

Tamara Tjitske Antje Smit

Dr. sc. hum

## **Metabolic switch from glycolysis towards fatty acid oxidation in Schwann cells in response to high glucose**

Fach/einrichtung: Innere medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Paul Nawroth

Die diabetische Neuropathie (DN) ist eine weit verbreitete, komplexe und schwächende chronische Komplikation des Diabetes mellitus. Die wichtigste klinische Behandlung ist die strenge Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise, dass dies die Ausbildung und das Fortschreiten von DN nicht verringern, und andere Mechanismen beteiligt sein müssen. Veränderungen im Stoffwechsel von Schwann Zellen, gekennzeichnet durch eine Verschiebung von der Fettsäure-Synthese zur Fettsäureoxidation, könnten eine wichtige Rolle bei neuronaler Dysfunktion und Neuropathie spielen.

In dieser Studie wurde der Einfluss von Hyperglykämie auf den mitochondrialen Metabolismus in verschiedenen Zelltypen untersucht. Als Reaktion auf hohe Glukosewerte zeigten sich ein zelltypspezifischen Anstieg der Glukoseaufnahme, veränderte mitochondriale Eigenschaften und Akkumulation von reaktiven Metaboliten. Diese Daten unterstützen die Idee von spezifischen Veränderungen des Energiestoffwechsels in diabetischen, komplikationsanfälligen Geweben, wie den peripheren Nerven. Daher zeigen diese Daten, wie wichtig es ist, den gewebs- und zellspezifischen Effekt und die Interaktionen bei Hyperglykämie in Diabetes zu untersuchen.

Mit dem Fokus auf der Auswirkung von Hyperglykämie auf diabetische Neuropathie wurde die Forschung in Schwann-Zellen und Fibroblasten fortgesetzt. Marker der „Unifying Theory“, wie Sorbitol, PCK-Aktivität und Methylglyoxal, waren sowohl in Fibroblasten- als auch in Schwann-Zellen als Reaktion auf hohe Glucose unverändert. Darüber hinaus postuliert die „Unifying Theory“ bei Hyperglykämie einen erhöhten Glukosefluss durch Glykolyse, was zu einer erhöhten mitochondrialen Bioenergetik und zu einer erhöhten ROS-Bildung führt. Diese verursachen Zellschäden und die Entwicklung diabetischer Komplikationen. Unter Langzeit-Hyperglykämie, bei 6-tägiger Kultivierung mit hoher Glukose, waren jedoch die glykolytische Kapazität und die mitochondriale Reserve-Atemkapazität in beiden Zelllinien reduziert. Dies weist auf eine verringerte Reaktionsfähigkeit der Zellen, auf einen erhöhten Energiebedarf, hin. Die reduzierte

glykolytische und respiratorische Kapazität spiegelte sich nicht in der ATP-Produktion und der Produktion reaktiven Metabolite wider. Interessanterweise war die nicht-glykolytische Ansäuerung in Schwann-Zellen erhöht, was auf eine alternative Energiequelle für die Produktion von ATP und / oder reaktive Metaboliten durch die Mitochondrien hinweist.

Eine weitere wichtige Energiequelle für Mitochondrien ist die Oxidation von Fettsäuren. Diese Studie zeigte einen metabolischen Wechsel von der Glykolyse zu einer erhöhten Fettsäureoxidation in Schwann-Zellen als Reaktion auf hohe Glukose. Zusätzlich wurde eine erhöhte Abhängigkeit von Octanoate, einer Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, in Hoch-Glucose-kultivierten Schwann-Zellen beobachtet, was die Wichtigkeit des Fettsäuremetabolismus in Schwann-Zellen bestätigt. Darüber hinaus wurde eine Zunahme der Stickstoffoxid-Synthese und -Produktion und der Protein-S-Nitrosylierung in diesen Schwann-Zellen beobachtet. Stimulierung mit dem Stickoxidinduktor DetaNONOate reduzierte die maximale Atmung und die Reserve-Atemkapazität der Mitochondrien in Schwann-Zellen, wie bei Hyperglykämie beobachtet. Frühere Studien haben gezeigt, dass Stickoxid und S-Nitrosylierung eine Verschiebung von der Fettsäure- zur Lipidoxidation induzieren können, was zu einer Anhäufung von fettigen  $\beta$ -Oxidation in Zwischenprodukten, wie Acetylkartinin, führt. Bei Freisetzung führt es zu neuronaler Degeneration und Demyelinisierung und anschließend zu Neuropathie. Weitere Experimente sind erforderlich, um diese Änderungen bei der Stickoxidsynthese und Lipidoxidation und ihre Wechselwirkungen in Schwann-Zellen zu bestätigen.

Diese Studie bestätigt indirekt die Bedeutung des Lipidstoffwechsels in hyperglykämischen Schwann-Zelle und die mögliche Rolle von Stickstoffoxidsynthese und die Protein-S-Nitrosylierung beim metabolischen Wechsel von der Glykolyse zur Fettsäureoxidation, in Mitochondrien. Zukünftige Studien sollten sich auf folgende Fragen konzentrieren: 1) Welche Proteine werden in hyperglykämischen Schwann-Zellen S-nitrosyliert und wie korreliert dies mit dem veränderten mitochondrialen Metabolismus, einschließlich verminderter Glykolyse und erhöhter Lipidoxidation? 2) Wie wirkt sich die erhöhte Lipidoxidation in Schwann Zellen auf ihre neuronale Funktion aus? 3) Wie beeinflussen die metabolischen Veränderungen in der Schwann-Zelle die benachbarten Neuronen? Die Erweiterung unseres Wissens über zellspezifische Veränderungen des mitochondrialen Metabolismus bei Diabetes wird zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der diabetischen Neuropathie und der Entwicklung neuer therapeutischer Ziele führen.