

Forschung

Notiz Block



Embryo-Gentest gegen Krebs

In Großbritannien wird hitzig debattiert, ob Fruchtbarkeitskliniken ein neues Service anbieten dürfen. Konkret geht es um die Ausweitung der Möglichkeiten der Prä-Implantations-Diagnose (PID). Kritiker warnen, dass solche Untersuchungen den Weg zum Designer Baby ebnet. Befürworter argumentieren dagegen, dass diese Methode späteres Leid verhindern kann. Und das soll so funktionieren: Frauen, die durch eine Genveränderung ein hohes Brustkrebsrisiko tragen, könnten ihren Nachwuchs in vitro zeugen, also durch das Zusammenführen von Ei und Spermazellen im Reagenzglas. Der so entstandene Embryo wird nun einem Gentest unterzogen, damit erkannt werden kann, ob er das gefährliche Genmerkmal geerbt hat. Gegebenenfalls kann – oder muss – die Mutter nun entscheiden, ob sie ein Kind mit diesem Risiko zur Welt bringen will. In diesem Fall wird der Embryo in ihre Gebärmutter eingesetzt. Entscheidet sie sich dagegen, wird der Embryo zerstört. Dieser Vorgang kann theoretisch so oft wiederholt werden, bis ein genetisch gesunder Embryo entsteht. Derzeit dürfen in Großbritannien Labor-Embryonen nur auf einige wenige Krankheiten hin untersucht werden. In Österreich ist die Diagnose von Embryonen vor der Implantation verboten.

Taktlose Herzforschung?

Wes Brot ich ess, des Lied ich sing! Dieser Spruch scheint auch in der medizinischen Forschung zu gelten, wie amerikanische Forscher nun nachweisen konnten. Sie analysierten hunderte Studien, die in den vergangenen fünf Jahren über neue Herzmedikamente und Behandlungsverfahren für Herzpatienten durchgeführt wurden. Dabei fanden sie heraus: Wenn profitorientierte Firmen eine solche Untersuchung finanziert hatten, dann führte diese häufiger zu positiven Resultaten, etwa im Sinne von: „Es wurde nachgewiesen, dass das neue Medikament besser ist als das alte.“ Wenn eine Studie dagegen von einer Non-Profit-Organisation finanziert wurde, kamen solch positive Resultate weitaus

seltener vor. Besonders krass ist dieser Zusammenhang, wenn die Wirksamkeit von neuen Gerätschaften überprüft werden soll: Von den firmenfinanzierten Studien kamen 82 Prozent zu dem Schluss, dass das neue Gerät besser wäre als das alte. Wurden die Untersuchungen dagegen von Non-Profit-Organisationen finanziert, waren die Forscher weitaus kritischer. Nur in 50 Prozent dieser Studien wurde das neue Gerät empfohlen.

Wetterfällige Libellen

Forscher in den USA haben Erstaunliches über das Zugverhalten von Libellen herausgefunden: Die Insekten nutzen offenbar ihr gutes Gespür für Wetterumschwünge, und sie haben eine Heidenangst vor fließendem Wasser. Auf ihrer spätsommerlichen Reise in den Süden zogen die Tiere immer dann weiter, wenn sie gerade eine kalte Nacht überstanden hatten. Solche Nächte, spekulieren die Forscher, sind Vorbote von günstigem Rückenwind aus dem Norden. Trotz bester Windverhältnisse machten die Insekten aber einmal doch einen Abstecher nach Nordwesten: Da ging es offenbar darum, die breite Bucht des Delaware-Flusses zu meiden. Möglich wurde diese Erkenntnis durch 0,3 Gramm leichte Sender, die den Libellen auf die Brust geklebt worden waren.

