

TR β – der Schlüssel zur Traumfigur?

Kann der Schilddrüsenhormonrezeptor die Thermogenese in braunen Fettzellen induzieren?

Maïke Byner, Nina Perwitz, Johannes Klein, Jens Mittag, Alexander Iwen

GRK 1957 "Adipocyte-Brain Crosstalk"

Einleitung:

Starkes Übergewicht, Adipositas ist eine Erkrankung, von der laut WHO weltweit über 600 Millionen Menschen betroffen sind. Braunes Fettgewebe (BAT), das auch in erwachsenen Menschen nachweisbar ist, sorgt dafür, dass Energie in Mitochondrien als Wärme freigesetzt wird. Dieser Prozess wird Thermogenese genannt. BAT wird daher auch als möglicher Angriffspunkt für die Behandlung von Adipositas erforscht.

Schilddrüsenhormone haben im Körper die unterschiedlichsten Effekte, für diese Arbeit ist ihre Eigenschaft den Stoffwechsel zu erhöhen essenziell. In Zellen wirken sie durch die Bindung an Schilddrüsenhormonrezeptoren, die im Zellkern für das Ablesen bestimmter Gene sorgen.

Es gibt zwei verschiedene Schilddrüsenhormonrezeptoren, TR α und TR β , die beide im BAT vorhanden sind, aber scheinbar unterschiedliche Funktionen haben [1]. TR β könnte im BAT direkt angesteuert werden, wodurch Energie in Wärme umgewandelt werden könnte.

