

# The effect of Conjugated linoleic acids on gene expression and risk markers of atherosclerosis and diabetes in humans

MSc Julia Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Jürgen Schrezenmeir

Konjugierte Linolsäuren (CLA) gehören zur Gruppe der Dienol Derivate der Linolsäure. Bestimmte Isomere dieser Gruppe kommen besonders in Fleisch- und Milchprodukten von Wiederkäuern vor. Viele Effekte von CLA auf die Körperzusammensetzung, Krebs, Arteriosklerose, Diabetes und Entzündung sind bisher *in vivo* und *in vitro* beschrieben. Einige der Effekte konnten bisher nur in Zellkulturen und Tierstudien gezeigt werden. Die Ergebnisse aus Humanenstudien sind bisher sehr uneinheitlich. CLA wird im Handel als Gemisch aus den aktiven Isomern cis-9, trans-11 und trans-10, cis-12 CLA zur Unterstützung bei Gewichtsreduktion vertrieben. CLAs sind natürliche Liganden für den Peroxisom Proliferator-Aktivierten Rezeptor (PPAR) $\gamma$ . PPAR $\gamma$  ist ein Schlüsselregulator des Glukose- und Fettstoffwechsels. Ein sehr gut untersuchter Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) der zu einem Austausch von Prolin zu Alanin führt, resultiert in einer reduzierten Bindungsaffinität von PPAR $\gamma$  an die Promotorregion von Zielparametern. Träger dieses SNPs zeigen ein verbesserte Insulinsensitivität und ein geringeres Risiko für Typ 2 Diabetes, aber paradoxerweise ein erhöhtes Gewicht. Um einen Überblick über die Wirkung des CLA Gemisches auf die Körperzusammensetzung, Glukose- und Fettstoffwechsel und Entzündungsparameter beim Menschen zu bekommen, wurde ein Metaanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass CLA das Gewicht und den BMI reduzieren und dass der Effekt bei Übergewichtigen besonders ausgeprägt ist. Glukose- und Insulinwerte, HDL und LDL Konzentrationen werden durch CLA nicht beeinflusst während Triglyceride und CRP Konzentrationen im Vergleich zur Kontrolle leicht ansteigen. Wird allerdings die durch CLA Intervention induzierte Änderung analysiert, so nehmen die Triacylglyceride eher ab.

Ziel des experimentellen Teils der vorliegenden Arbeit war es, in einem Hypothesen-freien Ansatz mittels Genexpressions-Microarrays die Effekte der Einzelisomere und des CLA Gemisches auf die Genexpression in humanen Monozyten und Fettzellen zu untersuchen. Gleichzeitig sollte der Einfluss des PPAR $\gamma$ 2 SNPs untersucht werden. In einer cross-over Studie wurden dazu 35 gesunde Männer (n=12 A12A, n= 23 P12P) für 4 Wochen mit den Einzelisomeren und dem CLA Gemisch und Linolsäure als Kontrolle supplementiert. Am Ende der jeweiligen Intervention wurden Monozyten aus dem venösen Blut sowie Fettbiopsien gewonnen, ein Genexpressionscreening durchgeführt und auffällige Gene mittels real-time PCR verifiziert. Die Intervention führte zu einer Isomer-spezifischen Absenkung der Expression von inflammatorischen Interleukin (IL)-1 $\beta$  und IL-8 in Monozyten. Im Fettgewebe waren die Effekte schwächer ausgeprägt. Wir stellten eine Isomer-spezifische Regulation von CLA auf verschiedene Gene fest, unter anderem auf Transkriptionsfaktoren und Gene des Fettstoffwechsel. Eine PPAR $\gamma$ 2 Genotyp-abhängige Regulation von CLA wurde auf die Expression von Leptin und PPAR $\gamma$  festgestellt. Zusammenfassend zeigte CLA Isomer-spezifisch Wirkungen auf den Glukose- und Fettstoffwechsel, die zum Teil PPAR $\gamma$  vermittelt waren. Die antiinflammatorischen Effekte waren nach der Intervention mit trans-10, cis-12 am stärksten ausgeprägt. Viele der in der Studie identifizierten Genregulationen sind bisher nicht im Zusammenhang mit CLA beschrieben. Eine genaue Untersuchung dieser Gene kann zur Klärung des genauen Wirkprinzips von CLA beitragen.