

Immunologie des Typ-1-Diabetes: ein Update

Martin G. Scherm^{1,2}, Carolin Daniel^{1,2,3}

¹ Institute of Diabetes Research, Group Immune Tolerance in Type 1 Diabetes, Helmholtz Diabetes Center at Helmholtz Zentrum München

² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München

³ Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine IV, Ludwig-Maximilians-Universität München

Immunsystem und Autoimmunität

Das menschliche Immunsystem erkennt kontinuierlich eindringende Pathogene und eliminiert diese effizient mithilfe vielfältiger Mechanismen und hoch spezialisierter Zelltypen, um so die Entstehung von Krankheiten zu verhindern und Immunität herzustellen. Um sicherzustellen, dass sich diese potenten Verteidigungsmechanismen des Immunsystems ausschließlich gegen schädliche Eindringlinge richtet, muss gezielt und präzise zwischen diesen Pathogenen und körpereigenen Strukturen unterschieden werden. Hierfür verfügt das Immunsystem über spezifische Kontrollmechanismen.

Bereits während ihrer Entstehung im Thymus werden Immunzellen, die mittels ihrer Rezeptoren körpereigene Strukturen erkennen, gezielt eliminiert. Trotzdem kommt es vor, dass diese sogenannten autoreaktiven Lymphozyten diesem Selektionsmechanismus entgehen und in die Peripherie gelangen. Um hier die Zerstörung körpereigener Strukturen zu verhindern, kommen sogenannte regulatorische T-Zellen (Tregs) zum Tragen. Diese hoch spezialisierten Zellen, welche durch die Expression des Proteins Foxp3 (Forkhead-Box-Protein 3) gekennzeichnet sind, können andere Immunzellen gezielt in ihrer Funktion hemmen und sind somit von entscheidender Bedeutung für die präzise Regulierung des Immunsystems und die Aufrechterhaltung der Immunhomöostase.

Das Immunsystem befindet sich also in einem empfindlichen Gleichgewicht aus Immunität und Toleranz, dessen Aufrechterhaltung eine kontinuierliche und hochpräzise Regulation erforderlich macht. Wenn diese Regulationsmechanismen nicht oder nur unzureichend funktionieren kann es zur Zerstörung von körpereigenen Zellen und Geweben

Unzureichende Toleranzmechanismen führen zu Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes.

kommen, was in der Folge zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes führt.

Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes ist eine erhebliche Herausforderung für das Gesundheitssystem, da die Krankheit meist schon im Kindes- und Jugendalter auftritt und ihre Inzidenz weltweit deutlich ansteigt. Obwohl die genauen Mechanismen, die zum Auftreten von Typ-1-Diabetes führen, noch nicht ausreichend erforscht sind, gilt es als gesichert, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse zur Krankheitsentstehung beitragen.

Während der Pathogenese von Typ-1-Diabetes werden Strukturen in den insulinproduzierenden Betazellen im Pankreas, sogenannte Antigene, vom Immunsystem als körperfremd wahrgenommen. In dieser präsymptomatischen Phase des Typ-1-Diabetes, die auch Inselautoimmunität genannt wird, infiltrieren Immunzellen den Pankreas und lösen eine entzündliche Reaktion aus, die Insulitis genannt wird. In deren Verlauf werden die Betazellen nach und nach zerstört, was dazu führt, dass im Verlauf der Krankheit nicht mehr ausreichend Insulin produziert wird. Dies kann zu einem lebensbedrohlichen Anstieg des Blutzuckerspiegels führen, was nur durch eine lebenslange Insulin-Ersatztherapie verhindert werden kann. Aufgrund der Komplexität der Blutzuckerregulation können trotz lückenloser Insulinversorgung sekundäre Komplikationen und Spätfolgen wie Nierenversagen und Herzerkrankungen auftreten.

Beim Typ-1-Diabetes zerstören Immunzellen die insulinproduzierenden Betazellen im Pankreas.

