

Neue Entdeckungen zur Regeneration der Betazelle

HEIKO LICKERT

Institut für Diabetes- und Regenerationsforschung
Helmholtz Diabetes Zentrum - München

 @LickertHeiko

Themenübersicht

- Einleitung
- Typ 1 und 2 Diabetes
- Betazellentwicklung
- Betazellersatztherapie
- Betazellregeneration
- Zusammenfassung

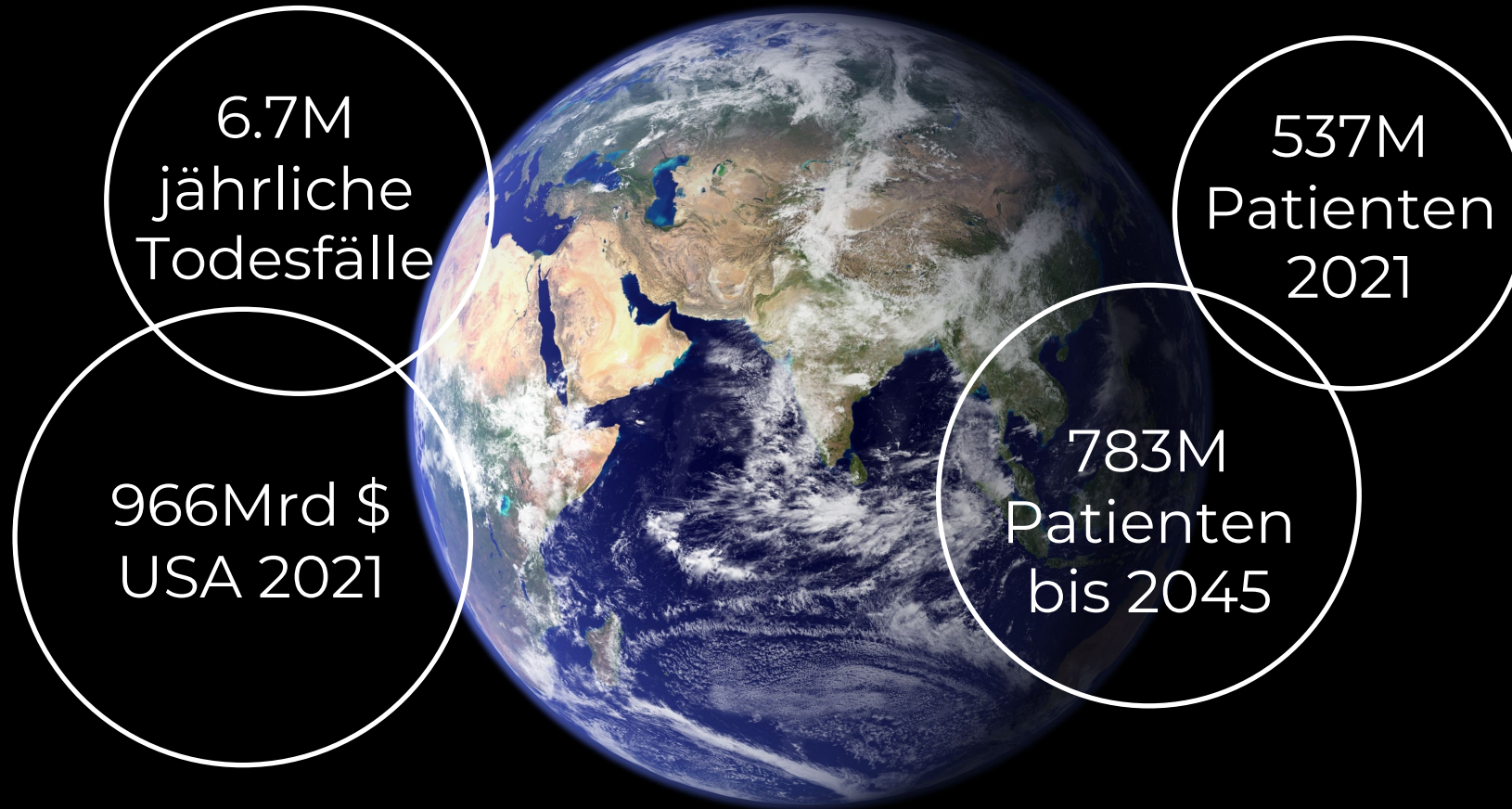
Frederick Banting, 1923

«Insulin ist eine Therapie,
aber keine Heilung!»

