

medgen 2017 · 29:365–373  
<https://doi.org/10.1007/s11825-017-0156-0>  
Online publiziert: 17. November 2017  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



Johanna Giuranna · Inga Diebels · Anke Hinney

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Essen (AöR), Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

# Polygene Varianten und Epigenetik bei Adipositas

## Kurze Hinführung zum Thema

Genetische Faktoren sind relevant für die Gewichtsregulation. Seltene Mutationen in wenigen Genen führen zu monogenen Formen/Hauptgeneffekten bei der Adipositas. Die momentan bekannten polygenen Formen entstehen als Summationseffekte häufiger Allelvarianten, die jeweils für eine geringe Gewichtszunahme verantwortlich sind. Solche Varianten wurden hauptsächlich durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) oder deren Metaanalysen (GWAMA) identifiziert. Auch epigenetische Mechanismen könnten eine wichtige Rolle bei der Adipositasentstehung spielen.

## Erklärung der Varianz des Körpergewichtes durch Polygene

Der Begriff „Polygen“ wird für ein Gen und „polygener Locus“ für einen chromosomalen Locus verwendet, das/der eine Sequenzvariation aufweist, die einen Teil der Variation eines spezifischen quantitativen Merkmals bedingt. Polygene oder polygene Loci werden üblicherweise aus genomweiten Assoziationsstudien (oder deren Metaanalysen, GWAMA), basierend auf Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) oder Kopienzahlvartanten (CNV), abgeleitet. Als Signifikanzniveau wird ein  $p$ -Wert  $\leq 5 \times 10^{-8}$  herangezogen.

Jedes BMI-Polygen umfasst ein Allel, das für ein höheres, und eins, das für ein niedrigeres Körpergewicht prädisponiert. Da SNPs nur einen geringen Anteil an der Gesamterblichkeit erklären [34], geht man davon aus, dass beispielsweise CNVs einen weiteren Teil der „fehlenden

Erblichkeit“ erklären können. CNVs sind genetische Varianten mit einer Mindestlänge von 1 kb. Eine Relevanz von CNVs für die Genexpression oder -funktion ist leicht denkbar, besonders, wenn sich die CNVs in intragenischen Regionen befinden [29].

Wir kennen derzeit mehr als 100 Polygene/polygene Loci, die bei der Körpergewichtsregulation eine Rolle spielen [58]. Adipositas ist das Ergebnis der Wechselwirkung von mehreren oder vielen dieser polygenen Varianten, epigenetischen Wirkungen und ihrer kombinierten Wechselwirkung mit Umweltfaktoren. Die interindividuelle Heterogenität ist hoch und bedeutet, dass spezifische Polygene oder Muster polygener Varianten zwischen Menschen mit Adipositas unterschiedlich sind [22, 52].

Der Effekt eines einzelnen Polygens ist eher gering. Allerdings ist die kombinierte Wirkung aller Polygene, die an der individuellen Körpergewichtsregulation beteiligt sind, erheblich [34]. Die kombinierten Effekte der am stärksten assoziierten SNPs (Haupt-SNPs) an den 97 Loci bei 8164 Personen europäischer Abstammung zeigten eine durchschnittliche Zunahme von 0,1 BMI-Einheiten ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) pro BMI-erhöhendem Allel, was 260–320 g für eine Person mit einer Körperhöhe von 160–180 cm entspricht. Darüber hinaus war der durchschnittliche BMI von 145 Personen, die die höchste Zahl an BMI-erhöhenden Allelen trugen im Verhältnis zu denen, die die durchschnittliche Anzahl trugen, um 1,8  $\text{kg}/\text{m}^2$  höher. Dies entspricht einer Differenz von 4,6–5,8 kg [34].

## Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) wurden durch Fortschritte in der DNA-Chip-Technologie ermöglicht. Hochdichte SNP-basierte GWAS führten zur Identifizierung einer großen Zahl von Genloci für verschiedene Störungen/Phänotypen (<http://www.genome.gov/26525384>). Innerhalb kurzer Zeit haben sie die molekulargenetischen Analysen komplexer Störungen revolutioniert. Früh wurde eine strenge  $p$ -Wert Schwelle von  $p \leq 5 \times 10^{-8}$  als Goldstandard etabliert, um für multiple Tests zu korrigieren [16]. Dies soll die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Befunden (Alpha-Fehler) reduzieren. Allerdings führt man einen Fehler zweiter Art (Beta-Fehler) ein, da korrekte Befunde abgelehnt werden können [47].

GWAS identifizieren eine genomische Region und nicht ein einzelnes Gen. Daher versuchen nachfolgende Studien das dem Assoziationsergebnis zugrunde liegende Gen zu detektieren. In der Regel wird zunächst das Gen, das dem GWAS SNP am nächsten liegt, als Kandidatengen für das analysierte Merkmal angesehen. Für Adipositas waren nur zwei der 97 GWAS SNPs [34] in kodierenden Regionen von Genen lokalisiert. Auch für diese beiden ist es eher unwahrscheinlich, dass die SNPs selbst funktionell relevant sind. Der Weg zur Entdeckung des „wahren“ GWAS-Gens kann mittels der ersten GWAS-abgeleiteten Region für Adipositas, die das *FTO*-Gen enthält, veranschaulicht werden [19]. Obwohl die GWAS bereits 2007 veröffentlicht wurde, ist es immer noch nicht klar, ob *FTO* ein für die Gewichtsregulation relevan-

tes Gen ist, oder nicht. Neue Daten liefern stichhaltige Beweise, die eher für Gene stromabwärts, weit entfernt von *FTO*, sprechen (siehe unten [12]).

### Melanocortin-4-Rezeptorgen (*MC4R*)

Die erste bestätigte polygene Variante mit einer Wirkung auf die Körpergewichtsregulation stammte nicht aus einer GWAS, sondern aus einem Mutationsscreening in einem Hauptgen für Adipositas, dem Melanocortin-4-Rezeptorgen (*MC4R*). Das *MC4R*-Gen wurde in der prä-GWAS Ära als, aus dem Tiermodell abgeleitetes, Kandidatengen für Adipositas analysiert. Funktionseinschränkende Mutationen in dem Gen sind bei 1–6 % der adipösen Individuen für das Körpergewicht mitverantwortlich (Hauptgen; siehe auch Artikel zu monogener Adipositas). Es wurde gezeigt, dass zwei Polymorphismen (Val103Ile; Ile251Leu) unerwartet einen gewichtsvermindernden Effekt (ca. –0,5 BMI-Einheiten) ausüben. Diese Varianten haben die größte Effektstärke aller bekannten polygenen Varianten [20, 26].

