

**Titel:**

Humane Biomaterialbanken - Wertvolle Werkzeuge für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze in der Diabetesforschung

**Autoren:**

Daniela Richter<sup>1,2</sup>, Frank Josef Möller<sup>1,2</sup>, Florian Eehalt<sup>1,2,3</sup>, Jürgen Weitz<sup>1,2,3</sup>, Robert Wagner<sup>2,4</sup>, Karsten Müssig<sup>2,5,6</sup>, Michael Roden<sup>2,5,6</sup>, Hans-Ulrich Häring<sup>2,4</sup>, Volker Burkart<sup>2,5</sup>, Susanne Ullrich<sup>2,4</sup>, Michele Solimena<sup>1,2</sup>

- 1.) Paul Langerhans Institut Dresden des Helmholtz Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden (PLID)
- 2.) Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München-Neuherberg
- 3.) Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- 4.) Institut für Diabetesforschung und Metabolische Krankheiten des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM), Department für Pathophysiologie des Prediabetes, DZD Islet Facility
- 5.) Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 6.) Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**Korrespondenz:**

Prof. Dr. Dr. Michele Solimena

Paul Langerhans Institut Dresden des Helmholtz-Zentrums München am  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden und der Medizinischen Fakultät der  
TU Dresden (PLID)

Molekulare Diabetologie

Fetscherstrasse 74

01307 Dresden

Email: [michele.solimena@tu-dresden.de](mailto:michele.solimena@tu-dresden.de)

#### Zusammenfassung:

Die Sammlung von humanem Gewebe in Form einer Biobank birgt einen großen Informationsgehalt für verschiedenste wissenschaftliche Fragestellungen. Die „DZD Human Islet Biobank“ enthält pankreatisches Gewebe von metabolisch charakterisierten Patienten, die einer kompletten oder teilweisen Pankreatektomie unterzogen wurden. Zur Abschätzung des Diabetesrisikos bzw. -status des Patienten wird mittels spezifischer Voruntersuchungen der individuelle Glukosetoleranzstatus ermittelt. Darüber hinaus wird das bei der Operation gesammelte Pankreasgewebe dazu verwendet, die genetischen und funktionellen Eigenschaften der pankreatischen Inselzellen zu untersuchen, welche Hormone ausschütten, die im direkten Zusammenhang mit der Blutglukoseregulation stehen. Direkte vergleichende Analysen humaner Proben nicht-diabetischer, prädiabetischer und diabetischer Probanden können dazu beitragen, Biomarker zu identifizieren die mit der Anfälligkeit für die Entwicklung sowie dem Fortschreiten des Diabetes korrelieren, wodurch sie für die Früherkennung oder die Entwicklung neuer Blutglukose-senkender Therapien nutzbar wären.

#### Summary:

Human tissue biobanks hold a great amount of information for various scientific questions. The DZD islet biobank contains pancreatic tissue from patients who underwent a complete or partial pancreatectomy. Prior to surgery, the patients' individual glucose tolerance is established in order to assess their diabetes status or risk of developing the disease. The pancreatic tissue collected after surgery is then used to investigate the genetic and functional characteristics of the pancreatic islet cells, which secrete the main hormones controlling blood glucose levels. Comparative analyses of islets and blood samples from metabolically healthy versus prediabetic individuals and patients with diabetes may allow the identification of factors correlated with diabetes susceptibility and progression, hence suitable for early disease detection or the development of novel glucose-lowering therapies.

#### Keywords:

DZD-Biobank, Diabetes Subtypes, Biomarkers, Islets

Haupttext:

Sammlungen mit pflanzlichen und tierischen Biomaterialien gibt es in der wissenschaftlichen Forschung bereits seit Jahrhunderten. Jedoch hat sich in der medizinischen Forschung erst in den letzten 25 Jahren das Interesse und Bewusstsein entwickelt, dass humane Biomaterialien wie Blut, Gewebe oder Genmaterial in Kombination mit biochemischen Analysedaten und klinischen Informationen ein nahezu unerschöpfliches Potenzial für wissenschaftliche Erkenntnisse bergen. Ein Potenzial von dem die Diabetesforschung bereits profitiert.

Als humane Biomaterialbanken bezeichnet man im allgemeinen Sammlungen von flüssigen (Blut, Speichel, Urin) und/oder festen (Gewebe, Biopsien) Proben des menschlichen Körpers, welche mit personenbezogenen Daten sowie klinisch relevanten Informationen des Spenders (familiäre bzw. demographische Daten, lebensstilbezogene Informationen, Krankheitstyp bzw. -verläufe, genetische Daten, etc.) verknüpft sind [1]. Grundsätzlich unterscheidet man populationsbasierte und krankheitsspezifische Biomaterialbanken, wobei letztere Proben und Daten mit dem Ziel sammeln, bestimmte Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes zu untersuchen. Durch den Zugang zu qualitätskontrollierten Biomaterialproben samt zugehöriger Analysedaten und klinischer Informationen wird es so in standardisierter Weise möglich, Krankheiten und deren Ursachen besser zu verstehen, besser zu diagnostizieren und künftig besser therapieren oder ihrer Entstehung vorbeugen zu können [1].