Verlust der Immuntoleranz

Die Infiltration des Pankreas und die Zerstörung der Betazellen durch autoreaktive Immunzellen im Verlauf des Typ-1-Diabetes ist die Folge einer unzureichenden Immuntoleranz. Tregs, die im gesunden Immunsystem durch die gezielte Hemmung von autoreaktiven Lymphozyten Autoimmunität verhindern, sind im Verlauf der Typ-1-Diabetes-Entstehung in ihrer Zahl, Induktion, Stabilität und Funktion eingeschränkt. Diese Beeinträchtigungen der Treg-vermittelten Toleranzmechanismen treten bereits im Stadium der Inselautoimmunität auf, also in der präsymptomatischen Phase vor dem Auftreten klinischer Symptome.

Umfangreiche Studien haben ergeben, dass sowohl die Progressionszeit von der Inselautoimmunität zum klinischen Typ-1-Diabetes als auch die Ausprägung der verminderten Treg-Funktion ein hohes

Maß an Heterogenität aufweisen, was auf multiple, vielgestaltige Beeinträchtigungen der Immuntoleranz hindeutet [1]. Die molekularen Mechanismen, die der eingeschränkten Induktion, Stabilität und Funktion von Tregs zugrunde liegen und somit zur Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen und Inselautoimmunität führen, sind nach wie vor unzureichend erforscht.

Typ-1-Diabetes-Risikoscreenings

Um diese Wissenslücken zu schließen, stehen Einschränkungen der Treg-vermittelten Toleranzmechanismen, die zu überschießenden Immunreaktion und somit zur Entstehung von Inselautoimmunität und Typ-1-Diabetes beitragen, im Fokus zahlreicher aktueller Forschungsansätze. Hierbei ist es von entscheidender Bedeutung, diese Prozesse vor dem Auftreten des klinischen Typ-1-Diabetes, also schon in der frühen Phase der Inselautoimmunität, zu untersuchen. Voraussetzung hierfür sind umfangreiche Screenings, in denen Babys und Kleinkinder auf ihr Risiko, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, untersucht werden. Nur so können beispielsweise relevante Immunzellpopulationen schon beim Auftreten der Inselautoimmunität und in deren Verlauf bis hin zum klinischen Typ-1-Diabetes untersucht und so mögliche kausale Veränderungen erkannt werden [2]. Die Wichtigkeit solcher Analysen wurde unter anderem schon durch die Identifizierung von Subtypen des Typ-1-Diabetes hinsichtlich der Progressionszeit von der Inselautoimmunität zum symptomatischen Typ-1-Diabetes verdeutlicht [3].

Typ-1-Diabetes-Risikoscreenings liefern wichtige Erkenntnisse für Forschung und Therapie.

Verminderte Treg-Induktion und Stabilität

Solche umfangreichen Kohortenstudien wurden auch genutzt, um frühe und potenziell ursächliche Veränderungen der Immuntoleranz zu untersuchen. Die Analyse von Immunzellpopulationen im Blut von Kindern in unterschiedlichen Stadien der Inselautoimmunität zeigte, dass hohe Frequenzen von krankheitsrelevanten, insulinspezifischen Tregs mit einer langsamen Progression der Inselautoimmunität einhergehen [4]. Außerdem wiesen naive T-Zellen von Kindern mit Inselautoimmunität ein vermindertes *in vitro* Treg-Induktionspotenzial auf [5], und erste entsprechende Erkenntnisse konnten auch in humanisierten Mausmodellen *in vivo* gewonnen werden [6].

