

### **3. Zusammenfassung und Ausblick**

In den letzten Jahren konnte eine ganze Reihe von Erkrankungen auf Mutationen in GPCR zurückgeführt werden. Dabei stellt die Identifikation von inaktivierenden Mutationen, die in der Regel autosomal rezessiv vererbt werden, den weitaus größten Teil der krankheits-verursachenden Mutationen dar. Hingegen sind Erkrankungen seltener, die auf konstitutiv aktivierende GPCR-Mutationen zurückgeführt werden können. Die eingehende funktionelle Charakterisierung von natürlich vorkommenden Mutationen in GPCR hat entscheidend zur Aufklärung von strukturellen Eigenschaften beigetragen. Da ein großer Teil der auf dem Markt befindlichen Medikamente die Funktion von GPCR modulieren, ist die eingehende Kenntnis von Struktur und Funktion von GPCR nicht nur für das pathophysiologische Verständnis sondern auch als Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente unerlässlich.

#### **3.1 Mutationen im TSHR**

##### **3.1.1 Konstitutiv aktivierende TSHR-Mutationen**

Die ersten im TSHR beschriebenen Mutationen waren konstitutiv aktivierende, somatische Mutationen, die in autonomem Schilddrüsenadenomen identifiziert wurden. Kurz darauf folgte die Beschreibung familiär und sporadisch auftretender aktivierender Keimbahnmutationen als Ursache der nicht-autoimmunen Hyperthyreose. Diese Mutationen befinden sich, mit Ausnahme einer Mutation in der extrazellulären Domäne, alle in dem Bereich des Rezeptors, der für den Transmembranbereich oder die verbindenden Schleifen kodiert. Es gibt eine Häufung von Mutationen in der 6. Transmembrandomäne und in der 3. intrazellulären Schleife. Der größte Teil dieser Mutationen führt zu einer permanenten Aktivierung des  $G_s$ /Adenylatzyklasesystems. Nur wenige Mutationen führen zusätzlich noch zu einer Aktivierung des  $G_{q/11}$ -Phospholipase C Systems. Bei diesen Mutationen handelt es sich meist um somatische Mutationen. Wir konnten jedoch auch eine Familie beschreiben, in der eine Mutation beide Signalwege aktiviert (Biebermann et al., 2001).

Bei der Identifikation und funktionellen Charakterisierung von somatischen und Keimbahnmutationen, ist zunächst angenommen worden, dass es keine Überschneidung von somatischen Mutationen in autonomem Adenomen und Keimbahnmutationen gibt, die familiär vererbt werden. Darauf basiert die Annahme, dass der Grad der konstitutiven Aktivität bei diesen Mutationen so hoch ist und zu einer so starken phänotypischen Ausprägung führt, dass dies mit einer Keimbahnübertragung nicht vereinbar ist. Wir konnten jedoch ein Mutter-Kind-Paar beschreiben, bei dem die Mutter eine konstitutiv aktivierende Mutation, die zuvor in einem autonomen Adenom beschrieben wurde, auf ihr Kind übertragen hat (Biebermann et al., 2000). Die frühzeitige und adäquate Behandlung einer Hyperthyreose scheint somit eine Übertragung solcher Mutationen möglich zu machen. Die Identifikation von aktivierenden TSHR-Mutationen hat einen entscheidenden Einfluß auf die Therapie, da noch keine Medikamente existieren, welche die konstitutive Aktivität antagonisieren. Einen ersten Hinweis für die Entwicklung eines TSHR-Antagonisten liefern Befunde aus der Untersuchung der  $\beta$ -TSH-Mutation 313 $\Delta$ T. Diese Mutation führt im Gegensatz zu einer anderen  $\beta$ -TSH-Mutation, welche in einem aus 12 Aminosäuren bestehenden Protein resultiert, zu einer schweren Hypothyreose bei allen betroffenen Patienten. Dies ist nur dadurch zu erklären, dass das mutierte TSH den TSHR derart beeinträchtigt, dass selbst die konstitutive Aktivität des Rezeptors, die wahrscheinlich die Produktion geringer Schilddrüsenhormonmengen erlaubt, unterdrückt wird. Damit würde das mutierte TSH ein inverser Agonist für den TSHR sein, welcher dann vielleicht auch die konstitutive Aktivität einer aktivierenden TSHR-Mutation unterdrücken kann.