*MC4R* war der Mittelpunkt intensiver Untersuchung im Bereich der Adipositasforschung. Ein reduzierter melanokortinerner Spiegel führt zu Adipositas. Mehr als 160 verschiedene seltene, nicht synonyme, Stopp- und Rasterschub *MC4R*-Mutationen wurden bisher beschrieben. Die meisten dieser Mutationen wurden bei (extrem) adipösen Individuen identifiziert. *In-vitro*-Versuche zeigten, dass die meisten dieser Mutationen zu einem vollständigen oder teilweisen Verlust der *MC4R*-Funktion führen. Unter den extrem adipösen Individuen schwanken die kombinierten Frequenzen für alle funktionell relevanten Mutationen zwischen 2 und 5 % [26].

Wie oben erwähnt, kann *MC4R* auch als Polygen angesehen werden. Heterozygotie für die 103Ile Variante (Val103Ile) am *MC4R* findet man bei 2–9 % der Untersuchten. Heterozygote Ile103-Träger sind –0,48 BMI-Punkte (kg/m<sup>2</sup>) leichter als Nichtträger. Das entspricht etwa einer Reduktion von 1,6 kg bei einer 1,8 m großen Person [20]. Die negative Assoziation von 103Ile mit Adipositas wurde in

großen epidemiologischen Studiengruppen bestätigt [23, 59]. Der Polymorphismus ist mit einer verbesserten *MC4R*-Funktion assoziiert, die sich in einer verringerten Antwort auf den Antagonisten hAGRP widerspiegelt. Dies könnte den gewichtsreduzierenden Effekt erklären, da der Antagonist eine Gewichtssteigerung induziert [57]. Heterozygotie für die Ile251Leu Variante am *MC4R* findet man bei 0,41–1,21 % der Menschen. Eine Metaanalyse zeigte ebenfalls eine vor Adipositas schützende Wirkung von *MC4R*-251Leu (Odds Ratio = 0,52) [48].

Bereits im Jahr 2008 zeigte eine groß angelegte internationale GWAMA an 90.000 Personen einen SNP 188 kb stromabwärts des *MC4R* [35]. Die Lokalisation von rs17782313 deutet darauf hin, dass seine Wirkung auf die Gewichtsregulation durch Effekte auf die *MC4R* Expression vermittelt werden [35]. Bei Erwachsenen war jede Kopie des rs17782313 Adipositas-Risikoallels (C) mit einem Unterschied im BMI von ~+0,22 BMI-Einheiten assoziiert. Eine Kopie des Allels führte zu 8 % und 12 % erhöhtem Risiko für Übergewicht und Adipositas [22, 34].

### Identifizierung von Polygenen

#### GWAS zu BMI und Adipositas bei Erwachsenen

Die jüngste GWAMA für den BMI bei Erwachsenen wurde an bis zu 339.224 vorwiegend bevölkerungsbezogenen Personen durchgeführt. Es wurden insgesamt 97 BMI-assozierte Loci ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) identifiziert, 56 davon waren neu. Es wurden fünf Loci mit Nachweis unabhängiger Assoziationen identifiziert (zwei Signale in der Nähe von *LINC01122*, *NLRC3-ADCY9*, *GPRC5B-GP2* und *BDNF* und drei Signale in der Nähe von *MC4R*). Zusätzlich wurde Heterogenität zwischen Männern und Frauen für zwei zuvor identifizierte Loci (in der Nähe von *SEC16B* und *ZFP64*) nachgewiesen. Beide Effekte waren bei Frauen stärker [34].

Für die 56 neuen Loci wurden niedrigere Effektstärken und/oder kleinere Allelfrequenzen als für die zuvor beschriebenen Loci geschätzt. Alle Loci kom-

biniert, erklären etwa 2,7 % der BMI-Variabilität. Darüber hinaus wurde aus den genomweiten Daten geschätzt, dass SNP-Varianten mehr als 20 % der BMI-Variabilität erklären. Wie in der vorherigen GWAMA des GIANT-Konsortiums [46] stellte sich heraus, dass viele der Zielgene im zentralen Nervensystem eine relevante Rolle spielen. Signifikante Effekte wurden für mehrere metabolische Phänotypen für viele dieser Loci gefunden. *In-silico*-Signalweganalysen brachten auch die neu identifizierten Gene mit relevanten Signalwegen (synaptische Funktion, Glutaminsignalisierung, Insulinsekretion/-aktivität, Energiestoffwechsel, Lipidbiologie und Adipogenese) in Verbindung [34]. Vor der neueren GIANT-Studie berichteten verschiedene Gruppen über Adipositaspolygene mit kleinen Effektgrößen [36, 49, 54, 58].

#### GWAS zur „Waist-to-hip-Ratio“ bei Erwachsenen

Eine Metaanalyse von 32 GWAS zur „Waist-to-hip-Ratio“ (WHR), einem Maß für die Körperfettverteilung, wurde (für den BMI korrigiert) an bis zu 77.167 Teilnehmern durchgeführt. Dabei wurden 13 neue Loci ( $p = 1,9 \times 10^{-9}$  bis  $1,8 \times 10^{-40}$ ) sowie ein bereits bekannter Locus identifiziert. Sieben dieser Loci zeigten einen deutlichen geschlechtsspezifischen Dimorphismus, der bei Frauen gegenüber Männern mit einem stärkeren Effekt auf die WHR verbunden war ( $p$  für Geschlechtsunterschied =  $1,9 \times 10^{-3}$  bis  $1,2 \times 10^{-13}$ ; [24]).

Körperhöhe und -form ändern sich mit zunehmendem Alter und diese Veränderungen unterscheiden sich erheblich zwischen Männern und Frauen. Um alters- und/oder geschlechtsspezifische Wirkungen von genetischen Varianten auf den BMI und die WHR (für den BMI korrigiert) systematisch darzustellen, wurde eine weitere Metaanalyse mit bis zu 320.485 Personen europäischer Abstammung durchgeführt. Für den BMI wurden dabei 15 Loci, die signifikante altersspezifische Effekte zeigten, identifiziert, von denen elf bei jüngeren Erwachsenen (<50 Jahre) größere Effekte hatten als bei älteren (≥50 Jahre). Es konnten keine geschlechtsspezifischen

Effekte für den BMI identifiziert werden. Für die BMI-korrigierte WHR dagegen wurden 44 Loci mit geschlechtsspezifischen Effekten identifiziert, davon zeigten 28 größere Effekte bei Frauen als bei Männern und fünf größere Effekte bei Männern als bei Frauen. Elf zeigten eine entgegengesetzte Wirkung zwischen den Geschlechtern. Altersabhängige Effekte konnten hier jedoch nicht identifiziert werden [56].

