

Typ-1-Diabetes-mellitus

Defekter Schutz vor Angriff auf Betazellen

Regulatorische T-Zellen (Tregs) verhindern bei gesunden Menschen überschießende Immunreaktionen. Bei der Entstehung der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes greift dieser Schutz nicht hinreichend. Innerhalb des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung wurde nun ein Mechanismus entschlüsselt, der die Bildung und die Stabilität von Tregs beeinträchtigt.

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Bei der Autoimmunerkrankung zerstören körpereigene Immunzellen allmählich die insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse. Normalerweise verhindern regulatorische T-Zellen (Tregs*) einen Angriff auf körpereigene Zellen. Doch bei der Entstehung vom Typ-1-Diabetes greift dieser Schutz nicht gut genug. Woran das liegt, untersucht das Team von Dr. Carolin Daniel, Professorin für Immunmodulation an

Original-Publikation:

Scherm MG, Serr I, Zahm AM, Schug J, Bellusci S, Manfredini R, Salb VK, Gerlach K, Weigmann B, Ziegler AG, Kaestner KH, Daniel C. miRNA142-3p targets Tet2 and impairs Treg differentiation and stability in models of type 1 diabetes. *Nat Commun.* 2019 Dec 13;10(1):5697. DOI: 10.1038/s41467-019-13587-3

der Ludwig-Maximilians-Universität München, Wissenschaftlerin im DZD und Gruppenleiterin am Institut für Diabetesforschung (IDF) des Helmholtz Zentrums München. Die Forschenden konnten einen Mechanismus entschlüsseln, der im Frühstadium des Typ-1-Diabetes weniger funktionsfähige Tregs entstehen lässt.

Weniger und instabilere regulatorischen T-Zellen

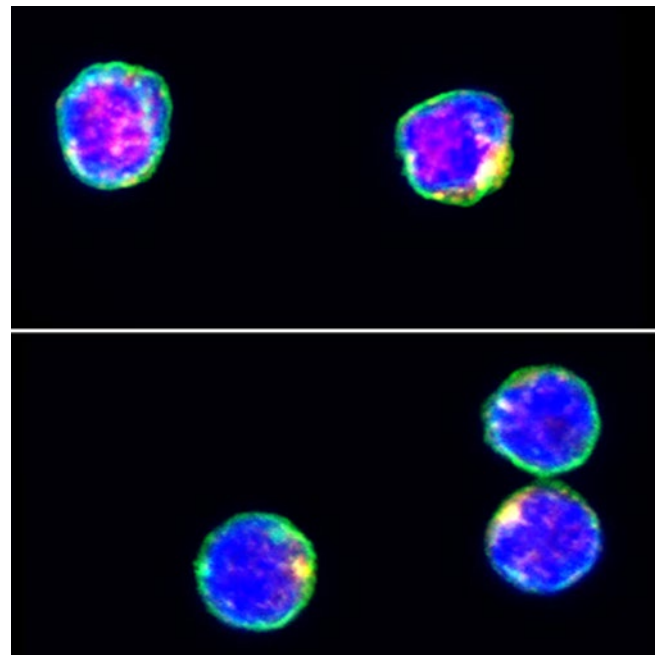
Eine entscheidende Rolle spielt dabei die microRNA miRNA142-3p. MicroRNAs können das Ablesen einzelner Gene unterdrücken. „Während der Entstehung der Autoimmunität bei Typ-1-Diabetes konnten wir ein erhöhtes Level von miRNA142-3p feststellen. Das hat eine verminderte Expression des Proteins Tet2 in T-Helferzellen zur Folge“, erläutert Erstautor Martin Scherm. Dies führt zu fehlerhaften epigenetischen Veränderungen im Foxp3 Gen der regulatorischen T-Zellen. Es werden weniger dieser wichtigen Immunzellen gebildet und die Tregs sind nicht mehr so stabil. „Unsere Forschungsergebnisse zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen miRNA142-3p und der eingeschränkten Funktion von regulatorischen T-Zellen, was in der Folge zur Entstehung und zum Fortschreiten von Autoimmunität beiträgt“, fasst Daniel die Ergebnisse der aktuellen Studie zusammen.

Neuer Ansatzpunkt für zukünftige Interventionen

Um zu untersuchen, ob die Erkenntnisse künftig auch neue Therapieansätze eröffnen können, wurde das Molekül miRNA142-3p gezielt unterdrückt. Dadurch verbesserte sich die Bildung und Stabilität der regulatorischen T-Zellen. Im Tiermodell ging zudem die Autoimmunreaktion gegen die insulinproduzierenden Betazellen zurück.

„Die detaillierte Erforschung der zugrundeliegenden Mechanismen führte zur Identifizierung von vielversprechenden Ansatzpunkten für zukünftige Interventionsstrategien. Die gezielte

Hemmung von miRNA142-3p könnte neue Wege eröffnen, die Aktivität des Immunsystems gegen die eigenen insulinproduzierenden



Die Immunfluoreszenz-Aufnahme zeigt CD3 (grün), Tet2 (rot) und DAPI (blau) in humanen CD4+ T-Zellen aus dem peripheren Blut von Individuen mit kürzlich diagnostiziertem Typ-1-Diabetes (unten) und Individuen ohne Typ-1-Diabetes (oben). Hier wird deutlich, dass die Expression von Tet2-Protein in CD4+ T-Zellen von Individuen mit kürzlich diagnostiziertem Typ-1-Diabetes vermindert ist.

renden Zellen zu verringern“, führt die Leiterin des IDF Prof. Anette Ziegler aus.

Die Forschenden planen schon weiter: Um das Potenzial der gezielten Hemmung von spezifischen miRNAs weiter zu erforschen, soll im nächsten Schritt die selektive und zielgerichtete Anreicherung des miRNA142-3p-Inhibitors in den relevanten Zielzellen verbessert werden. Außerdem will das Team von Daniel weitere Gene identifizieren, die durch miRNA142-3p und/oder Tet2 reguliert werden und deren fehlerhafte Regulation zur Entstehung und zum Voranschreiten von Inselzell-Autoimmunität beitragen kann.

Birgit Niesing/DZD

* Regulatorische T-Zellen (Treg) als spezialisierte Untergruppe der T-Zellen unterdrücken in bestimmten Situationen die Aktivierung des Immunsystems. So verhindern sie im gesunden Organismus die Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Allergien.