

# Die Physiologie der Betazelle

S. Schinner, Düsseldorf, M. Lankisch, Wuppertal, B. Menge, Bochum

*Insulinsekretion und Betazell-Masse können sich metabolischen Veränderungen anpassen, beispielsweise steigt die Insulinsekretion bei Adipositas-induzierter Insulinresistenz an. Welches die Signale sind, die den metabolischen Status an die Betazelle „melden“, ist nicht gut verstanden. Auf der 69. Jahrestagung der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) wurden neue Arbeiten zur Physiologie der Betazelle vorgestellt. Präsentiert wurden etwa Daten zur Stammzelltherapie, Wechselwirkungen der Betazellen mit Osteoblasten und aktuelle Erkenntnisse zur Zellzyklus-Kontrolle und Regeneration von Betazellen.*

## Wechselwirkung Fettzelle – ZNS – Betazelle

Philip Scherer, Dallas, Texas, stellte Arbeiten vor, welche die Wechselwirkung von Fettzellen mit Betazellen untersuchen. Ausgehend vom ursprünglichen, seit längerem bekannten Befund, dass adrenerge Stimulation die Insulinsekretion steigert, wurden die daran beteiligten Mechanismen genauer untersucht:

$\beta_3$ -Adrenorezeptor-Agonisten ( $\beta_3$ ARA) steigern die Insulinsekretion nur in Anwesenheit von Fettgewebe, wie Untersuchungen an einem Mausmodell mit Ablation des Fettgewebes zeigten. Für diesen spezifischen Effekt scheint aber keine direkte Wirkung von Adipozyten auf Betazellen verantwortlich zu sein (direkte Wirkungen von Adipozyten auf Betazellen sind in anderem Zusammenhang ebenfalls beschrieben worden); vielmehr sendet das Fettgewebe Signale an das Zentrale Nervensystem (ZNS), welches dann Effekte auf die Betazellen vermittelt.

## Betazell-Alterung und Masseverlust

Die Fähigkeit, auf einen höheren Insulinbedarf mit einer Steigerung der Betazell-Masse zu reagieren, ist bei alten Betazellen geringer als bei Betazellen junger Organismen. Auf dem ADA-Kongress wurden neue molekulare Untersuchungen zur Alterung der Betazelle vorgestellt: Bei Mäusen fand man, dass nur junge Tiere die Fähigkeit besitzen,

auf fettreiche Nahrung bzw. GLP-1 (Glucagon like peptide 1)-Stimulation mit einer Proliferation von Betazellen zu reagieren.

Als intrazellulärer Schlüssel für die altersabhängige Proliferation von Betazellen wurde das Molekül p16 identifiziert: p16 hemmt so genannte Cycline, Regulatoren des Zellzyklus, die eine Proliferation induzieren. P16 selbst wiederum unterliegt der Kontrolle des Proteins bmi-1. Diese beiden Proteine können damit als Marker für das Altern der Betazelle dienen – denn mit der zellulären Alterung steigt die Expression von p16 an, während diejenige von bmi-1 abfällt.

Die Bedeutung dieser Moleküle wurde im Tiermodell gezeigt: Ablation von bmi-1 führt zur verstärkten Expression von p16 und reduzierter Betazell-Masse – ein Bild, das der Betazell-Alterung ähnelt. Diese Daten sind von Interesse, da ein Hauptproblem bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes das Sekundärversagen der Betazellen ist. Die Betazell-Masse nimmt bei Typ-2-Diabetikern mit der Zeit ab. Insofern sind Strategien zum Erhalt der Betazell-Masse von großem Interesse. Gegenwärtig handelt es sich hierbei allerdings noch um grundlagenwissenschaftliche, präklinische Untersuchungen.