### GWAS zu BMI und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

Die erste GWAS zur Adipositas bei Kindern und Jugendlichen zeigte *FTO* als einzigen genomweiten Locus auf [25]. Die erste GWAMA bei extrem adipösen Kindern und Jugendlichen (2258 Personen) [42] zeigte, zusätzlich zu den zuvor identifizierten Genen, zwei neue Loci für Adipositas auf (*SDCCAG8*, *TNKS/MSRA*), wobei letzterer auf Kinder und Jugendliche beschränkt war [42]. Das „Early Growth Genetics“-Konsortium (EGG) zeigte bei einer GWAMA zur Adipositas im Kindesalter an 5530 Fällen ( $\geq 95$ . BMI-Perzentil) und 8318 Kontrollen ( $< 50$ . Perzentil des BMI) europäischer Abstammung und einer Replikationsgruppe (2818 Fälle und 4,083 Kontrollen) [9] zwei genomweit signifikante Loci. Diese sind auch im Erwachsenenalter nominal mit Adipositas assoziiert [9, 46]. Eine rezente vergrößerte EGG-GWAMA (35.668 Kinder) identifizierte fünfzehn genomweit signifikante Loci, drei davon erstmalig (*ELP3*, *RAB27B*, *ADAM23*). Jedes Risikoallel war mit einer Zunahme des BMI im Kindesalter von 0,073 SDS (Standard Deviation Score) (SE [Standard Error] 0,011) verbunden [17].

Alle SNPs, die bei Kindern und Jugendlichen festgestellt wurden, waren auch bei Erwachsenen zumindest nominal mit Adipositas assoziiert.

medgen 2017 · 29:365–373 <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0156-0>  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

J. Giuranna · I. Diebels · A. Hinney

## Polygene Varianten und Epigenetik bei Adipositas

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Durch molekulargenetische Analysen wurde eine kleine Anzahl von Hauptgenen identifiziert, die Übergewicht (*Body Mass Index*, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) bei Menschen mit bedingen können. Die zugrunde liegenden Mutationen sind selten. Die genetische Prädisposition zur Entwicklung einer Adipositas ist meist polygener Natur. **Ziel der Arbeit.** Darstellung der polygenen Formen der Adipositas und epigenetischer Befunde.

**Material und Methoden.** Literaturübersicht. **Ergebnisse und Diskussion.** Metaanalysen genomweiter Assoziationsstudien (GWAMA) haben bisher mehr als 100 Polygene oder polygene Loci identifiziert, die genomweit mit dem BMI assoziiert sind. Jedes einzelne Polygen leistet nur einen kleinen Beitrag zur Entwicklung einer Adipositas. Effektstärken liegen im Bereich von ca. 100 g bis 1,5 kg. Eine Reihe solcher prädisponierenden Genvarianten (Allele) findet sich bei adipösen Probanden. Allerdings tragen auch normalgewichtige und schlanke

Individuen diese Allele, wenn auch in geringerer Frequenz. Diese Allele können durch statistische Analysen als Adipositas-Risikoallele identifiziert und validiert werden. Vor Kurzem haben sogenannte Cross-Disorder- und Cross-Phänotyp-Analysen zur Identifizierung von Genen geführt, die nicht allein durch Analysen der einzelnen Erkrankungen/Phänotypen nachgewiesen werden konnten. Funktionelle *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien der GWAS-abgeleiteten Polygene könnten zu einem besseren Verständnis der molekulargenetischen Mechanismen der Körpergewichtsregulation führen. Erste genomweite Methylierungsmusteranalysen und Studien zu metastabilen Epiallelen tragen zudem zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen der Adipositas bei.

### Schlüsselwörter

Genomweite Assoziationsstudien · Melanocortin-4 Rezeptorgen · „Fat mass and obesity associated“ Gen · „Cross-Disorder“-Analysen · Epigenetische Effekte

## Polygenic variants and epigenetics in obesity

### Abstract

**Background.** Molecular genetic analyses have identified a small number of major genes for overweight (body mass index, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) and obesity (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). The underlying mutations are infrequent. The genetic predisposition for development of obesity is mostly polygenic in nature.

**Objective.** Description of the polygenic forms of obesity and epigenetic findings.

**Material and methods.** Overview of the literature.

**Results and conclusion.** Meta-analyses of genome-wide association studies (GWAS) have so far identified more than 100 polygenes or polygenic loci, which are associated genome-wide with BMI variation. The contribution of each individual polygene is small and effect sizes range from approximately 100 g to 1.5 kg. A number of such predisposing genetic variants (alleles) are found in obese subjects; however, normal weight and lean individuals also carry these alleles, although at a lower

frequency. These alleles can be identified as risk alleles for obesity and validated by statistical analyses. Recently, so-called cross-disorder and cross-phenotype analyses have led to the identification of genes that had not been detected by analyses of the single disorders or phenotypes alone. Functional *in vitro* and *in vivo* studies of the GWAS-derived polygenes could lead to a better understanding of the molecular genetic mechanisms of body weight regulation. Initial genome-wide methylation pattern analyses and studies on metastable epialleles also contribute to a better understanding of the pathomechanisms of obesity.

### Keywords

Genome-wide association studies · Melanocortin-4 receptor gene · Fat mass and obesity associated gene · Cross-disorder analyses · Epigenetic effects

## „Fat mass and obesity associated“ Gen (*FTO*)

*FTO* ist das erste GWAS-abgeleitete Gen für die Gewichtsregulation (BMI und Adipositas). Eine GWAMA zeigte, dass das A-Allel der Variante rs9939609 (Intron 1 von *FTO*) mit einem um 31 % erhöhten Risiko verbunden ist, eine Adipositas zu entwickeln. Erwachsene, die homozygot für das Risikoallel sind, wiegen durchschnittlich etwa 3 kg mehr und haben ein 1,67-fach erhöhtes Risiko für Adipositas [19, 43]. SNP-Assoziationen am *FTO*-Locus wurden auch in der ersten GWAS zur früh einsetzenden Adipositas identifiziert, die an 487 extrem adipösen deutschen Kindern und Jugendlichen und 442 schlanken Kontrollen (Fall-Kontroll-Studie) durchgeführt wurde [25]. Studien an vorwiegend großen Studiengruppen zeigten, dass Adipositas-Risikoallele mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einem erhöhten Hunger sowie einer reduzierten Sättigung einhergehen, wobei der Grundumsatz oder geringe körperliche Aktivität beim Menschen (noch) nicht mit diesen Allelen assoziiert wurden [45].