Zusätzlich zu der beschriebenen Beeinträchtigung der Treg-Induktion weisen aktuelle Studien außerdem auf eine verminderte Treg-Stabilität in der Phase der Inselautoimmunität hin, was wiederum auf eine

Vielgestaltigkeit der zugrunde liegenden Toleranzstörungen hindeutet [7]. Die Stabilität von Tregs wird unter anderem durch DNA-Methylierungsmuster gesteuert. Hierbei gewährleistet die Demethylierung einer regulatorischen Gensequenz im *Foxp3*-Gen, der sogenannten „conserved non-coding sequence 2“ (CNS2), eine stabile *Foxp3*-Expression, was wiederum den Phänotyp und die Funktion der Tregs aufrechterhält. Untersuchungen ergaben, dass die *Foxp3*-CNS2 während der Autoimmunität nur unzureichend demethyliert ist, was zu einer Beeinträchtigung von Treg-Induktion und -Stabilität führt [7]. Diese Beeinträchtigungen sind auch schon in sehr frühen Stadien der Inselautoimmunität nachweisbar, was darauf hindeutet, dass die Treg-Instabilität nicht eine bloße Begleiterscheinung der Autoimmunreaktion ist, sondern hier einen kausalen Beitrag leisten könnte.

Diese Erkenntnisse tragen entscheidend zu einem besseren Verständnis von Treg-vermittelten Toleranzdefekten im Zusammenhang mit der Entstehung von Inselautoimmunität bei, die genauen molekularen Mechanismen, die diesen Defekten zugrunde liegen, sind aber noch nicht ausreichend erforscht.

Innovative Immunmodulation

Einen vielversprechenden Ansatzpunkt für die Kontrolle der fehlgeleiteten Immunreaktion in Typ-1-Diabetes stellen micro-RNAs (miRNAs) dar, deren wichtige Rolle für die Regulation des Immunsystems in zahlreichen aktuellen Studien untersucht wurde [8-10]. Die Analyse von miRNA-Expressionsprofilen in CD4⁺-T-Zellen von Kindern mit und ohne Inselautoimmunität ergab eine veränderte Expression zahlreicher miRNAs während des Einsetzens der Inselautoimmunität, und es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Hochregulierung einzelner miRNAs (u. a. miR92a [4], miR142-3p [7], miR181a [5]) in T-Zellen und Toleranzdefekten in der präsymptomatischen Phase von Typ-1-Diabetes nachgewiesen werden.

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde in Pilotstudien die Anwendbarkeit einer Inhibierung von krankheitsrelevanten miRNAs mittels spezifischer miRNA-Inhibitoren für zukünftige Immunmodulations- und Therapiestrategien untersucht. Die gezielte Inhibierung der identifizierten miRNAs hatte eine verbesserte Treg-Induktion und -Stabilität *in vitro* zur Folge und führte zu einer verminderten Infiltration des Pankreas durch Immunzellen in Typ-1-Diabetes-Mausmodellen *in vivo*. Zudem konnte mithilfe von humanisierten Mausmodellen eine mögliche Relevanz der Befunde für etablierten humanen Typ-1-Diabetes gezeigt werden.

Eingeschränkte Induktion, Stabilität und Funktion von Tregs tragen zur Autoimmunaktivierung bei.

Des Weiteren konnten in der Analyse der miRNA-Expressionsmuster auch miRNAs identifiziert werden, deren Expression bei Inselautoimmunität signifikant verringert war. Hier könnte für die Verbesserung der Treg-vermittelten Immuntoleranz also eine gezielte Stärkung dieser miRNAs zur Anwendung kommen. Dies könnte durch spezifische miRNA-Mimics erreicht werden, welche aber eine komplexere Struktur aufweisen als miRNA-Inhibitoren, weshalb ihre Anwendung in Mausmodellen für Typ-1-Diabetes noch mit erheblichen Herausforderungen verbunden ist.

