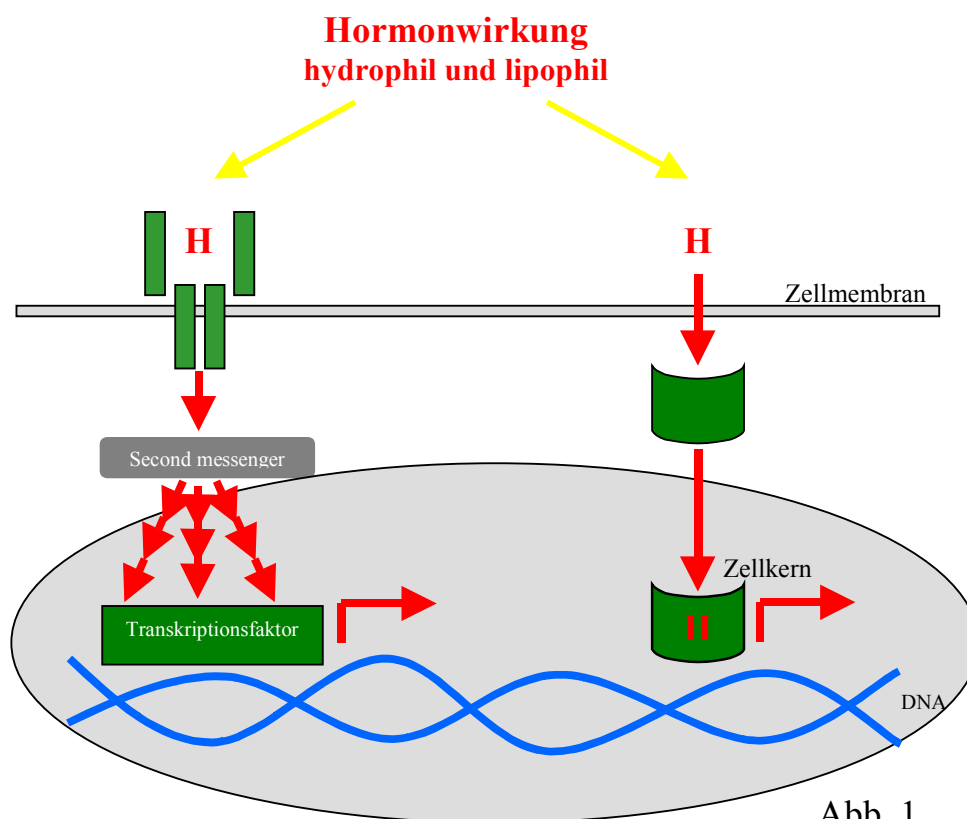


Einfluss von Hormonen auf die Genexpression

Mathias Faßhauer

1 Hormonelle Regulation der Genexpression – Allgemeine Übersicht

Hormone sind chemische Signalstoffe. Sie entfalten ihre Wirkung über eine Änderung der Expression verschiedener Gene. Prinzipiell müssen hydrophile von lipophilen Hormonen unterschieden werden. Hydrophile Hormone binden an der Außenseite von Zielzellen an spezifische Rezeptoren. Dies führt im Inneren der Zelle zu einer Bildung von „second messengern“ wie beispielsweise zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP). Letztendlich kommt es über weitere den „second messengern“ nachgeschaltete Signalproteine zur vermehrten oder verminderten Transkription von Zielgenen im Zellkern. Die veränderte Konzentration der regulierten Proteine führt dann zu einer hormonabhängigen Zellantwort. Lipophile Hormone durchdringen im Gegensatz zu hydrophilen Signalstoffen die Zellmembran und binden innerhalb der Zielzellen an einen spezifischen Rezeptor. Der Hormon-Rezeptor-Komplex beeinflusst im Zellkern direkt die Transkription verschiedener Gene positiv oder negativ. Die hormonelle Regulation von Zielgenen ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



