

## ***Zusammenfassung***

Typ 2 Diabetes stellt eine komplexe, durch zahlreiche Faktoren beeinflusste Stoffwechselstörung dar, welche durch eine Dysfunktion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen sowie periphere und zentrale Insulinresistenz ausgelöst wird. Trotz der Bekanntheit zahlreicher beteiligter Prozesse sind die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen dieser Erkrankung noch nicht vollständig aufgeklärt. miRNAs sind posttranskriptionelle Regulatoren der Genexpression und beeinflussen zahlreiche metabolische Signalwege. Da die hepatische Insulinresistenz ein Hauptcharakteristikum des Typ 2 Diabetes ist, sollte in der vorliegenden Arbeit geklärt werden, ob eine Fehlregulation hepatischer miRNAs zur Pathogenese der Insulinresistenz beitragen kann. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der hier gezeigten erhöhten hepatischen Expression der microRNA miR-143 in adipösen insulin-resistenten Mäusen und der Pathogenese der Insulinresistenz zu untersuchen, wurde ein neuartiges Maus-Modell generiert, welches eine induzierbare Überexpression von miR-143 vor allem in der Leber ermöglicht. Diese sog. miR-143<sup>DOX</sup> Mäuse weisen eine gestörte Glukose-Homöostase auf, welche wahrscheinlich durch die hier gezeigte miR-143-vermittelte Inhibierung der hepatischen Insulinwirkung verursacht wird. Bestätigt wurde dies durch die Analyse von miR-143-defizienten Tiere mit diät-induzierter Adipositas, welche einen deutlich verbesserten Glukosestoffwechsel aufweisen. miR-143<sup>DOX</sup> Mäuse zeigen zusätzlich Veränderungen im hepatischen Cholesterol- und Lipidgehalt.

Zusammengefasst identifizieren die im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse miR-143 als entscheidenden Regulator der hepatischen Insulinwirkung sowie des Cholesterol- und Lipidstoffwechsels. Weitergehende Analysen der stoffwechsel-regulatorischen Funktion von miR-143 werden zum Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen von Übergewicht und Typ 2 Diabetes beitragen und möglicherweise neue Wege zur therapeutischen Intervention definieren.