Trotz dieser vielversprechenden Erkenntnisse, insbesondere im Zusammenhang mit miRNA-Inhibitoren, sind noch substantielle Weiterentwicklungen dieser Therapieansätze nötig, um eine miRNA-basierte Stärkung von Tregs und damit eine Reduktion der Inselautoimmunität zu ermöglichen. Insbesondere innovative Strategien zur selektiven und gezielten Abgabe von miRNA-Inhibitoren an die gewünschte Zellpopulation im jeweiligen Zielorgan werden hier verfolgt, um sowohl das Wirkungs- als auch das Sicherheitsprofil solcher Anwendungen zu gewährleisten. Um diese Hürden zu überwinden, werden aktuell mehrere neuartige Forschungsansätze verfolgt. Im Vordergrund stehen hierbei unter anderem Nanopartikel, die eine selektive Abgabe der miRNA-Inhibitoren oder -Mimics an die relevanten Zelltypen, also insbesondere Tregs, ermöglichen sollen (Abb. 1). Um darüber hinaus zukünftige Behandlungsstrategien möglichst effizient und nebenwirkungsfrei zu gestalten, ist es, vor allem in organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes, von großem Interesse, die spezifische miRNA-Modulation auf die jeweiligen Zielorgane zu beschränken. Auch hier wird an innovativen, auf Nanopartikeln basierenden Konzepten gearbeitet, welche die einzigartigen Oberflächensignaturen der entsprechenden Zellen im Zielorgan nutzen. Somit ermöglichen diese aktuell noch in der Entwicklung befindlichen Konzepte die gezielte Modulation von krankheitsrelevanten miRNAs in ausgewählten Zelltypen und im jeweiligen Zielorgan.

Ein weiterer, unabhängiger Forschungsansatz zielt darauf ab, die miRNA-Modulation möglichst effizient auf die an der Entstehung der Inselautoimmunität beteiligten T-Zell-Population zu beschränken. Hierzu werden entsprechende miRNA-Inhibitoren gezielt an T-Zellen abgegeben, die spezifisch für diabetesrelevante Autoantigene wie zum Beispiel Insulin sind. In dieser neuartigen Strategie sollen also gezielte miRNA-Modulation und antigenspezifische Treg-Induktion kombiniert werden, um so noch effizienter die überschießende Immunreaktionen zu beschränken und die Immunregulation zu stärken.

miRNA-Modulation ist eine mögliche Strategie zur Wiederherstellung der Immunhomöostase.

Erkenntnisse aus anderen Autoimmunerkrankheiten

Neben der Entwicklung solcher neuartiger Strategien zur Immunmodulation wird auch zunehmend an der Übertragung von Erkenntnissen gearbeitet, die aus der Erforschung anderer Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose gewonnen werden konnten. So wurden hier bereits Wirkstoffe identifiziert, die mittels der Hemmung wichtiger Signalwege gezielt die überschießende Immunaktivierung bremsen können. Dies ist besonders auch im Setting von Typ-1-Diabetes von großem Interesse, da hier die übermäßige Immunaktivierung der Induktion von Tregs und somit der Wiederherstellung der Immuntoleranz entgegensteht. Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen in Studien mit anderen Autoimmunerkrankungen wird nun auch das Potenzial dieser Wirkstoffe für die Behandlung von Typ-1-Diabetes untersucht (Abb. 1). Hier konnte gezeigt werden, dass diese Wirkstoffe im Kontext von Typ-1-Diabetes nicht nur in der Lage sind, die überschießende Immunantwort zu bremsen, sondern zusätzlich bei bereits bestehenden Autoimmunreaktionen die Induktion und Funktion von Tregs zu verbessern. Besonders hervorzuheben ist hier, dass dieser positive Effekt auf Tregs auch noch bei einer bereits stark erhöhten Immunaktivierung erzielt werden konnte, ein Szenario, in dem andere Therapieansätze oftmals nur eine sehr eingeschränkte Wirkung zeigen. Da außerdem in den durchgeführten Studien bereits die Sicherheit und die sehr gute Verträglichkeit dieser Wirkstoffe bestätigt wurden, könnten sie einen vielversprechenden Ansatz für eine Immuntherapie bei Typ-1-Diabetes darstellen.

