

Claudia Disqué

Dr. med.

## **Untersuchungen zur Bedeutung von Mutationen im Typ-II-5'-Deiodase-Gen für die Regulation des Körpergewichts**

Geboren am 13.08.75 in Speyer

Reifeprüfung 27.06.95 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 95/96 bis WS 02/03

Physikum am 10.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Stockholm

Praktisches Jahr in Heidelberg, Nizza und Aarau

Staatsexamen am 27.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. A. Hamann

Die Typ II 5'-Deiodase (TIID) spielt eine wichtige Rolle im Schilddrüsenstoffwechsel einzelner Organe, wo sie Thyroxin ( $T_4$ ) in die aktive Form Triiodthyronin ( $T_3$ ) umwandelt. Außer in der Schilddrüse und im Gehirn wird sie auch im Skelettmuskel und im braunen Fettgewebe exprimiert. Im braunen Fettgewebe wird einerseits die Aktivität der TIID durch Noradrenalin reguliert, andererseits potenziert  $T_3$  die Wirkung von Noradrenalin auf die Expression der UCP1-mRNA. Mutationen im TIID-Gen, dem Gen der TIID, könnten demnach mit einer verminderten thermogenetischen Aktivität im braunen Fettgewebe einhergehen, was seinerseits den Energiestoffwechsel beeinflussen würde und so eventuell für Adipositas prädisponieren könnte. Wir betrachteten deshalb das TIID-Gen als ein Kandidatengen für Adipositas und unterzogen es einem systematischen Mutationsscreening. Mittels PCR wurde aus genomischer DNA von 50 adipösen Kindern und Jugendlichen sowie 50 untergewichtigen Kontrollpersonen die gesamte codierende Region des TIID-Gens in überlappenden Abschnitten amplifiziert und mit der „single-strand conformation polymorphism“-Methode (SSCP-Methode) bzw. der Sequenzierung analysiert. Als einzige, von der publizierten Sequenz abweichende, Variante fand sich eine A/G-Punktmutation in Codon 100 bei einem adipösen Probanden. Daraus resultiert ein Aminosäureaustausch von Asparagin zu Serin. Bei der zusätzlichen Genotypisierung von 247 adipöser und 82 untergewichtigen Probanden wurden keine weiteren Mutationen gefunden (Allelfrequenz 0,0029). Das erstmalige systematische Screening des TIID-Gens zeigte, daß Varianten in diesem Gen keine zahlenmäßig relevante Rolle für die Pathogenese der Adipositas spielen. Daß der Aminosäureaustausch von Bedeutung für die Funktion der TIID ist, scheint eher unwahrscheinlich, da im Gen der Ratte wie in der mutierten menschlichen Variante an

entsprechender Stelle statt eines Asparagin ein Serin zu finden ist. Ob etwaige Mutationen in der Promoterregion des TIID-Gens bei der Adipositasgenese eine Rolle spielen, bleibt noch zu klären.