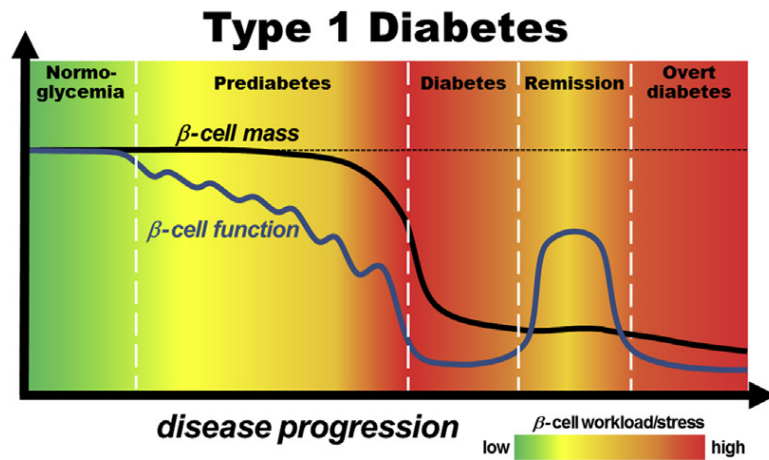


UNIVERSITY OF
TORONTO

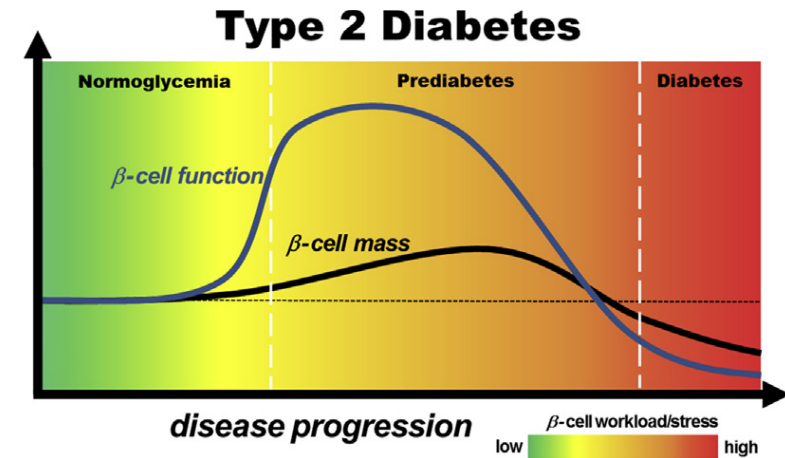
Diabetes ist eine Volkskrankheiten



Betazellverlust- und versagen führen zu Typ 1 und 2 Diabetes



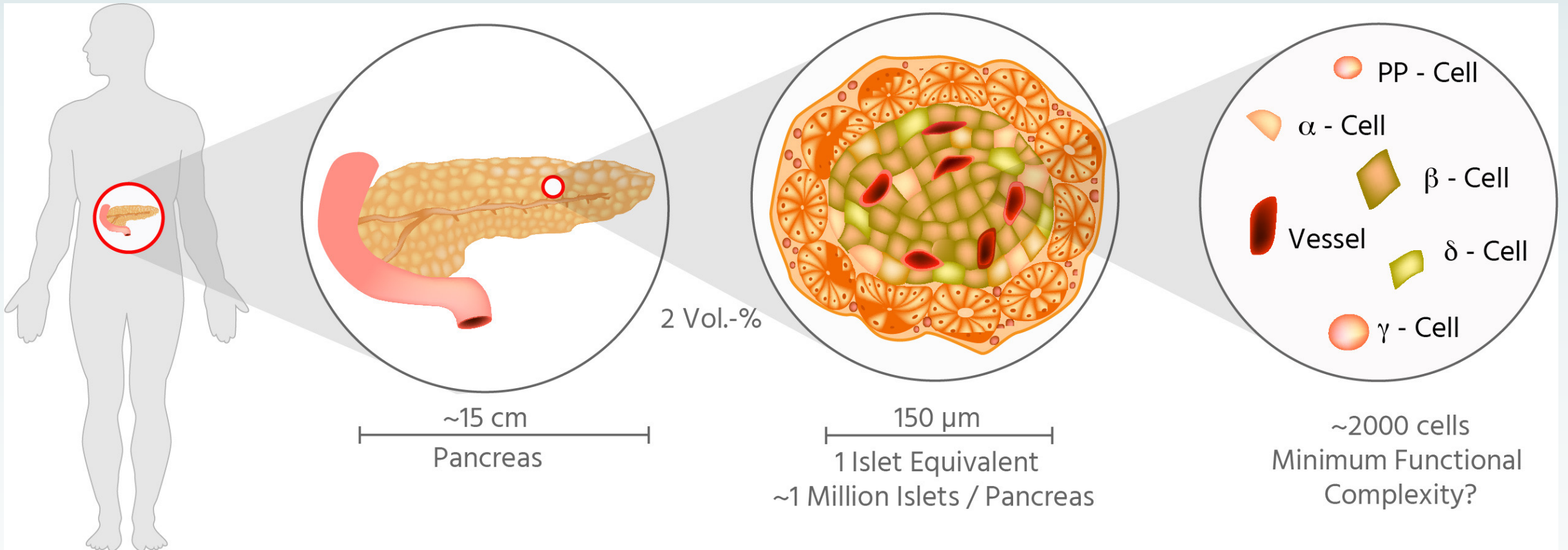
- Chronische Autoimmunerkrankung bei der die Betazellen im Pankreas zerstört werden



