

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Glukosehomöostase wird im Wesentlichen über die zwei Hormone Insulin und Glukagon reguliert. Somatostatin (SST) ist ein wirksamer Hemmer der Insulin- und der Glukagonsekretion. SST wirkt über fünf pharmakologisch differenzierbare Rezeptorsubtypen (SSTR1-SSTR5). In  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas von Nagetieren inhibiert SSTR2 die Glukagonsekretion während SSTR5 die Insulinsekretion hemmt. In humanen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas werden insbesondere SSTR1-3 und SSTR5 exprimiert. Die Bedeutung dieser Rezeptoren für die Regulation der Insulin- und Glukagonsekretion ist bislang nicht hinreichend bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurden isolierte Inseln der Bauchspeicheldrüse verwendet, um die Rolle der SSTRs bei der Regulation der Insulin- und Glukagonsekretion genauer zu analysieren. In isolierten humanen Inseln des Pankreas konnte erstmals gezeigt werden, dass überwiegend SSTR2 die Insulin- und Glukagonsekretion hemmt. Außerdem konnte SSTR5 als ein weiterer Rezeptorsubtyp identifiziert werden. Dieser Rezeptorsubtyp hemmt überwiegend die Insulinsekretion während die Glukagonsekretion nur geringfügig gehemmt wird.

Glukagon trägt wesentlich zur Hyperglykämie beim Diabetes mellitus Typ 2 bei. SST inhibiert die Glukagonfreisetzung hauptsächlich über SSTR2. In der vorliegenden Studie wurde die Rolle des SSTR2 für die Glukoseregulation näher charakterisiert. Dabei wurden SSTR2-defiziente Mäuse (SSTR2<sup>-/-</sup>) untersucht mit Diät-induzierter Adipositas. SSTR2-defiziente Mäuse sowie Kontrollmäuse (Wildtyp) wiesen nach chronischer hyperkalorischer, fettreicher Ernährung typische Merkmale des Diabetes mellitus Typ 2 auf, mit Übergewicht, Insulinresistenz und Hyperglukagonämie. Die SSTR2<sup>-/-</sup> Mäuse hatten eine erhöhte Konzentration von Glukose im Plasma sowie Glukagon und nicht-veresterte Fettsäuren im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen. Die inhibitorische Wirkung von Glukose und SST auf die Glukagonsekretion aus isolierten Pankreasinseln der SSTR2-defizienten Mäusen war deutlich schwächer im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen. Eine deutlich schwächere Reduktion der Blutglukosekonzentration bei den SSTR2-defizienten Tieren war nach Verabreichung von exogenen SST zu beobachten. Außerdem wirkte Insulin schwächer bei der Senkung der Blutglukosekonzentration im Vergleich zu Kontrollmäusen. Darüber hinaus hatten SSTR2<sup>-/-</sup> Mäuse einen reduzierten hepatischen

Gehalt an Glykogen und Lipiden. Gleichzeitig hatten die SSTR2<sup>-/-</sup> Mäuse auch eine gesteigerte Expression und Aktivität von Enzymen, die den Glykogenabbau regulieren. Dagegen war die Aktivität und Expression der Enzyme, die die Glykogensynthese fördern, vermindert. Zusätzlich war die Expression und Aktivität von Enzymen, die die Glukoneogenese stimulieren in SSTR2<sup>-/-</sup> Mäusen erhöht. Die erhöhte Glukagonsekretion in diesen Mäusen korrelierte mit dem erhöhten hepatischen Glykogenabbau und erhöhter Glukoneogenese.

Ergänzend zu den *in vivo* Untersuchungen wurden auch *in vitro* Effekte von SSTR2 an permanent kultivierten Insulin (INS-1) und Glukagon-produzierenden Zellen (InR1-G9) untersucht. Hier konnte ebenfalls gezeigt werden, dass SSTR2-selektive Agonisten die Insulin und Glukagonsekretion deutlich inhibierten. Dabei konnte auch nachgewiesen werden, dass die Regulation der Insulinsekretion mit dem spannungsabhängigen R-Typ Kalziumkanal assoziiert. Eine pharmakologische Blockade dieses Kanals führte zur Aufhebung der inhibitorischen Wirksamkeit von SST auf die Insulinsekretion in den INS-1-Zellen.

Als weiteres Phänomen konnte beobachtet werden, dass SSTR2 die Insulingenexpression hemmt. Bei diesem Vorgang scheinen die Transkriptionsfaktoren *Akt* und der *Foxo1* beteiligt zu sein. SST hemmte die Expression und die Phosphorylierung beider Moleküle. Es sind jedoch weitere Untersuchungen zur Beschreibung der Rolle von SSTR2 bei diesen intrazellulären Signalwegen erforderlich

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zeigt im Wesentlichen die wichtige Rolle von SSTR2 bei der Glukoseregulation. Die genetische Deletion des SSTR2 Genes in Mäusen mit Diät-induzierter Adipositas führt zu ähnlichen Veränderungen wie beim Diabetes mellitus Typ 2, d.h. eine Fehlfunktion oder gestörte Expression des SSTR2 kann eine Störung der Glukoseregulation herbeiführen.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit klärten auf, dass SSTR2 ein effizienter Regulator der Glukagonregulation sowohl beim Menschen (*in vitro*) als auch bei Nagetieren (*in vivo* und *in vitro*) ist. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um zu prüfen, ob SSTR-selektive Agonisten/Antagonisten für die therapeutische Anwendung bei metabolischen Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2 geeignet sind.