Forschung über polygene Erkrankungen

Überlegungen zur Genetik der Adipositas

F. Rohner-Jeanrenaud

Einleitung

Die Adipositas ist durch eine übermässige Vermehrung der Fettmasse im Körper bis zu einem gesundheitsschädigenden Ausmass gekennzeichnet (der Body Mass Index (BMI) definiert als Körpergewicht (kg)/ Körpergrösse im Quadrat (m^2), beträgt >30). Die Adipositas ist mit einer Erhöhung des Sterberisikos, des Erkrankungsrisikos und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden. Sie ist daher als ein wichtiges «Public-Health-Problem» anerkannt, dies wegen ihrer stark zunehmenden Verbreitung und der Kosten, die daraus resultieren [1]. Der pathophysiologische Ursprung der Adipositas wurde lange als ein Ungleichgewicht im Energiehaushalt gesehen, sei es durch einen Überschuss bei der Energieaufnahme, sei es durch ein Defizit beim Verbrauch. Heute weiss man, dass dieses Ungleichgewicht durch eine Interaktion von Umweltfaktoren (Überernährung, körperliche Inaktivität usw.) und von Erbfaktoren entsteht. Von der Genetik her kann zwischen monogenen Formen, bei denen jeweils ein einzelnes Gen verändert ist, und polygenen Formen, bei denen eine Interaktion verschiedener genetischer Abweichungen im Spiel ist, unterschieden werden.

Monogene Formen der Adipositas

Bei monogenen Formen der Adipositas konnten durch genetische Studien des Typs «Positional Cloning» beim Nager die Gene identifiziert werden, die für die autosomal dominante Adipositas bei der Maus A^y/*Yellow (Agouti*) und der rezessiven Adipositas der Maus *ob/ob, fat/fat, tubby, db/db* und deren Entsprechung bei der Ratte *fa/fa* verantwortlich sind (siehe

Tabelle 1. Monogene Adipositas bei Nagern und beim Menschen.

Protein	Mutation	Art	Anomalie
Agouti yellow	A^y, A^{vy}	Maus	Antagonismus des Melanokortinrezeptors, MC4-R
Agouti signaling protein	/	Mensch	
Leptin	ob	Maus, Mensch	Fehlen von Leptin
Leptinrezeptor	db fa	Maus, Ratte, Mensch	Fehlen der Signalübermittlung des Leptins
CPE, PC1	fat	Maus, Mensch	Reifungsstörung von Propeptiden und Prohormonen
POMC	–	Maus, Mensch	Fehlen von POMC-Abkömmlingen
MC4-R	–	Maus, Mensch	Fehlen der melanokortinergen Signalübermittlung am MC4-R
tub	tubby	Maus, Mensch	Fehlen der Insulin-Signalübermittlung
Mahogany	mg	Maus, Mensch	Mutation des Attractins
SIM1	/	Mensch	Transkriptionsfaktor bei der Bildung von Hypothalamuskernen

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jacques Philippe
Division d'Endocrinologie et Diabétologie
Département de Médecine interne
HUG
CH-1211 Genève 14

Tab. 1). Man konnte zeigen, dass die Mutation Mahogany des Attractin-Gens bei der Maus die Entwicklung von Fettleibigkeit bei fettreicher Diät verhindert. Genetische Inaktivierungs- und Überexpressionstechniken haben ebenfalls dazu beigetragen, die Rolle von bestimmten Genen bei der Adipositas der Maus zu klären, wie zum Beispiel der Gene, die für Proopiomelanokortin oder Melanokortin-Typ-3- und Typ-4-Rezeptoren kodieren. Beim Menschen sind bisher 47 Fälle von monogener Adipositas beschrieben worden (Tab. 1), bei denen 19 Mutationen auf 6 verschiedenen Genen eine Rolle spielen [2]. Unter diesen Mutationen sind diejenigen am Gen für den Melanokortinrezeptor Typ 4 am häufigsten; sie betreffen etwa 70% der Fälle von monogener Adipositas. All diese Studien bei Nagern und Menschen hatten zum Ziel, die Funktionen der normalen und mutierten Proteine zu charakterisieren, die sich aus den in Tabelle 1 aufgelisteten Genen ableiten. Dank diesen Studien verstehen wir heute besser, wie diese Proteine auf das Zielgewebe wirken und wie sie durch Nahrung und Hormone reguliert werden. Die Klonierung des Leptin-Gens bei der Maus *ob/ob* im Jahr 1994 [3] war hier ein wichtiger Wendepunkt, der viel dazu beigetragen hat, die neuroendokrine Regulation der Energiebilanz genauer zu beschreiben.

