

Gesperrt bis 7. Januar 2010, 18.00 MEZ

Körperwärme statt Körperfett: Wie *hedgehog* Mäuse schlank macht

Forscher am Institut für Molekulare Biotechnologie und an der Medizinischen Universität Wien haben einen Stoffwechselweg aufgeklärt, der die Bildung von Fettzellen reguliert. Durch Eingriffe in den Signalweg kann bei Mäusen die Bildung von weißem Fett unterdrückt werden. Das Wissenschaftsmagazin Cell berichtet in seiner aktuellen Ausgabe über die folgenreichen Erkenntnisse.

Können Fliegen dick werden? Die Antwort ist ja. Fliegen besitzen eine Art Fettgewebe und sind uns auch sonst recht ähnlich, teilen sie doch etwa 70 Prozent ihrer genetischen Ausstattung mit dem Menschen. Dies ist einer der Gründe, warum Molekularbiologen das Insekt mit Vorliebe als Modell für Genstudien heranziehen.

Am Wiener Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der österreichischen Akademie der Wissenschaften gibt es zu diesem Zweck einen ganz besonderen Schatz. Gemeinsam mit dem IMP unterhält das Institut eine weltweit einzigartige Sammlung von über zwanzigtausend genetisch veränderten Fliegenstämmen der Gattung *Drosophila*. Eine ausgeklügelte Technik erlaubt es, jedes beliebige Gen in jedem gewünschten Gewebe der Tiere auf seine Funktion hin zu untersuchen.

Die Suche nach den Fettgenen

Andrew Pospisilik und Daniel Schramek aus der Gruppe von IMBA-Direktor Josef Penninger nutzten die Sammlung, um gezielt nach Genen zu suchen, die am Fettstoffwechsel beteiligt sind. Ein Screen über das komplette Genom – der erste dieser Art – lieferte 500 Kandidatengene, die in Fettgewebe, Gehirn-, Muskel- oder Leberzellen aktiv sind und in den Fettmetabolismus eingreifen.

Als aussichtsreichsten Treffer identifizierten die Forscher ein Gen mit dem Namen *hedgehog*, dessen Aktivität sich beim erwachsenen Tier nur im Fettgewebe bemerkbar macht. Eine Überraschung für den Physiologen Andrew Pospisilik, doch für Entwicklungsbiologen ist *hedgehog* ein alter Bekannter. Das Gen steuert wichtige Entwicklungsprozesse im Embryo.

Vom guten und vom schlechten Fett

Um die Wirkungsweise des *hedgehog*-Signalwegs im Detail zu untersuchen, mussten die IMBA-Forscher den Modellorganismus wechseln. Fliegen besitzen zwar Fettgewebe, doch es fehlt ihnen eine für höhere Tiere wichtige Differenzierung. Der Säugetierkörper weist neben mehr oder weniger reichlich weißem Fett auch eine kleinere Menge an braunem Fett auf, relativ viel davon findet sich beim Neugeborenen. Braune Fettzellen sind durch ihre sehr zahlreichen Mitochondrien imstande, Nahrungsfett zu verbrennen und direkt in Wärme umzuwandeln. Weißes Fettgewebe dient in erster Linie als – oft unerwünschter – Fettspeicher.

Um den Verhältnissen beim Menschen möglichst nahe zu kommen, studierte Andrew Pospisilik die Funktion von *hedgehog* in kultivierten Mauszellen. In enger Zusammenarbeit mit Harald Esterbauer von der Medizinischen Universität Wien gelang ihm der Nachweis, dass die von *hedgehog* ausgehende Signalkaskade die Bildung von weißen Fettzellen aus Vorläuferzellen unterdrückt.

Hedgehog macht Mäuse schlank

Komplexe Stoffwechselprozesse können jedoch nur in lebenden Organismen vollständig entschlüsselt werden. In Kooperation mit Chi-chung Hui von der Universität Toronto gelang es den Wiener Forschern, Mäuse genetisch so zu verändern, dass die Wirkung von *hedgehog* im Fettgewebe verstärkt wurde. Der Trick bestand darin, einen Hemmstoff von *hedgehog* namens *Sufu* gezielt auszuschalten. Der Effekt der Manipulation war nicht zu übersehen: die heranwachsenden Mäuse blieben auffällig schlank, waren dabei aber völlig gesund. Um die Fettverteilung sichtbar zu machen, schoben die Forscher die Tiere in einen Magnetresonanztomographen an der Wiener Universitätsklinik. Das überraschende Ergebnis der Untersuchung: die schlanken Mäuse besaßen praktisch kein weißes Fettgewebe, das braune Fett war jedoch normal entwickelt.

