

Abstract Dissertation Thorben Hoffmann (deutsch)

Die Rolle von Asprosin in der Regulierung der Energiehomöostase

Einführung

Asprosin, das Spaltprodukt von Fibrillin-1, ist ein orexigenes, glukosefreisetzendes Hormon. Es wird im weißen Fettgewebe (WAT) produziert und gilt als vielversprechendes Ziel zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und Adipositas, da die Freisetzung von Asprosin das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme und den Blutzuckerspiegel reduziert. Die Funktion von Asprosin in der Leber ist in diesem Zusammenhang besonders wichtig, da es die hepatische Glukosehomöostase reguliert. Die Auswirkungen eines Asprosin-Mangels auf die Leberhistologie und den Glykogenstoffwechsel wurden jedoch bisher nicht analysiert. Daher ist das erste Ziel dieser Arbeit, die umfassenden Auswirkungen eines Asprosin-Mangels auf die Leberfunktion und den Glykogenstoffwechsel zu entschlüsseln. Darüber hinaus wird Profibrillin-1, der Ursprung von Asprosin und Fibrillin-1, nicht ausschließlich im WAT, sondern auch in anderen Bindegeweben, wie dem Skelettmuskel, exprimiert. Asprosin spielt ebenso eine wichtige Rolle im Glukosestoffwechsel der Muskeln, jedoch sind die genaue Funktion und der Ursprung von Asprosin im Muskel noch unbekannt. Aus diesem Grund ist das zweite Ziel dieser Arbeit, die Rolle von im Muskel produziertem Asprosin im muskulären und peripheren Stoffwechsel zu untersuchen. Zusätzlich werden die Auswirkungen von im Muskel produziertem Asprosin auf metabolische Veränderungen bei diätinduzierter Adipositas (DIO) und körperlicher Betätigung (RUN) untersucht, da diese beiden Bedingungen die Glukosehomöostase in mehreren Organen wie der Leber, dem WAT und dem Muskel selbst beeinflussen.

Methoden

Als Mausmodell wurden GT8 (grün-trunkiert 8) Mäuse gewählt, um einen Asprosin-Mangel im gesamten Körper und in der Leber zu untersuchen, da sie eine trunkierte Form von Profibrillin-1 exprimieren, ohne Asprosin zu produzieren. Darüber hinaus wurde ein muskel-spezifischer Asprosin-Knockout durch Cre-Lox-Rekombination (Muskelkreatinkinase (MCK)-Cre^{+/-};GT8^{flox/flox} Mäuse) in einer anderen Mauslinie induziert. Die Mäuse wurden hinsichtlich ihres Körpergewichts, ihrer Nahrungsaufnahme und ihrer Glukosetoleranz charakterisiert. Darüber hinaus wurde eine Proteom-Massenspektrometrie durchgeführt, um weitere Hypothesen bezüglich ihres metabolischen Phänotyps zu generieren. Diese Ergebnisse wurden durch Western Blot und verschiedene histologische Analysen unterstützt und bestätigt.

Ergebnisse

Asprosin-defiziente GT8-Mäuse zeigten ein reduziertes Körpergewicht und einen niedrigeren Blutzuckerspiegel am postnatalen Tag (P) 7. Histologisch wiesen sie eine starke hepatische

Steatose sowie einen erhöhten hepatischen Glykogenstoffwechsel auf, was durch eine Abnahme von PhKB (Glykogenabbau) und eine Zunahme von GYS2 (Glykogensynthese) im Western Blot gezeigt wurde. Die tägliche Verabreichung von Asprosin ab P 1 verringerte die steatotischen Bedingungen bei GT8-Mäusen. Muskel-spezifische GT8-Mäuse (MCK-Cre⁺;GT8flox/flox) zeigten im Vergleich zu Kontrollmäusen (MCK-Cre⁻;GT8flox/flox) bei Standarddiät keine signifikanten Unterschiede in ihrem metabolischen Phänotyp. Bei Fütterung mit einer zucker- und fettreichen Diät (DIO) zeigten muskel-spezifische GT8-Mäuse weniger diätinduzierte Gewichtszunahme und Fettmasseakkumulation im Vergleich zur Kontrolle. Darüber hinaus zeigten WAT verringerte Adipocytenvakuolengröße und reduzierte Expression mehrerer adipogener Proteine. Außerdem waren Insulin- und Leptinspiegel im Blut erhöht. In der Proteomanalyse zeigten DIO-gefütterte muskel-spezifische GT8-Mäuse stärkere Gesamtveränderungen im Skelettmuskel- als im Herzmuskel-Proteom. Es gab erhöhte GYS1- und verminderte GSK3B-Proteinspiegel im Skelettmuskel, was auf einen verringerten Abbau und eine erhöhte Synthese von Glykogen hinweist. Das Herzmuskelgewebe zeigte widersprüchliche Ergebnisse durch eine Zunahme der Fettsäure-Beta-Oxidation, aber vergleichbare Proteinveränderungen im Glykogenstoffwechsel. In der Leber war die PAS-Färbung stärker, was auf höhere intrazelluläre Kohlenhydrate wie Glykogen hinweist, und die negative Regulation der Glykogensynthese (pPP1) war vermindert. Bei freiwilligem Laufradtraining (RUN) zeigten muskel-spezifische GT8-Mäuse eine verbesserte Glukosetoleranz im Vergleich zur Kontrolle. In der Skelettmuskel-Proteomanalyse waren die Proteine des JAK/STAT-Signalwegs erhöht. Im Herzmuskel waren mehrere ribosomale Proteine vermindert. Außerdem waren die Proteine der Elektronentransportkette reduziert, insbesondere Untereinheiten von Komplex I. In der Leber wurden keine Veränderungen beobachtet.

