

Gen aus – Fett weg? Gene Off – Fat Gone?

Juliane Bogner-Strauß



Juliane Bogner-Strauß ist Associate Professorin am Institut für Genomik und Bioinformatik an der TU Graz. Gemeinsam mit ihrer Arbeitsgruppe erforscht sie die Charakterisierung von Genen, die im Fettstoffwechsel eine Rolle spielen. Zurzeit leitet sie Subprojekte im Rahmen des österreichischen Genomforschungsprogramms „GEN-AU Genomforschung in Österreich“ und beim DK-plus: „Metabolic & Cardiovascular Disease“.

Juliane Bogner-Strauß is Associate Professor at the Institute for Genomics and Bioinformatics. Her research interest is focused on the identification and characterization of genes that play a role in fat cell development. At the moment she is PI of two subprojects: one of the Austrian Genome Research Program “GEN-AU Genomforschung in Österreich”, and one of the Doctoral Program “Metabolic and Cardiovascular Disease.”

Die Fettleibigkeit ist in den letzten Jahrzehnten weltweit rasant angestiegen und stellt inzwischen nicht nur ein gesundheitliches Risiko, sondern auch ein wirtschaftliches Problem dar. Wir sind daran interessiert, Gene zu identifizieren und zu charakterisieren, die im Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Dafür verwenden wir in erster Linie Zellkulturmodelle, in denen wir diese Gene nach Bedarf ein- und ausschalten können und die uns sehr schnell Antwort auf die Frage, ob diese Gene eine Rolle bei der Einlagerung von Fetten in Zellen spielen, geben. Das Interesse der pharmazeutischen Industrie, solche Gene im Rahmen therapeutischer Anwendungen zu beeinflussen, ist stark im Steigen.

Die Fettleibigkeit (Adipositas) hat in den letzten Jahrzehnten enorme Ausmaße angenommen und ist damit nicht nur ein gesundheitliches Risiko, sondern auch ein beträchtliches wirtschaftliches Problem geworden. Heute leiden weltweit gleich viele Menschen an Unterernährung wie an Adipositas (nämlich etwa je eine Milliarde). Fettleibigkeit führt zu vielen Folgeerkrankungen wie Type 2 Diabetes, erhöhte Blutfettwerte, Bluthochdruck, Atherosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krebs, Infertilität, Arthritis und viele mehr. In Österreich sind bereits an die 50 Prozent der Bevölkerung übergewichtig und 15 Prozent von Fettleibigkeit betroffen. Als Übergewicht bezeichnet man einen Body Mass Index (BMI) von > 25, als Fettleibigkeit einen BMI von über 30. Der BMI wird wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$$

Der prozentuelle Anteil an fettleibigen Personen in Österreich hat in den letzten Jahren stark zugenommen: Waren es vor 20 Jahren noch acht Prozent, so sind es heute beinahe doppelt so

Today, obesity and malnutrition are equally prevalent problems with 1 billion people suffering from extreme poverty and malnourishment and close to 1 billion being affected by significant overweight. Thus, obesity is not only an individual clinical condition but is increasingly becoming viewed as a serious public health and economic problem.

Obesity in humans and mammals starts to develop when the intake of substrates repeatedly exceeds energy expenditure. Obesity can be defined as a condition where the accumulation of fat in various tissues is increased to a level at which it can be associated with specific health disorders and increased mortality. Excessive body weight has been shown to predispose individuals to various diseases, particularly cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, diabetes mellitus type 2, stroke, cancer, heart attack, sleep apnea, osteoarthritis, reduced fertility and many more. In Austria, more than 50% of the population suffers from overweight and around 15% from obesity. By the means of the Body Mass Index [BMI: weight in kg/(height in m)²] overweight is defined with a BMI > 25 and obesity with a BMI > 30. In Austria, the percentage of obese people has nearly doubled during the last two decades reaching 15% nowadays. Worldwide, around 15 million people yearly die due to obesity or obesity-related disorders. Obesity is mainly caused by environmental factors like over nutrition and life style but also by inheritance. Obesity and the concomitant occurring disorders are amongst others caused by disturbances of the lipid metabolism, which leads to massive accumulation of lipids in various tissues like adipose tissue, but also skeletal muscle, cardiac muscle and liver. Our work deals with the challenge to identify genes which play a role in lipid homeostasis and



