

**Zusammenfassung für den Ernst-Friedrich-Pfeiffer-Preis der
DDG 2010**

von Dr. Tanja Arndt

***Immungenetische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm Ratte -
ein Tiermodell des insulinpflichtigen Typ 1 Diabetes mellitus***



Das Projekt zur Charakterisierung dieses Tiermodells des Typ 1 Diabetes beim Menschen ist in einer Kooperation zwischen dem Institut für Klinische Biochemie (Direktor: Prof. Dr. S. Lenzen) und dem Institut für Versuchstierkunde (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Hedrich) der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt worden. Es beschäftigte sich mit der immunologischen und genetischen Charakterisierung der LEW.1AR1-*iddm* Ratte (IDDM) als Modell für den humanen Typ 1 Diabetes mellitus.

Ziele des Projekts waren die Untersuchung von immunologischen Mechanismen der Beta-Zellzerstörung sowie die Analyse von möglichen für das Krankheitsgeschehen verantwortlichen Kandidatengen.

Immunologisch konnten mit Hilfe selektiver adoptiver Transferversuche autoaggressive und regulatorische T-Zellsubpopulationen identifiziert werden. In der IDDM Ratte konnte das stärkste autoaggressive Potential innerhalb der CD4 T-Zellpopulation ausgemacht werden, während CD8 T-Zellen überwiegend eine regulatorische Funktion besitzen. Nach einem Transfer von CD8 T-Zellen sank die Diabetesinzidenz in den Empfängertieren dramatisch. Interessanterweise blieb die protektive Funktion der regulatorischen CD8 T-Zellen auch nach Diabetesmanifestation erhalten. In den pankreasdrainierenden Lymphknoten der nicht-diabetischen Empfängertiere wurde eine starke Akkumulation von regulatorischen, sowohl CD4 als auch CD8, T-Zellen mit einer Verschiebung des Zytokinmilieus beobachtet (Arndt et al., Diabetologia 2009). Damit konnte in diesem Tiermodell der pankreasdrainierende Lymphknoten als Ort der Immunmodulation für die Migration der Immunzellen in das Pankreasparenchym und eine mögliche Inselinfiltration identifiziert werden. Die Subpopulation der regulatorischen CD8 T-Zellen ist besonders interessant, da diese auch im humanen Diabetes im Zusammenhang einer therapeutischen Intervention mit einem CD3-Antikörper als protektiv identifiziert wurde.

Durch genetische Analysen konnten mit Hilfe zweier spezifischer Rückkreuzungspopulationen drei Diabetes-Suszeptibilitätsloci auf den Chromosomen 1 und 20 ermittelt werden (*Iddm1* (MHC), *Iddm8*, *Iddm9*). Weitere Ergebnisse zeigten, dass die Mutation, die zum T1DM führt, in *Iddm8* liegen muss. Zunächst war es möglich, die Suszeptibilitätsregion (*Iddm8*) auf 40 Mb einzugrenzen (Weiss, Arndt et al., Mamm Genom 2008). Interessanterweise ist dieser Bereich homolog zu chromosomalen Bereichen des Menschen, in denen Diabetes-Suszeptibilitätsloci kartiert wurden (*IDDM4*, *IDDM17*). Es wurden bislang über 50 potentielle Kandidatengene sequenziert. Kürzlich konnten für die *Iddm8* Region neue „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs) identifizieren werden, mit deren Hilfe der Bereich auf ca. 5 Mb eingegrenzt werden konnte.

Die Ergebnisse belegen den hohen Wert der IDDM Ratte als Tiermodell für den humanen T1DM. Einerseits sind in Analogie zum Menschen regulatorische T-Zellen auch der CD8 T-Zellsubpopulation zuzurechnen und andererseits sind die Diabetes-Suszeptibilitätsloci ähnlich denjenigen beim Menschen.