Die funktionelle Charakterisierung der aktivierenden TSHR-Mutationen lieferte wichtige Informationen zum Verständnis des Aktivierungsprozesses. Die von uns beschriebene Mutation in der extrazellulären Domäne des Rezeptors, S281N, zeigte die Aufgabe der extrazellulären Domäne für die Aufrechterhaltung der inaktiven Rezeptorkonformation. Dabei wird angenommen, dass die große extrazelluläre Domäne in Interaktion von den extrazellulären Schleifen der Transmembrandomäne tritt. Wird diese Interaktion aufgebrochen, entweder durch eine Mutation oder durch Stimulierung mit dem Liganden, kommt es zu einer Aktivierung des Rezeptors. Andere konstitutiv aktivierende Mutationen, wie die von uns beschriebene in der 6. Transmembrandomäne, I632T, führen dazu, dass der enge Zusammenhalt der

Transmembranhelices, der wichtige für die Aufrechterhaltung der inaktiven Rezeptorkonformation ist, aufgebrochen wird. Auch eine Verschiebung der Transmembranhelices in den Intrazellularraum bedingt durch einzelne Punktmutationen oder durch Deletionen kann zu einer permanenten Aktivierung des Rezeptors führen (Wonerow et al., 1998). Wir konnten durch die Untersuchung einer als Polymorphismus eingestuften Veränderung des TSHR (H601) zeigen, dass durch diese Veränderung des Rezeptors der enge Zusammenhalt der Transmembranhelices so stark gefestigt wird, dass die natürliche konstitutive Aktivität des Rezeptors im Vergleich zum Wildtyprezeptor (Y601) verloren geht. Trotz des engen Zusammenhaltes der Transmembranhelices im Falle der H601-Variante, ist nach TSH-Stimulation zwar eine Kopplung an das  $G_s$ /Adenylatzyklase-System dem Wildtyp vergleichbar möglich, jedoch keine Aktivierung des  $G_{q/11}$  Phospholipase C-Systems. Damit musste die Variante H601 als partiell inaktiver Rezeptor hinsichtlich der Phospholipase C Aktivierung eingestuft werden. Die Arbeiten an der TSHR-Variante H601 und den aktivierenden Mutationen haben zum Verständnis der Rezeptoraktivierung beigetragen und konnten zeigen, dass es für den TSHR verschiedene basale Konformationen gibt, die miteinander im Gleichgewicht stehen und die sich nach Ligandenstimulation in verschiedene aktive Konformationen verschieben lassen, die dann ein Koppeln an unterschiedliche Effektorsysteme erlauben.

Neben Mutationen, die für die selektive G-Protein Kopplung verantwortlich sind, konnte auch eine Veränderung in der großen extrazellulären Domäne des Rezeptors beschrieben werden, die für die selektive Agonistenbindung verantwortlich ist. Die Grundlage für diese Untersuchungen war die Identifikation einer TSHR-Mutation in der extrazellulären Domäne des Rezeptors, welche die Ursache für eine Gestations-Hyperthyreose war. Diese Mutation führte dazu, dass hCG den TSHR deutlich stimuliert, wogegen eine hCG-Stimulation des Wild-Typ-TSHR nicht möglich ist (Rodien et al., 1998). Diese Mutation liegt in einem Bereich zwischen zwei Cystein-Klastern, zwischen denen sich neun leuzin-reiche Motive befinden, die durch  $\alpha$ -helikale Strukturen miteinander verbunden sind. Dabei formen die leuzin-reichen  $\beta$ -Faltblattstrukturen die konkave und die  $\alpha$ -helikalen Strukturen die konvexe Seite einer hufeisen-ähnlichen Struktur, welche für die selektive Agonistenbindung verantwortlich ist. Die  $\beta$ -Untereinheit der Glykoproteinrezeptoren bindet

spezifisch an diese Struktur. Durch Austausch einzelner Aminosäuren von LHR in den TSHR konnte der TSHR neben TSH auch hCG mit der gleichen Affinität binden wie der LHR (Smits et al., 2003), was die Promiskuität dieses Struktur-Motivs deutlich macht.

