

5. Zusammenfassung

Der nukleäre Transkriptionsfaktor Peroxisom Proliferator Aktivierte Rezeptor gamma (PPAR γ) spielt eine wichtige Rolle im Glukose- und Lipidstoffwechsel. Synthetische Liganden für PPAR γ , die Thiazolidindione, besitzen eine insulinsensitivierende Wirkung und können die Entstehung und Progression von Typ-II- Diabetes verhindern. Angiotensin Typ I- Rezeptor (AT₁)- Antagonisten senken die Inzidenz von Typ-II- Diabetes über einen bisher unbekanntem Mechanismus. Es sollte im Zuge der vorliegenden Arbeit überprüft werden, welchen Einfluß AT₁- Antagonisten auf die PPAR γ - vermittelte Fettzellendifferenzierung haben und ob molekulare Interaktionen mit dem nukleären Transkriptionsfaktor bestehen.

AT₁- Antagonisten verstärkten konzentrationsabhängig die Differenzierung von 3T3-L1 und humanen Präadipozyten, wobei Telmisartan und Irbesartan die potenteste Wirkung aufwiesen. Eprosartan zeigte keine adipogenen Effekte. Eine Aktivitätssteigerung von endogenem PPAR γ durch AT₁- Antagonisten war unabhängig von der AT₁- Rezeptorblockade und von der Anwesenheit des AT₂- Rezeptors. Die Aktivitätssteigerung kam durch eine direkte Interaktion dieser Substanzen mit der PPAR γ - LBD zustande und deren Aktivierung korrelierte mit den Einflüssen auf die Fettzellendifferenzierung, wobei AT₁- Antagonisten als partielle Agonisten im Vergleich zu den Thiazolidindionen wirkten. Durch Untersuchung von Protein- Protein Interaktionen konnte eine direkte Bindung dieser Substanzen an die PPAR γ - LBD und eine selektive Kofaktorrekutierung gezeigt werden. Genexpressionsstudien identifizierten neben vielen gleichartig regulierten PPAR γ - Zielgenen, auch unterschiedlich regulierte Gene in Adipozyten. Entsprechend der PPAR γ - Aktivierung, erhöhten AT₁- Antagonisten die Insulin- unabhängige/abhängige Glukoseaufnahme in 3T3-L1 Adipozyten.

Diese Arbeit identifizierte bestimmte AT₁- Antagonisten als partielle PPAR γ - Agonisten. Die PPAR γ - Aktivierung demonstriert neue pleiotrope Effekte dieser Substanzen und ist ein möglicher Mechanismus für ihre insulinsensitivierende Wirkung. Weiterhin stellen sie eine Leitstruktur für die Entwicklung neuer PPAR γ - Modulatoren dar.