

**AUS DER**

**BALANCE**

**GERATEN**

# WIE GENSCHALTER ÜBER JUNG UND ALT ENTSCHIEDEN

STEPHAN HERZIG

**Viele Faktoren können den Stoffwechsel des Körpers im Laufe des Lebens aus dem Gleichgewicht bringen. Die verlorene Balance lässt das Risiko steigen, an einem „Altersleiden“ zu erkranken, etwa an Diabetes, an Arterienverkalkung oder an Krebs. Wissenschaftler der Abteilung „Molekulare Stoffwechselkontrolle“ – einer gemeinsamen Einrichtung der Universität Heidelberg, der Medizinischen Fakultät und des Deutschen Krebsforschungszentrums – untersuchen das Zusammenspiel der Moleküle, um altersassoziierten Krankheiten besser vorzubeugen und sie zielgerichteter zu behandeln. Möglicherweise können ihre Erkenntnisse sogar dazu beitragen, alternde Stoffwechsel wieder zu verjüngen.**

# J

Jeder vierte Mensch leidet in Mitteleuropa am Metabolischen Syndrom, einer komplexen, oft tödlich endenden Stoffwechselerkrankung. Übergewicht und Bluthochdruck sowie erhöhte Fett- und Zuckerwerte im Blut sind die wichtigsten Merkmale des Syndroms. Die Kombination der einzelnen

Komponenten ist gefährlich, weil damit das Risiko steigt, an Gefäßverkalkung (Arteriosklerose) oder an der Zuckerkrankheit Diabetes zu erkranken und infolgedessen einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zu erleiden. Ungesunde Ernährung und zu wenig Bewegung liegen dem Metabolischen Syndrom meist zugrunde; mit dem Alter wird die Erkrankung häufiger.

Das Ziel unserer Forschungsarbeiten ist es, besser zu verstehen, wie die einzelnen Komponenten des Syndroms bei seinem Entstehen wechselwirken, welche molekularen Faktoren dabei Einfluss nehmen und wie das folgenschwere Leiden besser therapiert werden kann. Denn die mit dem Metabolischen Syndrom einhergehenden Stoffwechselstörungen werden heute nicht mehr allein für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch für eine andere Art schwerer, häufig altersassoziierter Leiden verantwortlich gemacht: den Krebserkrankungen.

## Übergewicht begünstigt Krebs

Viele epidemiologische Studien belegen, dass zwischen Übergewicht beziehungsweise Fettleibigkeit (Adipositas) und Krebs eine Beziehung besteht, etwa zu Tumoren der Speiseröhre, des Darms, der Niere und der Bauchspeicheldrüse sowie der Leber und der Brust. Weltweit gelten rund 1,5 Milliarden Menschen als übergewichtig oder fettleibig – Tendenz steigend. Typischerweise nimmt der Anteil übergewichtiger Personen in der Gesamtbevölkerung mit steigendem Lebensalter zu. In jüngster Zeit ist jedoch ein besorgniserregender Trend zu beobachten: Immer mehr junge Erwachsene und sogar Kinder sind von diesem „Altersphänomen“ betroffen. Es ist deshalb zu erwarten, dass Studien künftig noch stärkere, bislang noch unbekannte Assoziationen zwischen Übergewicht und Krebs aufzeigen werden.

Gegenwärtig gehen Experten davon aus, dass 15 bis 20 Prozent aller krebserkrankten Todesfälle in den USA auf Übergewicht und Fettleibigkeit zurückzuführen sind. Auch Untersuchungen mit Tieren bestätigen, dass ein genetisch bedingtes oder nahrungsabhängiges Übergewicht das Entstehen von Krebs begünstigen kann. Wir konzentrieren unsere Forschungsarbeiten auf dieses aktuelle Gebiet der Biomedizin und stellen die Frage nach den molekularen Faktoren, die Stoffwechselstörungen und ihre schwerwiegenden Folgen verursachen. Neue, gemeinsame Schaltstellen bei altersbedingten Krankheitsbildern sollen identifiziert und auf ihren therapeutischen Nutzen hin geprüft werden.

