

Mit „dunkler Materie“ gegen Fettsucht und Diabetes

Fighting Obesity and Diabetes with “Dark Matter”

Marcel Scheideler, Michael Karbiener



Marcel Scheideler ist Universitätsassistent, Leiter der Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“ und stellvertretender Institutsleiter am Institut für Genomik und Bioinformatik. Seine Forschungsinteressen sind die Prävention und Behandlung der Volkskrankheiten Fettsucht (Adipositas), Diabetes, Osteoporose und Krebs. Mit seinem Team identifiziert er neue, innovative Angriffspunkte für die Bekämpfung der Epidemien des 21. Jahrhunderts.

Marcel Scheideler is assistant professor and deputy head of the Institute for Genomics and Bioinformatics. His research interests are the prevention and treatment of widespread diseases such as obesity, diabetes, osteoporosis and cancer. With his research team ‘RNA Biology’, he is identifying novel innovative targets for the epidemics of the 21st century.



Fettsucht und Diabetes sind die Epidemien des 21. Jahrhunderts. Beide beeinträchtigen sie einerseits Lebensqualität und Lebensdauer der Betroffenen, andererseits sind sie enorme Kostentreiber im Gesundheitssystem. Aufgrund unbefriedigender klinischer Medikationen besteht eine große Nachfrage nach neuen Angriffspunkten und Wirkstoffen zur Prävention und Behandlung dieser Volkskrankheiten. Hier setzt das Forschungsteam „RNA-Biologie“ am Institut für Genomik und Bioinformatik an.

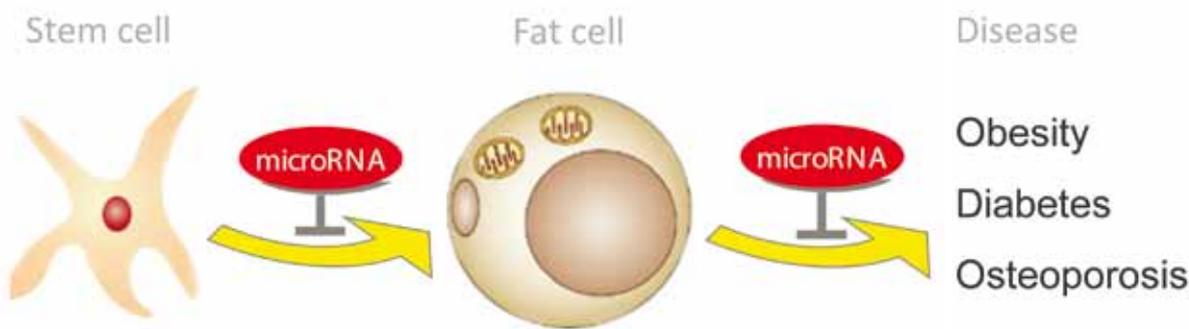
Die „dunkle Materie“ der Biologie

Unser menschliches Erbgut trägt 20.500 Gene, die Proteine codieren. Es gibt jedoch Einzeller, die deutlich mehr dieser Erbfaktoren besitzen. Mit diesen Protein-codierenden DNA-Abschnitten lässt sich also die Komplexität eines Organismus nicht erklären. Jüngste Studien haben dazu Überraschendes zutage gefördert: So macht der Protein-codierende Anteil nur 1,5 % des menschlichen Erbguts aus. Die restlichen 98,5 % sind kaum erforscht und werden daher die „dunkle Materie der Biologie“ genannt. Interessanterweise korreliert der prozentuale Anteil dieser dunklen Materie bestens mit der Komplexität eines Organismus, vom Einzeller bis zum Homo sapiens. Auch werden bis zu 90 % unseres Erbguts ständig abgelesen, also weit mehr als die Protein-codierenden DNA-Abschnitte. Damit existiert eine Vielzahl neuer Gene, die Transkripte, aber niemals Proteine bilden. Die am besten erforschte Klasse dieser „nicht-(Protein-)codierenden Transkripte“ (ncRNAs) sind die MikroRNAs. Sie fangen Bauanleitungen für Proteine gezielt ab und hemmen damit die Proteinbildung. Mindestens 50 % aller Protein-codierenden Gene sollen unter der Kontrolle von MikroRNAs stehen. Damit hat sich die dunkle Materie der Biologie zu einer neuen, vielversprechenden Schatztruhe zur