Erste Erfolgsgeschichten

Eine vielversprechende Immuntherapie für die Behandlung von Typ-1-Diabetes die in absehbarer Zeit eine klinische Zulassung erhalten könnte, ist der monoklonale Antikörper Teplizumab. Teplizumab bindet an den CD3-Rezeptor, welcher im Zusammenspiel mit dem TCR (T-Zell-Rezeptor) die Aktivierung von T-Zellen vermittelt. Die Bindung des CD3/TCR-Komplexes verhindert diese Aktivierung und führt außerdem zur partiellen Depletion von autoreaktiven T-Zellen und zur Induktion von Tregs, was im Zusammenspiel den Autoimmunprozess deutlich reduzieren könnte (Abb. 1). In einer aktuellen Zulassungsstudie wurde getestet, ob Teplizumab den Ausbruch von Typ-1-Diabetes bei Personen mit erhöhtem Typ-1-Diabetes-Risiko hinauszögern kann [11]. In dieser placebokontrollierten Doppelblindstudie erhielten 76 Verwandte von Typ-1-Diabetikern einmalig für die Dauer von zwei Wochen täglich intravenös appliziertes

Erkenntnisse aus anderen Autoimmunerkrankungen können für die Typ-1-Diabetes-Forschung genutzt werden.

Erste Typ-1-Diabetes-Immuntherapien liefern vielversprechende Ergebnisse.

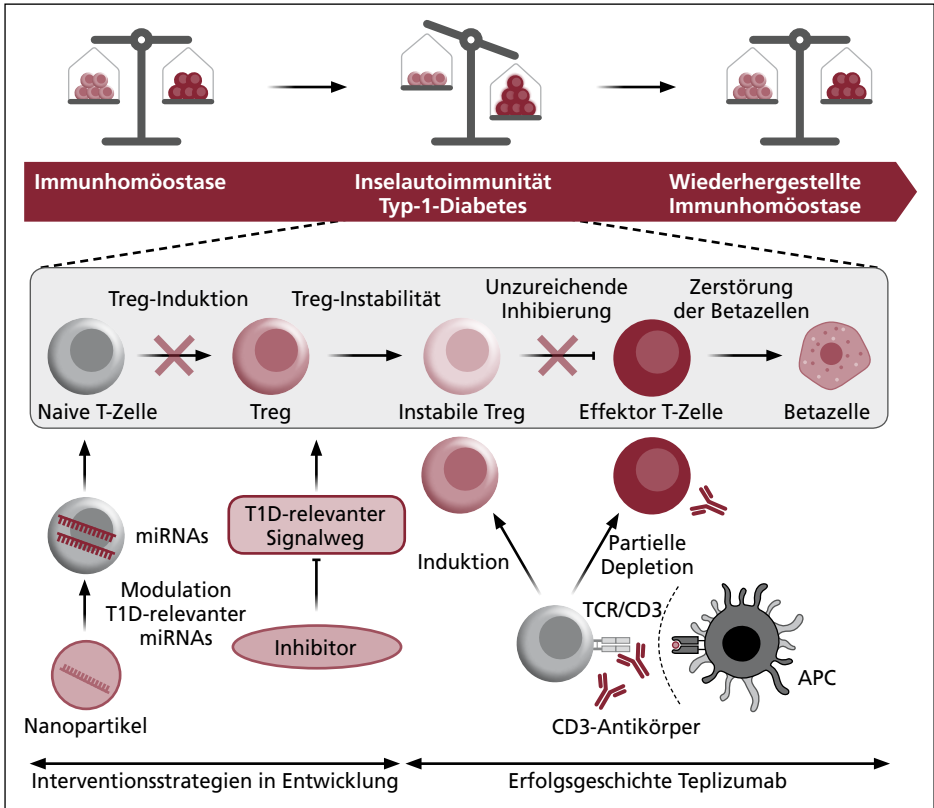


Abb. 1: Verlust der Immuntoleranz während Inselautoimmunität sowie aktuelle und zukünftige Interventionsstrategien. (Abbildung erstellt mit BioRender)

Teplizumab oder ein Placebo. In der Teplizumab-Gruppe trat die Manifestation von klinischem Typ-1-Diabetes durchschnittlich drei Jahre später auf als in der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus wird die Wirksamkeit von Teplizumab aktuell auch bei Personen mit kürzlich manifestiertem Diabetes klinisch untersucht.