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen ist die Annahme, dass nicht allein die Menge an Fett darüber entscheidet, ob ein Mensch gesund oder krank ist, sondern auch die „Qualität“. Vor allem das fehlerhafte Einlagern größerer Fettmengen in Organen, deren Hauptaufgabe natürlicherweise nicht das Speichern von Energie ist, ist für unsere Fragestellung wichtig. Ein Beispiel ist die „Fettleber“. In die Leber, ein



Prof. Dr. Stephan Herzig wurde 1999 in der Molekularen Pharmakologie an der Universität Göttingen promoviert. In den folgenden Jahren arbeitete er als Postdoktorand am Salk Institute for Biological Studies (La Jolla, USA) und kehrte Ende 2003 nach Deutschland zurück, wo er am DKFZ in Heidelberg eine unabhängige Nachwuchsgruppe aufbaute. Seit 2010 ist Herzig Abteilungsleiter am DKFZ; 2011 übernahm er die Leitung der gemeinsamen Abteilung „Molekulare Stoffwechselkontrolle“ der Universität Heidelberg, der Medizinischen Fakultät sowie des DKFZ innerhalb der DKFZ-ZMBH-Allianz. 2012 erfolgte zudem die Berufung auf eine Professur der Medizinischen Fakultät. Stephan Herzig ist für seine Forschung bereits vielfach ausgezeichnet worden, unter anderem mit dem Marie Curie Excellence Award der EU-Kommission (2005).

Kontakt: s.herzig@dkfz.de

wichtiges Stoffwechselorgan, wird Fett krankheitsbedingt häufig beim Typ-2-Diabetes eingelagert. Das in der Leber deponierte Fett kann eine chronische Entzündung des Lebergewebes bewirken, das Organ permanent schädigen und schließlich Leberkrebs entstehen lassen. Wir wollen wissen, welche molekularen Schalter in der Leberzelle umgelegt werden, wenn es aufgrund einer fettreichen Ernährung oder einer Stoffwechselstörung zur Fettleber kommt.

### **Einflussreiche Gene**

Um die Frage nach den molekularen Schaltern zu beantworten, haben wir in einer Studie den Gehalt eines „Transkriptionsfaktors“ – eines Proteins, das Gene reguliert – in den Zellen gesunder und verfetteter Lebern von Versuchsmäusen bestimmt. Der Transkriptionsfaktor „TBL1“ kann, wie andere Transkriptionsfaktoren auch, darüber entscheiden, welche Gene und genetischen Programme in einer Körperzelle an- oder ausgeschaltet werden. TBL1 passt auf diese Weise die Funktionen der Zelle an veränderte Umweltbedingungen an. Interessant ist, dass eine Fettleber deutlich geringere TBL1-Spiegel aufweist als eine gesunde Leber. Mit genetischen Manipulationen an Versuchsmäusen konnte ein aufschlussreicher Zusammenhang aufgezeigt werden: Sinkt der TBL1-Spiegel in der Leber, verbrennt das Organ weniger Fett; stattdessen lagern sich in die Leberzellen Fettmoleküle ein. Die Aktivität des TBL1-Genschalters könnte also einen Teufelskreis in Gang halten, der die Leber zunehmend verfetten lässt.