Die meisten GWAS beruhen auf nicht verwandten Personen, sodass die elterliche Vererbung eines spezifischen Allels in den Analysen meist nicht berücksichtigt wird. Kürzlich wurden Transmissionseffekte für 22 SNPs in den *FTO*-Introns 1 bis 3 unter der Annahme analysiert, dass die Übertragung von Mutter oder Vater eine Auswirkung auf den Adipositasphänotyp hat. Mehrere der SNPs zeigten unterschiedliche Effekte, je nach Geschlecht der Eltern, sowohl in den ursprünglichen Familien mit sorbischer Herkunft als auch in unabhängigen deutschen Familien mit einem extrem adipösen Familienmitglied und beiden Eltern. Demzufolge ist das Adipositasrisiko von *FTO*-Varianten möglicherweise abhängig von der elterlichen Transmission des Allels [32].

### Mutationsanalysen im *FTO*-Gen

Obwohl diese Übersicht auf polygene Effekte fokussiert, hier ein kleiner Einschub zu potenziellen Hauptgeneffekten bei *FTO*. Abgeleitet aus dem Nager-Tier-

modell wurde vermutet, dass Funktionsverlustmutationen im *FTO* vor allem bei schlanken Individuen zu finden sein sollten. In einer großen palästinensisch arabischen blutsverwandten Multiplex-Familie wurden einzelne Personen identifiziert mit einer nicht synonymen Mutation (Arg316Gln), die zur Inaktivierung von *FTO* führt [7]. Alle betroffenen, homozygoten Individuen zeigten postnatale Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, schwere psychomotorische Verzögerung und charakteristische Gesichtsdysmorphien. Strukturelle Hirnfehlbildungen, Herzfehler, Genitalanomalien und Gaumenspalten wurden bei einigen der betroffenen Individuen beschrieben. Der Tod trat im Alter von 1–30 Monaten auf. Er wurde durch intermittierende Infektion oder nicht identifizierte Ursachen ausgelöst. Die Mutation in dieser Familie ist in einer evolutionär konservierten Region von *FTO* lokalisiert und führt zur Inaktivierung der enzymatischen *FTO*-Aktivität. Funktionelle Daten zeigten, dass *FTO* für die normale Entwicklung des Herz-Kreislauf- und Zentralnervensystems beim Menschen relevant ist. Keiner der heterozygoten Eltern war adipös [7]. In zwei nachfolgenden Studien wurde das *FTO*-Gen bei insgesamt 1629 extrem adipösen und 1609 schlanken Individuen analysiert. Die Sequenzierung von *FTO* lieferte in beiden Studiengruppen den Nachweis heterozygoter Funktionsverlust/-einschränkungs Mutationen [37, 50]. Demzufolge ging der Verlust einer funktionellen humanen *FTO*-Kopie überraschenderweise nicht mit Körpergewichtsveränderungen einher [37].

Analysen von CNV-Regionen an 985 adipösen und 869 schlanken Probanden europäischer Herkunft zeigten eine ~680 kb-Duplikation am *FTO* Locus (einschließlich *RBL2*, *AKTIP*, *RPGRIP1L* und allen außer dem letzten Exon von *FTO*) bei einem 68-jährigen Mann mit extremer Adipositas. Zusätzliche Familienmitglieder mit der gleichen Verdoppelung waren auch adipös und zeigten eine erhöhte Fettverteilung an Hals und Schultern. Da diese CNV in weiteren 4778 adipösen oder schlanken Individuen nicht gefunden wurde, kann dies keine häufige Ursache für Adipositas sein [13].

## Funktionelle *in-silico*- und *in-vitro*-Studien am *FTO*

Es wurde eine detaillierte *in-silico*-Analyse der Sequenz und prognostizierten Struktur des *FTO* Proteins durchgeführt. Das humane *FTO* ist Mitglied der Nicht-Häm-Dioxygenase (Fe (II) – und 2-Oxoglutarat-abhängigen Dioxygenasen) Superfamilie [21, 41], es sind daher sowohl 2-Oxoglutarat als auch Eisen für die *FTO*-Funktion wichtig [41]. Rekombinantes murines *FTO* katalysiert die Fe (II) – und 2-Oxoglutarat-abhängige Demethylierung von 3-Methylthymine in einzelsträngiger DNA, gleichzeitig werden Succinat, Formaldehyd und Kohlendioxid produziert [21]. Da die *FTO*-Aktivität von 2-Oxoglutarat abhängig ist, postulierte Speakman (2015), dass es als ein Sensor des Citratzyklus fungieren könnte. Er weist allerdings auch auf jüngste Analysen hin, die eher darauf hindeuten, dass *FTO* ein Sensor zirkulierender Aminosäuren sein könnte [45].

In HEK293 Zellen hatte der Knockdown von *FTO* Einfluss auf die Transkriptionsspiegel von Genen, die an der Hungerreaktion beteiligt sind. Auf der anderen Seite beeinflusste die *FTO*-Überexpression die Transkription von Genen, welche mit dem Metabolismus oder der RNA-Prozessierung zusammenhängen. *FTO*-Transkripte befanden sich in nukleären „Speckles“, im Nucleoplasma und in Nucleoli verschiedener Zelllinien. Des Weiteren beeinflusste der Verlust von *FTO* die Verhältnisse von 3-Methyluridin/Urudin und Pseudouridin/Urudin in der gesamten RNA des Gehirns [5].

Der *FTO*-Spiegel scheint somit multiple Effekte auf das Transkriptom und auf RNA-Modifikationen zu haben [5]. Es konnte gezeigt werden, dass die Steady-State-Spiegel mehrerer miRNAs durch den Knockdown der m6A-Demethylase-*FTO* beeinflusst werden, zusätzlich wurde m6A in einer signifikanten miRNA-Fraktion gefunden. Konsensussequenzen, die zwischen methylierten und unmethylierten miRNAs unterscheiden, wurden identifiziert. Diese Daten implizieren eine Erhöhung der

---

Komplexität posttranskriptionaler Regulation der Expression von Genen durch die epigenetische Modifikation eines epigenetischen Modifikators [6].

### *Fto* in Nagetiermodellen

Der vollständige (homozygoter Knock-out) Verlust von *Fto* führt bei Mäusen zu einer postnatalen Wachstumsretardierung und einer signifikanten Reduktion des Fettgewebes sowie der Magermasse. Die Magerkeit *Fto*-defizienter Mäuse resultiert aus einem erhöhten Energieumsatz und systemisch sympathischer Aktivierung trotz verminderter spontaner Bewegungsaktivität und relativer Hyperphagie. Reduzierte *Fto*-Expression bei heterozygoten *Fto*+/- Mäusen hatte eine reduzierte Gewichtszunahme zur Folge. Somit könnte *Fto* auf die Energiehomöostase zumindest teilweise über die Kontrolle des Energieverbrauchs wirken [18]. Überexpression von *Fto* bei Mäusen führt zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und Adipositas, ohne Auswirkungen auf den Energieverbrauch [11, 45].