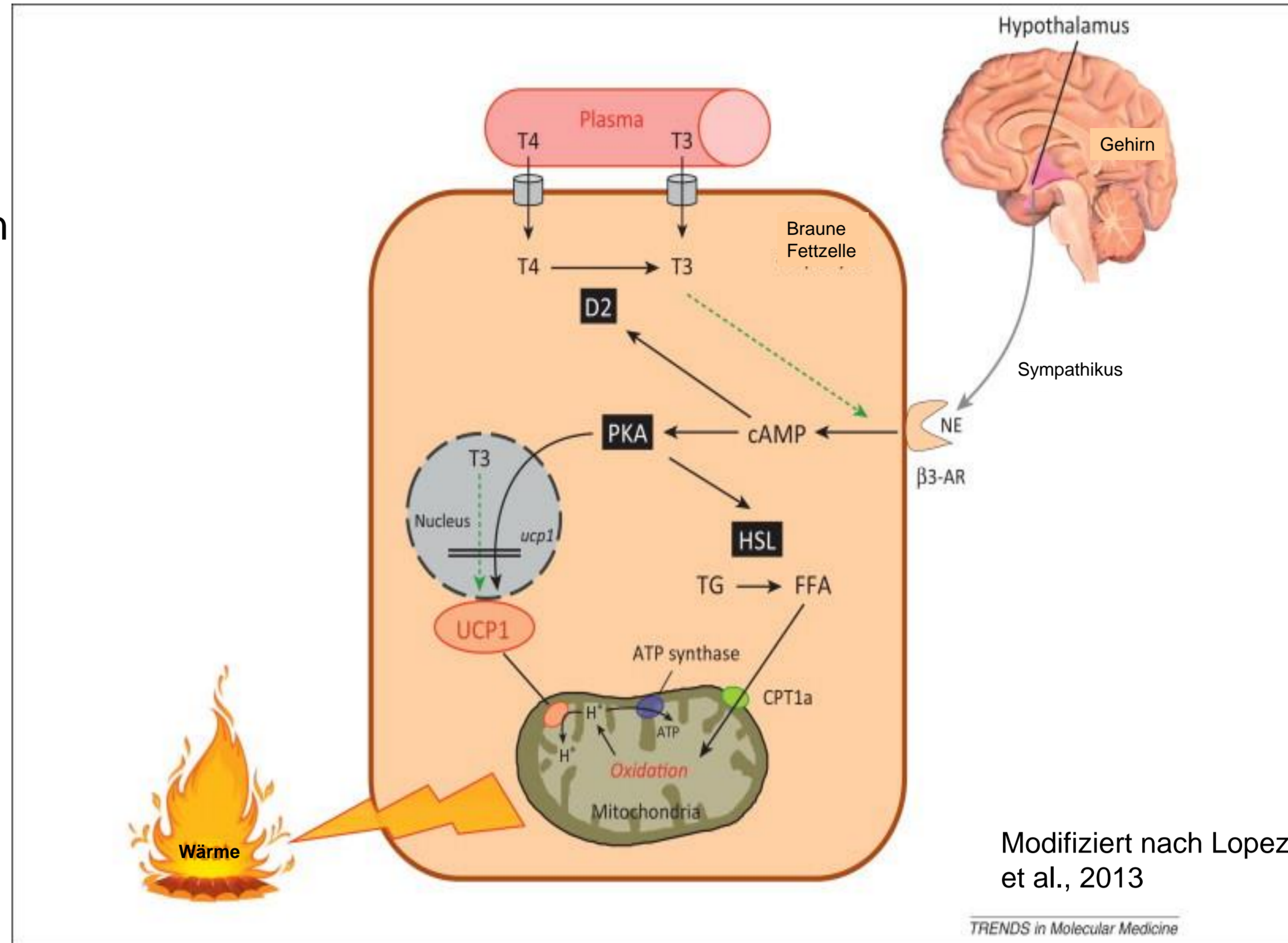
