

Bei **Millionen von Menschen** reagiert der Leberstoffwechsel nicht mehr auf Insulin. Wie es dazu kommt, erforschen die **Wissenschaftler des «LiverX»-Teams** – Zucker ist eben nicht immer süss ...

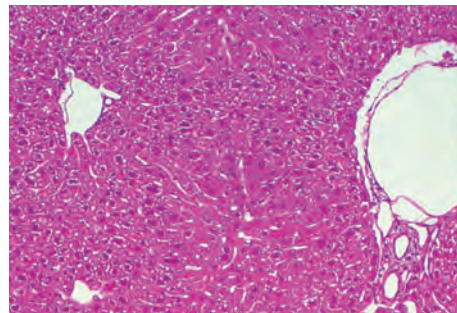
Von Matthias Scholer

Nachdem wir uns genussvoll einen Buttergipfel mit Honig oder eine üppige Portion Pasta einverleibt haben, werden die dabei aufgenommen Kohlenhydrate im Darm in Zucker abgebaut. Dieser gelangt anschliessend in den Blutkreislauf und führt folglich zu einem entsprechenden Anstieg der Blutzuckerkonzentration. Auf diese Zunahme reagiert die Bauchspeicheldrüse mit der Ausschüttung des Hormons In-

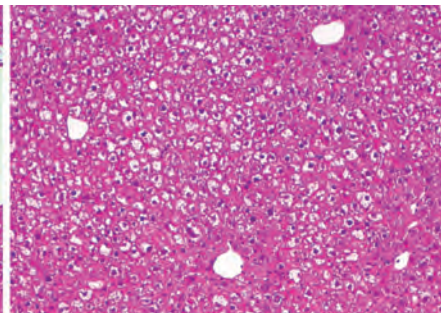
jedoch nicht – sie leiden an Diabetes. Bei 90% dieser Patienten liegt ein sogenannter Diabetes Typ II vor. Bei dieser Form wird, im Gegensatz zu Typ I, zwar genügend Insulin produziert, das Hormon hat jedoch ungenügenden oder gar keinen Effekt auf den Stoffwechsel der Leberzellen. Deshalb spricht man bei Typ II auch von einer Insulinresistenz. «Resistenz bedeutet in diesem Zusammenhang nicht, dass das Hormon nicht mehr am Rezeptor andocken kann.

Und genau diese Bruchstellen in der Signalübertragung möchten wir erforschen und definieren können», erklärt Krek.

Dazu setzen die Forscher die neuste Technik und komplexe mathematische Modelle ein. «Unser Fokus liegt auf der quantitativen Messung der diversen an der Signalübertragung beteiligten Komponenten und deren räumlichen Anordnung», erklärt der Forscher das Ziel der Messungen.



Normal-Diät (gesunde Leber).



Hochfett-Diät (Fettleber).

sulin. «Das Insulin bindet unter anderem an die Leberzellen. Diese kehren daraufhin ihren Stoffwechsel um 180 Grad um», erklärt Prof. Wilhelm Krek, der Leiter des RTD-Projektes «LiverX». Denn: «Die Leber sorgt dafür, dass der Körper Tag und Nacht über genügend Zucker zur Energiegewinnung verfügt.» Der dafür benötigte Brennstoff wird den Geweben jederzeit mittels Blutzucker angeboten. «Die Leberzellen halten den Blutzuckerspiegel konstant. Sinkt dieser ab, produzieren die Leberzellen Zucker oder bauen gespeicherten Zucker, das sogenannte Glykogen, ab. Wird hingegen Zucker nach der Nahrungsaufnahme dem Körper zugeführt, kehren die Leberzellen den Stoffwechsel um und speichern diesen», fasst der Zellbiologe Krek die regulatorischen Vorgänge in der Leber zusammen. Dank einem ausgeklügelten Wechselspiel von Energiebereitstellung und -speicherung kann die Leber den Blutzuckerspiegel während dem Tag-Nacht-Rhythmus konstant halten.

Gestörte Signalübertragung

Weltweit funktioniert bei über 220 Millionen Menschen dieser Mechanismus

Bei Diabetespatienten braucht es jedoch ein Vielfaches der normalen Hormonmengen, um die Stoffwechsellumkehr in den Leberzellen annähernd auszulösen.» Deshalb müssen sich zuckerkrankte Patienten das zusätzlich benötigte Insulin spritzen, sobald ihr Blutzuckerspiegel zu stark ansteigt.