Waffen machen Männer böse

Nun ist es offiziell: Allein schon das Hantieren mit einer Waffe macht Männer aggressiv – oder zumindest zu schlechten Barkeepern. Das ist das Resultat eines fantasievollen Versuchs, den Forscher aus Illinois angestellt haben. Sie ermittelten zunächst den Testosteronspiegel ihrer 30 männlichen Probanden. Dieser gibt Auskunft über die Aggressionsbereitschaft von Männern. Unter einem irrwitzigen Vorwand bekamen die Probanden eine Pistole zum Spielen, dann wurde wieder der Hormonspiegel gemessen. Und siehe da: Die Waffe hatte den Testosteronspiegel steigen lassen. Um sicherzustellen, dass das Hormon auch wirklich das Handeln beeinflusst, sollten die Probanden nun einen Drink für ihre Kollegen mixen. Männer mit besonders hohem Testosteronspiegel mixten unangenehm scharfe Drinks, was von den Studienautoren als Aggressionsakt ausgelegt wurde. Männer aus einer Kontrollgruppe, die anstatt der Pistole mit einem Brettspiel hantierten, mixten dagegen weitaus bekömmlichere Cocktails. *gd*

Wissenstransfer: Exzellente Arbeiten aus Österreichs Universitäten

Fette Gene, fette Mäuse

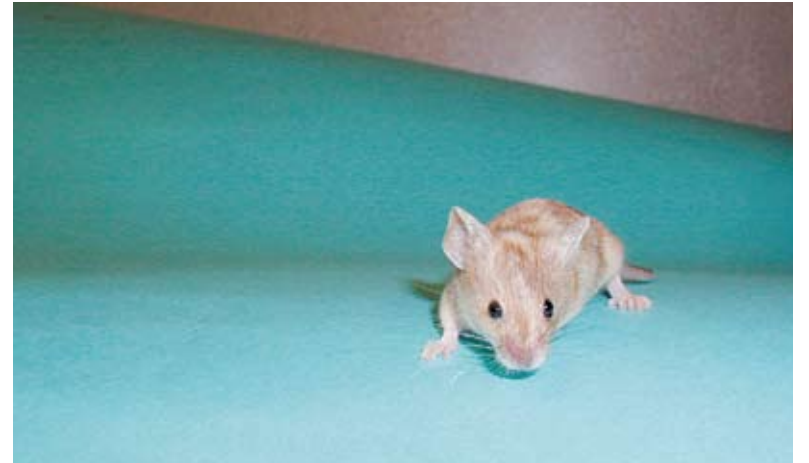
Die Rolle von Lipasen bei Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes.

Günter Hämmerle

Mehr als drei Mio. Österreicher gelten als übergewichtig, davon werden 600.000 Personen als krankhaft fettleibig bezeichnet. Bei Schulkindern liegt der Anteil an adipösen (fettleibigen) Kindern bei über 20 Prozent, Tendenz stark steigend. Das damit zusammenhängende Risiko, an Typ-2-Diabetes (nicht insulinabhängiger Diabetes) zu erkranken, steigt rapide an. Fettleibigkeit wird oft mit Verlust von Selbstkontrolle in Zusammenhang gebracht, adipöse Menschen werden von der Gesellschaft als „schwach“ stigmatisiert. Tatsächlich ist Adipositas jedoch eine Krankheit, deren Ursachen in der Appetitregulierung oder im Energiestoffwechsel liegen. Die Entdeckung einer Vielzahl von Genen in Verbindung mit Fettstoffwechselstörungen in Mensch und Tier hat gezeigt, dass die Gene bei der Entwicklung dieser Krankheit eine wichtige Rolle spielen.

Das Körperfettgewebe ist das zentrale Organ für die Speicherung von Energie in der Form von Triglyceriden (neutrale Fette). Das Fettgewebe besteht aus Fettzellen, deren Aufgabe einerseits in der Speicherung von Energie beziehungsweise Triglyceriden besteht, andererseits im Abbau der Fette zu Glycerin und Fettsäuren bei Energiebedarf. Die Fettsäuren werden dann in das Blut abgegeben und zur Energiegewinnung oxidiert beziehungsweise verbrannt. Gesunde befinden sich im Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Speicherung von Energie. Störungen im Gleichgewicht können Erkrankungen wie Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes oder Kachexie (*Anm.*: krankhafte, starke Abmagerung) zur Folge haben. Das Fettgewebe hat aber noch weitere wichtige Funktionen, etwa die Ausschüttung von Hormonen, die das Hunger-Sättigungsgefühl regulieren oder in den Energiestoffwechsel eingreifen.