### Ist *FTO* das Zielgen der GWAS-Studien?

Kürzlich haben Claussnitzer et al. (2015) [12] die Rolle von *FTO* bei der Körpergewichtsregulation untersucht. Sie konnten zeigen, dass ein *FTO* Adipositas-Risikoallel die gewebeautonome mitochondriale Thermogenese in Adipozyten-Vorläuferzellen reprimiert. Einer der Risiko-SNPs (rs1421085) stört ein konserviertes Repressormotiv (*ARID5B*), wodurch ein potenter Präadipozyten-Enhancer nicht mehr unterdrückt wird. Dadurch wird die Expression von *IRX3* und *IRX5* bei der frühen Adipozyten-differenzierung verdoppelt. Dies führt wiederum zu einer Entwicklungsverschiebung von energieverbrauchenden beigen (oder auch „brite“) Adipozyten zu energiespeichernden weißen Adipozyten, sodass die mitochondriale Thermogenese reduziert und die Fettspeicherung beträchtlich erhöht wird. Die Reduktion von *IRX3* im Fettgewebe von Mäusen reduzierte das Körpergewicht und erhöhte die Energieaufnahme, körperliche

Hier steht eine Anzeige.



Aktivität und Appetit waren unverändert. Der Knockdown von entweder *IRX3* oder *IRX5* in primären Adipozyten menschlicher Träger des Risikoallels stellte ihre Thermogenese wieder her. Für die Überexpression dieser Gene konnte der entgegengesetzte Effekt gezeigt werden. Wenn das ARID5B-Motiv in primären Adipozyten repariert wurde, wurde die Repression von *IRX3* und *IRX5* wiederhergestellt. Die Autoren folgerten, dass die Manipulation des Signalweges für die Adipozyten-Thermogenese, welcher ARID5B, rs1421085, *IRX3* und *IRX5* beinhaltet, ausgeprägte Effekte auf die Entwicklung von Adipositas haben könnte [12]. Jüngste Studien beschreiben eine erhöhte adipozyten-spezifische Expression von *IRX3* und *IRX5* bei schlanken Kindern mit einem *FTO*-Risiko-Haplotypen, jedoch nicht bei vergleichbaren adipösen Kontrollen. Dies könnte als Abwehrmechanismus angesehen werden, um das Körpergewicht bei schlanken Kindern zu schützen [31].

Zusammenfassend führt die vollständige *Fto*-Deletion zu Wachstumsstörungen mit einer Reduktion des Fettgewebes und der Magermasse im Tiermodell. Umgekehrt führt die *Fto*-Überexpression zum entgegengesetzten Phänotyp. Diese Effekte scheinen zumindest teilweise durch Erhöhungen des Energieumsatzes vermittelt zu werden. Die Assoziation von Adipositas mit intronischen Polymorphismen in *FTO* deutet darauf hin, dass die Polymorphismen die *FTO*-Aktivität erhöhen können, was ebenfalls durch eine allelspezifische Expressionsstudie postuliert wurde [4].

### Gen-Umwelt-Interaktionen

Eine Gen-Umwelt-Interaktion wird exemplarisch gezeigt durch Relevanz eines *FTO* Risiko-SNPs (rs1421085) für eine Reihe von Lebensstil- und Umweltfaktoren. Wechselwirkungen zwischen dem *FTO*-Risikoallel und folgenden Phänotypen wurden festgestellt: Häufigkeit des Alkoholkonsums; Abweichungen von der mittleren Schlafdauer; Gesamtdiät, einschließlich dem Zusatz von Salz, und körperliche Aktivität [60]. Bei einer Metaanalyse von acht randomisiert

kontrollierten Studien an 9563 Personen war die Reaktion auf gewichtsreduzierende Maßnahmen (Veränderungen des BMI, Körpergewichtes und Taillenumfang) jedoch nicht von *FTO*-Genotypen abhängig [33].

### Composite-Phänotyp, Cross-Phänotyp und Cross-Disorder-Analysen

GWAMA-Analysen zu Einzelmerkmalen waren für den BMI und adipositasbezogene Merkmale erfolgreich. In jüngster Zeit wurden diese GWAMA-Daten jedoch in kombinierte Analysen entweder zu (i) adipositas- oder körpergewichtbezogenen Merkmalen (Composite-Phänotypen) oder (ii) zu Merkmalen, die mit einer veränderten Körpergewichtsregulation assoziiert sind (z. B. Essstörungen, ADHS, bipolare Störung, Schizophrenie, Morbus Alzheimer), also in „Cross-Phänotyp“- oder „Cross-Disorder“-Analysen einbezogen. Die folgenden Absätze fassen die derzeit wichtigsten Ergebnisse zusammen.

### Composite-Phänotypen

Große GWAMA zu einzelnen Merkmalen, wie dem BMI, wurden vor Kurzem in kombinierte Analysen verschiedener, verwandter Phänotypen eingeschlossen. Genetische Varianten mit einem Effekt auf die Körperform wurden als Composite-Phänotyp, der eine Kombination von sechs anthropometrischen Merkmalen (Body Mass Index, Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Waist-to-Hip-Ratio) repräsentiert, analysiert. Sechs neue Loci wurden für diesen Composite-Phänotyp identifiziert. Die Autoren [39] betonen den Wert der Verwendung von multiplen Merkmalen zur Definition komplexer Phänotypen, da diese dabei helfen, Varianten zu erkennen, die nicht durch Einzelphänotypen identifiziert wurden. Sie könnten Aufschluss über neue biologische Signalwege geben. Mehrere zuvor identifizierte Loci wurden mit mehr als einem anthropometrischen Merkmal assoziiert. Interessanterweise war das BMI-erhöhende Allel des *MC4R*-Locus auch mit einer gesteigerten Körperhöhe assoziiert (siehe auch

[35]), während das BMI-erhöhende Allel am *POMC/ADCY3*-Locus mit einer verminderten Körpergröße assoziiert war. Einige Loci könnten folglich mit einem komplexeren Körperformphänotyp assoziiert sein, der nicht von der aktuellen GWAS zu einzelnen Phänotypen erfasst wird [39].