### **3.1.2 Inaktivierende TSHR-Mutationen**

Der wichtigste Expressionsort des TSHR ist die Schilddrüse. Eine Expression in anderen Geweben wird zwar immer wieder diskutiert, wie z.B. im Retroorbitalgewebe des Auges, diese Expression scheint aber von pathologischen Prozessen wie einer Immunstimulation beim Morbus Basedow abzuhängen. Da TSH als wichtigster Faktor für Wachstum und Funktion der Schilddrüse angesehen wird (Vassart & Dumont, 1992), war die Annahme wahrscheinlich, dass der TSHR ein wichtiger Kandidatengenen für die Entstehung der kongenitalen Hypothyreose mit einer Hypoplasie der Schilddrüse ist. Nachdem wir als erste Arbeitsgruppe das TSHR-Gen bei Patienten mit kongenitaler Hypothyreose untersucht haben (Krude et al., 1996; Biebermann et al., 1997), wurde dies auch von vielen anderen Arbeitsgruppen durchgeführt. Es konnte jedoch nur in sehr seltenen Fällen die kongenitale Hypothyreose auf eine Mutation im TSHR zurückgeführt werden. Etwas häufiger, wenn auch immer noch selten, konnten von TSHR-Mutationen bei Patienten mit einer euthyreoten Hyperthyreotropinämie und einer normal entwickelten Schilddrüse identifiziert werden. Weiterhin wurde bei einigen Patienten mit einer Hyperthyreotropinämie das Vorhandensein von einer TSHR-Mutation auf nur einem Allel beschrieben, eine zweite Mutation konnte nicht identifiziert werden. Dies könnte darin begründet sein, dass die zweite Mutation nicht identifiziert werden konnte, weil sie sich in einem nicht untersuchten Bereich des Gens befindet, wie in den großen Intronbereichen. Solche Mutationen, die zu einem fehlerhaften Splicen führen können, werden mit den zur Verfügung stehenden Methoden nur nachgewiesen werden, wenn Schilddrüsenmaterial zur Verfügung steht, was allerdings in der Regel nicht der Fall ist. Zum anderen kann sich eine heterozygote Mutation auch ausprägen, wenn das mutierte Allel bevorzugt transkribiert oder das intakte Allel durch epigenetische Faktoren nicht transkribiert wird. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die TSH-Werte der heterozygoten Eltern von Kindern mit einer homozygoten oder gemischt heterozygoten Mutation meist im oberen

Normbereich liegen oder bei normalen Schilddrüsenhormonspiegeln leicht erhöht sind. Aus diesen Befunden kann man schließen, dass der Verlust eines Allels durch das andere intakte Allel kompensiert werden kann. Eine Haploinsuffizienz, wie sie aus Mutationen in Transkriptionsfaktoren beschrieben ist, liegt im Fall des TSHR nicht vor. Man muß jedoch davon ausgehen, dass unter bestimmten Stress-Bedingungen für den Organismus wie z.B. die Pubertät oder Schwangerschaft, ein funktionstüchtiges TSHR Allel den Verlust des anderen Allels nicht immer ausreichend kompensieren kann, was eine latente Hypothyreose bedingen kann. So wurde die heterozygote Mutter in der von uns beschriebenen Familie, in der die Index-Patientin eine permanente Hypothyreose aufgrund einer gemischt heterozygoten TSHR-Mutation hat, in der Zeit der Schwangerschaft als hypothyreot diagnostiziert. Nach der Schwangerschaft hat sich die Schilddrüsenfunktion normalisiert. Unsere Befunde decken sich mit den Beschreibungen anderer heterozygoter Eltern. Diese Beobachtung schließt jedoch nicht aus, dass auch andere Mechanismen zur Ausbildung der Hypothyreose im Fall einer heterozygoten Mutation führen können.

Die bislang identifizierten TSHR-Mutationen führen, wenn sie zu einem vorzeitigen Stopp-Kodon führen, zu einem verkürzten Protein. In funktionellen Studien konnten wir zeigen, dass die von uns identifizierte Mutation, die zu einem Stopp in der extrazellulären Domäne führt, keinen dominant-negativen Effekt auf den Wild-Typ Rezeptor hat. Punktmutationen, die zu Aminosäureaustauschen führen, können zu einem intrazellulär retinierten Rezeptor führen. Weiterhin können mutierte Rezeptoren auf der Zelloberfläche exprimiert werden und den Agonisten binden, jedoch nicht signalisieren. Eine weitere Möglichkeit der Störung ist eine aberante Agonistenbindung.

Bei allen funktionellen Charakterisierungen von Rezeptormutanten ist zu bedenken, dass diese meistens in einem Überexpressionssystem durchgeführt worden sind. Wir haben daher zusätzlich noch die Experimente in stabil transfizierten CHO-K1-Zellen durchgeführt und konnten zeigen, dass die Veränderungen der Signaltransduktionseigenschaften der untersuchten Mutation in diesem System wesentlich ausgeprägter waren als im COS-7-Überexpressionssystem.

