

Einzigartiger Mechanismus schützt Zellen in der Bauchspeicheldrüse von Mäusen vor Entzündungen

Die Ergebnisse der neuen Studie könnten das Verständnis von Diabetes erheblich verbessern / Veröffentlichung in „Molecular Metabolism“

Forscher*innen der Universität zu Köln haben einen Mechanismus entdeckt, der die insulinproduzierenden β -Zellen der Bauchspeicheldrüse vor dem Zelltod schützt. In der Studie wurde die Rolle eines bestimmten Proteins – der Rezeptor-interagierenden Proteinkinase 1 (RIPK1) – beim Überleben von β -Zellen untersucht. Normalerweise bestimmt dieses Protein das Schicksal von Zellen, indem es auf entzündliche Botenstoffe wie den Tumornekrosefaktor (TNF) reagiert und Überlebens- und Todessignale ausgleicht. Das Team um Dr. Nieves Peltzer am Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK) fand jedoch heraus, dass RIPK1 für das Überleben von β -Zellen sowohl unter normalen als auch unter diabetischen Bedingungen nicht notwendig ist. Die Autor*innen vermuten, dass die außergewöhnlich hohen Werte des Schutzproteins cFLIP, das von β -Zellen hergestellt wird, dafür verantwortlich sein könnte, sie vor Entscheidungen von RIPK1 zu schützen. Die Studie „RIPK1 is dispensable for cell death regulation in β -cells during hyperglycemia“ wurde im Fachjournal Molecular Metabolism veröffentlicht.

Untersuchungen im Mausmodell ergaben, dass β -Zellen hohe Konzentrationen des Proteins cFLIP aufweisen, das den Zelltod verhindert, und niedrige Konzentrationen von apoptotischen (Caspase-8) und nekroptotischen Proteinen (RIPK3), die den Zelltod fördern. Diese Verteilung bildet einen Schutzschild gegen Zelltod, der vom Entzündungsfaktor TNF ausgelöst wird. Bei Einsatz des Antibiotikums Cycloheximid, das den cFLIP-Spiegel senkt, wurden die Zellen in der Bauchspeicheldrüse anfälliger für den TNF-induzierten Zelltod – ein Zeichen für die zentrale Rolle der Proteinherstellung und des cFLIP-Spiegels bei diesem Schutzmechanismus.

„Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse über einen besonderen Schutzmechanismus gegen TNF-induzierte Zytotoxizität verfügen, der auf das Protein cFLIP, nicht aber auf RIPK1 angewiesen ist. Dies könnte neue Wege zur Erhaltung der β -Zellfunktion bei Diabetikern eröffnen“, sagt Peltzer.

Bislang wurde angenommen, dass RIPK1 für die Regulierung des Zelltods in allen Zelltypen universell erforderlich ist. Stattdessen scheinen die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse in einzigartiger Weise in der Lage zu sein, trotz entzündlicher Todessignale zu überleben. Diese Ergebnisse eröffnen neue Möglichkeiten in der Diabetesforschung. Erstautor Önay Veli ergänzt: „Wir waren erstaunt über die bemerkenswerte Widerstandsfähigkeit der β -Zellen gegenüber dem TNF-induzierten Zelltod. Die Erkenntnis, dass β -Zellen erhöhte Mengen an überlebensfördernden Proteinen im Vergleich zu zelltoxfördernden Proteinen produzieren, hilft uns, ihren Resistenzmechanismus besser zu verstehen.“

In zukünftigen Untersuchungen planen die Forscher*innen, den Mechanismus, durch den cFLIP das Überleben von β -Zellen bei Diabetes reguliert, im Detail zu erforschen. Der Fokus liegt dabei auf Behandlungsmethoden, um β -Zellen vor Immunangriffen oder Glucotoxizität zu schützen. Auch zur Verbesserung der Lebensfähigkeit der β -Zellen während einer Transplantation könnten weitere Studien beitragen.

Veröffentlichung:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877824001194>