

Zusammenfassung

Die epidemischen Ausmaße von Adipositas und damit verbundenen Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes stellen eine zunehmende Belastung für die moderne Gesellschaft, die menschliche Gesundheit sowie das Gesundheitssystem dar. Ein zunehmend sedentärer Lebensstil sowie der einfache Zugang zu hochkalorischer Nahrung spielen eine zentrale Rolle in dieser besorgniserregenden Entwicklung. Prognosen zufolge werden bis 2035 über 50 % der Weltbevölkerung übergewichtig oder adipös sein. Vor diesem Hintergrund ist das Verständnis der molekularen Grundlagen von Adipositas und metabolischer Dysfunktion dringlicher denn je. Der Nucleus arcuatus (ARH) des Hypothalamus spielt eine Schlüsselrolle bei der Integration energetischer Signale des Organismus und bei der Formulierung entsprechender Antworten, wie der Modulation des Energieverbrauchs oder des peripheren Metabolismus (z. B. der hepatischen Glukoseproduktion) in Abhängigkeit vom Ernährungszustand. Jüngste Studien zeigen, dass AgRP-Neuronen im ARH auch Autophagie in der Leber induzieren können.

Die hier präsentierten Daten zeigen, dass sowohl ein akuter 4-stündiger Nahrungsentzug als auch eine 4-stündige optogenetische Stimulation von AgRP-Neuronen FAM134B vermittelte hepatische ER-Phagie auslösen. Eine chemogenetische Inhibition von AgRP-Neuronen hemmt diesen Prozess. Weder akuter Nahrungsentzug noch eine intraperitoneale Gabe von Dexamethason induzieren Autophagie oder durch FAM134B vermittelte ER-Phagie in Abwesenheit des hepatischen Glukokortikoidrezeptors (GR). Auch die optogenetische Aktivierung von AgRP-Neuronen bleibt in Abwesenheit von GR ohne autophagischen Effekt, während der Einfluss auf die FAM134B-abhängige ER-Phagie nach AgRP-Stimulation derzeit noch nicht abschließend geklärt ist. Ein Leber-spezifischer Knockout von PPARGC1 α vermindert die Autophagie unter Fastenbedingungen, nicht jedoch die ER-Phagie, weder bei Dexamethason-Behandlung noch bei AgRP-Stimulation. Hepatische Knockouts von PPAR α oder FOXO1 zeigen keinen Einfluss auf den Autophagie-Flux bei 4-stündigem Fasten. Ein Leber-spezifischer Knockdown von FAM134B führt unter 4-stündigem Fasten zu ER-Dilatation und erhöhter Proteinakkumulation im Vergleich zu Kontrolltieren. Darüber hinaus zeigt der Verlust von FAM134B eine Zunahme an Mitochondrien/ER-Kontaktstellen. Marker für ER-Stress bleiben dabei unverändert, während Marker für mitochondrialen Stress unter Fastenbedingungen im Vergleich zu Kontrolltieren vermindert exprimiert sind, trotz unveränderter mitochondrialer Morphologie, wie durch TEM-Bildgebung gezeigt. Eine ProteoFlux Messung was in der Lage mehrere potenzielle Zielproteine für den FAM134B-vermittelten Abbau zu identifizieren, darunter solche, die möglicherweise an Lipidstoffwechsel und der Bildung und Ablösung von Vesikeln im ER beteiligt sind und derzeit weiter untersucht werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die durch akute AgRP-Neuronenaktivität induzierte hepatische Bulk-Autophagie vom hepatischen GR abhängig ist. Während Fasten-induzierte Autophagie durch PPARGC1 α vermittelt wird, ist dies bei der AgRP-vermittelten Autophagie nicht der Fall. Die selektive, durch FAM134B vermittelte ER-Phagie in der Leber ist GR-abhängig; ob auch AgRP-Neuronenaktivität diesen Prozess beeinflusst, bleibt bislang ungeklärt. Der Verlust von FAM134B in der Leber führt zu ER-Dilatation, vermehrten Mitochondrien/ER-Kontaktstellen sowie zu transkriptionellen Veränderungen, die auf eine gesteigerte mitochondriale Stressresistenz hindeuten könnten. Die weitere Untersuchung von Zielproteinen wird Aufschluss über die Rolle von FAM134B in der zellulären und systemischen Homöostase geben.