Insgesamt ist der TSHR jedoch nicht das geeignete Kandidatengen um die Ursache der kongenitale Hypothyreose mit einer Hypoplasie der Schilddrüse zu erklären.

Vielmehr scheinen andere Kandidatengene wie schilddrüsen-spezifische Transkriptionsfaktoren in Frage zu kommen. Da diese Transkriptionsfaktoren jedoch auch in anderen Geweben exprimiert werden, müssen auch Faktoren in Betracht gezogen werden, welche die Transkription dieser Gene nur in der Schilddrüsenentwicklung beeinträchtigen.

### **3.1.3 Mutationen im $\beta$ -TSH-Gen**

Die zentrale Hypothyreose ist ein seltenes Krankheitsbild. In den meisten Fällen liegt die Ursache in einem Ausfall von einer oder mehreren Hypophysenzelllinien, wodurch mehrere hypophysäre Hormone wie Wachstumshormon, Prolaktin, TSH, LH, FSH oder ACTH nicht gebildet werden. Die genetische Ursache für die Ausfälle liegt meist in Mutationen in Transkriptionsfaktoren für die Hypophysenentwicklung wie Pit1 oder Prop 1 (Tasumi et al. 1992; Wu et al., 1998). Bei diesen Patienten ist die Hypothyreose jedoch meist nicht das vordergründige Krankheitsbild. Sehr selten tritt auch ein isolierter TSH-Mangel auf. Bei solchen Patienten konnten Mutationen in der  $\beta$ -Untereinheit für das TSH identifiziert werden. Die bislang identifizierten Mutationen treten regional gehäuft auf, so gibt es eine Mutation, die nur in Japan auftritt, zwei weitere konnten nur im griechischen Raum identifiziert werden. Eine Mutation, 313 $\Delta$ T, tritt jedoch in vielen unterschiedlichen Gegenden der Welt auf mit einer Häufung in Europa. Wir konnten mit einer Untersuchung von drei deutschen Familien mittels Haplotypenanalyse basierend auf single nucleotide polymorphism (SNP) Analyse und Mikrosatellitenanalyse zeigen, dass es einen gemeinsamen Ursprung der Mutation vor ca. 3000 Jahren gibt (Brumm et al., 2002). Da in den meisten Ländern das Neugeborenen-Screening auf kongenitale Hypothyreose mit einem Nachweis des neonatalen TSH durchgeführt wird, dieses aber aufgrund der Mutation nicht erhöht ist, werden solche Patienten mit diesem Screening nicht entdeckt. Da die Mutation 313 $\Delta$ T jedoch kein 'hot-spot' ist, ist nicht mit einem Anstieg der Patienten mit dieser Mutation zu rechnen, vielmehr kann man sich auf eine genetische Beratung der Mutationsträger beschränken. Ohne die Information, dass in einer Familie eine Mutation vorliegt, muß die Stellung der Diagnose kongenitale Hypothyreose daher auf dem klinischen Erscheinungsbild basieren, was bei den meisten Patienten zu einer Verzögerung der Diagnose geführt hat. Die zur Zeit bekannten Mutationen zeigen bei den Patienten eine unterschiedlich starke

Ausprägung der Hypothyreose. Zwei griechische Patienten, die homozygot eine Stoppmutation nach Aminosäure 12 haben, sind erst im frühen Schulalter als hypothyreot aufgefallen. Die danach begonnene Substitutionstherapie mit T4 konnte dann die Symptome komplett ohne einen Residualschaden beheben (Dakou-Voutetakis et al., 1990). Anders war das der Fall bei Patienten mit der 313 $\Delta$ T-Mutation. Hier führte schon eine Diagnosestellung im Alter von 5 Monaten zu bleibenden Schäden wie einer mentalen Retardierung bei den betroffenen Patienten. Die Ursache für diese unterschiedliche Ausprägung der Mutationen kann darin begründet sein, dass ein trunkiertes  $\beta$ -TSH nach Aminosäure 12 nicht mehr mit der  $\alpha$ -Untereinheit eine Einheit bilden kann und es somit auch nicht mehr mit dem TSHR interagieren kann. Damit muß die Bildung der Schilddrüsenhormone in ganz geringen Mengen auf die konstitutive Aktivität des TSHR zurückzuführen sein. Im Fall der Patienten mit der 313 $\Delta$ T Mutation entsteht ein  $\beta$ -TSH, das ab Aminosäure 114 aus nicht-homologen Aminosäuren besteht. Hier kann eine Interaktion mit der  $\alpha$ -Untereinheit möglich sein und man kann vermuten, dass das mutierte  $\beta$ -TSH als inverser Agonist des TSHR wirkt und somit selbst die Bildung geringer Schilddrüsenhormonmengen verhindert.