Obesity and diabetes are the epidemics of the 21st century. On the one hand, both impair quality and length of life, on the other hand they are tremendous cost drivers of health-care. Due to unsatisfactory medications, there is a great demand for novel drug targets and active compounds for the prevention and treatment of these widespread diseases. This is where the RNA Biology research team at the Institute for Genomics and Bioinformatics comes in.

The dark matter of biology

Our human genome comprises 20,500 genes which encode proteins. However, there are unicellular organisms that have clearly more such genetic factors. These protein-coding DNA segments cannot explain the complexity of an organism. Recent studies on this topic have revealed surprising findings: the protein-coding portion constitutes only 1.5% of our human genome. The remaining 98.5% have hardly been investigated and are therefore referred to as the “dark matter of biology”. Interestingly, the percentage of this dark matter is highly correlated with an organism’s complexity, and is valid for single cell organisms up to Homo sapiens. In addition, up to 90% of our genome, meaning far more than protein-coding DNA segments, are constitutively transcribed. This indicates the existence of a large number of novel genes which encode transcripts but not proteins. So far, the best explored class of these non-(protein)-coding transcripts (ncRNAs) are microRNAs. They specifically intercept the instruction manuals for proteins and in this way block protein biosynthesis. Moreover, at least 50% of all protein-coding genes are governed by microRNAs. These findings turn the dark matter of biology into a novel, promising treasure chest worth retrieving for controlling biological processes and diseases. This is where the RNA



© TU Graz/Institut für Genomik und Bioinformatik

Abb. 1: Biomedizinische Forschungsfelder der Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“: Krankheitsassoziierte MikroRNA-Funktionen in Fettzellentwicklung und Fettzellmetabolismus.

Fig. 1: Biomedical research fields of the RNA Biology group: Disease-associated microRNA functions in fat cell development and metabolism.

Steuerung biologischer Prozesse und Krankheiten entwickelt, die es zu bergen gilt. Und genau hier setzt die Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“ an, um neue Angriffspunkte gegen Fettsucht und Diabetes zu finden.

Fettsucht und Diabetes

Hunger bedrohte die Menschheit seit jeher. Kein Wunder also, dass der menschliche Körper darauf ausgerichtet ist, jeden Überschuss an Nahrung im Fettgewebe zu speichern. Heutzutage gibt es jedoch in den Industrienationen ein Nahrungsüberangebot und dementsprechend oft eine Energieaufnahme, die den Energieverbrauch übersteigt, mit der Konsequenz: Übergewicht, Fettsucht (Adipositas) und meist auch Diabetes. Dadurch werden der ehemals lebensrettende Mechanismus der Energiespeicherung zum Problem und die Fettsucht zur Gefahr. Mit weltweit über 1,5 Mrd. Übergewichtigen, 500 Mio. Fettleibigen und 350 Mio. Diabetikern und weiter steigenden Zahlen hat die Weltgesundheitsorganisation WHO Fettsucht und Diabetes zur Epidemie des 21. Jahrhunderts erklärt.

Warum aber macht zu viel Fett den Körper krank? Wie löst nicht nur Zucker, sondern auch zu viel Fett Diabetes aus? Und könnten die überflüssigen Fettreserven in Wärme umgewandelt, also gleichsam verbrannt werden? Diesen Fragen geht die Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“ nach.

Meilensteine der Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“

Mit der Nahrung aufgenommene Fettsäuren und Zucker sind, wenn sie in hoher Konzentration im Blut zirkulieren, für den Menschen toxisch. Daher ist das Fettgewebe darauf spezialisiert, beide aus der Blutbahn einzufangen und als Fett einzulagern. Wird jedoch die Kapazität des Fettgewebes überschritten, treten chronische Entzündungsreaktionen am Fettgewebe auf und die freien

Biology research team comes in to identify novel drug targets for the treatment of obesity and diabetes.