Im Jahr 2010 konnte am Paul Langerhans Institut Dresden (PLID) des Helmholtz Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden eine einzigartige, speziell für die Diabetesforschung konzipierte Biomaterialbank etabliert werden. Hierzu wird in enger Kollaboration mit der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der TU Dresden sowie zwei Partnern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD), dem Institut für Diabetesforschung und Metabolische Krankheiten des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen (IDM) und dem Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf, Spendermaterial von metabolisch charakterisierten Patienten gesammelt, die einer kompletten oder partiellen Pankreatektomie unterzogen wurden. Derzeit umfasst die „Insel-Biobank“ komplette Probensätze von etwa 400 Patienten und beinhaltet neben Pankreasgewebe auch Serum- und Plasmaproben jedes einzelnen

Spenders. Ziel ist es jedoch, sie permanent weiter auszubauen, zum Beispiel durch Pankreata von Organspendern aus Kollaborationen europaweit agierender Diabetesforschungsnetzwerke (IMIDIA, RHAPSODY, INNODIA).

Für die Diabetesforschung werden vor der Operation die routinemäßig erfassten klinisch relevanten Diagnosekriterien und Blutparameter zusätzlich durch Diabetes-assoziierte Blutwerte (Nüchternblutglukose, -proinsulin, -insulin, -C-peptid, HbA1c, Inselzell-Autoantikörper) ergänzt und, wenn realisierbar, ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Mit den Ergebnissen dieser Voruntersuchungen zum Glukosetoleranzstatus ist es dann möglich, den jeweiligen Patienten eindeutig einer der folgenden Gruppen zuzuordnen: Stoffwechselgesunde sowie Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D), eingeschränkter Glukosetoleranz (eGT), Typ-2-Diabetes (T2D) mit kurzer (<1 Jahr) bzw. längerfristiger Erkrankungsdauer. Bei kurz vor der Diagnose der Pankreasraumforderung aufgetretenem Diabetes kann der Diabetes direkt mit der Pankreaserkrankung zusammenhängen. In diesem Fall spricht man von einem „Typ-3-Diabetes“ (T3D) [2]. Die bei der Operation gewonnenen Proben des Pankreasgewebes werden im Anschluss für detailliertere Untersuchung weiterbearbeitet. Beispielsweise werden für Studien zur Analyse des (epi-)genetischen Profils zunächst die pankreatischen Inseln mittels standardisierter Laser Capture Mikroskopie-Protokolle aus dem Gesamtgewebe isoliert [3], um Verunreinigungen mit exokrinem Gewebematerial zu vermeiden, welche die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen stark beeinflussen können. Es werden frische Schnitte des Pankreasgewebes für „in situ“ Untersuchungen zur Physiologie der Inselzellen hergestellt [4] und es erfolgen die molekularbiologischen Untersuchungen der pankreatischen Inseln u.a. mittels RNA-Sequenzierung. Die finale Auswertung der erhaltenen Massendatensets des Patienten liefert eine persönliche, individuelle molekulare Signatur, welche nun zum Vergleich mit den Signaturen anderer Patienten herangezogen werden kann. Durch den direkten Vergleich der Signaturen von Stoffwechselgesunden mit denen von Patienten mit T1D, eGT, T2D bzw. T3D können zum Beispiel spezifische (epi-)genetische Unterschiede identifiziert werden, die den jeweiligen Diabetestyp charakterisieren. Mit dieser Kenntnis sollen Biomarker etabliert werden, welche beispielsweise der Früherkennung dienen oder Ansatzpunkte für neue Therapien liefern.