## **Typischerweise nimmt der Anteil übergewichtiger Personen in der Gesamtbevölkerung mit steigendem Lebensalter zu. In jüngster Zeit ist jedoch ein besorgniserregender Trend zu beobachten: Immer mehr junge Erwachsene und sogar Kinder sind von diesem „Altersphänomen“ betroffen.**

Weitere Versuche zeigen, dass der TBL1-Schalter nicht nur den Fettstoffwechsel kontrolliert, sondern auch die Teilung der Zellen beeinflusst. Genschalter wie TBL1 geben also Hinweise darauf, dass Alterserkrankungen wie Übergewicht, Diabetes und Krebs gleichsam gemeinsame Gene und Genschalter benutzen. Zusammen mit Kollegen aus der Universitätsklinik Heidelberg ist es unserer Arbeitsgruppe kürzlich gelungen, die Effekte, die bei Tieren beschrieben wurden, prinzipiell auch beim Menschen nachzuweisen. Dies zeigt

einen Weg auf, die Erkenntnisse praktisch umzusetzen und die Diagnose und Therapie des Metabolischen Syndroms und seiner Folgeerkrankungen zu verbessern.

Doch nicht nur das krankhafte Einlagern von Fett in die Leber, auch die Aktivität der Fettzellen beeinflusst das Krankheitsgeschehen. Heute werden mindestens zwei verschiedene Arten von Fettzellen unterschieden: Das „weiße“ Fettgewebe ist als Energiespeicherorgan verantwortlich für die typischen Körperrundungen bei Übergewicht; das braune Fettgewebe hingegen hat die Aufgabe, Wärme zu produzieren. Seinen Namen verdankt es der braunen Farbe der Fettzellen, betrachtet man sie unter dem Mikroskop: Sie rührt von den zahlreichen Mitochondrien her, den Kraftwerken im Innern der Zellen. Diese Zellorganellen sind zuständig für den Abbau von Fetten und die Produktion von Wärme.

### **Lässt sich der alternde Stoffwechsel wieder „verjüngen“?**

Ein neugeborenes Kind verfügt noch über große Mengen an braunem Fett, um die Körpertemperatur zu regulieren. Je älter ein Mensch wird, desto mehr schwinden die braunen Fettpolster. Lange ging man deshalb davon aus, dass erwachsene Menschen kein aktives braunes Fettgewebe mehr besitzen. Erst in den letzten Jahren konnte mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden, dass braunes Fettgewebe auch noch im Körper Erwachsener vorhanden und aktiv ist. Studien zeigten darüber hinaus, dass die Fett verbrennende Wirkung des braunen Fettgewebes bei übergewichtigen Personen reduziert ist und dass immer weniger Fett zur Wärmeproduktion verbrannt wird, je älter man wird. Es wäre also denkbar, dass die Zunahme des Übergewichts mit steigendem Alter zumindest teilweise auf ein vermindert aktives braunes Fettgewebe zurückzuführen ist. Eine „Re-Aktivierung“ des braunen Fettgewebes bei älteren Menschen würde also eine „Verjüngung“ des Stoffwechsels bedeuten. Das wiederum könnte Stoffwechselprobleme wie Diabetes abmildern oder gar verhindern.

Von Tieren wissen wir, dass äußere Einflüsse den Körper dazu veranlassen können, braunes Fettgewebe zu bilden. Werden beispielsweise Nagetiere im Labor bei niedrigen Temperaturen gehalten, entstehen inmitten ihres weißen Fettgewebes Nester brauner Fettzellen. Jüngst konnten Studien belegen, dass diese Reaktion des Körpers auf Kälte auch bei erwachsenen Menschen funktioniert. Finnische Forscher hatten zuvor bereits nachgewiesen, dass der regelmäßige Aufenthalt von Menschen in der Kälte bewirken kann, dass braunes Fettgewebe entsteht.

### **Molekulare Kältereaktion**

Um den molekularen Details dieses Phänomens auf den Grund zu gehen, wurden Gene getestet, die für den Stoffwechsel grundsätzlich wichtig sind. Diese Versuche zeigten einen bemerkenswerten Zusammenhang: Im weißen Fettgewebe von Mäusen, die zuvor der Kälte ausgesetzt waren,