Diskussion

Auf Grundlage der Literatur scheint das Blockieren von Asprosin ein vielversprechendes Ziel im Kampf gegen Adipositas und Typ-2-Diabetes zu sein. Asprosin-defiziente GT8-Mäuse zeigten tatsächlich ein reduziertes Körpergewicht, Fettmasse und Blutzucker. Es wurde bereits gezeigt, dass die Glukosefreisetzung aus der Leber reduziert wird, wenn die Wirkung von Asprosin blockiert wird. Bei genauerer Betrachtung der Leberhistologie und des Proteoms kann man jedoch massiv ungünstige Bedingungen erkennen, die bisher nicht beschrieben wurden. GT8-Mäuse zeigen eine starke hepatische Steatose und gestörte Glykogenspeicherung. Erhöhtes GYS2 induziert mehr Glykogenspeicherung, die durch verringerte PhKB-Level, also den Glykogenabbau, verstärkt wird. Diese Bedingungen sind mit der Glykogenspeicherkrankheit 0 (GSD0) vergleichbar, die durch eine Mutation von GYS2 verursacht wird und mit hepatischer Steatose einhergeht. Darüber hinaus kann hepatische Steatose eine mitochondriale Dysfunktion induzieren, wie es bei nicht-alkoholischer

Fettleberkrankheit (NAFLD) gezeigt wurde. GT8-Mäuse scheinen beeinträchtigte hepatische Mitochondrien zu haben, aber die Ergebnisse müssen in weiteren Studien bestätigt werden. Muskel-spezifischer Asprosin-Mangel scheint ebenfalls den Glykogen-, Fettsäure- und Mitochondrienstoffwechsel zu beeinflussen, jedoch nur, wenn die Mäuse durch DIO oder RUN metabolisch herausgefordert werden. Es konnten nicht nur zentrale, sondern auch periphere Effekte auf Leber und WAT beobachtet werden. Im Skelettmuskel bei DIO erhöht der Asprosin-Mangel die Glykogensynthese und verringert deren Abbau und könnte daher ein wichtiger Antagonist für Insulin sein. Bei RUN scheint der Asprosin-Mangel die positiven Effekte durch Bewegung durch den JAK/STAT-Signalweg zu verstärken. Im Herzmuskel führte der Asprosin-Mangel zu ähnlichen Effekten hinsichtlich des Glykogenstoffwechsels, zeigte jedoch eine Zunahme der Fettsäure-Beta-Oxidation. Dies weist auf eine Verbesserung der negativen Effekte durch DIO auf die Herzgesundheit hin. Bei RUN scheint das Fehlen von Asprosin jedoch mehr negative Effekte zu haben, da es ribosomale Proteine reduziert und eine Komplex-I-Defizienz induziert. Diese Effekte sind mit weniger Proliferation, hypertropher Kardiomyopathie und Bewegungstoleranz verbunden. Daher könnte Asprosin notwendig sein, um positive Effekte durch RUN im Herzmuskel zu induzieren.

Schlussfolgerung

Asprosin-Mangel scheint einige positive Effekte auf den Glukose- und Fettsäurestoffwechsel zu haben, jedoch gibt es auch viele schädliche Effekte auf die Lebergesundheit. Weitere Forschung sollte klären, ob die Blockierung von Asprosin durch Antikörper unerwünschte Nebenwirkungen wie hepatische Steatose induziert. Darüber hinaus scheinen Skelett- und Herzmuskel wichtige Wirkungs- und Produktionsorte für Asprosin zu sein. Ein potenzieller autokriner und parakriner Wirkungsmechanismus durch im Muskel produziertes Asprosin scheint wahrscheinlich und sollte in zukünftigen Forschungen im Fokus stehen.