Obesity and diabetes

Hunger has always threatened humankind. This makes it unsurprising that human bodies attempt to store all surplus nourishment in adipose tissue. However, the excessive availability of food in developed countries that in turn leads to energy uptake exceeding energy expenditure can end up in overweight, obesity and diabetes. This life-saving craving can thus turn into a problem, and obesity (adiposity) can become dangerous. Due to more than 1.5 billion people worldwide being overweight, 500 million of whom are clinically obese, and 346 million diabetes patients with the numbers continuing to rise, it is no wonder that the World Health Organization (WHO) has declared obesity and diabetes the epidemics of the 21st century.

Why, though, does excess fat damage the body? How does not only sugar, but also fat trigger diabetes? And can these superfluous fat reserves be turned into heat and be just as well burnt off? These are the issues the RNA Biology group is investigating.

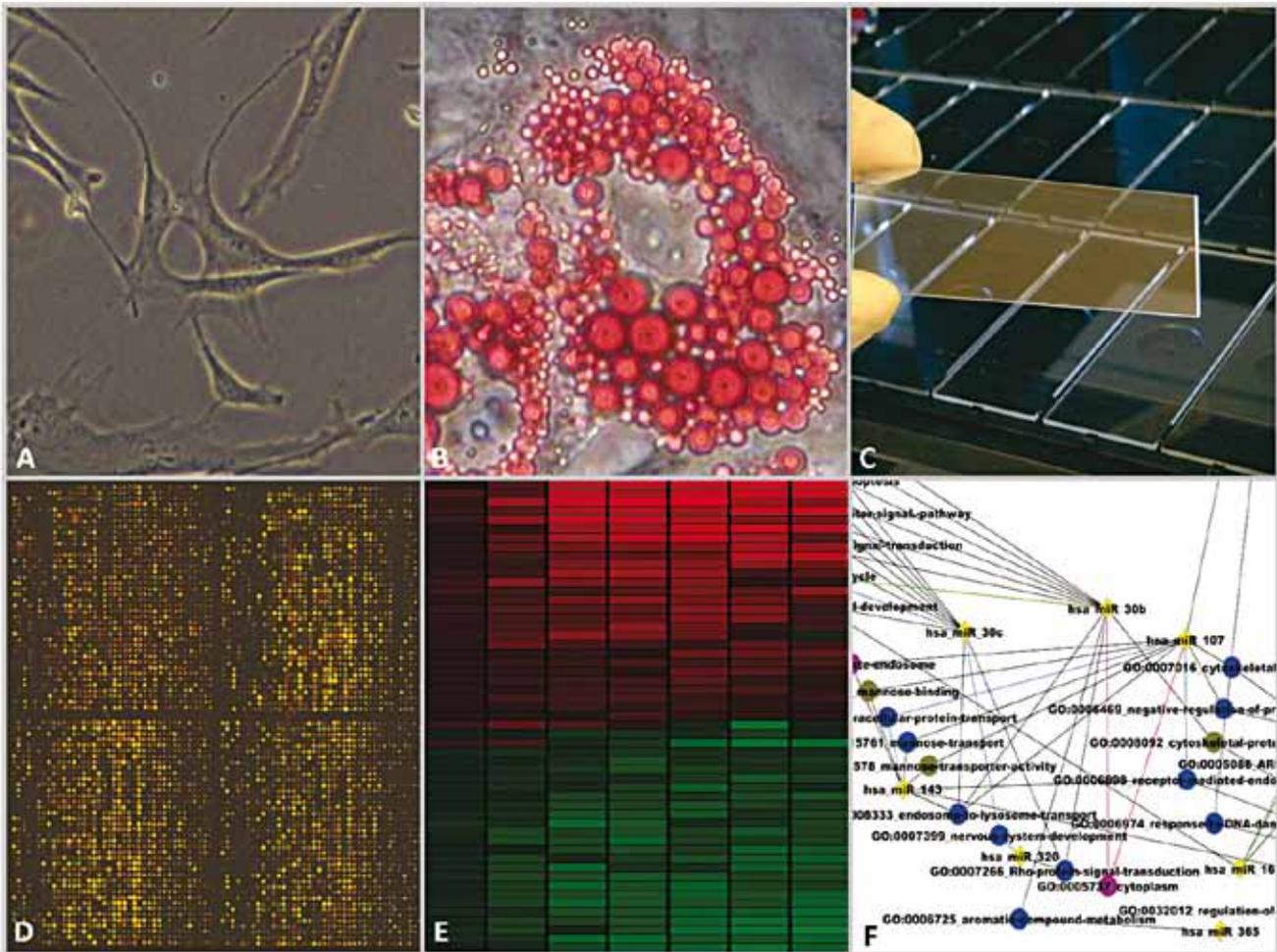
Milestones of the RNA Biology group

Free fatty acids and sugar, which are supplied by food and circulate in the blood at high concentrations, are regarded as being toxic to humans. For this reason, fat (adipose) tissue is specialized in capturing both of them from the blood stream and storing them as lipids. However, if the capacity of the adipose tissue is exceeded, chronic inflammatory reactions in this tissue occur and free fatty acids must be taken up by other organs. These organs then become damaged, and this in turn leads to subsequent conditions such as type-2 diabetes. One possible way of fighting diabetes is