viele. Auch unter den sechs bis 14-jährigen Österreicherinnen und Österreichern leiden bereits elf Prozent an Fettleibigkeit. Österreich liegt damit in Europa im Mittelfeld und wird global gesehen vor allem von Ländern wie den USA, Alaska und dem Iran bei Weitem übertroffen. In diesen Ländern sind bereits über 30 Prozent der Bevölkerung von Adipositas betroffen. Weltweit sterben pro Jahr etwa 15 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Herzinfarkt und Gehirnschlag, die aufgrund oder als Folge von Fettleibigkeit auftreten. Bei der Entstehung der Fettleibigkeit spielt die (falsche) Ernährung sicherlich die Hauptrolle. Das Problem ist „einfach“: Der Körper nimmt mehr Energie zu sich, als er verbrennen kann. Somit wird sofort ein Fettdepot angelegt – aus gutem Grund: Unser Körper ist seit Anbeginn der Menschheit nämlich darauf programmiert vorzusorgen, und zwar für „schlechte Zeiten“, in denen das Essen Mangelware sein könnte. Aber auch unsere bewegungsarmen Lebensgewohnheiten spielen bei der Entstehung von Fettleibigkeit eine überaus „gewichtige“ Rolle.

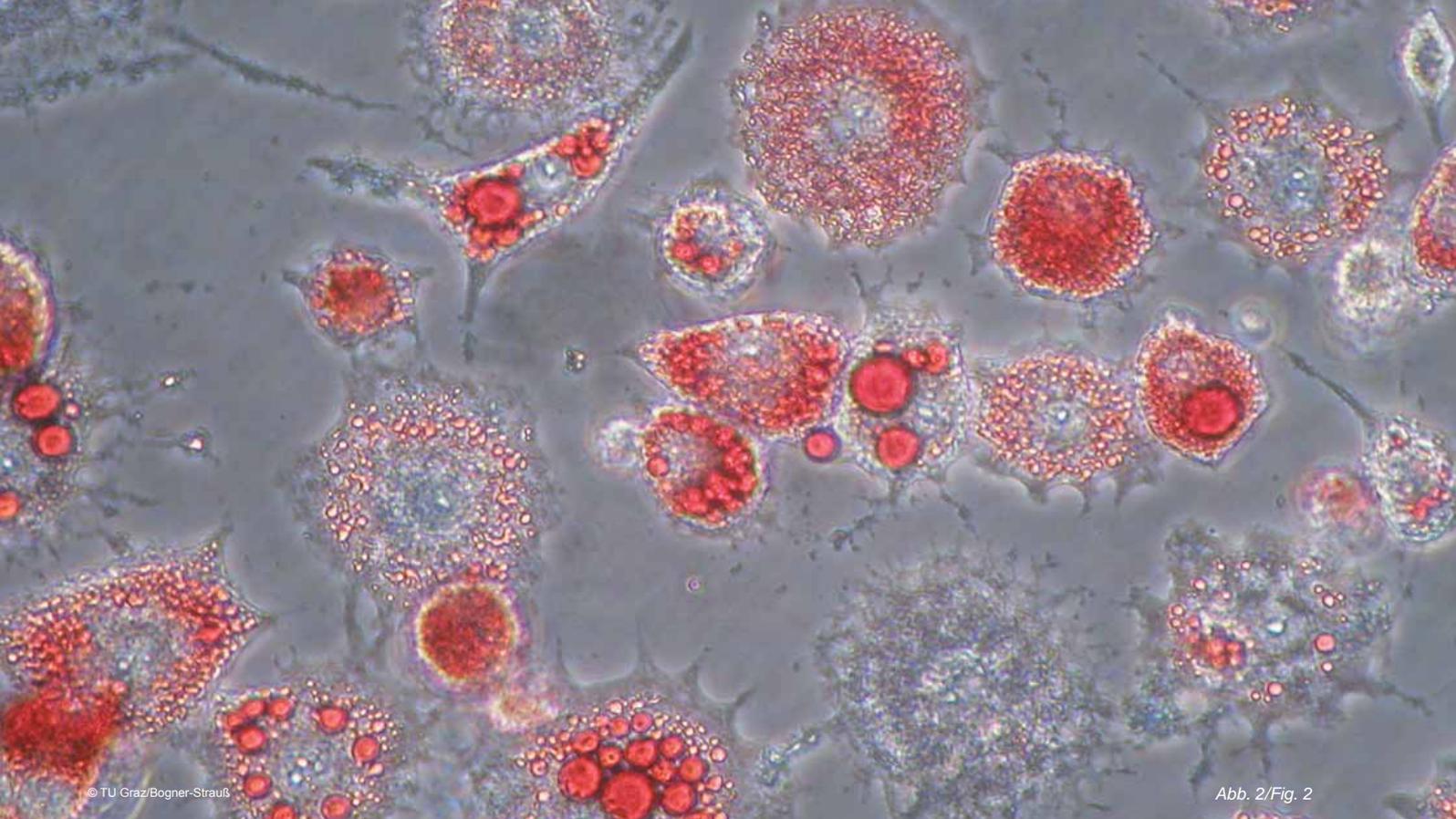
Natürlich gibt es auch genetische Veranlagungen für die Entwicklung der Fettleibigkeit, dazu zählen sowohl monogenetische als auch polygenetische Prädispositionen (Ausbildung eines Merkmals wie Fettleibigkeit durch ein einziges oder durch mehrere Gene). Diese sind aber wesent-