### **3.2.1 Mutationen im MC4R**

Die ersten inaktivierenden MC4R-Mutationen wurden 1998 bei zwei extrem übergewichtigen Patienten identifiziert (Yeo et al., 1998; Vaisse et al., 1998). Diese Mutationen waren eine Insertion und eine Deletion, die bedingt durch eine Leserasterverschiebung zu einem vorzeitigen Stoppkodon führten. Interessanterweise lagen diese Mutationen bei den betroffenen Patienten nur heterozygot vor, was für inaktivierende Mutation in GPCR ungewöhnlich ist. Für diese beiden Mutationen wurde dann ein dominant-negativer Effekt ausgeschlossen (Ho & MacKenzie, 1999), so dass Haploinsuffizienz als Ursache für die Ausprägung der Adipositas angesehen wird. Dies wird auch durch die Tatsache unterstützt, daß heterozygote MC4R knock-out Mäuse einen intermediären Phänotyp zwischen den homozygoten knock-out Tieren und dem Wildtyp zeigen, wobei die heterozygoten Weibchen stärker betroffen sind als die Männchen (Huszar et al., 1997). Nur in einigen wenigen Patienten konnten bislang homozygot oder gemischt heterozygot MC4R-Mutationen identifiziert werden. Diese Patienten sind hinsichtlich ihres

Körpergewichtes und der Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes immer stärker betroffen als heterozygote Patienten. Bei einer von uns beschriebenen Patientin mit einer homozygoten MC4R-Mutation manifestierte sich schon im Alter von 8 Jahren ein Typ-2-Diabetes.

Daher können nur homozygote oder gemischt heterozygote MC4R-Mutationen als Ursache der monogenen Adipositas angesehen werden. Heterozygote Mutationen können zwar zur Adipositas prädisponieren, was bei den meisten Patienten auch zu einem extremen Übergewicht führt, jedoch sind auch heterozygote Mutationssträger bekannt, die kein Übergewicht entwickelt haben (Sina et al., 1999; Vaisse et al., 2000). Damit ist auch die Häufigkeit von MC4R-Mutationen, die zu einer monogenen, extremen Adipositas führen, genauso gering wie Mutationen in anderen Adipositas-assoziierten Genen wie dem POMC, dem Leptin, Leptinrezeptor oder der Prohormonkonvertase 1. Die Häufigkeit von 3 bis 5 Prozent MC4R-Mutationen bezieht sich auf heterozygote Mutationen und kann als Prädisposition für die Entstehung einer Adipositas angesehen werden.

Bei dieser Betrachtung muß jedoch berücksichtigt werden, dass auch einzelne heterozygote Mutationen einen dominant-negativen Effekt auf den Wildtyprezeptor, wie von uns beschrieben, ausüben können. Solche Mutationen müssen zu den Mutationen, die zu einer monogenen Adipositas führen, gerechnet werden.

Mit unserem Nachweis des dominant-negativen Effekts einer MC4R-Mutation war die Identifikation der Dimerisierung des MC4R als molekulare Erklärung des dominant-negativen Effektes verbunden. Die Tatsache, dass der MC4R dimerisieren kann, eröffnet ein weites Spektrum von möglichen Interaktionen des MC4R mit anderen hypothalamisch exprimierten GPCR, die in die Appetitregulation involviert sind.

Die funktionelle Charakterisierung von MC4R-Mutationen hat gezeigt, dass einige Mutationen, die sich im oberen Teil der Transmembranhelices oder in der dritten extrazellulären Schleife befinden, durch den künstlichen hochaffinen Agonisten NDP- $\alpha$ -MSH ähnlich gut stimulieren lassen wie der Wild-Typ-Rezeptor. Verwendet man jedoch für die Untersuchung der Signaltransduktionseigenschaften von MC4R-Mutationen die natürlichen Liganden  $\alpha$ - und  $\beta$ -MSH, dann sieht man bei diesen Mutationen eine deutliche Beeinträchtigung der Signaltransduktionseigenschaften. Diese Untersuchungen legen den Schluß nahe, dass eine Behandlung von