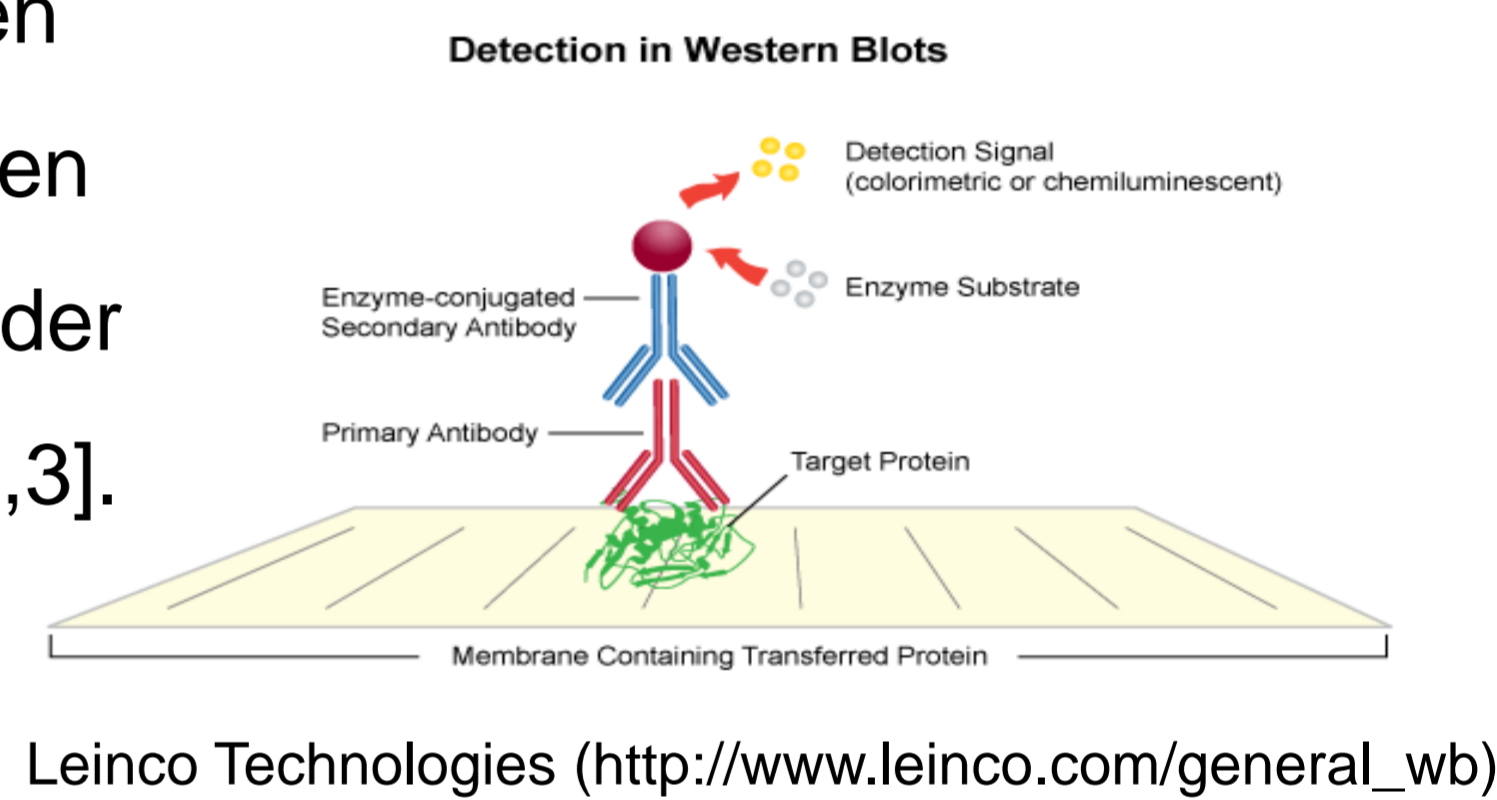