Michael Karbiener startete seine Forschungstätigkeit 2007 als Dissertant im RNA-Biologie-Team von Marcel Scheideler am Institut für Genomik und Bioinformatik. Seit 2011 ist er Postdoctoral Research Fellow. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf erst kürzlich entdeckte, nicht-Proteincodierende Gene und ihren Einfluss auf die Funktion und Entwicklung von Fettzellen im Menschen.

Michael Karbiener started his research activities in 2007 as a PhD student in the RNA Biology team of Marcel Scheideler at the Institute for Genomics and Bioinformatics. Since 2011, he has been a postdoctoral research fellow. His research interests focus on recently discovered, non-protein-coding genes and how they influence human fat cell development and function.



© TU Graz/Institut für Genomik und Bioinformatik

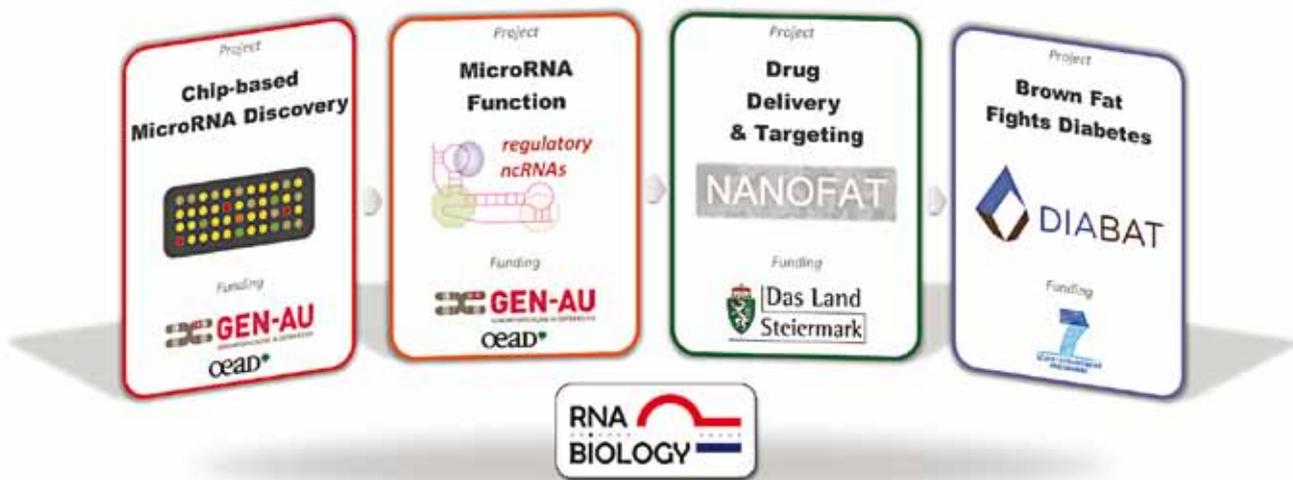
Abb. 2: Methoden zur Identifizierung funktioneller MikroRNAs: (A) Humane adulte Stammzellen. (B) Fettzellen mit rot markierten Fetteinlagerungen. (C) DNA-Chip aus unserer Microarray-Facility. (D) DNA-Chip mit der simultanen Aktivität von 30.000 Genen. (E) Sortierte Genaktivitätsdaten aller untersuchten Entwicklungsstadien. (F) Regulatorisches Netzwerk aus MikroRNAs und ihren adressierten Stoffwechselwegen.

