

“Mechanistic Insight into Ceramide Synthase 6 (CerS6)-induced Insulin Resistance in Obesity”

Philipp Hammerschmidt

Zusammenfassung

Bei Adipositas kommt es in verschiedenen Geweben zu Veränderungen des zellulären Lipidgehalts sowie zu Störungen der mitochondrialen Integrität. Dies steht in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus. Um die Ursachen adipositasbedingter Stoffwechselstörungen sowohl im Tiermodell als auch im Menschen zu verstehen, bedarf es der Identifizierung der spezifischen Lipide und molekularen Mechanismen der Lipid-induzierten Insulinresistenz. Die ektopische Ansammlung bestimmter Sphingolipide bei Adipositas, sogenannte Ceramide, wirkt sich nachteilig auf die Stoffwechselregulation aus. Beispielsweise fördern C_{16:0} Ceramide die Gewichtszunahme und Glukoseintoleranz, indem sie die mitochondriale Fettsäureoxidation in der Leber und im braunen Fettgewebe beeinträchtigen.

Die vorliegende Studie befasst sich mit den beiden C_{16:0} Ceramid-produzierenden Enzymen, Ceramidsynthase (CerS)5 und CerS6, bei Adipositas. Dabei stellt sich heraus, dass lediglich die Inhibierung der CerS6 in Mäusen die adipositasbedingte Fragmentierung von Mitochondrien der Leber sowie die Entstehung einer Lebersteatose und Insulinresistenz verhindert. Diese unterschiedlichen Effekte sind wahrscheinlich auf die selektive Fähigkeit der CerS6 zurückzuführen, den C_{16:0} Ceramid-Haushalt von Mitochondrien und Mitochondrien-assoziierten Membranen (MAM) in der Leber zu regulieren. Ein chemoproteomischer Screen in kultivierten Zellen erlaubte zudem die Identifizierung von möglichen Bindeproteinen, die mit CerS5- oder CerS6-abhängig produzierten Sphingolipiden interagieren können. In diesem Zusammenhang konnte der *mitochondrial fission factor* (MFF) nur bei Vorhandensein der CerS6 als Sphingolipid-bindendes Protein erfasst werden, was auf eine spezifische Interaktion von MFF mit CerS6-abhängig produzierten Sphingolipiden schließen lässt. MFF und CerS6 sind kooperativ an der adipositasbedingten Fragmentierung von Mitochondrien in der Leber und an der Entstehung der systemischen Insulinresistenz beteiligt. Darüber hinaus zeigt sich, dass die zeitlich determinierte Inhibierung von MFF oder CerS6 in adipösen Mäusen zu Verbesserungen der Glukosehomöostase führt. Diese Erkenntnisse heben das therapeutische Potenzial der CerS6-Inhibierung beziehungsweise der spezifischen Blockade der C_{16:0} Sphingolipid/MFF-Interaktion zur Behandlung von adipositasbedingten Stoffwechselstörungen hervor.

Zusammenfassend verdeutlicht die vorliegende Studie die Komplexität der Ceramid-Fehlregulation bei Adipositas. Sie zeigt auf, dass die intrazelluläre Lokalisierung der Ceramid-Anreicherung

ein entscheidender Faktor in der Regulation der mitochondrialen Fragmentierung und der Entstehung der Insulinresistenz ist. Außerdem liefert die Studie Hinweise für einen regulatorischen Mechanismus, der die Akkumulation von Lipiden in der Leber mit morphologischen und funktionellen Veränderungen von Mitochondrien in Verbindung bringt, nämlich mittels CerS6-abhängiger Regulation von MFF, und dadurch zur Entstehung von adipositasbedingten Stoffwechselstörungen beiträgt.