### Cross-Phänotyp und Cross-Disorder GWAMA-Analysen

Vor Kurzem wurde eine neue Methode etabliert, um die genetische Korrelation aus zusammenfassenden Statistiken von GWAS-Analysen zu schätzen. Die neue Methode (Cross-Trait LD Score Regression, LDSC) verwendet keine individuellen Genotypdaten und reduziert dabei das Problem überlappender Daten aus verschiedenen Metaanalysen. LDSC wurde verwendet, um 276 genetische Korrelationen für 24 Merkmale, einschließlich Anorexia nervosa (AN), Schizophrenie, Adipositas und Bildungserfolg, zu schätzen [10]. Anschließend hat man die LDSC-Technik auf verschiedene andere Krankheiten angewendet. Bei über 23 psychiatrischen und neurologischen Störungen ( $n = 842.820$ ) wurde das Ausmaß gemeinsamer genetischer Einflüsse analysiert. Die Ergebnisse zeigen wesentliche Unterschiede bei der Spezifität der genetischen Ätiologie psychiatrischer gegenüber neurologischen Erkrankungen. Interessanterweise konnten Gemeinsamkeiten genetischer Einflüsse zwischen anthropometrischen Messungen (z. B. BMI, Körperhöhe) und psychiatrischen Störungen (z. B. Depression und Neurotizismus) festgestellt werden [2]. Eine GWAMA zum Bildungsabschluss (Entdeckung: 293.723 Personen, Replikation: 111.349 Personen) identifizierte kürzlich 74 genomweit signifikante Loci, die mit der Anzahl der abgeschlossenen Ausbildungsjahre assoziiert sind. Allgemein wurden SNPs, die mit einem erhöhten Schulerfolg verbunden waren, mit einem niedrigeren BMI assoziiert [38].

### Look-up-Studien

Neben diesen allgemeinen Ansätzen wurde eine Reihe von Look-ups von GWAS-Treffern zu Einzelmerkmalen

(z. B. BMI) in GWAMA-Daten für verwandte Merkmale (z. B. Anorexia nervosa) durchgeführt. Die Ergebnisse stimmen mit der genetischen Überlapung zwischen den Merkmalen überein, wie in den obigen Studien gezeigt wurde. Die Cross-Disorder Analyse für Alzheimer und Adipositas bezog einen SNP (rs10838725) am Locus *CELF1* mit ein, der genomweit signifikant für beide Merkmale ist [27]. Für ADHS und Adipositas schienen ebenfalls zwei genomische Loci geteilt zu werden, obgleich die Ergebnisse für ADHS nicht genomweit signifikant waren [1]. Vor Kurzem zeigte der Look-up der besten (niedrigster *p*-Wert) 1000 GWAS-SNPs für AN (kein genomweit signifikanter SNP in der zugrunde liegenden Studie) [8] in der GWAMA zum BMI [34] drei genomische Regionen, die für beide relevant zu sein scheinen. Ein Locus auf Chromosom 10 mutet besonders interessant an, da die Assoziation mit Untergewicht vor allem bei Frauen beobachtet wurde [28]. Ein Look-up der 74 mit dem Bildungsabschluss assoziierten SNPs (siehe oben) ergab für zwei eine Assoziation mit einem niedrigeren und für einen eine Assoziation mit einem höheren BMI [38]. Auch hier zeigten die Cross-Phänotyp/Merkmal-Analysen genetische Loci, die von den einzelnen GWAMA-Analysen nicht erfasst wurden.

## Epigenetik

Epigenetische Mechanismen könnten eine wichtige Rolle bei Adipositas spielen. Unklar bleibt, ob epigenetische Marker transgenerational vererbbar sind und ob sie einen Teil der „fehlenden“ Erblichkeit im Zusammenhang mit übermäßiger Gewichtszunahme erklären könnten. Vor Kurzem wurden insgesamt 46 epigenetische Studien am Menschen zu Adipositas analysiert [15]. Technologische Verbesserungen führten zu einer steigenden Zahl Chip-basierter epigenomweiter Studien. Da früh im Leben auftretende Umweltbelastungen [44] einen großen Einfluss auf das Epigenom haben können, könnte die Relevanz dieser Modifikationen von größter Bedeutung für die Gewichtsregulation sein.

Die Mehrheit der epigenetischen Assoziationsstudien untersucht das DNA-Methylierungsmuster entweder global, locusspezifisch (Kandidatenregionen) oder genomweit [15]. Für die Assoziation zwischen globaler Methylierung und Adipositas konnte kein konsistenter Beweis abgeleitet werden, jedoch wurden mehrere unterschiedlich methylierte adipositasassoziierte Positionen, hauptsächlich in Blutzellen, identifiziert [15]. Da Methylierungsmuster sehr zelltypspezifisch sind [53], ist die Verwendung von Vollblut fragwürdig.

Die erste große genomweite Methylierungsanalyse (EWAS) zum BMI wurde 2014 veröffentlicht [14]. Zunächst wurde Vollblut-DNA von insgesamt 479 Individuen europäischer Abstammung analysiert (HumanMethylation450-Array). Die Replikation erfolgte in zwei unabhängigen Studiengruppen (339 plus 1789 Personen). Methylierte Stellen, die bei der Analyse des Vollblutes mit dem BMI assoziiert waren, wurden auch im Fettgewebe ( $n = 635$ ) und der Haut ( $n = 395$ ) analysiert. Es folgten Expressionsanalysen. Differentielle Methylierung wurde an drei Stellen gefunden (cg22891070, cg27146050 und cg16672562), welche alle im Intron 1 vom Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor 3A Gen (*HIF3A*) lokalisiert sind. Zwei nicht mit dem BMI assoziierte SNPs (rs8102595 und rs3826795) zeigten Assoziationen mit der Methylierung an cg22891070 in allen Studiengruppen. Insgesamt war ein erhöhter BMI mit einer erhöhten Methylierung am *HIF3A*-Locus sowohl im Vollblut als auch im Fettgewebe assoziiert. Dies impliziert, dass Störungen von Signalwegen, an denen HIF3A beteiligt ist, eine Rolle bei der Adipositas spielen könnten [14]. Eine eher kleine EWAS, die differentielle DNA-Methylierung im Speichel von 50 schlanken und 50 adipösen jugendlichen Frauen analysierte, zeigte für die zehn am stärksten mit dem BMI assoziierten CpG-Stellen/-Regionen Überlappungen mit adipositas- und insulinassozierten Genen (z. B. *MC2R*, *IGFBPL1*, *IP6K1* und *IGF2BP1*) [40].

Des Weiteren wurden Cross-Disorder-Epigenom-Analysen durchgeführt, im Rahmen derer EWAS-Daten (27.589

CpG-Stellen) für den BMI von 871 Frauen (Replikation in 187 Frauen) einer Brustkrebsstudie analysiert wurden. Vier CpG-Stellen waren epigenomweit signifikant, die angrenzenden Gene wurden bisher mit Adipositas und mit Adipositas verbundenen chronischen Krankheiten in Verbindung gebracht. Demzufolge sind adipositasbedingte epigenetische Veränderungen im Blut nachweisbar und könnten mit dem Risiko einer chronischen Erkrankung einhergehen [55].