the development of fat cells (adipogenesis). The genes we are interested in have not yet been functionally characterized. Today, although the whole human genome has been sequenced, the function of only 50% of the genes is known.

We use transcriptome analysis to find functionally uncharacterized genes important for fat cell development. For that purpose, we compare preadipocytes and adipocytes (fat cells), grown in cell culture, on the level of gene expression by the means of transcriptome analysis. In preadipocytes and adipocytes the same genes can be found, but to become an adipocyte, several genes of the preadipocyte must either be up or down regulated. Using transcriptome analysis, we can compare the regulation of 15,000 genes in one experiment and thereby find the genes that are up or down regulated when a fat cell develops from a preadipocyte. These experiments generate a lot of data that must be narrowed down to statistically relevant genes by our bioinformaticians. Many of the relevant genes found by the use of this method are already functionally characterized. Our work now focuses on the investigation of not yet characterized genes that might play a role in lipid metabolism. We pick out these genes and either over-produce or silence them in cell culture models that can be used to study fat cell development. However, many of these genes have no obvious effect on fat cell development

Abb. 1: Arbeiten in der Zellkultur.

Fig 1: Shows cell culture experiments.



© TU Graz/Bogner-Strauß

Abb. 2/ Fig. 2

Abb. 2: Zeigt Fettzellen, deren Fettröpfchen mit Oil Red O eingefärbt wurden.

Fig 2: Shows the lipid staining of fat cells using Oil Red O.

Abb. 3/ Fig 3:

Arbeitsgruppe/Team:

Claudia Neuhold, Juliane Bogner-Strauß, Evelyn Walenta, Ariane Klatzer, Florian Stöger.

lich weniger relevant als der Überkonsum von Lebensmitteln und der bewegungsarme Lebensstil. Der Fettleibigkeit und den oben erwähnten Erkrankungen, die damit in Zusammenhang stehen, liegen unter anderem Fettstoffwechselstörungen zugrunde, die zur massiven Einlagerung von Lipiden (Fetten) ins Fettgewebe und in andere Gewebe wie Herzmuskel, Skelettmuskel und Leber führen.