Abb. 1: Thermogenese

Es gibt im Körper zwei wichtige Systeme, die die Wärmebildung in Mitochondrien regulieren: Das sympathische Nervensystem und Schilddrüsenhormone. Das Schilddrüsenhormon T₃ sorgt im Zellkern dafür, dass unter anderem das Protein UCP-1 gebildet wird. Dieses sorgt in den Mitochondrien dafür, dass Wärme statt ATP gebildet wird. Dazu wird der Fluss von Protonen über die innere mitochondriale Membran von der ATP-Synthase getrennt, diese Trennung nennt man „Entkopplung“.

Methoden:

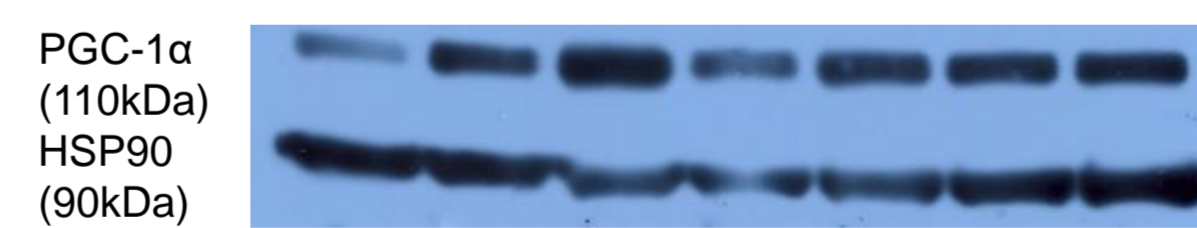
