

## Diabetesprävention durch gezielte Reduktion von oxidativem Stress in beta-Zellen

Gisela Drews

### Wissenschaftliche Grundlagen

Erst seit kurzem ist klar, dass auch bei Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ein Entzündungsgeschehen vorliegt. Mit dieser Erkenntnis war ein Paradigmenwechsel verbunden: T2DM entsteht primär durch Versagen der beta-Zellen des Pankreas und nicht durch Insulinresistenz. Die beta-Zellen werden sowohl in ihrer Funktion, der Insulinsekretion, beeinträchtigt als auch in ihrer Anzahl durch programmierten Zelltod reduziert. Entscheidend dabei ist die Schädigung der beta-Zellen durch reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS), die bei einem Überangebot von Glucose und freien Fettsäuren gebildet werden. Für dieses Phänomen in Zusammenhang mit T2DM wurde der Begriff Glucolipotoxizität geprägt. ROS/RNS werden zum einen von Immunzellen gebildet und zum anderen in den beta-Zellen selbst, da Immunzellen u.a. Zytokine abgeben, die wiederum in den beta-Zellen Signalwege stimulieren, die zur Bildung von ROS/RNS führen. Da beta-Zellen, im Vergleich zu anderen Zellen, sehr schlecht mit antioxidativen Mechanismen ausgestattet sind, sind sie extrem anfällig gegenüber oxidativem Stress. Bisher gibt es keine therapeutischen Strategien, mit denen T2DM verhindert werden kann. Dies wäre aber dringend erforderlich, um das weltweit rasante Ansteigen von T2DM zu stoppen. Alle Signalwege, die bei Glucolipotoxizität die ROS/RNS-bedingten Schädigungen der beta-Zellen verringern, sind deshalb hochinteressante Angriffspunkte für eine mögliche präventive Therapie.

### Ziele

Ziel ist es, Strategien zu entwickeln, um oxidativen Stress bei T2DM spezifisch in beta-Zellen in einem möglichst frühen Stadium zu reduzieren. Bei oxidativem Stress kommt es zum Entgleisen des Gleichgewichts zwischen Entstehung von ROS/RNS und deren Beseitigung. ROS entstehen in beta-Zellen Glucoseabhängig bei der oxidativen Phosphorylierung in Mitochondrien und durch die NADPH Oxidase. Stickstoffmonoxid (NO) wird durch die Zytokin-induzierbare NO-Synthase gebildet. Um oxidativem Stress vorzubeugen, kann deshalb in die Signalwege eingegriffen werden, die an der ROS/RNS-Entstehung beteiligt sind oder

die antioxidative Kapazität der beta-Zellen durch Hochregulation antioxidativer Enzyme bzw. dem Einsatz von Enzymmimetika erhöht werden.

### Strategie

Wir konnten zeigen, dass Modulation eines Ionenkanals beta-Zellen vor oxidativem Stress schützt, da dies zur Hochregulation antioxidativer Enzyme führt. Dieser Signalweg muss weiter aufgeklärt werden, um spezifischere Angriffspunkte zur Aktivitätssteigerung der Enzyme zu identifizieren. Ein weiterer Aspekt gilt der Reduzierung der ROS/RNS Bildung, indem wir Zytokinwirkung und die ROS/RNS-bildenden Signalwege spezifisch hemmen. Bei der Entwicklung entsprechender Inhibitoren werden wir die enorme Expertise anderer TransLimm-Mitglieder nützen. Der Erfolg der Strategien wird in vitro und in diabetischen Mausmodellen evaluiert.

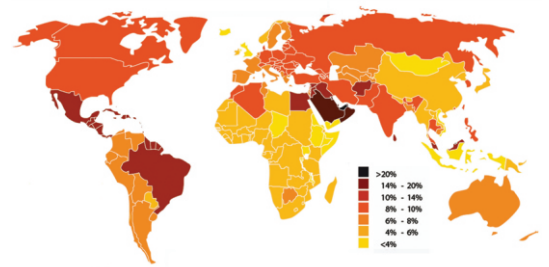


Abb. 1: Prevalence estimates of diabetes, 2005. (Diabetes Atlas 3rd Edition, © International Diabetes Federation, 2006).

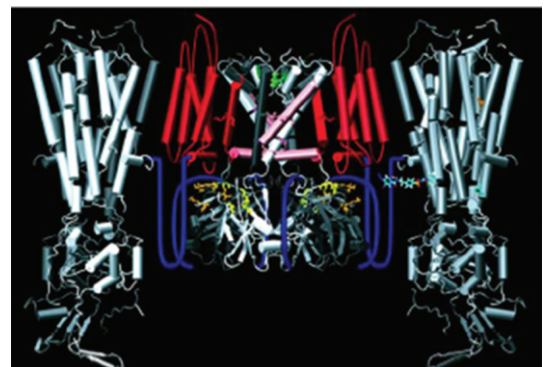


Abb. 2: Structure of the KATP channel. (Bryan, Drews et al., Pflügers Arch. 453, 2007).

