

Typ-1-Diabetes: Neuer Ansatzpunkt, um Autoimmunreaktion hinauszuzögern

Regulatorische T-Zellen (Tregs)* verhindern bei gesunden Menschen überschießende Immunreaktionen. Bei der Entstehung der Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes greift dieser Schutz nicht hinreichend. Forschende des Helmholtz Zentrums München und der LMU München haben einen Mechanismus entschlüsselt, der die Bildung und die Stabilität von Tregs beeinträchtigt. Blockierten sie das Molekül, das diesen Mechanismus auslöst, wurden wieder mehr funktionsfähige Tregs gebildet. Zudem ging die Autoimmunreaktion zurück. Dies könnte ein neuer Ansatzpunkt sein, die Entstehung von Typ-1-Diabetes zu verzögern oder sogar zu verhindern. Die Arbeit entstand im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) und die Ergebnisse sind in Nature Communications erschienen.

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Bei der Autoimmunerkrankung zerstören körpereigene Immunzellen allmählich die Insulin-produzierenden 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 hinreichend. Woran das liegt, untersucht das Team von Prof. Dr. Carolin Daniel. Sie ist Gruppenleiterin am Institut für Diabetesforschung (IDF) des Helmholtz Zentrums München, Wissenschaftlerin im DZD und Professorin für Immunmodulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Forschenden konnten jetzt einen Mechanismus entschlüsseln, der in einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes dazu führt, dass weniger funktionsfähige Tregs gebildet werden.

Erhöhte Level von miRNA142-3p tragen zur Entstehung und zum Fortschreiten von Autoimmunität bei

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 Letzt-Autorin Carolin Daniel die Ergebnisse der aktuellen Studie zusammen.

Neuer Ansatzpunkt für zukünftige Interventionsstrategien

Um zu untersuchen, ob die Erkenntnisse künftig auch neue Therapieansätze eröffnen können, haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gezielt das Molekül miRNA142-3p unterdrückt. Dadurch verbesserte sich die Bildung und Stabilität der regulatorischen T-Zellen. Im Tiermodell ging zudem die Autoimmunreaktion gegen die Insulin-produzierenden 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 Insulin-produzierenden Zellen zu verringern“, führt die Leiterin des IDF Prof. Dr. Anette Ziegler aus.

Die Forschenden planen schon weiter: Um das Potential 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 Carolin Daniel weitere Gene identifizieren, die durch miRNA142-3p und/oder Tet2 reguliert werden und deren fehlerhafte Regulation zur Entstehung und zum Voranschreiten von Insel-Autoimmunität beitragen kann.

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

Original-Publikation:

Scherm, M. G. et al. (2019): [miRNA142-3p targets Tet2 and impairs Treg differentiation and stability in models of type 1 diabetes](#). Nature Communications, DOI: 10.1038/s41467-019-13587-3

Das [Helmholtz Zentrum München](#) verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Allergien und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.500 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 19 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören.

Das [Institut für Diabetesforschung](#) (IDF) befasst sich mit der Entstehung und Prävention von Typ-1-Diabetes. Ein vorrangiges Projekt des Instituts ist die Entwicklung einer antigen-basierten Therapie zur Erzeugung einer Immuntoleranz. In groß angelegten Langzeitstudien untersucht das IDF den Zusammenhang von Genen, Umweltfaktoren und Immunsystem für die Pathogenese von Typ-1-Diabetes. Mit den Daten der Geburtskohorte BABYDIAB, die 1989 als weltweit erste prospektive Diabetes-Geburtskohorte etabliert wurde, konnte die Anfälligkeit für die Entstehung einer mit Typ-1-Diabetes assoziierten Autoimmunität in den ersten zwei Lebensjahren aufgedeckt werden. Das im Jahr 2015 vom IDF initiierte Pilotprojekt Fr1da war weltweit das erste bevölkerungsweite Screening auf Inselautoimmunität in der Kindheit, die als Frühstadium des Typ-1-Diabetes zu werten ist. Das IDF ist Teil des Helmholtz Diabetes Center (HDC).