Literatur:

1. Jahns R, Neumann M, Geiger J, Kößler J, Störk S, Walter U. Humane Biomaterialbanken. Bayrisches Ärzteblatt, Ausgabe Juni (6) 2011, Seite 355
2. Eehalt F, Sturm D, Rösler M, Distler M, Weitz J, Kersting S, Ludwig B, Schwanebeck U, Saeger HD, Solimena M, Grützmann R. Blood Glucose Homeostasis in the Course of Partial Pancreatectomy--Evidence for Surgically Reversible Diabetes Induced by Cholestasis. PLoS One. 2015 Aug 6;10(8):e0134140. doi: 10.1371/journal.pone.0134140. eCollection 2015.
3. Sturm D, Marselli L, Eehalt F, Richter D, Distler M, Kersting S, Grützmann R, Bokvist K, Froguel P, Liechti R, Jörns A, Meda P, Baretton GB, Saeger HD, Schulte AM, Marchetti P, Solimena M. Improved protocol for laser microdissection of human pancreatic islets from surgical specimens. J Vis Exp. 2013 Jan 6;(71). pii: 50231. doi: 10.3791/50231.
4. Marciniak A, Cohrs CM, Tsata V, Chouinard JA, Selck C, Stertmann J, Reichelt S, Rose T, Eehalt F, Weitz J, Solimena M, Slak Rupnik M, Speier S. Using pancreas tissue slices for in situ studies of islet of Langerhans and acinar cell biology. Nat Protoc. 2014 Dec;9(12):2809-22. doi: 10.1038/nprot.2014.195. Epub 2014 Nov 13.

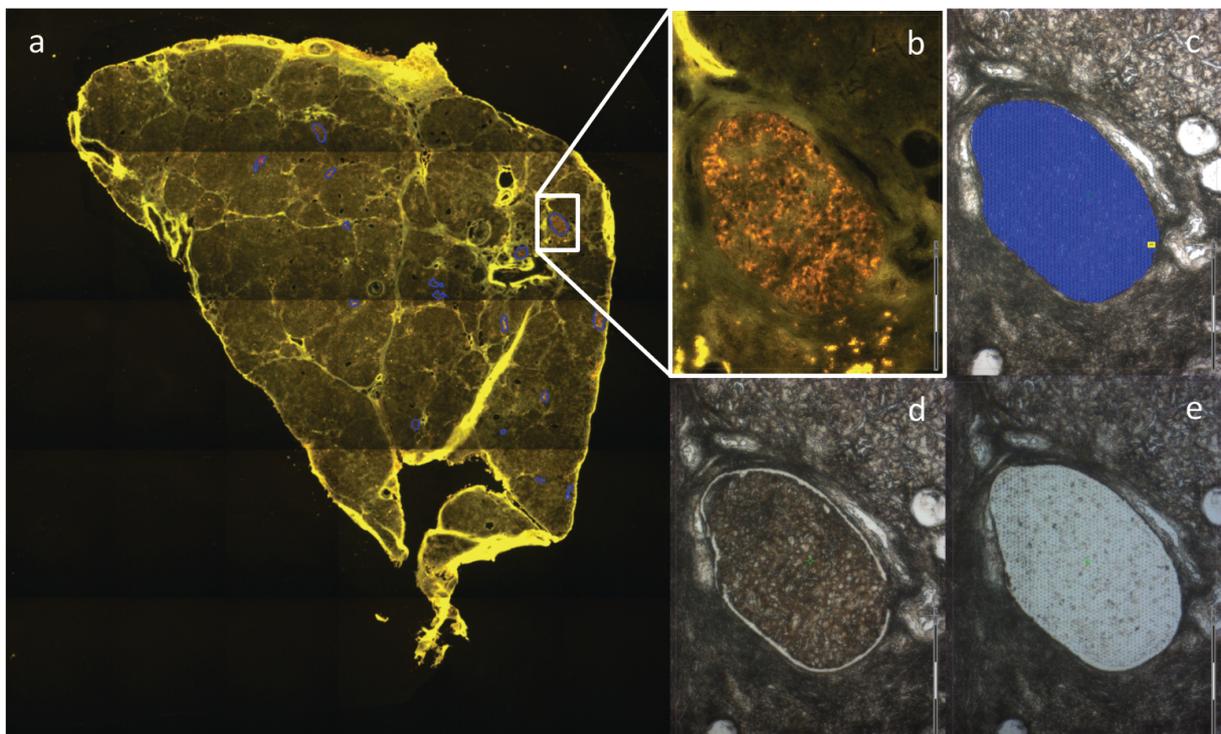


Abb.1: (a) Übersichtsbild eines humanen Pankreasgewebeschnittes eines Patienten mit T2D. Die Langerhans'schen Inseln (orange fluoreszierend, blau markiert) sind für die

Hormonausschüttung u.a. von Insulin verantwortlich. (b) Autofluoreszierende humane Betazellen innerhalb einer Langerhans'schen Insel (20x vergrößert). (c) Markierung der Inselzellen mittels Auswahlwerkzeug (20x vergrößert). (d) UV-Laser schneidet präzise in das Gewebe der zuvor markierten Inselstruktur (20x vergrößert). (e) Mittels Katapult-Impuls des UV-Lasers werden die ausgeschnittenen Inselzellen aus dem Gewebe isoliert und aufgefangen (20x vergrößert).