

Jörg Tafel  
Dr. med.

## **Molekulargenetische Untersuchungen zur Bedeutung der Thermogenese im braunen Fettgewebe für die Regulation des Körpergewichts**

Geboren am 05.07.1972 in Hamburg  
Reifeprüfung am 01.06.1992 in Elmshorn  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999  
Physikum am 01.09.1994 an der Universität Hamburg  
Klinisches Studium in Hamburg  
Staatsexamen am 16.06.1999 an der Universität Hamburg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Andreas Hamann

Die Entstehung von Adipositas wird durch multiple genetische Faktoren entscheidend begünstigt. Mögliche Defekten in Genen, deren Produkte für die Regulation von Nahrungs-aufnahme oder Energieverbrauch bedeutsam sind, könnten hierbei eine Rolle spielen. Energieverbrauch durch Thermogenese ist die entscheidende Funktion des braunen Fettgewebes. Charakteristisches Merkmal der Mitochondrien in den braunen Adipozyten ist das „Uncoupling Protein 1“ (UCP1), welches von wesentlicher Bedeutung für die Wärmeproduktion im braunen Fettgewebe ist. Die Thermogenese im braunen Fett wird durch das sympathische Nervensystem über den  $\beta_3$ -adrenergen Rezeptor aktiviert. Um zu untersuchen, ob Varianten im UCP1-Gen, alleine oder kombiniert mit Varianten im  $\beta_3$ -adrenergen Rezeptor, mit der menschlichen Adipositas assoziiert sind, führten wir ein Screening adipöser und schlanker Individuen nach Varianten im UCP1-Gen inklusive dem UCP1-Promoter sowie im Gen des  $\beta_3$ -adrenergen Rezeptor durch. Nach Klonierung hierfür erforderlicher Intron-Sequenzen wurden mittels PCR die 6 Exons des UCP1-Gens amplifiziert und durch die „single-strand conformation polymorphism“- (SSCP)-Methode und anschließende Sequenzierung 4 verschiedene Punktmutationen in den Exons 1, 2 und 5 (2 x) identifiziert, die alle zu einem Aminosäureaustausch im UCP1 führen. Ein G/A-Polymorphismus im Codon 64 (Exon 2), der den Austausch von Alanin zu Threonin zur Folge hat, fand sich mit einer Allelhäufigkeit von 8,2 % von 293 stark adipösen Kindern, jedoch nur bei 4,1 % der 134 schlanken Individuen (nominales  $p = 0,017$  im  $\chi^2$ -Test). Zwei Varianten waren selten und fanden sich bei zwei (Arg40Trp; Exon 1) bzw. einem (Lys257Arg; Exon 5) adipösen Probanden, während sich die Häufigkeit der Variante Met229Leu (Exon 5) nicht signifikant zwischen adipösen (10,4 %) und schlanken (12,0 %) Individuen unterschied. Die Variante A/G an Position -3826 bp im UCP1-Promoter fand sich bei 27,3 % in der Gruppe der adipösen Probanden vs. 19,6 % bei den schlanken Individuen ( $p = 0,029$  im  $\chi^2$ -Test). Die Variante Trp64Arg im  $\beta_3$ -adrenergen Rezeptor verfehlte in dieser Untersuchung mit einem  $p$ -Wert von 0,572 bei einer Verteilung der Allelfrequenzen von 7,69 % bei den adipösen versus 6,54 % bei den schlanken Individuen die statistische Signifikanz. Beim Austesten einer additiven oder synergistischen Wirkung der einzelnen Varianten zeigten sich zwar nominal signifikante  $p$ -Werte, jedoch konnten die Ergebnisse eine additive bzw. synergistische Wirkung nicht sicher bestätigen. Der Nachweis einer Beteidigung des UCP1-Gens an der Regulation des menschlichen Körpergewichts erfordert daher weitere Untersuchungen.