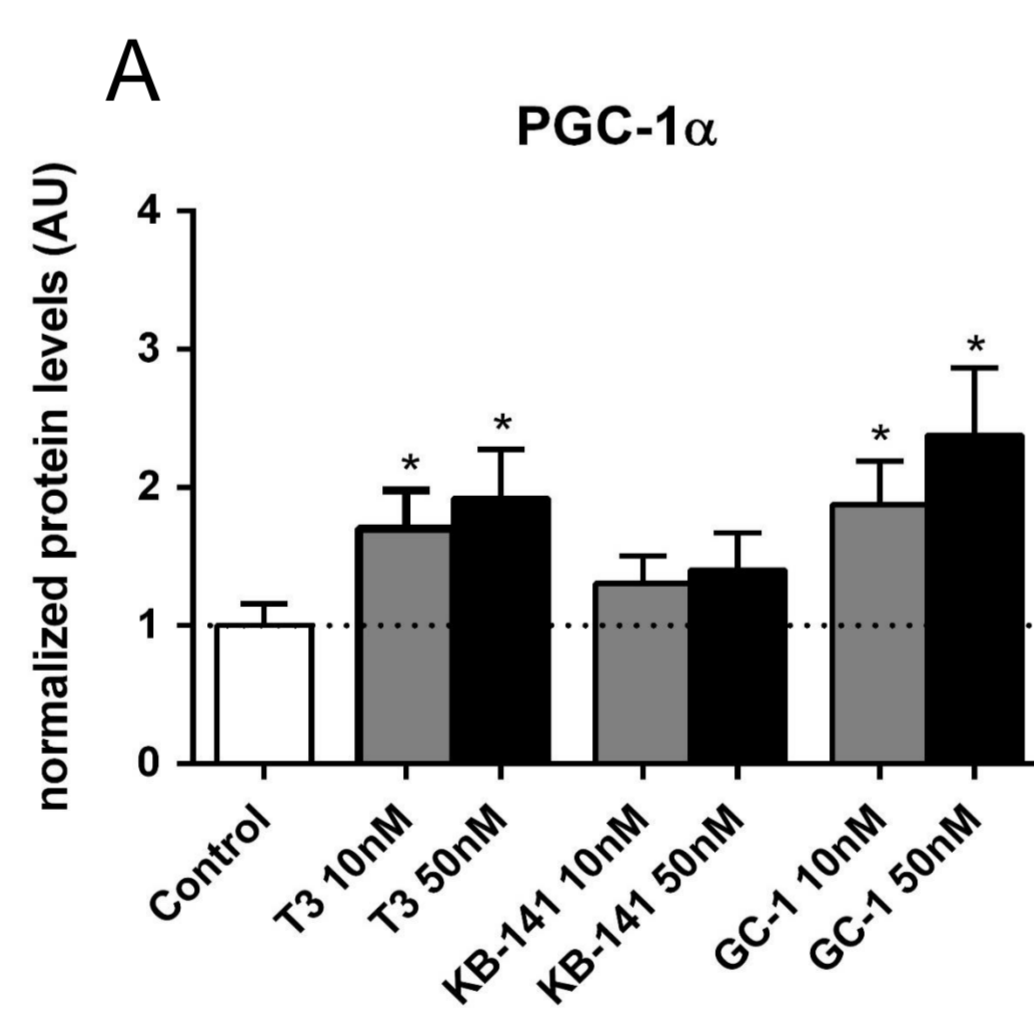
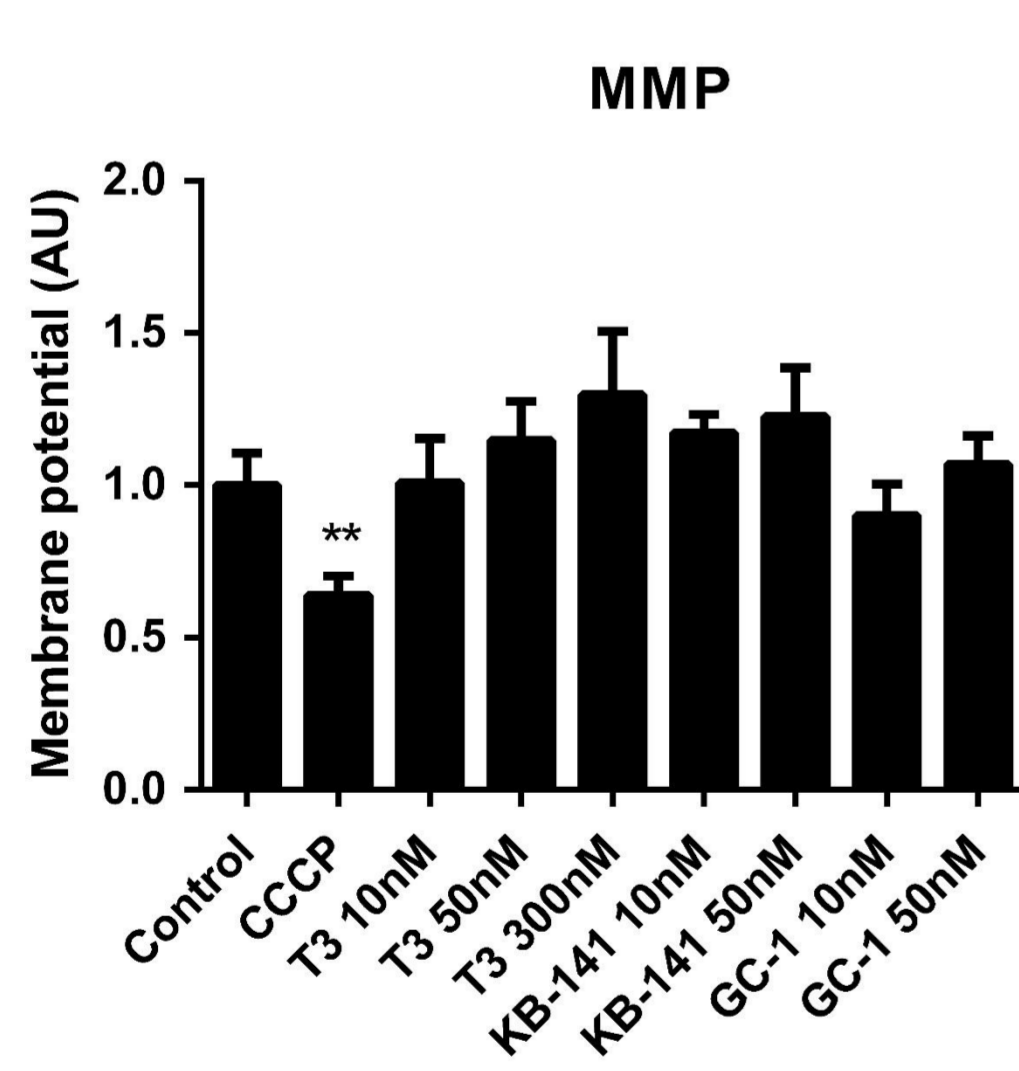
Für die Versuche wurden braune Vorläufer-Fettzellen von Mäusen verwendet, die zu reifen braunen Fettzellen ausdifferenziert wurden [4]. Die Zellen wurden für 24h mit dem Schilddrüsenhormon T₃, oder den spezifischen TR β -Agonisten KB-141 oder GC-1 behandelt [2,3]. Anschließend wurde das mitochondriale Membranpotenzial, die Protein- und die RNA-Menge, sowie der Sauerstoffverbrauch in den behandelten Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen untersucht.



