

## Fettleibigkeit durch Identitätskrise bei Sättigungsnerven

**Krankhafte Fettleibigkeit - das zeigt die Forschung der letzten zehn Jahre - entsteht vor allem im Gehirn. Forscherinnen und Forscher des Helmholtz Zentrums München, Partner im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung, haben dort nun einen molekularen Schalter entdeckt, der die Funktion von Sättigungsnerven und damit das Körpergewicht steuert. Die Ergebnisse wurden im Fachjournal ‚Nature Metabolism‘ publiziert.**

Die weltweite Adipositas-Epidemie hat einen Höchststand erreicht und betrifft heute nicht mehr nur Industrie- sondern auch die Entwicklungsländer. Wissenschaftler versuchen daher mit Hochdruck, den Mechanismen hinter der Krankheit auf die Spur zu kommen, um therapeutische Eingriffsmöglichkeiten zu finden. Nun haben Forscher am Institut für Diabetes und Adipositas (IDO) des Helmholtz Zentrums München einen weiteren Schritt in diese Richtung gemacht.

### **Yin und Yang des Energiehaushalts**

„Ob wir hungrig sind oder uns satt fühlen, entscheidet sich maßgeblich im Gehirn – speziell im sogenannten Hypothalamus“ erklärt IDO-Wissenschaftler Dr. Alexandre Fisette, gemeinsam mit Dr. Carmelo Quarta Erstautor der besagten Studie. „Hier kontrollieren vor allem zwei Gruppen von Nervenzellen über verschiedene Botenstoffe das Körpergewicht und den Energiehaushalt. Wie Yin und Yang sorgen sie für ein sensibles Gleichgewicht.“ Während die einen die Nahrungsaufnahme stimulieren (sogenannte Agrp-Neuronen), erzeugen die anderen (Pomc-Neuronen genannt) ein Sättigungsgefühl. Gerät dieses Wechselspiel aber aus der Balance, kann daraus ein krankhaftes Übergewicht oder ein Typ-2-Diabetes entstehen.

„In der aktuellen Arbeit haben wir nun herausgefunden, dass ein Transkriptionsfaktor\* namens Tbx3 hierbei eine Schlüsselrolle einnimmt“, beschreibt Carmelo Quarta die neuen Ergebnisse. „Konkret bedeutet das, dass ohne Tbx3 die Nervenzellen für das Sättigungsgefühl keine Botenstoffe produzieren können.“ Mit Hilfe eines breiten Methodenspektrums konnten die Wissenschaftler anschließend belegen, dass Tbx3 demnach für die Aufrechterhaltung des Energie- und Zuckerstoffwechsels eine entscheidende Rolle spielt – und damit das Körpergewicht steuert.

### **Ohne Tbx3 in die Identitätskrise**

„Sowohl in einem präklinischen Modell als auch in Fruchtfliegen führt das Fehlen von Tbx3 zu einer Art Identitätskrise der Sättigungsnerven und in der Folge zu krankhaftem Übergewicht“, schildert Alexandre Fisette. Und auch beim Menschen scheinen die entsprechenden Signalwege vorhanden zu sein: „In ersten Versuchen mit menschlichen Nervenzellen konnten wir zeigen, dass diese ihrer Funktion nicht nachkommen können, wenn Tbx3 fehlt“, ergänzt Carmelo Quarta.

„Es wird bereits seit längerem berichtet, dass Menschen, denen das Tbx3 Gen fehlt, häufig an Übergewicht leiden“, erklärt Studienleiter Prof. Dr. Dr. h.c. Matthias H. Tschöp, heute wissenschaftlicher Geschäftsführer des Helmholtz Zentrums München und Inhaber des Lehrstuhls für Stoffwechselerkrankungen an der Technischen Universität München.\*\* „Unsere Studie erklärt nun erstmals die zugrunde liegenden Mechanismen und weist einmal mehr darauf hin, welche zentrale Rolle das Gehirn bei der Regulierung des Energiehaushalts spielt. Wir hoffen, dass Tbx3 möglicherweise als Ziel künftiger pharmakologischer Ansätze in Frage kommt.“

## Weitere Informationen

\* Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die dafür sorgen, dass bestimmte Gene abgelesen werden oder eben nicht. Dafür beeinflussen (fördern oder behindern) sie in der Regel die Bindung der RNA-Polymerase an die DNA-Sequenz, die für das entsprechende Gen kodiert. Im konkreten Fall steht Tbx3 für T-box gene 3.

\*\* Es wurde beschrieben, dass TBX3-Mutationen beim Menschen eine seltene genetische Erkrankung mit dem Namen Ulnar-Mammary-Syndrom verursachen. Diese Patienten weisen mehrere typische Symptome auf, darunter eine eingeschränkte Pubertät, einen Mangel an Wachstumshormonproduktion und vor allem Fettleibigkeit.

### Hintergrund:

Die Arbeit entstand in enger Zusammenarbeit mit dem Labor von Claudia Doege an der US-amerikanischen Columbia University in New York.

### Original-Publikation:

Quarta, C. & Fissette, A. et al. (2019): [Functional identity of hypothalamic melanocortin neurons depends on Tbx3](#). Nature Metabolism, DOI: 10.1038/s42255-018-0028-1

Das [Helmholtz Zentrum München](#) verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Allergien und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.300 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 19 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören.

Das [Institut für Diabetes und Adipositas](#) (IDO) erforscht die Erkrankungsmechanismen des Metabolischen Syndroms mit systembiologischen und translationalen Ansätzen. Mittels zellulärer Systeme, genetisch modifizierter Mausmodelle und klinischer Interventionsstudien sollen neue Signalwege und Zielstrukturen entdeckt werden. Ziel ist die interdisziplinäre Entwicklung innovativer Therapieansätze zur personalisierten Prävention und Behandlung von Adipositas, Diabetes und deren Begleiterkrankungen. Das IDO ist Teil des Helmholtz Diabetes Center (HDC).

Die [Technische Universität München](#) (TUM) ist mit rund 550 Professorinnen und Professoren, 41.000 Studierenden sowie 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern eine der forschungsstärksten Technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunkte sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften und Medizin, verknüpft mit den Wirtschafts- und Sozialwissenschaften. Die TUM handelt als unternehmerische Universität, die Talente fördert und Mehrwert für die Gesellschaft schafft. Dabei profitiert sie von starken Partnern in Wissenschaft und Wirtschaft. Weltweit ist sie mit dem Campus TUM Asia in Singapur sowie Verbindungsbüros in Brüssel, Kairo, Mumbai, Peking, San Francisco und São Paulo vertreten. An der TUM haben Nobelpreisträger und Erfinder wie Rudolf Diesel, Carl von Linde und Rudolf Mößbauer geforscht. 2006 und 2012 wurde sie als Exzellenzuniversität ausgezeichnet. In internationalen Rankings gehört sie regelmäßig zu den besten Universitäten Deutschlands.

Das [Deutsche Zentrum für Diabetesforschung](#) (DZD) e.V. ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Es bündelt Experten auf dem Gebiet der Diabetesforschung und verzahnt Grundlagenforschung, Epidemiologie und klinische Anwendung. Ziel des DZD ist es, über einen neuartigen, integrativen Forschungsansatz einen wesentlichen Beitrag zur erfolgreichen,

maßgeschneiderten Prävention, Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus zu leisten. Mitglieder des Verbunds sind das Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, das Deutsche Diabetes-Zentrum DDZ in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung DIfE in Potsdam-Rehbrücke, das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und das Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, assoziierte Partner an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, Lübeck und München sowie weitere Projektpartner.