

## Forschungsschwerpunkt 2007: Regulation der Nahrungsaufnahme

**Technische Universität München, Wissenschaftszentrum Weihenstephan, Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie**

### **Einfluß von Adipokinen auf die Sekretion von gastrointestinalen Hormonen**

Das Fettgewebe sezerniert proportional zur Fettmasse eine Vielzahl von Adipokinen wie z. B. Leptin, Adiponectin oder Rantes. Da die Plasmaspiegel mancher Sättigungshormone aus dem Darm, wie z. B. Glucagon-ähnliches Peptid 1 (glucagon like peptide, GLP-1) und Cholecystokinin (CCK) bei adipösen Menschen verändert sind im Vergleich zu normalgewichtigen, stellte sich die Frage, ob der Darm ein Zielorgan der Fettgewebshormone ist, und die Produktion und Sekretion der gastrointestinalen Hormone von Adipokinen beeinflusst wird und so ein sich selbst verstärkendes System in der Entwicklung von Adipositas entsteht.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden humane enteroendokrine Zellen (NCI-H716, Modell für humane L-Zelllinie) *in vitro* mit von reifen humanen Adipocyten präkonditioniertem Medium (PAM), das reich an Adipokinen ist, für 6 bzw. 12 Stunden inkubiert. Anschließend wurde deren Fähigkeit, Darmhormone (GLP-1) nach Stimulation mit bekannten Substraten zu sezernieren, mittels ELISA aus dem Zellkulturüberstand untersucht und die mRNA Spiegel einiger ausgewählter Nährstofftransporter und Rezeptoren bestimmt.

Die akute Stimulation der NCI-Zellen mit PAM bewirkt einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration (wird als indirektes Maß für die Hormonsekretion gesehen) genau wie Nährstoffe, von denen bekannt ist, dass sie GLP-1 Sekretion bewirken (z. B. Peptide, Proteinhydrolysate). Diese Wirkung scheint überwiegend von Leptin vermittelt, denn das isolierte Adipokin bewirkt die gleiche Reaktion in vergleichbarer Intensität wie PAM, während andere Adipokine (Rantes) keine solche Wirkung zeigen.

Vorinkubation der Zellen mit PAM für 6 bzw. 12 Stunden unterdrückt den Anstieg der GLP-1 Sekretion nach Stimulation mit Nährstoffen (Glycyl-Sarcosin oder Tetraglycin) im Vergleich zu nicht vorbehandelten Zellen. Die Transkriptspiegel ausgewählter Nährstofftransporter (PAT1, PAT2), des GLP-1 Gens (Proglucagon) und ausgewählter Rezeptoren (Insulin, Leptin, Adiponectin) waren dabei nicht signifikant verändert.

Adipokine (vor allem Leptin) haben einen Effekt auf enteroendokrine Zellen *in vitro*. Sie bewirken im akuten Experiment eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration (und damit Hormonsekretion), nach längerer Exposition der Zellen bewirken sie aber eine Erniedrigung der Hormonsekretion nach Stimulation mit Nährstoffen (Peptiden). Möglicherweise können so erhöhte Adipokinspiegel in einer Art Teufelskreis zu einer Verstärkung des Übergewichts durch reduzierte Sekretion von Sättigungshormonen beitragen. Der Mechanismus dieser Effekte ist noch nicht geklärt.

### **Influence of adipokines on the secretion of gastrointestinal hormones**

Adipose tissue secretes a number of adipokines in proportion to fat mass, like leptin, adiponectin or rantes. Since plasma levels of some satiety hormones from the gut, like glucagon like peptide 1 (GLP-1) or cholecystokinin (CCK) are altered in obese individuals compared to normal weight, the question arose if the gut is a target organ for adipokines and

if production and secretion of gut hormones may be influenced by adipokines, and thus lead to a self-perpetuating system in the development of obesity.

To test this hypothesis human enteroendocrine cells (NCI-H716, model for human L-cells) were incubated *in vitro* with an adipocyte preconditioned medium (PAM) which is rich in adipokines for 6 and 12 h, respectively. Subsequently, their capability to secrete gut hormones (GLP-1) after stimulation with known substrates was measured from the cell culture supernatants using ELISA, and the mRNA levels of selected nutrient transporters and receptors were determined.

Acute stimulation of NCI cells with PAM generated an increase in intracellular calcium concentration (which is used as an indirect measure for gut hormone secretion) like nutrients known to stimulate GLP-1 secretion (e.g. peptides, protein hydrolysates). This effect seems to be mediated mainly by leptin since the isolated adipokine showed the same effect in similar intensity as PAM, while other adipokines (Rantes) did not show any effects.

Preincubation of cells with PAM for 6 and 12 h, respectively, suppressed the increase in GLP-1 secretion after stimulation with nutrients (glycyl-sarcosine or tetra-glycine) compared to cells that had not been pretreated. Transcript levels of selected nutrient transporters (PAT1, PAT2), the GLP-1 gene (proglucagon) or selected receptors (insulin, leptin, adiponectin) were not changed significantly.

Adipokines (especially leptin) have an effect on enteroendocrine cells *in vitro*. They cause an increase of intracellular calcium levels (and therefore hormone secretion) in acute experiments, but after prolonged exposure they lead to a reduced hormone secretion upon stimulation with nutrients (peptides). Thus, chronically increased adipokine levels could potentially lead to reduced secretion of satiety hormones and consequently to an increase in adiposity. The mechanism of these effects is not resolved, yet.

Autor: Dr. Manuela Rist