

## Abteilung Klinische Biochemie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Sigurd Lenzen

### Forschungsschwerpunkt

#### **Biochemische, morphologische, immunologische und genetische Charakterisierung der LEW.1AR.iddm-Ratte, ein neues Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus**

Die LEW.1AR1-iddm-Ratte (Kurzbezeichnung: IDDM-Ratte) ist ein voll immunkompetentes (so nicht korrekt, besser: nicht lymphopen) Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus mit wesentlichen Charakteristika des menschlichen Autoimmundiabetes. Die morphologische, immunologische und genetische Charakterisierung der IDDM-Ratte stand im Focus der wissenschaftlichen Arbeit im Berichtsjahr. In Anbetracht der begrenzten Untersuchungsmöglichkeiten der humanen Situation sind Tiermodelle des Typ 1 Diabetes mellitus zur Klärung ätiologischer und pathophysiologischer Mechanismen der Diabetesentstehung besonders interessant und wichtig.

Es wurde in der prädiabetischen und diabetischen Phase der zeitliche Verlauf der Inselinfiltration, die Veränderungen der proinflammatorischen Zytokinexpression sowie die Beta-Zellapoptose in den Pankreasinseln untersucht. Makrophagen sind in der Frühphase der Infiltration und cytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten in der Spätphase die vorherrschende Immunzellsubpopulation. Erst mit Beginn der Infiltration sind die beiden Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  in den aktivierten Immunzellen nachweisbar und in den infiltrierten Inseln zeigen Beta-Zellen nach Induktion beider Enzyme, der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) und der Caspase 3, eine zunehmende Apoptoserate auf über 6 % im Vergleich zu 0,2 % in der Kontrollsituation. Die beobachtete Koinzidenz der Expression der Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  in den Immunzellen sowie die Induktion der iNOS und der Procaspase 3 Expression in den Beta-Zellen des Pankreas dokumentiert erstmalig unter in vivo Bedingungen die Sequenz der pathomorphologischen Veränderungen, die letztlich zum apoptotischen Beta-Zell-Tod und damit zur Manifestation des Typ 1 Diabetes führt.

Durch adoptive Transferexperimente von Immunzellen diabetischer Tiere wurde das Autoimmungeschehen in der IDDM-Ratte verifiziert. Durch Übertragung dieser Immunzellen kam es einerseits zur Verdoppelung der Diabetesinzidenz im spontan-diabetischen Verlauf und andererseits zu einer 100 %igen Ausprägung der Diabetesmanifestation in einem immundefizienten Stamm mit dem gleichen genetischen Hintergrund. Die beobachteten morphologischen Veränderungen in den infiltrierten pankreatischen Inseln dieser Tiere waren identisch.

Für die Identifizierung der verantwortlichen Genloci wurde eine Rückkreuzungspopulation aus der spontandiabetischen LEW.1AR1-iddm-Ratte und der Brown-Norway-Ratte gezüchtet. In den diabetischen Tieren dieser Rückkreuzungspopulation konnten mittels Kopplungsanalyse mit Mikrosatellitenmarkern 3 Suszeptibilitätsloci für die Diabetesentwicklung gefunden

werden. Dabei wurden zwei Loci auf dem Chromosom 1 (Region 1q51-55 und Region 1p11) und ein weiterer Locus auf Chromosom 20 in der MHC-Region identifiziert. Nur in den diabetischen Tieren fand sich eine Infiltration der Langerhanschen Inseln mit apoptotischem Beta-Zellverlust entsprechend den Befunden im spontan-diabetischen Stamm.

In den drei Publikationen über die IDDM-Ratte als Modell des menschlichen Typ 1 Diabetes konnten in diesem Berichtsjahr immunologisch die Autoimmungenese verifiziert, genetisch 3 Suszeptibilitätsloci für die Diabetesentwicklung identifiziert und pathomorphologisch die Sequenz von Immunzellinfiltration und Zytokinexpression bis zum apoptotischen Verlust der Beta-Zellen des Pankreas und damit zur Manifestation des Typ 1 Diabetes dokumentiert werden.

