

Nadine Rütten
Dr.med.

Die Veränderung der Genexpression in Adipozyten unter der Wirkung von Acipimox

Geboren am 09.11.1976 in Essen
Staatsexamen am 23.06.2003 in Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. U. Schwabe

Nikotinsäure ist ein Vitamin, welches zum wasserlöslichen Vitamin B-Komplex gehört und bereits seit über 50 Jahren als lipidsenkendes Medikament verwendet wird. Die lipidsenkende Wirkung kommt durch die Aktivierung ihres Rezeptors im Fettgewebe zustande. Dadurch kommt es zur verminderten intrazellulären cAMP-Konzentration und somit zur Hemmung der Lipolyse. Über diesen Mechanismus bewirkt die Nikotinsäure ein Absinken der Serum-Triglycerid-, LDL- und Lipoprotein a-Spiegel, während der HDL-Spiegel angehoben wird.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob Nikotinsäure neben den bekannten, kurzfristigen Effekten auf die Fettzelle auch deren Genexpression unter langfristiger Einwirkung beeinflusst. Mittels der Methode des "Differential Displays" konnte gezeigt werden, daß es dabei zu einer gesteigerten Expression von mindestens acht und einer verminderten Expression von mindestens zehn mRNAs unterschiedlicher Proteine kommt. Dabei zeigen die Ergebnisse, daß Acipimox die Genexpression von sehr unterschiedlichen Proteinen beeinflusst. Darunter waren solche, deren Expressionsveränderung höchstwahrscheinlich keine Bedeutung für die Fettzelle oder deren Stoffwechsel hat. Zu dieser Gruppe zählt das p41-Arc, ein Protein des Zytoskeletts, dessen Genexpression in den behandelten Fettzellen abgenommen hat. Des weiteren kam es zu einer gesteigerten Expression der leichten Kette des Ferritins. Da das Fettgewebe jedoch nicht zu den klassischen eisenspeichernden Geweben des Körpers gehört, ist es eher unwahrscheinlich, daß sich aus einer gesteigerten intrazellulären Ferritin-Konzentration Konsequenzen für die Funktion der Fettzelle ergeben. Ein weiteres Protein, dessen verminderte Expression für die Fettzelle wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung ist, ist das α_2 Typ IV Kollagen. Es ist spezifisch für Basalmembranen, ubiquitär exprimiert und beeinflusst zahlreiche zelluläre Vorgänge.

Es kam außerdem zur Expressionsveränderung von Proteinen, die in fast jeder Zelle exprimiert sind. Hierzu zählen beispielsweise die gesteigerte Expression der Pyruvatkinase, die am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt ist, oder aber die verminderte Expression der proteasomalen ATPase und des F-box-Proteins. Beide Proteine sind am Abbau von nicht mehr benötigten intrazellulären Proteinen beteiligt. Ferner bewirkte Acipimox eine verminderte Expression des Trip12, eines Proteins, welches mit dem TR interagiert. Dadurch kommt es wahrscheinlich zur Beeinflussung der Transkription von TH-abhängigen Genen. Bei all diesen Veränderungen handelt es sich wohl eher um unspezifische Veränderungen der Zelle als um eine spezifische Reaktion auf die Medikamenteneinwirkung.

Schließlich bewirkte Acipimox auch die Expressionsveränderung von solchen Genen, die einen direkten Einfluß auf den Stoffwechsel oder die Differenzierung von Adipozyten haben. Darunter war der AHR, ein Rezeptor, der die Transkription von mehreren Genen beeinflusst, wie z.B. des Cyp1A1, dessen Expression ebenfalls durch die Behandlung der Fettzellen mit Acipimox beeinflusst wurde. Die Expression des AHR wird wiederum durch die HDAC3 beeinflusst. Mittels des "Differential Displays" konnte nicht nur die in den behandelten Fettzellen festgestellte Abnahme der HDAC3-Genexpression, sondern auch die daraus resultierende Zunahme der Genexpression des AHR, welcher direkt die Transkription des Cyp1A1 bewirkt, nachgewiesen werden.

Die veränderte Genexpression des AHR zusammen mit Hic-5, ENL, S24 und wahrscheinlich auch nm23-H2 könnte dafür sprechen, daß es unter der Wirkung von Acipimox in der Fettzelle zu einer Entdifferenzierung zurück in die Richtung des Präadipozyten gekommen ist. Die Tatsache, daß es sich dabei um fünf verschiedene Proteine handelt, welche die oben beschriebene Wirkung auf Fettzellen haben, läßt darauf schließen, daß es sich hierbei nicht um Zufallsbefunde handelt.

Die Expressionsveränderung des TNFR1 und der PKB könnten ein Hinweis darauf sein, daß es unter der Einnahme von Nikotinsäure zur gesteigerten Glukoseverwertung sowie zur Verbesserung der Insulinempfindlichkeit der Zelle kommt. Somit kann die Nikotinsäure als Medikament insbesondere bei Patienten mit metabolischem Syndrom zur Verbesserung der Stoffwechsellage beitragen.

Die mortalitätssenkende Wirkung von Nikotinsäure und ihrer Derivate bei bestimmten Fettstoffwechselstörungen beruht unter anderem auch auf einer Abnahme der Serum-LDL-Werte. Möglicherweise besteht hier ein direkter Zusammenhang zur gesteigerten Genexpression des Klathrins, welche die Endozytose des LDL samt Rezeptor begünstigt und somit zur Senkung der LDL-Werte beiträgt.

Die 3 α HSD katalysiert die Umwandlung von Prostaglandin D₂ in 9 α 11 β -Prostaglandin F₂. Prostaglandin D₂ ist für die Entstehung des Nikotinsäureflush verantwortlich, eine der häufigsten Nebenwirkungen des Medikamentes. Aus diesem Grund steht die verminderte Genexpression dieses Enzyms höchstwahrscheinlich mit der Entstehung dieser Nebenwirkung in Zusammenhang.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Einnahme von Nikotinsäure als Medikament erheblichen Einfluß auf die Genexpression von Adipozyten hat. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den Ergebnissen des "Differential Displays" sicherlich nicht um alle durch Acipimox verursachten Expressionsveränderungen handelt, sondern nur um einen kleinen Ausschnitt daraus. Beispielsweise konnte keine Expressionsveränderung des mittlerweile identifizierten Nikotinsäurerezeptors festgestellt werden. Trotzdem lassen sich durch diese Ergebnisse teilweise die therapeutische Wirkung, aber auch die Nebenwirkungen der Nikotinsäure erklären und es ergeben sich ganz neue Aspekte der Wirkungsweise der Nikotinsäure und von deren Rezeptor.