mengen des Proteins HES1 gebildet werden, welches eine Reihe fettabbauender Enzyme aktiviert und so der Fetteinlagerung in der Leber entgegen wirkt. Werden im Gegenzug normale Mäuse mit Kortisol behandelt, sinkt ihr HES1-Spiegel in der Leber, der Triglycerid-Spiegel dagegen steigt. Weitere Experimente zeigten, dass der Kortisol-Rezeptor in diesem neu entdeckten Stoffwechselweg direkt auf ein Schaltelement des HES1-Gens wirkt und es dadurch komplett abschaltet.

„Wir haben hier einen zentralen Mechanismus entdeckt, der im Mittelpunkt vieler krankhafter Stoffwechselstörungen steht“ erklärt Stephan Herzig. „Dass zwischen körpereigenem Kortisol oder auch therapeutisch eingesetztem Kortison und der Entstehung einer Fettleber ein Zusammenhang besteht, war lange schon offensichtlich. Jetzt wissen wir auch, wie die Zusammenhänge auf molekularer Ebene aussehen.“

Ulrike Lemke, Anja Krones-Herzig, Mauricio Berriel Diaz, Prachiti Narvekar, Anja Ziegler, Alexandros Vegiopoulos, Andrew Cato, Sebastian Bohl, Ursula Klingmüller, Robert A. Screatton, Karin Müller-Decker, Sander Kersten und Stephan Herzig: The Glucocorticoid Receptor Controls Hepatic Dyslipidemia through Hes1. Cell Metabolism 2008, DOI: 10.1016/j.cmet.2008.08.001

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90

Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2854  
F: +49 6221 42 2968