## Alphazellen können GLP-1 produzieren

Glukagon und GLP-1 werden vom gleichen DNA-Abschnitt abgelesen. In pankreatischen Alphazellen entsteht hieraus normalerweise Glukagon, in

Das Fettgewebe sendet Signale an das Zentrale Nervensystem, welches dann Effekte auf die Betazellen vermittelt.

intestinalen L-Zellen GLP-1. GLP-1 hat in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit bekommen, da es pharmakologisch genutzt werden kann: Die Injektion von GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder die Verlängerung des Abbaus des endogenen GLP-1 durch DPP-4-Inhibitoren steigern die Insulinsekretion. Marc Donath aus Zürich präsentierte nun präklinische Daten, die zeigen, dass pankreatische Alphazellen nach Stimulation mit Interleukin-6 (IL-6) neben Glukagon auch GLP-1 sezernieren. IL-6 wird beim Menschen beispielsweise von Adipozyten exprimiert. In seinem Modell beschreibt Donath, dass die Steigerung der Insulinsekretion bei Adipositas unter anderem durch IL-6 vermittelt wird, welches pankreatisches GLP-1 aus Alphazellen induziert. Das GLP-1 aus Alphazellen würde dann parakrin an Betazellen die Insulinsekretion steigern.

### Wechselwirkung Knochen – Betazelle

Im Jahr 2007 wurde eine Arbeit publiziert, die an einem Mausmodell zeigte, dass Osteocalcin, ein Sekretionsprodukt des Knochens, die Insulinsekretion reguliert (Lee et al. Cell 2007). Thomas Clemens, Cincinnati, Ohio, stellte die metabolische Charakterisierung von Knockout-Mäusen mit einer Ausschaltung des Insulinrezeptors bzw. IGF-1-Rezeptors in Osteoblasten vor. Die Ausschaltung des Insulinrezeptors führte neben einer veränderten Knochenmorphologie auch zur Adipositas und steigenden Blutzuckerspiegeln. Das adipozytäre Hormon Adiponektin war in diesen Tieren vermindert.

**Diese Daten entwickeln ein ganz neues Konzept weiter – die Wirkung des Knochens auf metabolische Funktionen.**

Gegenwärtig sind die Untersuchungen hierzu im Tiermodell oder in vitro durchgeführt worden. Es wird spannend sein zu prüfen, ob ähnliche Mechanismen auch beim Menschen greifen.

## FAZIT

Beim ADA-Kongress präsentierten zahlreiche Arbeitsgruppen neue Ergebnisse zu Wechselwirkungen und Physiologie der Betazellen. Viele der Befunde wurden im Tierexperiment erarbeitet, die Situation humaner Betazellen ist weniger gut verstanden. Neue Daten zeigen, dass sich Untersuchungen zur Betazell-Regeneration und Zellzykluskontrolle an Nagermodellen nur bedingt auf den Menschen übertragen lassen.

### Differenzierung von Stammzellen zu Betazellen

Evert Kroon von der Firma Novocell, San Diego, Kalifornien, zeigte die aktuellen Fortschritte bei der Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen zu endokrinen pankreatischen Inselzellen – was einen wichtigen Schritt in der Entwicklung einer Zelltherapie für Patienten mit Diabetes mellitus darstellt. Durch die Verbesserung der Differenzierungsprotokolle können aus humanen embryonalen Stammzellen gebildetes pankreatisches Endoderm nach Transplantation in Mäuse glukoseempfindliche endokrine Zellen gebildet werden. Die endokrinen Zellen ähneln in ihren Eigenschaften Betazellen und schützen vor einer streptozotocin-induzierten Hyperglykämie. Ein Problem in der Differenzierung solcher embryonaler Stammzellen ist die Ausbildung von Teratomen. Mit neuen Differenzierungsprotokollen konnte die Teratomrate deutlich gesenkt werden, sie liegt nun bei ca. 13%. Eine weitere Optimierung der Differenzierung ist sicherlich notwendig, bevor eine solche Therapie den Weg in eine klinische Anwendung findet.

