

Zusammenfassung

Die andauernde und fortschreitende Adipositaspandemie stellt Gesundheitssysteme weltweit vor enorme (sozioökonomische) Herausforderungen. Zunehmend sind auch schwangere Frauen betroffen, was als zentraler Risikofaktor für die spätere Gesundheit der Nachkommen betrachtet wird. Maternales Übergewicht begünstigt nicht nur die Entstehung von metabolischen Störungen in den Nachkommen, sondern kann auch die Gehirnentwicklung dieser verändern. Der Einfluss der fetalen Umwelt kurz vor und nach der Geburt auf die Entwicklung von verschiedenen Organsystemen wird unter dem Konzept der perinatalen Programmierung zusammengefasst. Hinsichtlich der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen ist in der Literatur beschrieben, dass maternales Übergewicht mit einer verstärkten Interleukin (IL-) 6 Signalwegaktivierung in den Nachkommen assoziiert ist, was wesentlich an Funktionsstörungen verschiedener Organsystemen beteiligt zu sein scheint. Vor dem Hintergrund zunehmender wissenschaftlicher Evidenz und den Ergebnissen eigener Vorarbeiten, welche zeigen konnten, dass sportliche Aktivität während der Schwangerschaft positive Effekte auf die Gewichtskontrolle, sowie IL-6 Signalwegaktivierung hat, untersuchten wir im vorliegenden Projekt den Effekt von maternalem Sport auf die Neuroplastizität der Nachkommen. Ebenfalls wurde die Rolle von sogenannten IL-6 *trans* Signalwegen (IL-6ts) im Gehirn untersucht, da gehirnspezifisches IL-6ts potenziell mit der proinflammatorischen Wirkung von Übergewicht und möglicher Konsequenz in der Nervennetzwerkausbildung einhergeht. Daher wurde neben Wildtypmäusen ein transgenes Mausmodell untersucht, in dem ein Inhibitor des IL-6ts (*glial fibrillary acid protein* (GFAP) induziertes *soluble glycoprotein 130 crystallizable fragment* (sgp130FC)) im gesamten zentralen Nervensystem exprimiert wurde.

Zur Durchführung der Versuche wurden Wildtyp- (CO: SD^{dams} bzw. WSD^{dams}) und transgene (GFAPsgp130SD^{dams} und GFAPsgp130WSD^{dams}) Muttertiere mit einer Standarddiät (SD) oder mit einer sogenannten Westernstyle-Diät (WSD) gefüttert, die Übergewicht induziert. Einem Teil der schlanken und übergewichtigen Wildtypmuttertiere wurde 2 Wochen vor und während der Schwangerschaft ein Laufrad als Hauptintervention zur Verfügung gestellt (RUN: SD-RUN^{dams} und WSD-RUN^{dams}), alternativ zur transgenen Intervention. Um kurz- und langfristige Effekte maternalen Übergewichts und potenzielle protektive Effekte durch maternalen Sport und GFAP induzierter IL-6ts Inhibierung auf die Nachkommen zu untersuchen, erfolgten Analysen der Nachkommen am postnatalen Tag (P) 21 und P120. An P56 begann der sogenannte 2nd hit: die Nachkommen wurden selbst mit der Westernstyle-Diät gefüttert, um eine metabolische Belastung zu induzieren. Die systemische Glukosehomöostase wurde mittels intraperitonealer Glukose- und Insulintoleranztests (ipGTT, ipITT) an P21 und P120 beurteilt. Ebenso wurden die Futteraufnahme und -präferenz von P56 bis P60 evaluiert. An P21 und P120 wurden der Hypothalamus, Blutproben, epigonadales Fettgewebe (egWAT), sowie der Quadrizeps (nur

an P21) von Nachkommen entnommen. Nach entsprechender Probenaufarbeitung erfolgte eine Analyse der jeweiligen Organe mittels Proteom-, gezielter Proteinexpressions-, sowie mRNA Expressions- und Methylierungsanalyse.