Meine Arbeitsgruppe hat sich nun der Herausforderung verschrieben, Gene zu identifizieren, die in der Fettzellentwicklung (Adipogenese) eine Rolle spielen, und diese Gene funktionell zu beschreiben. Man kennt heute zwar das gesamte menschliche Genom, aber nur 50 Prozent der Gene sind in ihrer Funktion aufgeklärt. Zur Auffindung von funktionell uncharakterisierten Genen, die im Fettstoffwechsel bzw. bei der Entstehung von Fettzellen eine Rolle spielen könnten, nutzen wir als ersten Schritt die Transkriptomanalyse. Mithilfe dieser Technik werden Vorläuferfettzellen (Prädipozyten) und Fettzellen (Adipozyten), die in Kultur gezüchtet werden, auf genetischer Ebene verglichen. Prädipozyten und Adipozyten besitzen zwar die gleichen Gene, damit aber aus einer Vorläuferfettzelle eine Fettzelle wird, müssen bestimmte Gene hoch-, andere hinunterreguliert werden. Diese regulierten Gene können mithilfe der Transkriptomanalyse untersucht werden. Bei diesen Experimenten sind wir in der Lage,

but others repress the formation of lipid droplets in these cells or lead to an acceleration of lipid droplet accumulation. As soon as we see any influence of our gene of interest on fat cell development, we investigate this gene in more detail. At the moment, we are working on a gene that is required for lipid droplet accumulation in cells. The next step will be the generation of the knockout mouse to unravel the question whether this gene also plays a role in the formation of adipose tissues in mammals.

The identification and functional characterization of genes that play a role in fat cell development is of deep interest for a clearer understanding of lipid homeostasis. In addition, insofar as obesity seems to be pandemic, the pharmaceutical industry is also highly interested in using these genes as targets for therapeutic approaches/interventions.

etwa 15.000 Gene zugleich auf ihre Regulation hin zu untersuchen. An diesem Punkt angelangt, kommt nun die Bioinformatik ins Spiel. Eine Auswertung eines solchen Experiments von Hand würde wohl Monate in Anspruch nehmen, mithilfe der Bioinformatik gelingt das, je nach Umfang des Experiments, innerhalb weniger Stunden bzw. Tage. Das Ergebnis ist eine Liste von funktionell charakterisierten und – für uns noch interessanter – funktionell nicht charakterisierten Genen, die bei der Entstehung der Fettzelle reguliert sind. In einem nächsten Schritt werden diese Gene einzeln in Zellen in Kultur überproduziert oder ausgeschaltet. Die Konsequenzen können nun weitreichend sein, zum Beispiel kann die Überproduktion oder eben das Ausschalten eines Gens in Vorläuferfettzellen dazu führen, dass aus diesen Präadipozyten keine Fettzellen mehr werden. Natürlich ist auch das umgekehrte Szenario möglich, d. h., das Ausschalten oder die Überproduktion eines Gens führt dazu, dass Präadipozyten noch effizienter Fett einlagern. Zurzeit arbeiten wir an einem Gen, dessen Produktion notwendig ist, um aus Vorläuferfettzellen Fettzellen zu machen. Schalten wir das Gen in Zellen in Kultur aus, sind diese nicht mehr in der Lage, Lipide einzulagern. Der nächste Arbeitsschritt in unserem Labor ist, dieses Gen in Mäusen auszuschalten, um zu erforschen, ob diese Mäuse auch nicht mehr in der Lage sind, Fettgewebe aufzubauen. Die Identifizierung solcher Gene und deren funktionelle Charakterisierung haben natürlich immense Auswirkungen auf das Verständnis der Regulation des Fettstoffwechsels. Dementsprechend groß ist in Zeiten der zunehmenden Fettleibigkeit und den damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen das Interesse der pharmazeutischen Industrie, solche Gene als Ziele in der therapeutischen Anwendung zu beeinflussen.



Abb. 3/Fig. 3

© TU Graz/Bogner-Strauß