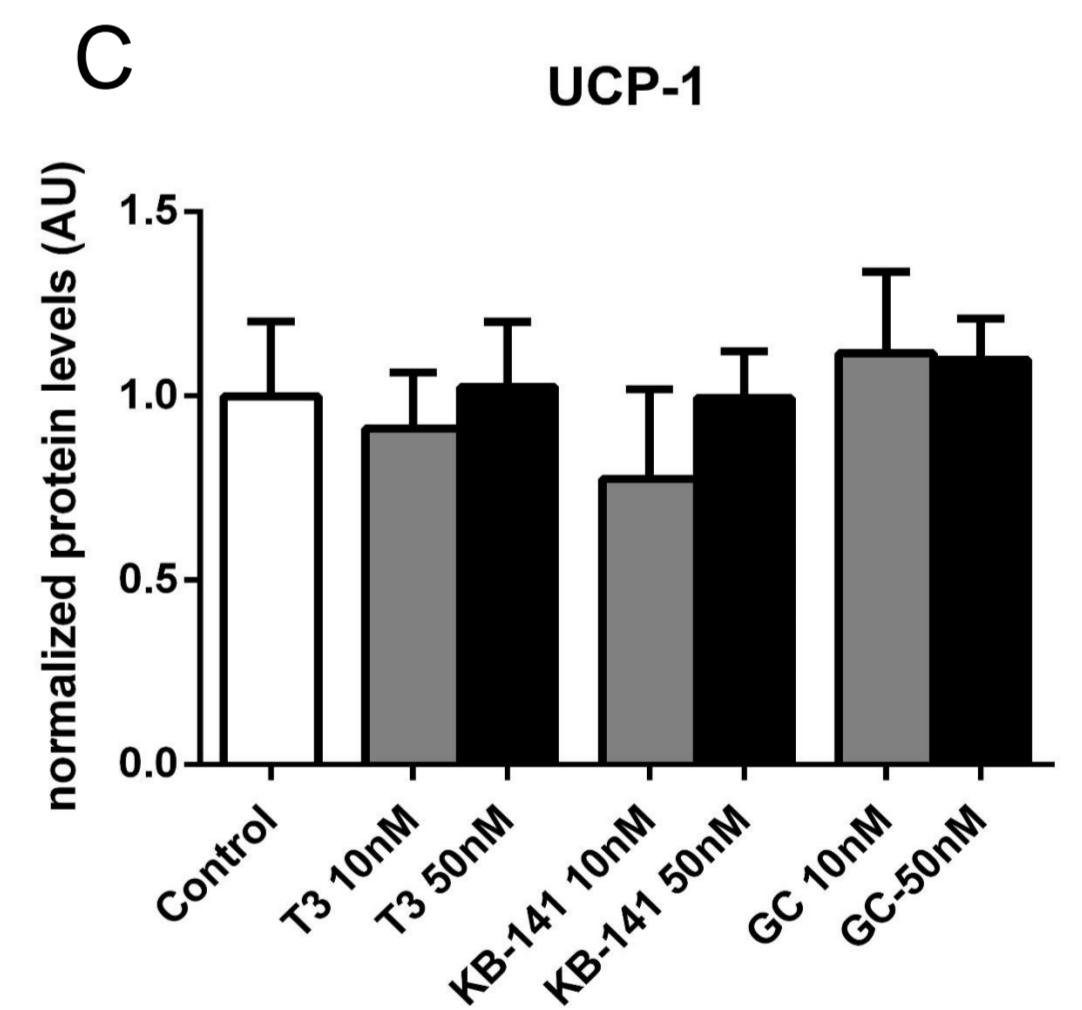
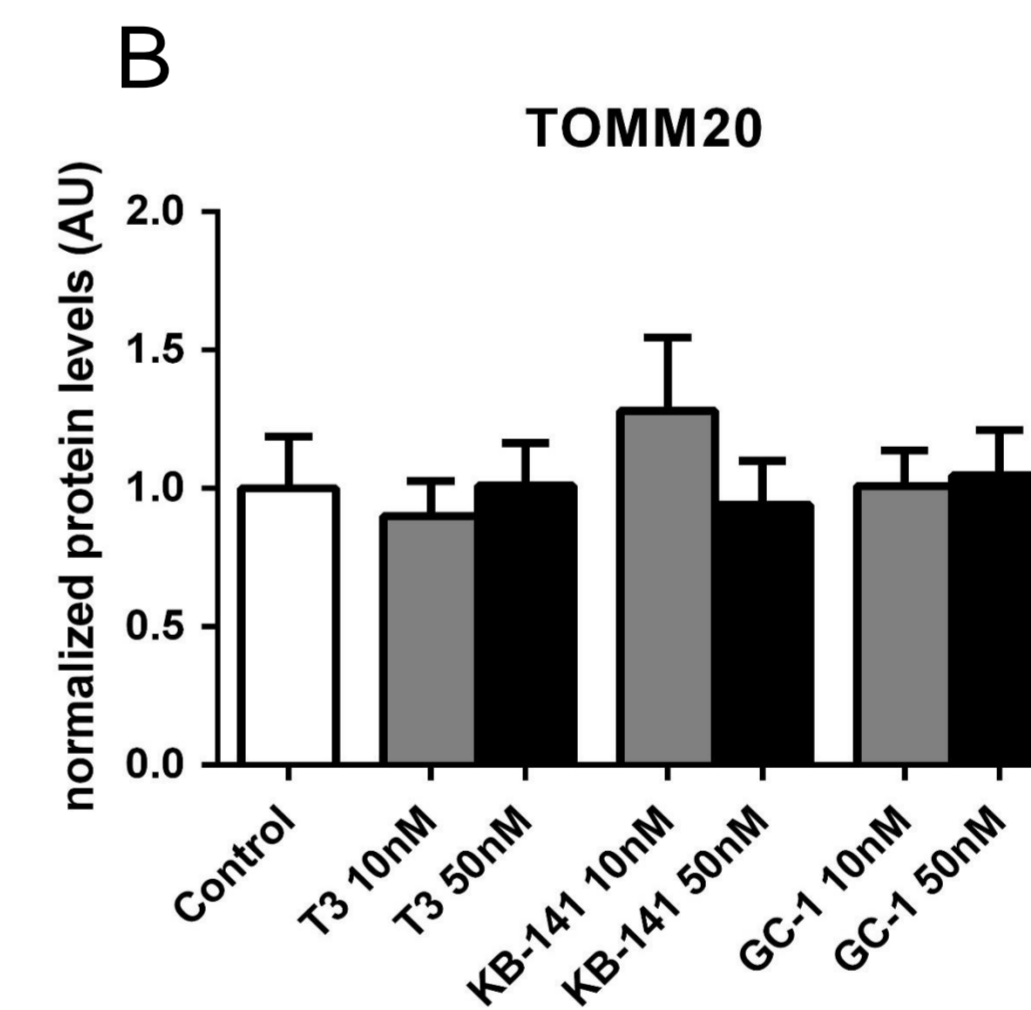
Leinco Technologies (http://www.leinco.com/general_wb)