Alle Mütter auf WSD wogen mehr als 23 g bei Schwangerschaftsbeginn und zeigten eine gestörte Glukosetoleranz auf. Interessanterweise waren die ^{GFAPsgp130}transgenen Mäuse auf beiden Diäten insgesamt leichter als die Wildtypmäuse. In den Nachkommen resultierte maternales Übergewicht in erhöhtem Körpergewicht und Körperfettanteil (%egWAT). Transgene Nachkommen zeigten ebenfalls erhöhtes Körpergewicht und %egWAT durch maternales Übergewicht an P21. An P120 jedoch waren SD-RUN und WSD-RUN Nachkommen im Alter von P120 vor erhöhter Zunahme des Körperfettanteils geschützt (*RUN*-Effekt). Ebenfalls hatte maternales Übergewicht an P120 keinen Einfluss mehr auf den Körperfettanteil transgener Nachkommen.

Die Glukosehomöostase wurde an P21 durch maternales Übergewicht beeinflusst und der ipGTT zeigte höhere Blutglukosekonzentrationen in WSD-RUN als WSD, sowie einen signifikanten Einfluss auf die Glukosetoleranz in ^{GFAPsgp130}WSD zu ^{GFAPsgp130}SD. Zeitgleich konnten wir eine gestörte Insulintoleranz in WSD zu SD feststellen, welche in WSD-RUN nicht vorlag. An P120 stellten wir in den Wildtypnachkommen mit 2nd *hit* eine Verbesserung der Glukosetoleranz durch maternalen Sport fest, die besonders stark in der SD-RUN Gruppe präsent war. Transgene Nachkommen zeigten eine bestehende Tendenz zur Glukosetoleranzstörung in ^{GFAPsgp130}WSD zu ^{GFAPsgp130}SD auf.

Serumanalysen an P21 wiesen erhöhte inflammatorische und metabolisch relevante Marker in WSD zu SD Nachkommen auf (IL-6, sIL-6-Rezeptor, Leptin, Insulin und *fibroblast growth factor 21* (FGF-21)). Maternaler Sport konnte die Erhöhung von IL-6 und sIL-6-Rezeptor, sowie den Insulinmetabolismus regulierenden FGF-21 in WSD-RUN reduzieren, während Leptin und Insulin in WSD-RUN zu SD-RUN erhöht blieben, im Einklang mit dem Körperfettanteil und dem ipGTT an P21. In ^{GFAPsgp130}WSD zu ^{GFAPsgp130}SD war FGF-21 erhöht und *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) vermindert. An P120 zeigten sich in Wildtypnachkommen mit 2nd *hit* keine Unterschiede in der Serumkonzentration von MCP-1 und IL-6, wohingegen ^{GFAPsgp130}WSD zu ^{GFAPsgp130}SD Nachkommen eine starke Erhöhung von IL-6 sowie MCP-1 aufwiesen.

Zur Untersuchung des Einflusses maternalen Übergewichts und maternaler Interventionen auf den Hypothalamus als Zentrum der Energiehomöostase durchgeführte Proteomanalyse von SD, WSD, SD-RUN und WSD-RUN zeigte an P21 einen Effekt von maternalem Sport, der in WSD-RUN stärker ausgeprägt war als in SD-RUN. Maternales Übergewicht induzierte in WSD zu SD Veränderungen in *prostaglandinsynthase-1* (PTGS1) und *junctionphillin-4* (JPH4), welche Funktionen in der synaptischen Regulierung sowie inflammatorischen Prozessregulierung innehaben. Dies wurde durch IL-6 Erhöhung in WSD zu SD in gezielter

Proteinexpressionsanalyse unterstützt. Maternales Übergewicht in den Nachkommen sportlicher Mütter (WSD-RUN zu SD-RUN) wies sehr viele Effekte auf, die mit der Organisation von Synapsen assoziiert waren. Die Veränderungen im Proteom von WSD-RUN und WSD Nachkommen deuteten auf den Einfluss von maternalem Sport bei maternalem Übergewicht auf Synapsenorganisation und verbesserte Regulation von dendritischer Dornenformation hin, unterstützt durch Hochregulierung von *protein kinase B* (pAKT/AKT) in gezielter Proteinexpressionsanalyse durch maternalen Sport (*RUN*-Effekt). In einer gezielter Proteinexpressionsanalyse des Hypothalamus erhöhte maternaler Sport die Expression von zahlreichen Kinasen (*janus kinase* (pJNK/JNK), *mitogen-associated kinase p38* (pP38/P38), *extracellular signal-regulated kinase* (pERK/ERK)), die in Verbindung mit hypothalamischer Insulin- und Leptinsensitivität im perinatalen Zeitfenster für hypothalamische Entwicklung stehen. Die Proteomicsanalyse transgener Nachkommen wies unter anderem eine Veränderung von Markern der Blut-Hirn-Schranke durch maternales Übergewicht auf, welche in Wildtypnachkommen nicht zu sehen war.