Andersherum können aber auch Adipositas oder Gewichtsreduktion das Epigenom beeinflussen. So verändert beispielsweise der Gewichtsverlust nach einer bariatrischen Chirurgie Promotermethylierungen [3]. Kürzlich wurde der Einfluss von Adipositas auf epigenetische Veränderungen analysiert. In dieser weltweit bis dato größten Studie wurden 10.000 Frauen und Männer aus Europa untersucht [51]. Eine epigenomweite Assoziationsstudie (EWAS) an 5387 Männern und Frauen aus drei bevölkerungsbasierten Kohortenstudien aus Deutschland, Italien und Großbritannien identifizierte 207 Kandidatenregionen, 187 davon konnten an unabhängigen 4874 Probanden bestätigt werden. Langzeitbeobachtungen ließen vermuten, dass die meisten der epigenetischen Veränderungen Folge und nicht Ursache des Übergewichts waren [51]. Interessanterweise fanden sich epigenetische Veränderungen besonders bei Genen, die für Fettstoffwechsel, Stofftransport und Entzündungsvorgänge relevant sind. Die identifizierten epigenetischen Marker lassen sich zur Abschätzung des Risikos und die frühe Diagnose eines Typ 2 Diabetes mellitus verwenden [51].

## Metastabile Epiallele

„Metastabile Epiallele“ sind bei Mäusen beschrieben worden; es sind ererbte epigenetische Varianten, die grundsätzlich einen Teil der „fehlenden Erblichkeit“ erklären könnten [30]. Vor Kurzem lieferte eine Studie am Menschen den Nachweis, dass Methylierung in einer variabel methylierten Region (VMR) innerhalb des Pro-opiomelanocortin-Gens (*POMC*) mit dem BMI assoziiert ist. Die Methylierung der *POMC* VMR wird im

frühen Embryo vollzogen. Interessanterweise korrelierte die Methylierung der Nachkommen mit dem paternalen somatischen Methylierungsmuster. Eine weitere Assoziation wurde mit dem Ausmaß der maternalen Aufnahme von C1-Metaboliten bei der Konzeption identifiziert. Während der postnatalen Periode war die Methylierung stabil. Zusammen belegen diese Daten, dass die *POMC* VMR ein humanes metastabiles Epiallel mit Einfluss auf die Körpergewichtsregulation darstellen kann [30].

### Fazit für die Praxis

Die Mehrheit der bestätigten Gene, die an der Prädisposition für Adipositas beteiligt sind, ist polygener Natur. Der Beitrag eines jeden einzelnen Polygens zur Entwicklung von Adipositas ist gering; die Erkennung und Bestätigung solcher Varianten erfordert das Screening Tausender Personen. Im Jahr 2007 wurde gezeigt, dass eine Variation im Exon 1 von *FTO* mit Adipositas einhergeht. Klinische und experimentelle Beobachtungen bestätigen seine Bedeutung bei der Energiehomöostase. Seitdem wurde von mehr als 100 weiteren Polygenen für die Gewichtsregulation berichtet. Genetische Varianten in zentral exprimierten Genen spielen eine herausragende Rolle in Bezug auf die BMI-Variabilität. Angesichts der Rolle des Gehirns bei Verhalten und Energiebilanz ist dies nicht verwunderlich. Nur etwa 3 % der BMI-Varianz werden durch die derzeit bekannten Polygene erklärt. Es ist wahrscheinlich, dass epigenetische Studien genomische Regionen identifizieren, die auf Umweltfaktoren reagieren könnten. Bislang ist die Translation der berichteten Ergebnisse in den klinischen Alltag noch schwierig, da die Pathomechanismen der Gene/Genprodukte in den identifizierten chromosomalen Regionen noch nicht klar sind. Man könnte sich vorstellen, dass die Kombination einzelner Varianten den Erfolg einer Intervention vorhersagen könnte. Dazu müssten groß angelegte Studien durchgeführt werden, um solche Muster identifizieren zu können. Die zukünftige Analyse der genetischen Faktoren,

die an der Körpergewichtsregulation beteiligt sind, wird unser Verständnis der zu Adipositas führenden Mechanismen verbessern und hoffentlich zu verbesserten therapeutischen Ansätzen führen.

### Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. rer. nat. A. Hinney**  
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Essen (AöR), Universität Duisburg-Essen  
Virchowstr. 171, 45147 Essen, Deutschland  
anke.hinney@uni-due.de

**Danksagung.** Diese Arbeit wurde durch Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (NGFNplus 01GS0820) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (HE 1446/4-1, HI 865/2-1) unterstützt.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Giuranna, I. Diebels und A. Hinney geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

1. Albayrak Ö, Pütter C, Volckmar AL et al (2013) Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162B:295–305
2. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al (2016) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/048991>
3. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M et al (2013) Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep* 3:1020–1027
4. Berulava T, Horsthemke B (2010) The obesity-associated SNPs in intron 1 of the *FTO* gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet* 18:1054–1056
5. Berulava T, Ziehe M, Klein-Hitpass L et al (2012) *FTO* levels affect RNA modification and the transcriptome. *Eur J Hum Genet* 21:317–323
6. Berulava T, Rahmann S, Rademacher K (2015) N6-adenosine methylation in miRNAs. *PLOS ONE* 10:e118438

7. Boissel S, Reish O, Proulx K et al (2009) Loss-of-function mutation in the dioxigenase-encoding *FTO* gene causes severe growth retardation and multiple malformations. *Am J Hum Genet* 85:106–111
8. Boraska V, Franklin CS, Floyd JA et al (2014) A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 19:1085–1094
9. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ et al (2012) A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 44:526–531
10. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V et al (2015) An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 47:1236–1241
11. Church C, Moir L, McMurray F et al (2010) Overexpression of *FTO* leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet* 42:1086–1092
12. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH et al (2015) *FTO* obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med* 373:895–907
13. Davies RW, Lau P, Naing T et al (2013) A 680 kb duplication at the *FTO* locus in a kindred with obesity and a distinct body fat distribution. *Eur J Hum Genet* 21:1417–1422
14. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L et al (2014) DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet* 383:1990–1998
15. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H et al (2015) Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)* 39:85–97
16. Dudbridge F, Gusnanto A (2008) Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol* 32:227–234
17. Felix JF, Bradfield JP, Monnereau C et al (2016) Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Hum Mol Genet* 25:389–403
18. Fischer J, Koch L, Emmerling C et al (2009) Inactivation of the *FTO* gene protects from obesity. *Nature* 458:894–898
19. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al (2007) A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316:889–894
20. Geller F, Reichwald K, Dempfle A et al (2004) Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 74:572–581
21. Gerken T, Girard CA, Tung YC et al (2007) The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 318:1469–1472
22. Hebebrand J, Hinney A, Knoll N et al (2013) Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int* 110:338–344
23. Heid IM, Vollmert C, Hinney A et al (2005) Association of the 1031 MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet* 42:e21
24. Heid IM, Jackson AU, Randall JC et al (2010) Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 42:949–960
25. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A et al (2007) Genome Wide Association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (*FTO*) variants. *PLOS ONE* 2:e1361
26. Hinney A, Volckmar AL, Knoll N (2013) Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci* 114:147–191
27. Hinney A, Albayrak O, Antel J et al (2014) Genetic variation at the *CEL1F* (CUGBP, elav-like family



