

## Ein neuer autokriner Mechanismus zur Steigerung der Glukose-induzierten Insulinsekretion

Auf Grund der stetig steigenden Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 und seiner Folgeerkrankungen erlangt die pharmakologische Behandlung dieser pathologischen Stoffwechsellage eine immer größere Bedeutung. Ziel der Pharmakotherapie ist einerseits die Wiederherstellung der Insulinsensitivität, andererseits eine Steigerung der bedarfsgerechten Insulinsekretion. Die Insulinsekretion wird hauptsächlich durch den Glukosespiegel im Blut reguliert, kann aber zusätzlich durch eine Vielzahl von Mediatoren über die Interaktion mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gesteigert werden [1]. Zu diesen prosekretorischen Stimuli zählen u.a. Neurotransmitter wie Acetylcholin, gastrointestinale Hormone wie z.B. das gastrointestinale inhibitorische Peptid (GIP) und das glucagon-like peptide 1 (GLP-1) oder Metabolite wie Palmitat. Alle diese Mediatoren wirken durch Aktivierung spezifischer  $G_s$ - oder  $G_q/G_{11}$ -gekoppelter Rezeptoren. Mit Hilfe von  $\beta$ -Zell-spezifischen Knockout-Mäusen, bei welchen in den insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen die G-Protein-Untereinheiten  $G\alpha_q$  und  $G\alpha_{11}$  ausgeschaltet wurden, sollte aufgeklärt werden, welchen Beitrag  $G_q/G_{11}$ -gekoppelte Rezeptoren zu diesen Regulationsmechanismen *in vivo* leisten.

$\beta$ -Zell-spezifische  $G_q/G_{11}$ -Knockout-Mäuse zeigten eine verminderte Glukosetoleranz, die durch eine gestörte Insulinfreisetzung hervorgerufen wird: die erste Phase der Insulinsekretion war stark vermindert. Auch in *in vitro* Experimenten an isolierten Langerhansschen Inseln war eine verminderte Insulinausschüttung der  $G_q/G_{11}$ -defizienten  $\beta$ -Zellen zu beobachten, allerdings nicht nur als Antwort auf verschiedene Stimuli, die bekanntermaßen eine Steigerung bewirken, wie z.B. Oxotremorin M über den muskarinischen Acetylcholinrezeptor  $M_3$  [2] oder Palmitat über GPR40 [3], sondern überraschenderweise auch auf Glukose als Stimulus allein. Da Glukose selbst keinen spezifischen  $G_q/G_{11}$ -gekoppelten Glukoserezeptor aktiviert liegt die Vermutung nahe, dass mit dem Glukose-abhängig ausgeschütteten Insulin weitere Substanzen co-sezerniert werden, die über die Aktivierung des  $G_q/G_{11}$ -Signalwegs in  $\beta$ -Zellen die Insulinfreisetzung in autokriner oder parakriner Weise potenzieren können. Unter den co-sezernierten Substanzen, zu denen u.a. Serotonin, C-Peptid und Amylin gehören, konnten wir die Nukleotide UDP und in geringerem Maße ADP sowie Kalzium identifizieren, die an  $G_q/G_{11}$ -gekoppelte Rezeptoren der  $\beta$ -Zellen binden und die Insulinsekretion förderten. Die entsprechenden aktivierten Rezeptoren sind die purinergeren Rezeptoren  $P2Y_6$  und in geringerem Ausmaß  $P2Y_1$  sowie der durch  $Ca^{2+}$ -Ionen aktivierte Rezeptor CaR, deren Blockade umgekehrt zu einer starken Verminderung der Glukose-induzierten Insulinfreisetzung führte.

Auf Grund dieser Ergebnisse gehen wir davon aus, dass unter Glukoseeinfluss zusammen mit Insulin u.a. die Substanzen UDP, ADP und Kalzium von  $\beta$ -Zellen sezerniert werden, welche dann über ihre  $G_q/G_{11}$ -gekoppelten Rezeptoren eine autokrine Potenzierung der Insulinsekretion bewirken und so zu einer bedarfsgerechten Insulinausschüttung und Erreichen von Normoglykämie beitragen [4]. Mit diesem neu entdeckten autokrinen Mechanismus der Insulinsekretionssteigerung hoffen wir einen weiteren Angriffspunkt für die pharmakologische Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus beschrieben zu haben, um durch Aktivierung  $G_q/G_{11}$ -vermittelter Signalwege in  $\beta$ -Zellen die unzureichende Insulinausschüttung steigern zu können.

Referenzen:

1. Robertson, R.P., E.R. Seaquist, and T.F. Walseth, *G proteins and modulation of insulin secretion*. Diabetes, 1991. **40**(1): p. 1-6.
2. Boschero, A.C., et al., *Oxotremorine-m potentiation of glucose-induced insulin release from rat islets involves M3 muscarinic receptors*. Am J Physiol, 1995. **268**(2 Pt 1): p. E336-42.
3. Itoh, Y., et al., *Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40*. Nature, 2003. **422**(6928): p. 173-6.
4. Sassmann, A., et al., *The Gq/G11-mediated signaling pathway is critical for autocrine potentiation of insulin secretion in mice*. J Clin Invest, 2010. **120**(6): p. 2184-93.