Fig. 2: Methods for the identification of functional microRNAs: (A) Human adult stem cells. (B) Fat cells / adipocytes with red-stained lipid droplets. (C) DNA chip produced in our microarray facility. (D) DNA chip with the simultaneous expression of 30,000 genes. (E) Sorted gene expression data of all studied developmental stages. (F) Regulatory network of microRNAs and their targeted pathways.

Fettsäuren müssen von anderen Organen aufgenommen werden. Es kommt zu Organdefekten und damit auch zu Typ-2-Diabetes. Daher ist eine Möglichkeit im Kampf gegen Diabetes, die Aufnahmekapazität des Fettgewebes aufrechtzuerhalten. Im Rahmen des Projekts „Regulatory ncRNAs“ im österreichischen Genomforschungsprogramm GEN-AU wurde mit MikroRNA-27b die erste ncRNA identifiziert, welche die Fettzellentwicklung hemmt. Auf molekularer Ebene konnte nachgewiesen werden, dass MikroRNA-27b das Schlüsselgen der Fettzellentwicklung (PPAR γ) hemmt. Da PPAR γ dafür bekannt ist, die Fettgewebekapazität zu steigern, sind Diabetes-Medikamente auf dem Markt, die dieses Protein aktivieren. Jedoch helfen sie nicht allen Patientinnen und Patienten und sind mit Nebenwirkungen behaftet. Dass MikroRNA-27b bei Diabetes vermehrt im Fettgewebe gebildet wird, lässt vermuten, dass sie auch eine Rolle bei Diabetes spielt und damit ein neues Wirkstoffziel anbietet. Weiters wurde die MikroRNA-30c identifiziert, die die Fettzellbildung über ein Protein steuert, das vom Fettgewebe sekretiert wird (ein sogenanntes Adipokine) und nachweislich Einfluss auf die Entstehung von Diabetes hat. Diese MikroRNA-

thus to sustain the capacity of adipose tissue to store fatty acids.

As part of the Austrian Genome Research Program GEN-AU, the regulatory ncRNAs project revealed microRNA-27b to be the first ncRNA with inhibitory effect on human fat cell development. On the molecular level, it was demonstrated that microRNA-27b blocks the key factor in fat cell development (PPAR γ). As PPAR γ is known to increase the adipose tissue capacity, there are diabetes drugs on the market which activate this protein. Unfortunately, these drugs do not help all diabetes patients and also have adverse side effects. Since microRNA-27b has been found at elevated levels in the adipose tissue in diabetics, this suggests that it also plays a role in diabetes and thus can be seen as a novel drug target. Furthermore, it was discovered that microRNA-30c controls fat cell development via a protein that is secreted by the adipose tissue, and thus referred to as adipokine, and has been shown to influence the development of diabetes. This microRNA-mediated regulation of adipokines could further the treatment for adiposity and diabetes. In this context, the interdisciplinary joint project NANO-FAT, in collaboration with the Austrian Academy



© TU Graz/Institut für Genomik und Bioinformatik

Steuerung eines Adipokins könnte sowohl für Adipositas als auch für Diabetes therapeutisch hilfreich sein. Dazu wird im Verbundprojekt NANOFAT, das vom Land Steiermark gefördert wird, in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Akademie der Wissenschaften und der Medizinischen Universität Graz an einem gezielten Wirkstofftransport in Fettzellen gearbeitet.