- member 1 gene) locus is genome-wide associated with Alzheimer's disease and obesity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B:283–293
28. Hinney A, Kesselmeier M, Jall S et al (2016) Evidence for three genetic loci involved in both anorexia nervosa risk and variation of body mass index. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.71>
  29. Jarick I, Vogel CI, Scherag S et al (2011) Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Hum Mol Genet* 20:840–852
  30. Kühnen P, Handke D, Waterland RA et al (2016) Interindividual variation in DNA Methylation at a putative POMC Metastable epiallele is associated with obesity. *Cell Metab* 24:502–509
  31. Landgraf K, Scholz M, Kovacs P et al (2016) FTO obesity risk variants are linked to adipocyte IRX3 expression and BMI of children – relevance of FTO variants to defend body weight in lean children? *PLOS ONE* 11:e161739
  32. Liu X, Hinney A, Scholz M et al (2015) Indications for potential parent-of-origin effects within the FTO gene. *PLOS ONE* 10:e119206
  33. Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD et al (2016) FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. *BMJ* 354:i4707
  34. Locke AE, Kahali B, Berndt SI et al (2015) Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518:197–206
  35. Loos RJ, Lindgren CM, Li S et al (2008) Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 40:768–775
  36. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC et al (2009) Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 41:157–159
  37. Meyre D, Proulx K, Kawagoe-Takaki H et al (2010) Prevalence of loss-of-function FTO mutations in lean and obese individuals. *Diabetes* 59:311–318
  38. Okbay A, Beauchamp JP, Fontana MA et al (2016) Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature* 533:539–542
  39. Ried JS, Jeff MJ, Chu AY et al (2016) A principal component meta-analysis on multiple anthropometric traits identifies novel loci for body shape. *Nat Commun* 7:13357
  40. Rounge TB, Page CM, Lepistö M et al (2016) Genome-wide DNA methylation in saliva and body size of adolescent girls. *Epigenomics* 8:1495–1505
  41. Sanchez-Pulido L, Andrade-Navarro MA (2007) The FTO (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. *Bmc Biochem* 8:23
  42. Scherag A, Dina C, Hinney A et al (2010) Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *Plos Genet* 6:e1000916
  43. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL et al (2007) A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 316:1341–1345
  44. Slomko H, Heo HJ, Einstein FH (2012) Minireview: epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology* 153:1025–1030
  45. Speakman JR (2015) The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance. *Curr Obes Rep* 4:73–91
  46. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI et al (2010) Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 42:937–948
  47. Stahl EA, Wegmann D, Trynka G et al (2012) Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 44:483–489
  48. Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S et al (2007) Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 16:1837–1844
  49. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF et al (2009) Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 41:18–24
  50. Volckmar AL, Han CT, Pütter C et al (2016) Analysis of genes involved in body weight regulation by targeted re-sequencing. *PLOS ONE* 11:e147904
  51. Wahl S, Drong A, Lehne B et al (2017) Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature* 541:81–86
  52. Walley AJ, Asher JE, Froguel P (2009) The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet* 10:431–442
  53. Wallner S, Schröder C, Leitão E et al (2016) Epigenetic dynamics of monocyte-to-macrophage differentiation. *Epigenetics Chromatin* 9:33
  54. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ et al (2009) Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 41:25–34
  55. Wilson LE, Harlid S, Xu Z et al (2016) An epigenome-wide study of body mass index and DNA methylation in blood using participants from the Sister Study cohort. *Int J Obes (Lond)*. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.184>
  56. Winkler TW, Justice AE, Graff M et al (2015) The influence of age and sex on genetic associations with adult body size and shape: a large-scale genome-wide interaction study. *Plos Genet* 12:e1006166
  57. Xiang Z, Litherland SA, Sorensen NB et al (2006) Pharmacological characterization of 40 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists and the agouti-related protein (AGRP) antagonist. *Biochemistry* 45:7277–7288
  58. Yazdi FT, Clee SM, Meyre D (2015) Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ* 3:e856
  59. Young EH, Wareham NJ, Farooqi S et al (2007) The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int J Obes (Lond)* 31:1437–1441
  60. Young AI, Wauthier F, Donnelly P (2016) Multiple novel gene-by-environment interactions modify the effect of FTO variants on body mass index. *Nat Commun* 7:12724

## Parkinson-Krankheit und Dys-tonien: DFG-Forscherguppe eingerichtet

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat eine neue Forschergruppe zu erblichen Bewegungsstörungen an der Universität zu Lübeck eingerichtet. Sprecher der Gruppe „Reduzierte Penetranz bei erblichen Bewegungsstörungen: Aufklärung von Mechanismen endogener Krankheitsprotektion“ sind Prof. Dr. Christine Klein, Leiterin des Instituts für Neurogenetik der Universität, und Prof. Dr. Frank Kaiser, Leiter der Sektion für Funktionelle Genetik am Institut für Humangenetik.

Zu den Störungen, mit denen sich die Forschergruppe befasst, zählen die fehlende Kontrolle von Bewegungsabläufen, Gleichgewichtsstörungen oder das Zittern, wie sie zum Beispiel bei der Parkinson-Krankheit oder bei den Dystonien auftreten. Der Verbund untersucht erbliche Formen solcher Bewegungsstörungen und widmet sich Fragen der sogenannten Penetranz bei diesen Erkrankungen: Wie kommt es, dass gleiche genetische Veränderungen bei manchen Trägern Bewegungsstörungen auslösen, andere aber zeitlebens gesund bleiben? Welche körpereigenen Mechanismen sind es, die der Ausprägung dieser erblichen Krankheiten entgegenwirken?

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert die Forschergruppe mit insgesamt 3,8 Millionen Euro für zunächst drei Jahre. Beteiligt sind als weitere Partner in Lübeck die Kliniken für Neurologie und für Psychiatrie und Psychotherapie sowie das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, außerdem die Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, die Europäische Akademie Bozen, die Universität Luxemburg und die University of British Columbia in Vancouver, Kanada.

Weitere Informationen: <http://protect-move.de/>

**Quelle: Universität zu Lübeck, [www.uni-luebeck.de](http://www.uni-luebeck.de)**