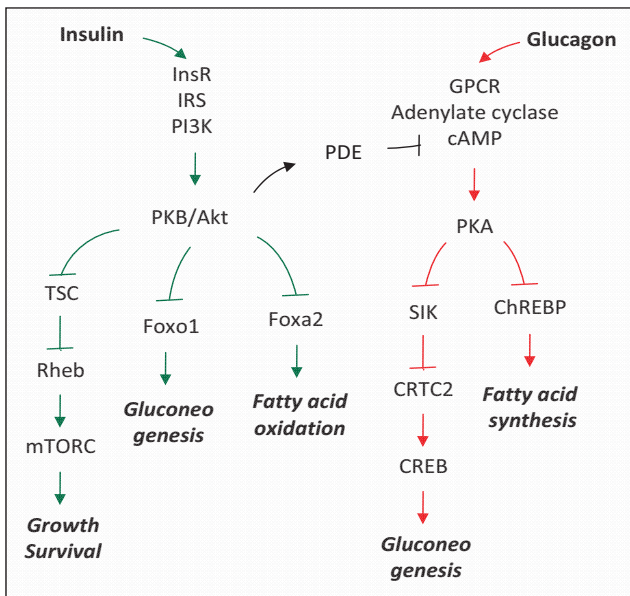
Viele Wissenschaftler haben sich in den letzten Jahrzehnten mit der Erforschung dieses Krankheitsgeschehens beschäftigt. Entsprechend viele Erkenntnisse liegen bereits vor. Weshalb interessiert sich das Team von LiverX dennoch für die Pathogenese der Insulinresistenz bei Diabetes Typ II? «Wir wollen herausfinden, weshalb eine gesunde Leberzelle auf Insulin anspricht und eine insulinresistente Zelle nicht», bringt der Zellbiologe das Hauptziel des Projekts auf den Punkt. Denn bei dieser Fragestellung ergeben die bisherigen Forschungsarbeiten kein einheitliches Bild.

Unbestritten ist, dass die Bindung des Hormons an den Rezeptor ein Signalnetzwerk in der Leberzelle aktiviert. Dieses Signal aktiviert schlussendlich das leberspezifische Stoffwechselnetzwerk. «Bei Diabetespatienten ist die Signalübertra-

Von Mäusen und Menschen

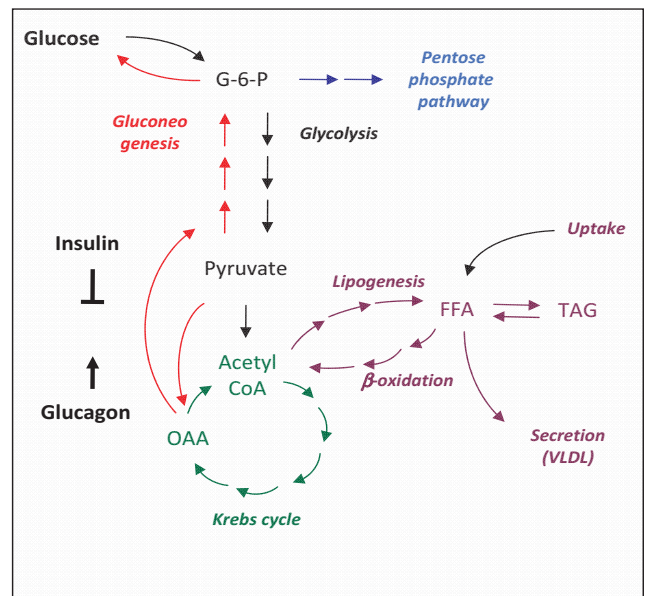
Diese Analysen werden zuerst an gesunden Leberzellen durchgeführt – nicht etwa in menschlichem Gewebe, sondern in Zellen aus Mäuselebern. Die Nager eignen sich optimal für die Untersuchungen. Denn einerseits erlauben die so gewonnen Erkenntnisse Annäherungen an die Vorgänge in menschlichen Zellen. Andererseits kann bei den Tieren recht einfach und unter kontrollierten Bedingungen der Einfluss des Tagesrhythmus und der Futteraufnahmen auf die Stoffwechsellvorgänge in der Leber untersucht werden. Und: «Wir können eine Mauspopulation gezielt mit Energie übertensorgen, um so bei diesen Tieren Fettleibigkeit zu provozieren. Übergewicht verursacht auch bei Tieren eine Diabetes Typ II. Somit haben wir die Vergleichsmöglichkeit zwischen den molekularen Abläufen in gesunden wie auch insulinresistenten Zellen.» Finden die Forscher einen Unterschied zwischen den beiden Zellpopulationen, der für die mangelhafte Signalwirkung verantwortlich sein könnte, verlassen sie jedoch die molekulare Welt der Mauszellen. «Unser Ziel ist es nicht, zuckerkrankte Mäuse zu heilen. Sobald wir eine heisse Spur haben, untersuchen wir, ob derselbe Unterschied zwischen gesunden und insulinresistenten Leberzellen des Menschen zu finden ist. Nur dann forschen wir an diesem Punkt weiter», erklärt Krek. Denn die Forscher wollen keine unnötige Zeit verlieren. «Wir möchten nicht zuerst jahrelang Bruchstellen in der Signalübermittlung in Mäusen definieren, um dann wiederum Jahre später herauszufinden,