STEPHAN HERZIG

# OUT OF BALANCE

HOW GENETIC SWITCHES DECIDE ABOUT OUR AGE

Many factors can unbalance our body's metabolism in the course of our lives. This imbalance increases our risk of contracting conditions usually associated with old age: diabetes, arteriosclerosis or cancer. Scientists of the "Molecular Metabolic Control" department – a joint institution of Heidelberg University, the Faculty of Medicine and the German Cancer Research Center – examine how molecules interact in order to better prevent and treat age-related diseases. Their findings may even show us ways to rejuvenate ageing metabolisms. ●

PROF. DR. STEPHAN HERZIG earned his doctorate in molecular pharmacology in 1999 at the University of Göttingen. He then worked as a postdoctoral researcher at the Salk Institute for Biological Studies (La Jolla, USA), and at the end of 2003 returned to Germany, where he formed an independent junior research group at the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg. Herzig has been department head at the DKFZ since 2010; in 2011 he became director of the joint "Molecular Metabolism Control" department of Heidelberg University, the Medical Faculty, and the DKFZ within the DKFZ-ZMBH alliance. Additionally, he was appointed a professor at the Medical Faculty in 2012. Stephan Herzig has received numerous awards for his outstanding research, including the Marie Curie Excellence Award of the EU Commission (2005).

Contact: [s.herzig@dkfz.de](mailto:s.herzig@dkfz.de)

**Typically the percentage of overweight individuals in the overall population increases with age. But lately we observe a serious trend: more and more young adults and even children are affected by this “age phenomenon”.**

ist die Produktion eines Enzyms namens COX-2 gesteigert. Dieses Enzym steuert einen zentralen Schritt bei der Biosynthese entzündungsfördernder Hormone, der sogenannten Prostaglandine. COX-2 und Prostaglandine sind entscheidend für die Bildung von braunem Fettgewebe – und damit für die Regulation des Körpergewichts. Darüber hinaus zeigte sich, dass mit der COX-2-Produktion im weißen Fettgewebe auch die Menge desjenigen Proteins ansteigt, das Energie in Wärme umwandelt. Dieses Protein („uncoupling protein“; UCP1) gilt als wichtigster Biomarker für braune Fettzellen.

Schaltet man das Gen für COX-2 in den Zellen des weißen Fettgewebes ab, lässt sich das Entstehen brauner Fettzellen nicht mehr durch Kälte anregen. Kurbelt man bei Mäusen die COX-2-Produktion hingegen an, entstehen braune Fettzellen im weißen Fettgewebe auch unabhängig vom Kältereiz. Diese Tiere haben verglichen mit normalen Altersgenossen ein um 20 Prozent geringeres Körpergewicht; selbst wenn sie fettreich gefüttert werden, nehmen sie nicht zu.

Zukünftig wollen wir herausfinden, wie braune Zellen im Labor gezielt herangezüchtet werden können. Diese Zellen

könnten in den Organismus transplantiert werden und lassen sich möglicherweise nutzen, um das Körpergewicht zu regulieren oder andere Parameter des Stoffwechsels – und somit auch die Komponenten des Metabolischen Syndroms – zu beeinflussen. Bei Krebspatienten wurde in Studien bereits indirekt gezeigt, dass COX-2 das Körpergewicht verändern kann: Das Gewicht von Krebskranken, die an schwerer Auszehrung litten, ließ sich mit Medikamenten, die COX-2 hemmen, stabilisieren.

Um unsere Forschungsarbeiten zu intensivieren und die Ergebnisse rasch in die Praxis umsetzen zu können, haben wir uns jüngst mit über 20 Partnerlabors in ganz Europa zusammengetan und koordinieren von Heidelberg aus ein Konsortium, das die Grundlagen der Stoffwechselkontrolle durch braunes Fettgewebe besser verstehen will. Das Ziel ist, neue Erkenntnisse möglichst schnell Patienten zugutekommen zu lassen, etwa für eine bessere Therapie von Typ-2-Diabetes. Generell wollen wir neue Wege aufzeigen, wie altersassoziierten Erkrankungen vorgebeugt, wie sie früher diagnostiziert und gezielter behandelt werden können. ●