Weitere Untersuchungen, unter anderem durch Fritz Aberger an der Universität Salzburg, lieferten ein schlüssiges Bild der molekularen Vorgänge: der *hedgehog*-Signalweg hemmt tatsächlich die Bildung weißer Fettzellen, ohne dabei die Bildung brauner Fettzellen zu beeinflussen. Dieses verbleibende Gewebe ist auch imstande, die hormonaktive Rolle des Fettgewebes ausreichend zu erfüllen. Ganz ohne Fett würde die durch Insulin gesteuerte Regulation des Blutzuckers zusammenbrechen.

Für Andrew Pospisilik, der gemeinsam mit Harald Esterbauer das vom WWTF geförderte Projekt „Von der Fliege zum Menschen“ leitet, ist die Entdeckung eine Sensation. „Fast alle bisher gefundenen Fett-Regulatoren beeinflussen weißes und braunes Fett gleichermaßen. Mit *hedgehog* haben wir eines der ersten Moleküle gefunden, das ganz gezielt nur weißes Fett reduziert.“

Fett verbrennen statt Fett speichern?

Neben der Begeisterung über die grundlegenden Erkenntnisse schwingt auch die Hoffnung auf einen therapeutischen Nutzen der Entdeckung mit. Denkbar wäre, durch Aktivierung von *hedgehog* auch beim Menschen die Fettverteilung in Richtung braunes Fett zu verschieben. Das Potenzial einer möglichen medizinischen Anwendung ist jedenfalls enorm. Immerhin sind rund eine Milliarde Menschen übergewichtig, ein Drittel davon krankhaft adipös. Die Nahrungsenergie in Körperwärme zu verwandeln anstatt in Fettpolster ist gerade zu dieser Jahreszeit eine attraktive Vorstellung.

Die Zeitschrift *Cell* veröffentlicht die Arbeit der österreichischen Forscher in ihrer ersten Ausgabe des Jahres (Pospisilik *et al.*, 8.Jänner 2010, DOI 10.1016/j.cell.2009.12.027). Die Publikation leitet auch eine Innovation in der online-Ausgabe der Zeitschrift ein. Sie wird als eine von zwei Artikeln im neuen, interaktiven Format erscheinen, als sogenannter „Article of the Future“.

* * * * *

Über den Autor

Der 33-jährige Kanadier Andrew Pospisilik studierte an der University of British Columbia (Vancouver), wo er 1998 sein Doktorat in Physiologie erhielt. Seit 2003 forscht er als Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Josef Penninger am IMBA. Ab März 2010 wird Andrew Pospisilik eine Arbeitsgruppe für Epigenetik am Max Planck Institut in Freiburg leiten.

Über IMBA

Das IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften kombiniert Grundlagen- und angewandte Forschung auf dem Gebiet der Biomedizin. Interdisziplinär zusammengesetzte Forschergruppen bearbeiten funktionsgenetische Fragen, besonders in Zusammenhang mit der Krankheitsentstehung. Ziel ist es, das erworbene Wissen in die Entwicklung innovativer Ansätze zur Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten einzubringen.

IMP-IMBA Research Center

Zwischen dem Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP), das 1988 von Boehringer Ingelheim gegründet wurde, und dem seit 2003 operativen Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA) wurde eine enge Forschungskooperation vereinbart. Unter dem Namen “IMP-IMBA Research Center” greifen die beiden Institute auf eine gemeinsame Infrastruktur im wissenschaftlichen und administrativen Bereich zu. Die beiden Institute beschäftigen insgesamt etwa 400 Mitarbeiter aus 30 Nationen und sind Mitglied des Campus Vienna Biocenter.

Link zur Forschungsgruppe von Josef Penninger:

<http://www.imba.oeaw.ac.at/research/josef-penninger/>

Kontakt:

Dr. Heidemarie Hurtl

IMP-IMBA Communications

Tel. +43 1 79730-3625

Mobil: +43 (0)664 8247910

heidemarie.hurtl@imba.oeaw.ac.at

Wissenschaftlicher Kontakt:

Dr. Andrew Pospisilik

Mobil: +43 699 11547544

andrew.pospisilik@imba.oeaw.ac.at