Zwischen Oktober 1997 und Mai 2001 habe ich meine Dissertation unter der Betreuung von Rudolf Zechner am damaligen Institut für Biochemie der Karl-Franzens-Universität Graz durchgeführt. Das Thema bestand in der Aufklärung der Funktion und Bedeutung der hormonsensitiven Lipase (HSL) für den Fettabbau und den Energiestoffwechsel. Die Fettspaltung ist ein dreistufiger Prozess und wird von so genannten Lipasen durchgeführt. In sämtlichen Biochemie- und Biologielehrbüchern wurde bisher



Mausmodelle haben eine wichtige Rolle bei der Aufklärung von Krankheiten in Mensch und Tier. Foto: IMBM

die HSL als wichtigstes Enzym im Triglyceridabbau angeführt. Es wurde davon ausgegangen, dass die HSL alle Schritte in dem dreistufigen Abbau der Triglyceride durchführt. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine präzisen Daten über Menschen mit einem Defekt der HSL. Man vermutete, dass das Fehlen dieses Enzyms unmittelbar zur Entwicklung von Fettleibigkeit führt, da die aufgenommenen Fette nicht mehr abgebaut werden können.

Lehrbuch umgeschrieben

Die Gene beziehungsweise die daraus hergestellten Proteine, etwa Lipasen, sind zwischen Mensch und Maus sehr ähnlich (oftmals mehr als 95 Prozent Übereinstimmung) und haben dieselbe physiologische Funktion. Meine Dissertation bestand darin, die HSL in Mäusen auszuschalten und die Konsequenzen für den Fettabbau und den Energiestoffwechsel zu untersuchen. Überraschenderweise waren Mäuse ohne HSL gleich schwer wie die Mäuse mit HSL, und es gab keine Anzeichen von erhöhter Fetteinlagerung. Genauere Analyse des Fettabbaus in HSL-defizienten Mäusen zeigte den Grund dafür: Der entscheidende Schritt im Fettabbau, die Spaltung der ersten Fettsäure vom Triglycerid, war vom Verlust der HSL nicht betroffen, es gab keine Unterschiede zwischen Kontrollmäusen und HSL-defizienten Tieren. Allerdings führte das Fehlen der HSL zu einer massiven Akkumulation von Diglyceriden, einer Zwischenstufe des Triglycerid-Abbaus. Somit war klar, dass die HSL erst im zweiten Schritt des Triglyceridabbaus von Bedeutung ist und die Funktion im Abbau von Diglyceriden liegt.

Diese fundamentalen Erkenntnisse wurden in einem anerkannten Biochemie-Lehrbuch von Petrides Löffler (Biochemie & Pathobiochemie) und in der renommierten Fachzeitschrift *Journal of Biological Chemistry*

publiziert. Aus der Arbeit geht hervor, dass es noch eine andere bedeutende Triglycerid-Lipase im Fettgewebe geben muss. Die Dissertation trug zur Initiierung des Genau-Projekts Gold (Genomics of lipid-associated disorders) bei, das sich mit dem Auffinden und Erforschen neuer Lipasen beschäftigt.

Unserer Forschungsgruppe unter der Führung von Rudolf Zechner am Institut für Molekulare Biowissenschaften in Graz ist es dann gelungen, eine neue Lipase zu entdecken. Diese besitzt alle Eigenschaften, um den entscheidenden Schritt im Fettabbau, die Spaltung der ersten Fettsäure vom Triglyceridmolekül, auszuführen (2004 in *Science* veröffentlicht, mit Robert Zimmermann als Erstautor). Diese Lipase wurde dementsprechend als „Adipose Triglyceride Lipase“ (ATGL) bezeichnet. Es ist mir dann gelungen, die ATGL in der Maus auszuschalten und deren Bedeutung für den Fettabbau zu erforschen. Anhand dieses Mausmodells konnten wir zeigen, dass die ATGL eine zentrale Rolle im Fettabbau spielt. Das Fehlen der ATGL verursacht adipöse Mäuse und eine massive Herzverfettung, die zum frühzeitigen Tod dieser Tiere führt (jüngst publiziert in *Science*: „Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase“, mit Günter Hämmerle als Erstautor).

Meine Dissertation hat also einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Fettspaltung geleistet und die Suche nach neuen Lipasen initiiert. Die aktuelle Arbeit über ATGL-defiziente Mäuse trägt zum Verständnis des Fettabbaus in Zusammenhang mit der Entstehung von Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes bei.

Der Autor hat im Fach *Biochemie promoviert und arbeitet zurzeit am Institut für Molekulare Biowissenschaften in Graz.*