Erst vor Kurzem wurde entdeckt, dass nicht nur Neugeborene, sondern auch Erwachsene braunes Fettgewebe besitzen, das mittels massiver Energieverbrennung Körperwärme bildet. Gelänge es, Teile des „normalen“ weißen Fettgewebes in braunes umzuwandeln und zu aktivieren, könnten überschüssige Fettablagerungen quasi verbrannt werden – ein völlig neuer therapeutischer Ansatz im Kampf gegen Fettleibigkeit und Diabetes. In Zusammenarbeit mit Forschern aus Nizza in Frankreich konnte kürzlich erstmals ein menschliches Zellmodell etabliert werden, an dem sich die Umwandlung von energiespeichernden weißen in energieverbrennende braune Fettzellen studieren lässt. Im soeben gestarteten europäischen EU-Großprojekt „DIABAT“ wird die Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe für die Bekämpfung von Diabetes tiefergehend erforscht.

Neben Publikationen konnte auch eine Patentanmeldung durchgeführt werden, die auf alle 143 Patent-Cooperation-Treaty-Länder ausgeweitet wurde. Die Forschungsergebnisse des „RNA-Biologie“-Teams wurden mit dem „TU Graz PhD Award 2011“, mit dem „Schmiedl Research Award 2011“ der Stadt Graz, als Siegerprojekt des Science Park Graz Ideenwettbewerbs 2012, und mit dem „DSM Science & Technology Award 2012“ ausgezeichnet.

► <http://genome.tugraz.at/rnabiology/rnabiology.shtml>

of Sciences and the Medical University of Graz, and which is funded by the Styrian Government, aims at a fat cell specific drug delivery and targeting.

Owing to very recent data, not only newborns but also adults possess brown fat tissue, which the body uses to produce heat. If it were possible to transform parts of “normal” white fat tissue into brown fat and to activate it, excess fat deposits could be burnt off – a fundamentally new therapeutic avenue in fighting obesity and diabetes. In cooperation with researchers from Nice, France, a cellular human model has recently been developed in which, for the first time, it is possible to study this transformation of energy-storing white fat into energy-burning brown fat cells. In the recently launched large EU project, DIABAT, the transformation of white fat into brown adipose tissue is being investigated for the treatment of diabetes.

The success of this work has not just been reflected in academic peer-reviewed publications but also in a patent application which has been extended to all 143 PCT countries. Furthermore, due to its research results, the RNA Biology group has been awarded the Graz University of Technology PhD Prize 2011, the Friedrich Schmiedl Research Prize 2011, and the DSM Science & Technology Prize 2012, and was also the winning project of the Science Park Graz Ideas Competition 2012.

► <http://genome.tugraz.at/rnabiology/rnabiology.shtml>

Abb. 3: Projekte der Forschungsgruppe „RNA-Biologie“:

DNA-Chip-basierte Identifizierung von MikroRNAs im GEN-AU-Programm Phase 2; Bestimmung der Funktion von MikroRNAs im GEN-AU-Programm Phase 3, Drug Delivery & Targeting im NANOFAT-Verbundprojekt des Landes Steiermark, Rekrutierung brauner Fettzellen zur Bekämpfung von Diabetes im EU-Projekt DIABAT des 7. Rahmenprogramms mit 20 Partnern.

Fig. 3: Projects of the research group RNA Biology: DNA chip-based identification of microRNAs in the GEN-AU program phase 2; functional characterization of microRNAs in the GEN-AU program phase 3; drug delivery and targeting in the collaborative project NANOFAT of the Styrian Government; recruitment of brown adipocytes to fight diabetes within the European FP7 Project DIABAT comprising 20 partners.