2 Hormonelle Regulation der Genexpression – Beispiel Adiponectin

Unsere Arbeitsgruppe hat sich in den letzten Jahren verstärkt mit der Frage beschäftigt, wie verschiedene Hormone zur Insulinunempfindlichkeit (=Insulinresistenz) führen. Insulinresistenz ist eine Hauptkomponente der Entwicklung des Typ II Diabetes mellitus, an welchem ca. 150 Mio. Menschen weltweit erkrankt sind. Sie ist gehäuft mit Übergewicht (Adipositas) assoziiert. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass verschiedene Fettzell-sezernierte Zytokine, sogenannte Adipozytokine, die Insulinsensitivität profunde beeinflussen. Adiponectin ist ein solches Adipozytokin, welches als endogener Insulinsensitizer fungiert. Unsere Arbeitsgruppe hat nun untersucht, ob verschiedene bekannte Insulinresistenz-induzierende Signalstoffe über eine Inhibition der Adiponectinexpression ihre die Insulinsensitivität mindernde Wirkung entfalten. Hierfür wurden in vitro 3T3-L1 Adipozyten mit den Insulinresistenz erzeugenden Hormonen Insulin, Isoproterenol, Dexamethason, Tumor Necrosis Factor (TNF) α , Schilddrüsenhormon, Angiotensin 2 und Wachstumshormon behandelt und die Adiponectin mRNA Expression quantifiziert. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass von den sieben untersuchten Hormonen vier – Insulin, Isoproterenol, Dexamethason und TNF α – zu einer signifikanten Inhibition der Adiponectinexpression führen. Diese Daten demonstrieren, dass so verschiedene Hormone wie das hydrophile Insulin und das lipophile Dexamethason zumindest partiell über eine gleichsinnige Regulation von Adiponectin Insulinresistenz auslösen, wie in Abbildung 2 schematisch gezeigt.

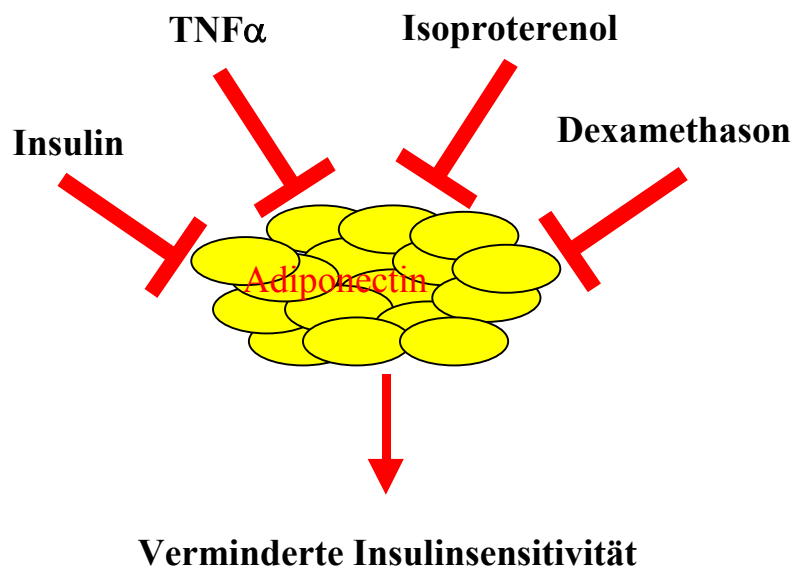


Abb. 2

Des Weiteren hat unsere Arbeitsgruppe untersucht, ob eine Aktivierung von Proteinen innerhalb der verschiedenen Signalkaskaden die Wirkung von Hormonen imitieren kann bzw. eine Inhibition dieser Signalproteine die Effekte aufhebt. Besonders eindrücklich lassen sich die Daten, wie in Abbildung 3 dargestellt, anhand der β -adrenergen Signalkaskade