### Regulation der endokrinen Entwicklung

Der Hedgehog (Hh)-Signalweg ist ein wichtiger Signaltransduktionsweg in der Embryonalentwicklung. Matthias Hebrok, San Francisco, stellte Arbeiten vor, die zeigen, dass der Hedgehog-Signalweg sowohl für die epitheliale pankreatische Entwicklung eine wichtige Rolle spielt als auch die Insulin- und PDX1 (Pancreatic and duodenal homeobox 1)-Expression aktiviert und für die Regulation der Glukose-Homöostase bei adulten Mäusen notwendig ist. MafA ist ein Transkriptionsfaktor, welcher die Insulin-Gen-Expression reguliert und für die Funktion sowie das Überleben der Betazellen verantwortlich ist. Eine erhöhte Expression von MafA verbessert die glukoseabhängige Insulinsekretion und Betazell-Funktion. Neuere Studien zeigen, dass MafA in Zellkulturen insulinproduzierende Zellen bilden kann und in Kombination mit Ngn3 und Pdx1 azinäre Zellen in insulinproduzierende differenzieren lässt. Susan Bonner-Weir, Boston, Massachusetts, stellte eine tierexperimentelle Arbeit ihres Labors vor, mit der gezeigt werden konnte, dass MafA vor allem für die Reifung insulinproduzierender Stammzellen aus Progenitorzellen notwendig ist und die endokrine Differenzierung eher hemmt.

### Betazell-Regeneration

Cyclin und Cyclin-abhängige Kinasen (CDK) sind Regulatoren des Zellzyklus, die eine Proliferation

Pankreatische Alphazellen sezernieren nach Stimulation mit Interleukin-6 neben Glukagon auch GLP-1.

von Betazellen induzieren. Da sowohl der Typ-1-Diabetes als auch der Typ-2-Diabetes mit einem deutlichen Verlust der insulinproduzierenden Zellen einhergehen, kommt einer potenziellen Regeneration der vorhandenen Betazellen eine wichtige therapeutische Bedeutung zu. Allerdings sind die zugrunde liegenden Mechanismen einer Betazell-Replikation beim Menschen auf molekularer Ebene weitestgehend unklar.

**In Kontrast zu umfangreichen Untersuchungen der Zellzyklus-Kontrolle der Betazelle in Nagern ist über die Zellzyklus-Kontrolle bei humanen Inseln relativ wenig bekannt.**

Die Arbeitsgruppe um Andrew Stewart aus Pittsburgh, Pennsylvania, konnte in eleganten Untersuchungen zeigen, dass es zwischen den Zellzyklus-Molekülen von Nagern und Menschen viele Unterschiede gibt.

Am auffälligsten ist dies beim CDK-6, welches nur beim Menschen nachgewiesen werden konnte und somit spezifisch für humane Inselzellen ist. In der gleichen Arbeit konnte die Gruppe zudem zeigen, dass CDK-6 und Cyclin D<sub>1</sub> zu einer deutlichen Proliferation der Betazellen in vivo führen.

Insgesamt zeigen diese Befunde, dass Untersuchungen zur Betazell-Regeneration und Zellzyklus-Kont-

rolle an Nagermodellen nur bedingt auf die Situation beim Menschen übertragen werden können.

**INTERESSENSKONFLIKTE:**

Die Autoren haben eine Reisekostenerstattung der Firma Sanofi-Aventis erhalten.

**KORRESPONDENZADRESSEN:**

Dr. Sven Schinner  
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie  
Universitätsklinik Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
E-Mail: sven.schinner@uni-duesseldorf.de

Priv.-Doz. Dr. Mark Lankisch  
HELIOS Klinikum Wuppertal  
Standort Barmen  
Heusnerstraße 40  
42283 Wuppertal  
E-Mail: mark.lankisch@helios-kliniken.de

Dr. Björn Menge  
St. Josef-Hospital Klinikum der Ruhr-Universität Bochum  
Abt. Innere Medizin  
Gudrunstr. 56  
44791 Bochum  
E-Mail: bjoern.menge@rub.de

Untersuchungen zur Betazell-Regeneration und Zellzyklus-Kontrolle an Nagermodellen können nur bedingt auf den Menschen übertragen werden.