

Rawish, E., Nickel, L., Schuster, F., Stölting, I., Frydrychowicz, A., Saar, K., Hübner, N., Othman, A., Kuerschner, L., Raasch, W. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J Endocrinol.* 2020

Angesichts der weltweit immer größer werdenden gesamtwirtschaftlichen Bedeutung des metabolischen Syndroms und insbesondere seiner kardiovaskulären Folgeerkrankungen sowie der damit verbunden einschneidenden gesundheitlichen Konsequenzen für Betroffene, kommt der Forschung auf diesem Gebiet eine hohe gesellschaftliche Relevanz zu. Vor diesem Hintergrund erforschen wir in der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Raasch seit mehreren Jahren die anti-adipösen Eigenschaften von AT<sub>1</sub> Rezeptor Blockern (ARBs) und konnten diesbezüglich u.a. einen Leptin-abhängigen Mechanismus identifizieren. Diverse Studien zeigen, dass für die Entwicklung einer, mit dem metabolischen Syndrom einhergehenden, Leptin- und Insulinresistenz der hypothalamische Lipidstoffwechsel sowie eine damit assoziierte zentrale Inflammation von funktioneller Bedeutung sind. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen des ausgezeichneten Projektes die Frage untersucht, ob ARBs den Lipidmetabolismus im Hypothalamus und damit verbundene inflammatorische Prozesse beeinflussen.

Hierfür wurden C57BL/6N-Mäuse mit einer Standarddiät (CON<sub>chow</sub>) oder einer Hochfett-diät (CON<sub>HFD</sub>) gefüttert. HFD-gefütterte Mäuse wurden mit Telmisartan (TEL) (8 mg/kg/d, 12 Wochen, TEL<sub>HFD</sub>) behandelt. Es erfolgte die Untersuchung hinsichtlich Gewichtszunahme, Energiehomöostase und Insulin- bzw. Leptinsensibilität. Hypothalamische Lipid Droplets sowie der Metabolismus eines Tracer-Lipids wurden mittels Fluoreszenzmikroskopie bzw. Dünnschichtchromatographie analysiert. Ferner erfolgte eine massenspektrometrische Lipidomics-Analyse des Plasmas sowie des hypothalamischen Gewebes. Adipozytokine wurden mit Hilfe von Immunassays untersucht. Zur Detektion einer Astrogliose wurde das Saure Gliafaserprotein (GFAP) mittels Western Blot und Immunhistochemie analysiert.

Wir konnten nachweisen, dass Körpergewicht, Energiehomöostase und Insulinsensibilität von TEL-behandelten Mäusen normal blieben, während CON<sub>HFD</sub> Tiere eine Adipositas entwickelten. Als eines der Schlüsselergebnisse der Arbeit konnten wir zudem zeigen, dass die hypothalamischen Spiegel der proinflammatorischen Ceramide und Triglyzeride sowie die Alkin-Oleat-Verteilung durch TEL normalisiert wurden. Damit im Einklang, ergaben sich hinsichtlich der Größe und Menge der

Neutrallipid-haltigen Lipid-Droplets im Tanyzyten-Layer unter  $CON_{HFD}$  höhere Werte als unter  $CON_{chow}$ , welche jedoch durch TEL normalisiert wurden. Hohe hypothalamische Spiegel des GFAP-Proteins lassen auf eine Astrogliose in den  $CON_{HFD}$ -Mäusen schließen, während normalisierte GFAP-, TNF-alpha und IL-1-Spiegel in  $TEL_{HFD}$ -Tieren auf eine antiinflammatorische Wirkung der TEL-Behandlung hinweisen.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass die anti-adipöse Wirkung von TEL mit einer verminderten hypothalamischen Lipidakkumulation einhergeht. Dies ist assoziiert mit einer Protektion vor konsekutiver Lipotoxizität, insbesondere durch Ceramide. Daher zeigt TEL eine antiinflammatorische Wirkung im murinen Hypothalamus. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass ein zentraler Mechanismus am TEL-induzierten Gewichtsverlust beteiligt ist, sodass zukünftig unter anderem verschiedene Konzepte zur Steigerung der Gehirngängigkeit von ARBs einen interessanten Forschungsansatzpunkt darstellen.