Das Leptin ist ein Hormon, das durch die Adipozyten in Abhängigkeit vom Lipidgehalt des Fettgewebes sezerniert wird. Nach Passage der Blut-Hirnschranke bindet sich dieses Hormon an die lange Form seiner Rezeptoren, die vor allem in den mediobasalen Hypothalamuskernen lokalisiert sind. Diese Kerne spielen eine Rolle in der Regulierung der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs (Thermogenese). Ein hoher Leptinspiegel signalisiert dem Gehirn, dass die Fettreserven des Körpers genügend sind, die Nahrungsaufnahme gedrosselt und der Energieverbrauch gesteigert werden soll. Umgekehrt begünstigt ein tiefer Leptinspiegel, wie er beispielsweise bei Nahrungsknappheit oder beim Fasten vorkommt, die Nahrungsaufnahme und bremst die Thermogenese, um damit den Wiederaufbau von angemessenen Fettreserven zu ermöglichen. Im Hypothalamus wirkt das Leptin auf Neuronen, die für die Regulierung der Energiebilanz wichtige Neuropeptide produzieren. Vereinfacht gesagt, gibt es zwei Kategorien von Neuropeptiden im Hypothalamus: sog. «Orexigene», die die Nahrungsaufnahme stimulieren, und «Anorexigene», die den Appetit hemmen. Das Neuropeptid Y (NPY), das «Melaninconcentrating Hormone (MCH)» und das Agouti-Protein (AGRP, ASP) sind die hauptsächlichen Orexigene, während das Kortikotropin Releasing Hormone (CRH oder CRF), «α-Melanocyte Stimulating Hormone (α-MSH)» (das sich an die Melanokortin-Rezeptoren-Typ-4, MC4-R, bindet) und das «Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript, CART» die wichtigsten Anorexigene darstellen. Als Sättigungshormon, welches die Nahrungsaufnahme bremst, hat Leptin einen zweifachen Effekt: es inhibiert die orexigenen Peptide und stimuliert die anorexigenen Faktoren. Die Isolation des Gens, das für Leptin kodiert, hat grosse Hoffnungen für die Behandlung der Fettleibigkeit geweckt. Nun hat man aber rasch festgestellt, dass die Plasmaspiegel von Leptin bei den meisten Adipösen nicht erniedrigt, sondern im Gegenteil stark erhöht sind. Diese Erhöhung der Leptinspiegel bei Adipösen ist Ausdruck einer Resistenz gegen die Wirkung des Leptins, deren zugrundeliegende Mechanismen noch unbekannt sind. Dadurch erklärt sich, weshalb die wenigen Behandlungsresultate mit Leptin bei Adipösen sehr enttäuschend waren, mit Ausnahme der seltenen Fälle von Adipositas durch Mutation des Leptingens, die sich bisher auf 5 Fälle beschränken. Angesichts dieser Sackgasse hat sich die Pharmaindustrie den Neuropeptiden zugewandt, auf die Leptin wirkt. Sie versucht, Antagonisten der orexigenen Neuropeptidrezeptoren (z.B. NPY) oder Agonisten der anorexigenen Neuropeptidrezeptoren (z.B. Rezeptor MC4-R) zu synthetisieren. Sie arbeitet auch daran, Moleküle zu produzieren, die den Leptinrezeptor umgehen und dabei trotzdem die Signalwirkung des Hormons aktivieren können. Bei den vielen Versuchen, wirksame Substanzen für die Behandlung der Adipositas zu entwickeln, haben sich viele als unbrauchbar erwiesen, dies nicht wegen mangelnder Wirksamkeit, sondern wegen ihrer Nebenwirkungen, was das Problem noch schwieriger macht.

Polygene Formen der Adipositas

Wie bereits erwähnt, ist die Adipositas wohl überwiegend polygen, da es so wenige monogene Fälle beim Menschen gibt. Somit sind viele Gene mit im Spiel, welche die Anfälligkeit für Adipositas erhöhen, deren Effekt aber nur dann zum Tragen kommt, wenn mehrere von ihnen gemeinsam wirken. Die Frage, ob diese genetische Prädisposition vor allem durch das Zusammenwirken seltener Varianten vieler verschiedener Gene oder häufig vorkommender Varianten nur weniger Gene verursacht wird, ist derzeit offen. Gegenwärtig weisen Studien, in denen die Genome von Familien mit adipösen Patienten systematisch untersucht wurden, offenbar darauf hin, dass die Zahl der wichtigen prädisponierenden Gene wahrscheinlich über 4 liegt. Darunter finden sich Kandidat-Gene, die schon seit längerem in Betracht gezogen worden sind, wie z.B. der β3-

adrenerge Rezeptor, der in der Thermogenese eine Rolle spielt [7], aber auch Gene, deren Rolle erst vor kurzem gezeigt worden ist, wie z.B. das Gen SIM1 (Tab. 1) [8]. Es vergeht kaum mehr ein Vierteljahr, ohne dass über ein neues, aus Tierversuchen mit transgenen Tieren abgeleitetes Modell zur Erklärung der Adipositas berichtet wird. Dadurch wird das Verständnis der Adipositas und deren Therapie immer komplexer.

Literatur

1 Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes-a worldwide epidemic. Br J Nutr 2000;83:S5–8.
2 Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Snyder E, Sands J, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2000 update. Obesity Research 2001;9:135–65.
3 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425–32.
4 Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. Physiol Rev 1999;79:451–80.
5 Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000;404:661–71.
6 Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. Annu Rev Med 2001; 52:339–51.
7 Giacobino JP. Beta 3-adrenoceptor: an update. Eur J Endocrinol 1995; 132:377–85.
8 Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. Hum Mol Genet 2000;9: 101–8.