

Martin Schlimme

Dr. sc. hum.

## **Untersuchungen zur Bedeutung der “*uncoupling proteins*” für die Genetik von Adipositas**

Geboren am 31.08.1972 in Kassel

Diplom der Fachrichtung Ökotrophologie am 29.09.2000 an der Universität Gießen

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hamann

Adipositas ist ein wachsendes Problem in den westlichen Industrienationen in den letzten Jahrzehnten geworden und ist definiert als Erhöhung des Körpergewichts durch eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettanteils. Wie aus Zwillings- und Adoptionsstudien bekannt, sind bis zu 80 % des Körpergewichts auf genetische Faktoren zurückzuführen. Die “*uncoupling proteins*” (UCPs) sind Kandidatengene für Störungen der Körpergewichtsregulation. UCPs können die Atmungskette in den Mitochondrien entkoppeln und somit Energie in Form von Wärme freisetzen und darüber hinaus reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entgiften und somit Zellen und Gewebe vor verfrühter Apoptose schützen. Eine Reihe von Polymorphismen in den Genen von *UCP1*, *UCP2* und *UCP3* zeigten eine Assoziation mit Adipositas. Die in dieser Arbeit durchgeführte Sequenzierung des *UCP1*-Promotors konnte 31 Varianten identifizieren. Dabei zeigte sich, dass der A-3826G-Polymorphismus des *UCP1*-Promotors tatsächlich an Position -3815 bp und der C-3737A-Polymorphismus an Position -3731 bp lokalisiert ist. Durch Genotypisierung eines Kollektivs adipöser Kinder und Jugendlicher und eines untergewichtigen Kontroll-Kollektivs konnte eine Assoziation des A-3815G-Polymorphismus mit Adipositas festgestellt werden. Weder der A-3815G- noch der C-3731A-Polymorphismus konnte jedoch die Expression eines Reporter-Gens *in vitro* beeinflussen. Für einen Polymorphismus im *UCP2*-Promotor, G-866A, fand sich keine Assoziation mit unterschiedlichen Kategorien des Körpergewichts. Der C-55T-Polymorphismus des *UCP3*-Promotors zeigte eine signifikante Häufung des T-Allels in einem untergewichtigen Kontroll-Kollektiv und schützt somit vor Adipositas. Allerdings konnte dieser Polymorphismus die Expression eines Reporter-Gens *in vitro* nicht beeinflussen. Wurden 3T3-L1-, HIB-1B-Zellen mit dem Antioxidans N-Acetylcystein behandelt zeigte sich keine Änderung der Genexpression der pro-inflammatorischen Zytokine *IL-6* und *TNF- $\alpha$* , sowie von *UCP1*, *UCP2* und *UCP3*.  $\alpha$ -Liponsäure hingegen zeigte bei höheren Konzentrationen eine höchst signifikante Erhöhung der *IL-6*-Genexpression und eine höchst signifikante Erniedrigung der *UCP2*- und *UCP3*-Genexpression in 3T3-L1, HIB-1B- und C2C12-Zellen. Dies bestätigt, dass *UCP2* und *UCP3* nicht nur Entkoppler-Funktion zukommt, sondern auch an der Entgiftung von ROS und somit am Schutz der Gewebe vor Apoptose beteiligt sein könnte.