demonstrieren, welche sehr gut charakterisiert ist. So ist gezeigt worden, dass Bindung von Isoproterenol an einen zellmembranständigen β -adrenergen Rezeptor zu einer Aktivierung von Gs-Proteinen führt, welche wiederum eine Aktivierung von Adenylatzyklase hervorruft. Die hierdurch bedingte Zunahme von intrazellulärem cAMP stimuliert wiederum Protein Kinase A. Durch verschiedene Experimente konnte unsere Gruppe nun zeigen, dass eine Aktivierung von Gs-Proteinen mit Cholera toxin oder von Adenylatzyklase mit Forskolin die Wirkung von Isoproterenol nachahmen kann, d.h. die Adiponectinexpression inhibiert (Abbildung 3A). Des Weiteren konnte eine Hemmung von β -adrenergen Rezeptoren mit Propranolol bzw. von Protein Kinase A mit H-89 die Wirkung von Isoproterenol fast vollständig aufheben (Abbildung 3B). Diese Versuche zeigen exemplarisch, dass eine Aktivierung von Signalmolekülen unterhalb des Rezeptors die Wirkung eines Hormons imitieren kann, während eine Inhibition von Signalproteinen die Hormonwirkung aufhebt.

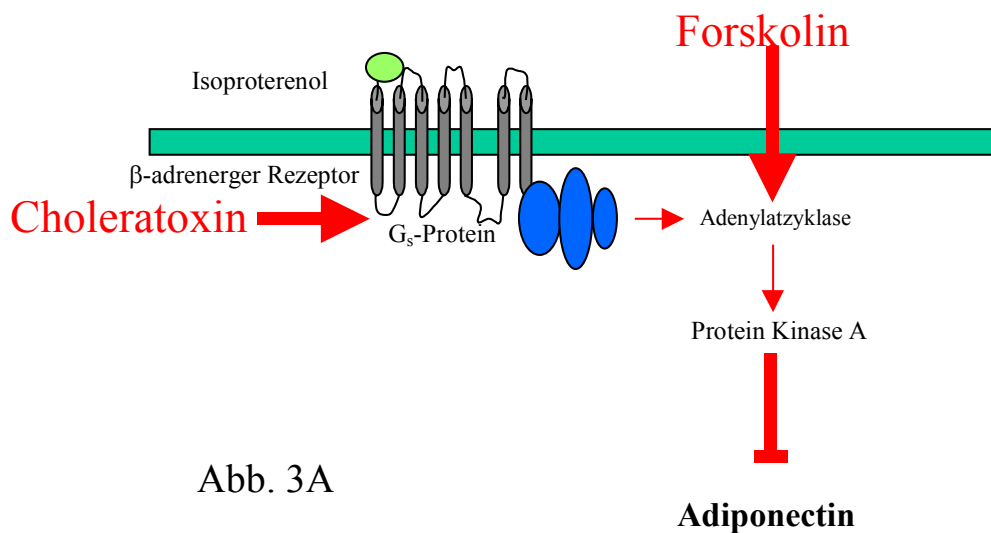


Abb. 3A

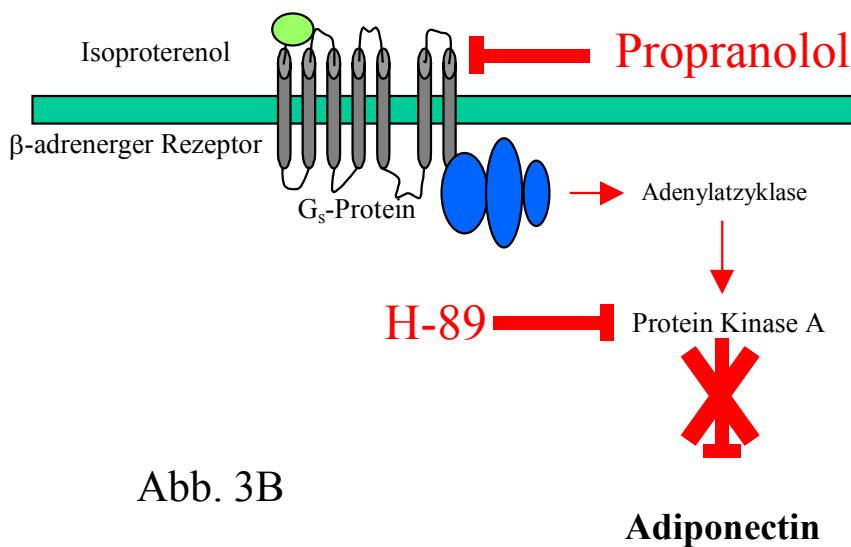


Abb. 3B

3 Hormonelle Regulation der Genexpression – Übertragbarkeit auf den Bereich Doping

