

# Genetischer Mechanismus für Übergewicht identifiziert

Schon lange stand eine bestimmte Genregion im Verdacht, für Übergewicht beim Menschen verantwortlich zu sein. Bisher waren die genauen Mechanismen hierfür aber ungeklärt. Wissenschaftler der Technischen Universität München (TUM), des Massachusetts Institute of Technology (MIT), der Harvard Medical School und weitere Partner konnten jetzt zeigen, dass eine einzige genetische Veränderung in dieser Region die Fettverbrennung hemmt und stattdessen die Speicherung von Fett verstärkt.

Mithilfe des Roadmap Epigenomics Project untersuchten die Wissenschaftler anhand von bioinformatischen Methoden zuerst, in welchen Gewebetypen die FTO-Region am stärksten angeschaltet oder auch epigenetisch verändert war – ein Zeichen für besondere genetische Aktivität. Sie erhielten ein überraschendes Ergebnis: «Viele Studien haben versucht, die FTO-Region mit Gehirnbereichen in Verbindung zu bringen, die den Appetit oder die Neigung zu körperlicher Aktivität kontrollieren», erklärt Dr. Melina Claussnitzer, die als Hauptautorin die

Studie leitete und unter anderem als Wissenschaftlerin an der TUM tätig ist. «Wir konnten jetzt zeigen, dass die regulatorische Region innerhalb von FTO am stärksten in Vorläuferstufen von Fettzellen wirkt – unabhängig von Schaltkreisen im Gehirn.»

Die Wissenschaftler vermuteten deshalb, dass fehlgeschaltete Prozesse in den Vorläuferzellen für die Entstehung von Übergewicht verantwortlich sind. Sie untersuchten Proben aus Fettgewebe von Menschen, die entweder die normale oder die Risikoregion des FTO-Gens trugen. Das Ergebnis: Nur in der Risikogruppe waren zwei bestimmte Gene – IRX3 und IRX5 – angeschaltet.

## Fettspeicherung statt Fettverbrennung

Weitere Experimente zeigten, dass IRX3 und IRX5 einen Prozess aktivieren, der die Vorläuferzellen dazu bringt, sich in Fettspeicherzellen zu entwickeln und die Fähigkeit zur Fettverbrennung zu verlieren. Nachdem die Forscher diesen Prozess verstanden hatten, gelang es ihnen auch, ihn gezielt zu beeinflussen: Schalteten sie IRX3 oder IRX5 in Kulturen mit menschlichen Fettgewebsvorläuferzellen an, aktivierten sie das Fettspeicherprogramm. Waren die beiden Gene dagegen nicht aktiv, verbrann-

ten die Zellen Fett und erzeugten Wärme. Anschließend konnten sie die Ergebnisse auch in Tierexperimenten bestätigen: Mäuse, bei denen IRX3 in Fettzellen ausgeschaltet wurde, hatten einen erhöhten Stoffwechsel und nahmen unter einer Hochfettdiät nicht zu.

Doch nicht nur den Mechanismus, sondern auch die exakte genetische Ursache konnten die Forscher in ihrer Studie entschlüsseln. Sie fanden eine einzige Position innerhalb der Region des FTO-Gens, die bei der Risikovariante verändert war. Reparierten die Wissenschaftler in menschlichen Fettzellen diesen Defekt mit neuesten gentechnischen Methoden, funktionierten sie wieder normal und steigerten die Fettverbrennung und Wärmebildung, statt Fett zu speichern.

Die Methode dient als ein Modell, um Studien zur Aufklärung genetischer Signale zukünftig zu beschleunigen. «Dies könnte den Weg für eine personalisierte Medizin für Adipositas oder Typ-2-Diabetes eröffnen», kommentiert Claussnitzer. **AC**

Quelle: Info der Technischen Universität München, Corporate Communications Centre.

Referenz: Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, et al.: FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *New England Journal of Medicine*, August 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1502214.