■ Mitarbeiter: T. Arndt, H. Weiss, M. Elsner, M. Tiedge, A. Jörns, S. Lenzen; Kooperationspartner: H.J. Hedrich, D. Wedekind (Institut für Versuchstierkunde der MHH)

## Weitere Forschungsprojekte

### **Die Bedeutung von freien Radikalen für die Toxizität von Zytokinen und Mechanismen der Zytoprotektion insulinproduzierender Zellen**

■ Mitarbeiter: E. Gurgul-Convey, S. Lortz, K.L. Souza, W. Gehrman, M. Elsner, A. Jörns, M. Tiedge, S. Lenzen

### **Mechanismen der Beta-Zell-Toxizität und Diabetogenität von Schilddrüsenhormonen und Glucokortikoiden**

■ Mitarbeiter: A. Jörns, H.M. Ximenes, M. Tiedge, S. Lenzen

### **Regulationsprinzipien und Bedeutung des Glucosesensors Glucokinase in insulinproduzierenden Zellen des Pankreas und der Leber**

■ Mitarbeiter: S. Baltrusch, F. Francini, M.L. Massa, S. Langer, H. Schmidt, S. Lenzen, M. Tiedge

### **Biochemische, morphologische, immunologische und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, ein neues Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus**

■ Mitarbeiter: A. Jörns, H. Weiss, M. Elsner, M. Tiedge, S. Lenzen  
Kooperationspartner: H.J. Hedrich, D. Wedekind, A. Bleich (Institut für Versuchstierkunde der MHH)

### **Mechanismen der selektiven Beta-Zell-Toxizität und Diabetogenität von Streptozotocin und Alloxan**

■ Mitarbeiter: M. Elsner, M. Tiedge, S. Lenzen

## Gentherapie des Diabetes mellitus durch Etablierung einer extrapancreatischen Insulinersatzproduktion

■ Mitarbeiter: M. Elsner, M. Tiedge, S. Lenzen

## Bioengineering von Pankreasinsel-Mikroorganen aus differenzierten embryonalen Stammzellen zur Insulinersatztherapie des Diabetes mellitus

■ Mitarbeiter: O. Naujok, M. Elsner, M. Tiedge, A. Jörns, S. Lenzen; Förderung: DFG incl. Graduiertenkolleg 705, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (MWK), Kommission der Europäischen Union, Brüssel, National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Juvenile Diabetes Foundation International (JDRF), New York, Deutsche Diabetes-Gesellschaft

### Originalpublikationen

**Jörns A, Günther A, Hedrich H-J, Wedekind D, Tiedge M, Lenzen S:** Immune cell infiltration, cytokine expression and beta cell apoptosis during the development of insulin-dependent diabetes in the spontaneously diabetic LEW.1AR1/Ztm-iddm rat. *Diabetes* 2005; 54:2041-52.

**Lortz S, Gurgul-Convey E, Lenzen S, Tiedge M:** Importance of mitochondrial superoxide dismutase expression in insulin-producing cells for the toxicity of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines. *Diabetologia* 2005; 48:1541-8.

Wedekind D, **Weiss H, Jörns A, Lenzen S, Tiedge M, Hedrich HJ:** Effects of polyinosinic-polycytidylic acid and adoptive transfer of immune cells in the LEW.1AR1-iddm rat and in its coisogenic LEW.1AR1 background strain. *Autoimmunity* 2005; 38:265-75.

**Weiss H, Bleich A, Hedrich HJ, Kölsch B, Elsner M, Jörns A, Lenzen S, Tiedge M, Wedekind, D:** Genetic analysis of the LEW.1AR1-iddm rat, an animal model for

spontaneous diabetes mellitus. *Mamm Genome* 2005; 16:432-41.

**Baltrusch S, Francini F, Lenzen S, Tiedge M:** Interaction of glucokinase with the liver regulatory protein is conferred by leucine-asparagine motifs of the enzyme. *Diabetes* 2005; 54:2829-37.

Hefetz S, Ziv E, **Jörns A, Lenzen S, Shafrir E:** Prevention of nutritionally induced diabetes by rosiglitazone in the gerbil *Psammomys obesus*. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; Aug 9; [Epub ahead of print].

### Übersichtsartikel

**Lenzen S:** Molecular Aspects of pancreatic islet function. Mechanisms of glucose sensing, beta cell damage, and stem cell therapy. *Diabetologia* 2005; 48:R60-R62.

Cnop M, Welsh N, Jonas JC, **Jörns A, Lenzen S, Eizirik DL:** Mechanisms of pancreatic  $\beta$ -cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl 2):S97-S107

### **Buchbeiträge**

**Lenzen S:** Biosynthese und Sekretion des Insulins. In: Kursbuch Diabetologie, Nauck M, Brabant G, Hauner H, Editors, Mainz: Verlag Kirchheim; 2005. p. 32-5

### **Abstracts**

2005 wurden insgesamt 11 Abstracts publiziert.

### **Promotionen**

Gurgul-Convey. E (Dr. rer. nat.): The importance of subcellular catalase localization for protection of insulin-producing cells against cytokine-mediated toxicity. The relative contribution of ROS and RNS.