Die exemplarisch für unsere Ergebnisse mit Adiponectin dargestellten Zusammenhänge lassen sich auf den Bereich Doping, wie in Abbildung 4 gezeigt, übertragen. Für ein Protein X, welches leistungssteigernd wirkt, ist bekannt, dass Hormon A die Expression aktiviert während Hormon B diese unterdrückt. Maßnahmen, welche zur erhöhten Synthese von Protein X durch vermehrte Wirkung von Hormon A oder verminderte Aktivität von Hormon B führen, erscheinen nun geeignet, eine Leistungssteigerung hervorzurufen. Wichtig ist dabei festzuhalten, dass nicht unbedingt eine Stimulation bzw. Inhibition auf Rezeptorebene stattfinden muss. Wie für die β -adrenerge Signalkaskade exemplarisch dargestellt, kann es auch ausreichend sein, einzelne Proteine der Hormonsignalkaskaden A und B zu aktivieren bzw. zu inhibieren, um die gewünschte Leistungssteigerung über vermehrtes Protein X zu erreichen. Es muss des weiteren festgehalten werden, dass es sich nicht um Gen-Doping handelt, so lange lediglich eine hormonelle Beeinflussung der Protein X-Expression vorliegt. Dies ist weiterhin in den Bereich des konventionellen Dopings einzuordnen. Erst wenn Protein X beispielsweise viral oder non-viral überexprimiert wird, handelt es sich um Gen-Doping.

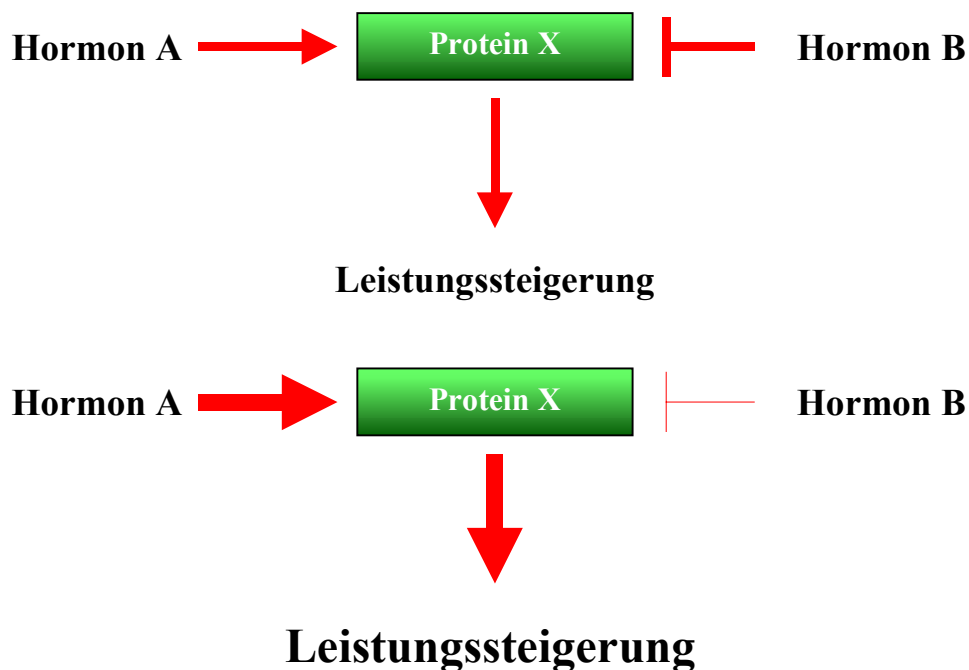


Abb. 4

Zusammenfassend ist damit zu rechnen, dass ein besseres Verständnis der Wirkung von Hormonen und ihrer Signalwege zu neuen, gezielteren und schwerer nachweisbaren Dopingmethoden führen kann, welche jedoch nicht dem Bereich des Gen-Dopings zuzurechnen sind.