Aktuelle ermutigenden Entwicklungen beschränken sich nicht auf Teplizumab. So werden aktuell noch weitere Therapieansätze in klinischen Studien untersucht, wie zum Beispiel der bei rheumatoider Arthritis zugelassene TNF- α -Hemmer Golimumab, niedrig dosiertes Antithymozytenglobulin, das bereits für die Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassene Fusionsprotein Abatacept oder niedrig dosiertes Interleukin-2.

Fazit

Aktuell werden also zahlreiche vielversprechende Forschungsansätze zur Kontrolle der überschießenden Immunreaktion und zur Behand-

lung von Typ-1-Diabetes verfolgt, von denen sich einige bereits in fortgeschrittenen Stadien des klinischen Zulassungsverfahrens befinden. Viele dieser Therapieansätze basieren auf jüngsten Erkenntnissen der immunologischen Forschung, was die besondere Relevanz der immunologischen Komponente des Typ-1-Diabetes für dessen Entstehung sowie für die Entwicklung von zukünftigen Behandlungsstrategien hervorhebt. Des Weiteren verdeutlichen die oben beschriebenen Entwicklungen die Wichtigkeit von Typ-1-Diabetes-Risikoscreenings, da sie zum einen ausschlaggebend für die Analyse der zugrunde liegenden Mechanismen der Inselautoimmunität sind und zum anderen eine notwendige Voraussetzung für die wirkungsvolle Anwendung von Therapieansätzen, die auf die präsymptomatische Phase der Krankheit abzielen, darstellen.

Die spezifische Modulation von krankheitsrelevanten miRNAs wird zunehmend als vielversprechender Ansatzpunkt für zukünftige Interventionsstrategien zur Verbesserung der Treg-Homöostase und der Immuntoleranz verstanden. Hier wird derzeit an wichtigen Schritten zur Weiterentwicklung dieser Strategien gearbeitet, um die selektive und gezielte Abgabe von miRNA-Inhibitoren an die gewünschte Zellpopulation im jeweiligen Zielorgan zu ermöglichen, um sowohl das Wirkungs- als auch das Sicherheitsprofil solcher Anwendungen zu verbessern.

Zusammenfassend zeigen die oben genannten Studien und vielversprechenden Entwicklungen, wie die Erforschung der immunologischen Komponente des Typ-1-Diabetes entscheidend zu unserem Verständnis der Krankheit beitragen kann. Insbesondere auch die Identifizierung der zugrunde liegenden Signalwege, die an der Aktivierung und am Fortschreiten der Inselautoimmunität mitwirken, hat sich als ausschlaggebender Beitrag zu den aktuellen Fortschritten bestätigt und ermöglicht so die Entwicklung innovativer Interventionsstrategien.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Prof. Dr. Carolin Daniel
Heidemannstraße 1
80939 München
Tel.: 089-31 87-21 88
E-Mail: carolin.daniel@helmholtz-muenchen.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Der Entstehung von Inselautoimmunität und dem Fortschreiten zu klinischem Typ-1-Diabetes liegen vielfältige Immuntoleranzdefekte zugrunde.
- ▶ In der präsymptomatischen Inselautoimmunität-Phase sind Treg-Induktion, -Stabilität und -Funktion vermindert.
- ▶ Veränderte miRNA-Expression beeinträchtigt Tregs und trägt so zur Inselautoimmunität bei.
- ▶ Typ-1-Diabetes-Risikoscreenings tragen entscheidend zur Entwicklung und effizienten Anwendung von Immuntherapien bei.
- ▶ Erkenntnisse aus anderen Autoimmunerkrankungen tragen zur Entwicklung von Typ-1-Diabetes-Immuntherapien bei.
- ▶ Innovative Strategien zur gezielten Abgabe von miRNA-Inhibitoren verbessern das Wirkungs- und Sicherheitsprofil solcher Anwendungen.
- ▶ Erste Typ-1-Diabetes-Immuntherapien stehen kurz vor der klinischen Zulassung.