übergewichtigen MC4R-Mutationsträgern möglich ist, die eine Mutation haben, welche sich durch einen hochaffinen Liganden stimulieren lässt. Wir werden solche Untersuchungen demnächst an einem Mäusemodell mit einer MC4R-Mutation durchführen, beim dem wir durch funktionelle Charakterisierung zeigen konnten, dass sich die Mutation durch NDP- $\alpha$ -MSH dem Wildtyp vergleichbar stimulieren lässt. Hier werden wir zunächst versuchen in Analogie zur erfolgreichen peripheren Behandlung von POMC knock-out-Mäusen mit einem stabilen  $\alpha$ -MSH Analogon (Yaswen et al., 1999), die Mäuse-MC4R-Mutanten peripher zu behandeln. Diese Untersuchungen werden erste Hinweise darauf geben, ob eine periphere Behandlung mit MC4R-Analoga auch bei Patienten möglich ist.

### 3.2.2 Mutationen in MC4R-Liganden

Die natürlichen Liganden des MC4R sind die aus dem POMC prozessierten Peptide  $\alpha$ - und  $\beta$ -MSH. Unsere Arbeitsgruppe konnte inzwischen bei sechs Patienten homozygote oder gemischt heterozygote POMC-Mutationen identifizieren. Diese Mutationen führen zu einem kompletten Verlust von ACTH,  $\alpha$ - und  $\beta$ -MSH, was zu den typischen Symptomen dieser Patienten mit einer frühmanifesten Adipositas, einer Nebennierenrindeninsuffizienz und roten Haaren führt. Mutationen, die zu einem selektiven Verlust von  $\alpha$ -MSH führen, sind noch nicht beschrieben worden. Es sind jedoch einige Mutationen im Bereich des POMC-Gens bekannt, die in dem Bereich liegen, der für das  $\beta$ -MSH kodiert (Hinney et al., 1998; Miraglia del Giudice et al., 2001). Diese Mutationen führen entweder zu einem Stoppkodon, welches vor dem  $\beta$ -MSH liegt oder verhindern die enzymatische Spaltung von  $\beta$ -MSH und  $\beta$ -Endorphin. Da die physiologische Rolle des  $\beta$ -MSH in der Appetitregulation nicht klar war, wurde in diesen Mutationen zunächst keine Assoziation mit der Adipositas gesehen. Kürzlich wurde jedoch spekuliert, daß die Mutation, die in der enzymatischen Spaltstelle zwischen  $\beta$ -MSH und  $\beta$ -Endorphin liegt und zu einem Fusionprotein zwischen  $\beta$ -MSH und  $\beta$ -Endorphin führt, welches mit gleicher Affinität am MC4R bindet wie die natürlichen Liganden, jedoch den Rezeptor nur sehr eingeschränkt aktivieren kann, ursächlich für die Entstehung der Adipositas bei den heterozygoten Mutationsträgern ist (Challis et al., 2002). Wir konnten eine heterozygote Mutation im  $\beta$ -MSH in einer Familie mit moderater Adipositas

identifizieren, die zu einer Veränderung der hochkonservierten Aminosäure Tyrosin zu Cystein an Position 5 des  $\beta$ -MSH führt. In funktionellen Studien mit CHO-Zellen, die den humanen MC4R stabil exprimieren, konnten wir zeigen, daß das mutierte  $\beta$ -MSH wesentlich schlechter als  $\alpha$ - und  $\beta$ -MSH an den MC4R bindet und folglich die Signaltransduktionseigenschaften eingeschränkt sind. Untersuchungen zur physiologischen Bedeutung von  $\beta$ -MSH in der Appetitregulation an intracerebroventricular kanülierten Ratten (Kooperation mit Mathias Tschöp, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam) konnte demonstrieren, daß  $\beta$ -MSH ein wichtiger Faktor in der Regulation der Nahrungsaufnahme ist. Da sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -MSH einen reduzierenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme bei Ratten haben, sollten auch die funktionelle Charakterisierung von MC4R-Mutationen möglichst mit beiden natürlichen Liganden durchgeführt werden. Wir konnten in einer ersten Studie zeigen, daß es für eine MC4R Mutation in der 3. extrazelluläre Schleife, C271R, stärkere Unterschiede in der Signaltransduktion der beiden Peptide gibt, als dies beim Wildtyprezeptor der Fall ist.

Die weiterführenden Untersuchungen der endogenen Liganden von Melanocortinrezeptoren, ihrer Signaltransduktion und Interaktion mit anderen Komponenten des hypothalamischen Netzwerkes der Appetitregulation, werden einen Betrag für die Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der Adipositas leisten.