Ergebnisse

Mitochondriales Membranpotenzial



Western Blot



Fazit:

- TR β -Agonisten, vor allem GC-1, erhöhen die Stoffwechselrate durch vermehrte Bildung von PGC-1 α .
 - Die Masse der Mitochondrien und deren Aktivität bleiben gleich, wie man an TOMM20 sieht.
 - UCP-1 zeigt bisher keinen Anstieg, was allerdings viele Ursachen haben könnte.
 - Der Membranpotenzialversuch zeigt nur bei GC-1 10nM einen leichten Abfall des Membranpotenzials, nicht aber bei den anderen TR-Agonisten.
- Im Zellmodell sieht es bisher nicht so aus, dass TR β die Thermogenese anfacht, auch wenn die Agonisten in vivo bereits gute Ergebnisse gezeigt haben.[2,3]

Ausblick:

- Untersuchung der mRNA-Menge der Gene, die für die untersuchten Proteine kodieren
- Messung des Sauerstoffverbrauchs in stimulierten Zellen
- Weitere Versuche (Membranpotenzial + Western Blot) unter Zusatz eines Agonisten am β 3-Rezeptor

[1] Ribeiro, M.O., et al., *Thyroid hormone--sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform--specific*. J Clin Invest, 2001. **108**(1): p. 97-105.
 [2] Grover, G.J., K. Mellstrom, and J. Malm, *Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141: a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects*. Cardiovasc Drug Rev, 2005. **23**(2): p. 133-48.
 [3] Grover, G.J., et al., *Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate and cholesterol in rats and primates: selective actions relative to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine*. Endocrinology, 2004. **145**(4): p. 1656-61.
 [4] Klein, J., et al., *beta(3)-adrenergic stimulation differentially inhibits insulin signaling and decreases insulin-induced glucose uptake in brown adipocytes*. J Biol Chem, 1999. **274**(49): p. 34795-802.