## Prevention of diabetes by targeted reduction of oxidative stress in beta-cells

Recent findings uncovered a low-grade inflammation in islets of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) characterized by the presence of immune cells, cytokines and fibrosis. It became clear that beta-cell failure is the critical incident and not insulin resistance. The formation of reactive oxygen (ROS) and nitrogen species (RNS) is crucial for the pathogenesis of T2DM. ROS/RNS production in beta-cells is stimulated by fuel overload, mainly glucose and free fatty acids, that is termed glucolipotoxicity. Immune cells also generate ROS/RNS and are capable to induce ROS/RNS formation in beta-cells. Main sources of ROS/RNS in beta-cells are mitochondria, NADPH oxidase, and cytokine-induced NO synthase. Beta-cells are equipped with extremely low antioxidant defence mechanisms. Thus, oxidative stress harms beta-cells by impairing their function (insulin secretion) and decreasing their viability by inducing apoptosis. Up to date no strategy is available to prevent T2DM. We have shown that upregulation of antioxidative enzymes in beta-cells is possible by modulating the activity of KATP channels. This manoeuvre prevents oxidative stress-induced impairment of insulin secretion and loss of beta-cell mass. Our aim is to identify other and more appropriate targets in beta-cells to enhance the antioxidative capacity. A second strategy will focus on the search for targets to inhibit fuel- and cytokine-induced pathways that trigger ROS/RNS formation in beta-cells. The success of these strategies will be evaluated in experiments with primary mouse beta-cells and with diabetic mouse models.

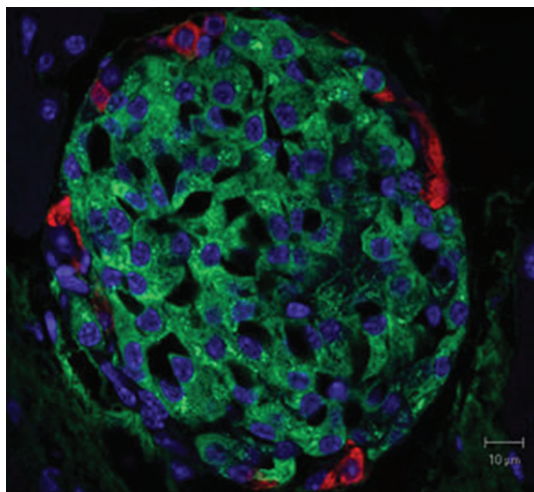


Abb. 3: Fluorescent image of a mouse islet of Langerhans. Red: glucagon, green: insulin, blue: nuclei. (From Prof. M. Solimena, Paul Langerhans Institute, Dresden).

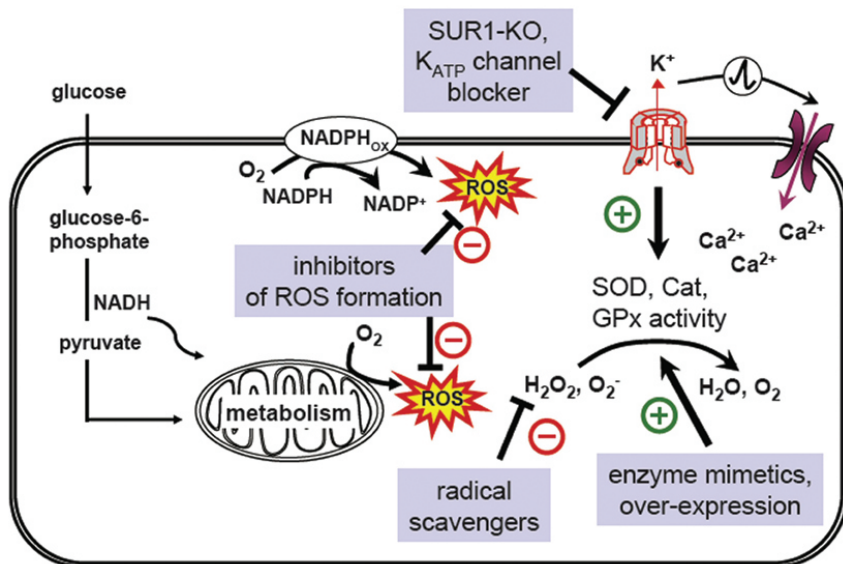


Abb. 4: Possible targets for beta-cell protection against oxidative stress.

## Projektleitung

Prof. Dr. Gisela Drews

Eberhard Karls Universität Tübingen  
Pharmazeutisches Institut  
Pharmakologie & Toxikologie  
Auf der Morgenstelle 8  
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 77559  
Fax: 0049/(0)7071/29 5382

gisela.drews@uni-tuebingen.de

www.uni-tuebingen.de/pharmazie  
/index.html