An P120 zeigte die Proteomanalyse von SD, WSD, SD-RUN und WSD-RUN eine Adjustierung der Postsynapsenregulierung, sowie Veränderungen im Signalweg der *mitogen-activated protein cascades* (MAPK1/3 bzw. ERK1/2), unterstützt durch gezielte Proteinexpressionsanalyse von pERK/ERK, dessen Expression durch maternales Übergewicht in WSD und WSD-RUN vermindert wurde (*Diet*-Effekt). pAKT/ AKT wurde an P120 weiterhin von mütterlichem Sport beeinflusst.

Epigonadales Fettgewebe an P21 wurde primär durch maternales Übergewicht reguliert (Runterregulierung von antioxidative Kapazität assoziiertem *cytochrome P450 2F2* (CYP2F2) und *peroxisome- proliferator- activated receptor γ coactivator 1 α* (*Pgc1 α*), erhöhtes *Il-6* und *Mcp-1*) und zeigte nur milden kompensatorischen Einfluss auf Inflamationsmarker (*Il-1 β*) durch maternalen Sport. ^{GFAPsgp130}WSD zu ^{GFAPsgp130}SD zeigte ähnliche Effekte von maternalem Übergewicht (reduziertes CYP2F2 und *Pgc1 α* , sowie eine Veränderung des Cholesterolverstoffwechsels).

Der Quadrizeps wurde weder von maternalem Übergewicht noch maternalem Sport wesentlich beeinflusst, pAKT/AKT war durch maternalen Sport in SD-RUN und WSD-RUN jedoch hochreguliert (*RUN*-Effekt), wie im Hypothalamus an P21 und P120.

Zusammenfassend stellten wir einen positiven Effekt von maternalem Sport auf die Nachkommen fest, der durch den Schutz vor Übergewicht an P120 und zahlreiche positive Einflüsse auf die synaptische Plastizität sowie systemische Regulierung inflammatorischer Marker geprägt war. Im Hinblick auf transgene Nachkommen wurde der Einfluss mütterlichen Übergewichts auf den Körperfettanteil an P120 und die Regulierung mancher synaptischen Plastizitätsmarker durch gehirnweite IL-6ts Inhibierung vermindert. Maternales Übergewicht schien in WSD an P21 eine manifestierte Insulinresistenz auszulösen, während WSD-RUN

und GFAP^{sgp130} WSD lediglich von einer gestörten Glukosetoleranz betroffen waren. Maternaler Sport schien einen Langzeitschutz vor Glukosestörung in Nachkommen mit 2nd hit zu haben, vor allem durch schlanke sporttreibende Mütter. Gehirnweite IL-6ts Inhibierung zeigte hingegen keinen langfristigen positiven Einfluss auf die Glukosehomöostase. Im Serum aufgezeigte Effekte implizierten einen starken Effekt maternalen Übergewichts auf die systemisch relevanten Inflammationsmarker der Nachkommen, welche durch maternalen Sport weitestgehend kurz- und langfristig vermindert werden konnten. Gehirnweite IL-6ts Inhibierung hingegen induzierte langfristig eine kompensatorische Hochregulierung inflammatorischer zirkulierender Marker. Ein Einfluss von maternalem Übergewicht auf das hypothalamische Proteom wurde durch unsere Studie sichtbar, welcher in weiterführenden Studien und spezifischen hypothalamischen Knock-out Modellen vertieft werden sollte. Ein vermehrter Unterschied in WSD-RUN Nachkommen sporttreibender Mütter deutete auf eine Interaktion von maternalem Übergewicht und maternalem Sport hin, durch die Veränderungen durch maternalen Sport erst durch maternales Übergewicht induziert wurden. Effekte von maternalem Übergewicht auf das egWAT wurden durch Sport nicht stark beeinflusst, während der Quadrizeps weder durch maternales Übergewicht noch maternalen Sport starke Veränderungen aufzeigte. Gehirnweite IL-6ts Inhibierung hatte keinen starken Einfluss auf die Auswirkungen von maternalem Übergewicht Einfluss in Fett- oder Muskelgewebe. Die Regulation von wichtigen metabolischen und synaptischen Markern an P21 waren im Sinne der perinatalen Programmierung auch in dieser Studie für den Phänotyp an P120 als relevant zu bezeichnen.