Berichte aus der Biologie

Peter Storz

**"Crosstalk" Mechanismen des Tumor Nekrose
Faktors (TNF) und der freien Fettsäure Palmitat
mit den Insulin Signalkaskaden - Modell für
Insulin Resistenz an der Skelettmuskulatur**

D 93 (Diss. Universität Stuttgart)

Shaker Verlag
Aachen 2000

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Storz, Peter:

"Crosstalk" Mechanismen des Tumor Nekrose Faktors (TNF)
und der freien Fettsäure Palmitat mit den Insulin Signalkaskaden -
Modell für Insulin Resistenz an der Skelettmuskulatur / Peter Storz.

- Als Ms. gedr. - Aachen : Shaker, 2000

(Berichte aus der Biologie)

Zugl.: Stuttgart, Univ., Diss., 1999

ISBN 3-8265-6914-8

Copyright Shaker Verlag 2000

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen
oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungs-
anlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Als Manuskript gedruckt. Printed in Germany.

ISBN 3-8265-6914-8

ISSN 0945-0688

Shaker Verlag GmbH • Postfach 1290 • 52013 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde mit pmi28 Myotuben ein neues *in vitro* Zellmodell zur Untersuchung von Insulin Resistenz in dem bei NIDDM („non insulin-dependent diabetes mellitus“) physiologisch am meisten betroffenen Gewebe, der Skelettmuskulatur etabliert (Kap. 3.1 und 3.2). Mit diesem System konnte gezeigt werden, daß Wechselwirkungen („Crosstalk“) der Signalwege von TNF und Insulin zu einer Hemmung der IR Kinase und PI 3-Kinase Aktivität und einer verminderten Tyrosin Phosphorylierung von IRS-1 führen, die Insulin induzierte Glucose Aufnahme aber nicht beeinträchtigen. TNF induziert in Muskelzellen sogar durch Hochregulation des GLUT1 Glucosetransporters eine gesteigerte basale Glucose Aufnahme. Im Gegensatz zu Adipozyten, in denen TNF induzierte Insulin Resistenz auf IR Ebene klar mit der Hemmung des Glucose Transports korreliert, zeigen die mit dem pmi28 Modell erhaltenen Daten, daß TNF in Muskelzellen, obwohl er dort Insulin Resistenz induziert, nicht der Faktor ist, der für die verminderte Glucose Aufnahme und die damit verbundene Entwicklung einer Hyperglykämie bei NIDDM verantwortlich ist. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, daß die freie Fettsäure Palmitat mit den Signalwegen von Insulin interferiert. Palmitat hemmt nicht nur die Signalmoleküle IR β , IRS-1 und Akt, sondern auch die durch Insulin (via GLUT4) und TNF (via GLUT1) induzierte Glucose Aufnahme. Palmitat könnte daher, im Gegensatz zu TNF, bei Typ II Diabetes eine wichtige Rolle in der Hemmung der metabolischen Effekte von Insulin an der Skelettmuskulatur spielen. TNF hingegen hat eher eine Funktion in der Änderung des durch Insulin vermittelten genetischem Programms, z.B. der Hemmung des Transkriptionsfaktors STAT5. In einem weiteren Abschnitt wurden dann mit der Rhabdomyosarkom Zelle Kym-1 die TNF/Insulin Wechselwirkungen näher untersucht (Kap. 3.3). Hierbei konnten die mit pmi28 Myotuben erlangten Daten bestätigt werden. Eine Funktion des TNF/Insulin „Crosstalks“ in der Hemmung der proliferativen Signale von Insulin konnte gezeigt werden. Die unter Kap. 3.2 und 3.3 erhaltenen Erkenntnisse führten zur Entwicklung eines Reporter gen Testsystems auf zellulärer Basis, mit dem es möglich ist, die Aktivität der Insulin Rezeptor Kinase nachzuweisen (Kap. 3.4). Dies ist von besonderer Bedeutung, da bisher nur Methoden beschrieben wurden, bei denen isolierte Insulin Rezeptoren eingesetzt wurden und es sich hier um das erste Testsystem handelt, in dem ganze Zellen zum Screening verwendet werden können. Durch diesen prinzipiell automatisierbaren Reporter gen test mit vielfältiger