Insulin-Glukagon Signalnetzwerk



Schadensstelle

Stoffwechselnetzwerke



dass nur eine kleine Anzahl davon auch beim Menschen eine Rolle spielt», begründet Wilhelm Krek das Vorgehen. Schliesslich spielt bei LiverX die medizinische Relevanz der Forschungsergebnisse eine zentrale Rolle. «In einem ersten Schritt wollen wir den Mechanismus einer Insulinresistenz auf molekularer Ebene verstehen. Dies schafft die Grundlage, um über

neue Therapiewege bei Diabetes nachzudenken», wagt der Zellbiologe einen Blick in die Zukunft.

Doch vorerst konzentrieren sich die Wissenschaftler auf die Suche nach den Defekten in der Signalübertragung. Und der Forschungsleiter ist mit dem aktuellen Stand von LiverX zufrieden: «Das Projekt läuft erst seit etwas mehr als zwei

Jahren. Wir konnten bisher unsere Messmethoden den Ansprüchen anpassen und die entsprechenden Untersuchungen laufen nach Plan. Auch wenn wir bisher noch keine Bruchstelle definieren konnten, blicken wir optimistisch in die Zukunft.»

So bleibt die Hoffnung, dass in absehbarer Zukunft Zucker für alle nur noch süss ist.

Das «LiverX»-Team stellt sich vor

- **Wilhelm Krek** (ETH Zürich) leitet das Projekt LiverX. Sein Fokus liegt auf der Analyse von Signalnetzwerken und Genexpressionsprogrammen die durch Hormone und Nährstoffkomponenten gesteuert werden.
- **Markus Stoffel** (ETH Zürich) ist anerkannter Experte auf dem Gebiet der Stoffwechselkrankheiten und befasst

sich mit der Identifizierung von Genmustern die Insulinresistenz vermitteln.

- **Matthias Peter** (ETH Zürich) bringt seine Erfahrung in der quantitativen Analyse von metabolischen Stoffwechselwegen in mikrofluidischen Systemen ein.
- **Joachim Buhmann** (ETH Zürich) befasst sich mit Computersimulationen

und der Modellierung von hormonell-gesteuerten dynamischen Prozessen in Leberzellen.

- **Giatgen Spinas** (Universitätsspital Zürich) und **Markus Heim** (Universitätsspital Basel) lassen ihre jahrelangen Erfahrungen in der Endokrinologie, Diabetologie und Hepatologie in das Projekt einfließen.

«LiverX» – auf einen Blick



LiverX
Systems Biology
of Hepatic Insulin
Resistance

| | |
|------------------------------|---|
| Leiter | Prof. Wilhelm Krek (ETH Zurich) |
| Beteiligte Forschungsgruppen | Prof. Peter Bühlmann (ETHZ), Prof. Ruedi Aebersold (ETHZ), Prof. Joachim Buhmann (ETHZ), Prof. Markus Heim (University Hospital Basel), Prof. Luke Lee (University of California), Prof. Holger Moch (University Hospital Zurich), Prof. Matthias Peter (ETHZ), Prof. Volker Roth (University of Basel), Prof. Markus Rudin (ETHZ), Prof. Uwe Sauer (ETHZ), Prof. Giatgen Spinas (University Hospital Zurich), Prof. Jörg Stelling (ETHZ), Prof. Markus Stoffel (ETHZ), Dr. Nicola Zamboni (ETHZ) |
| Zahl der Forschungsgruppen | 15 |
| Forschende: Administration | 39 : 1 |
| Biologen: Nichtbiologen | 1.2 : 1 |
| Gesamtbudget (2008–2011) | davon CHF von SystemsX.ch 13.1 mio CHF, davon 6.155 von SystemsX.ch |