- Metabolische Erkrankung charakterisiert durch Insulinresistenz und Hyperglykämie

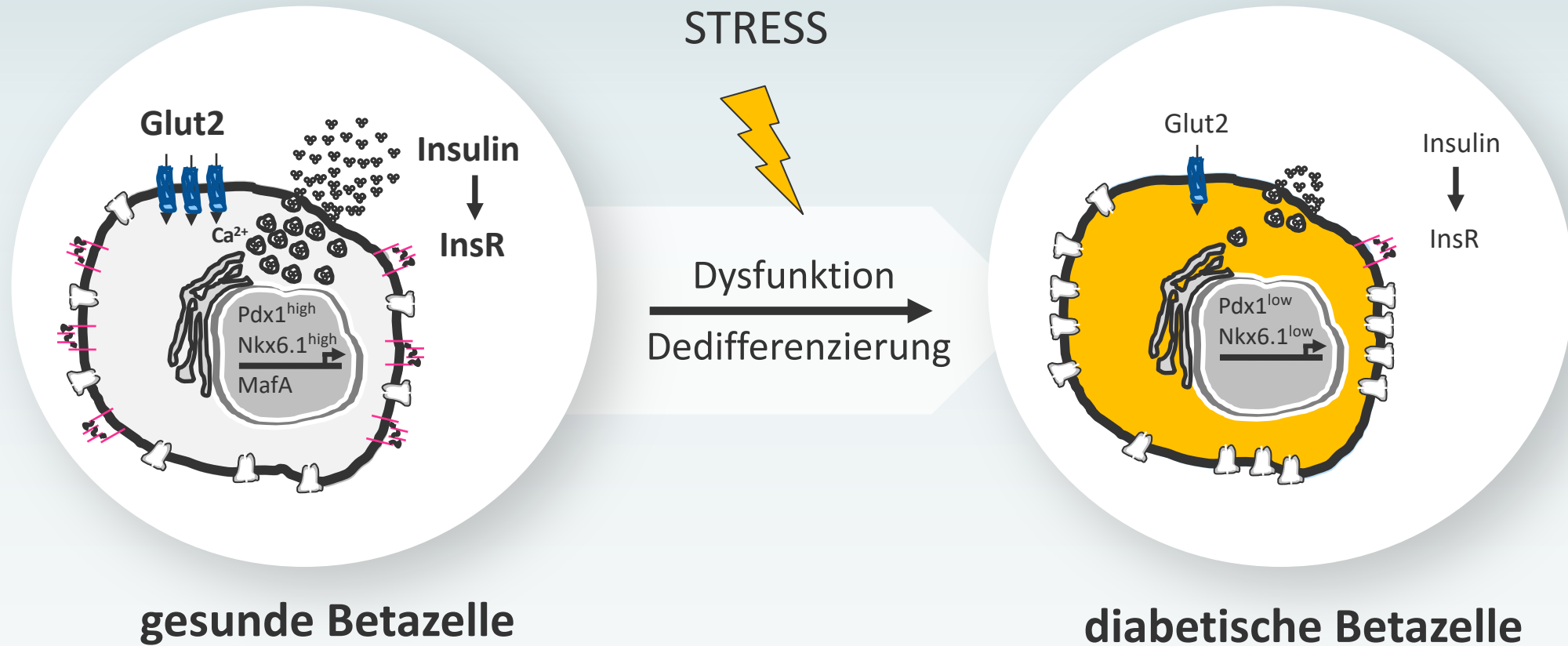
Chen et al., 2017; Mol Metab

Die Langerhans'sche Insel – ein Miniorgan zur Glukoseregulation



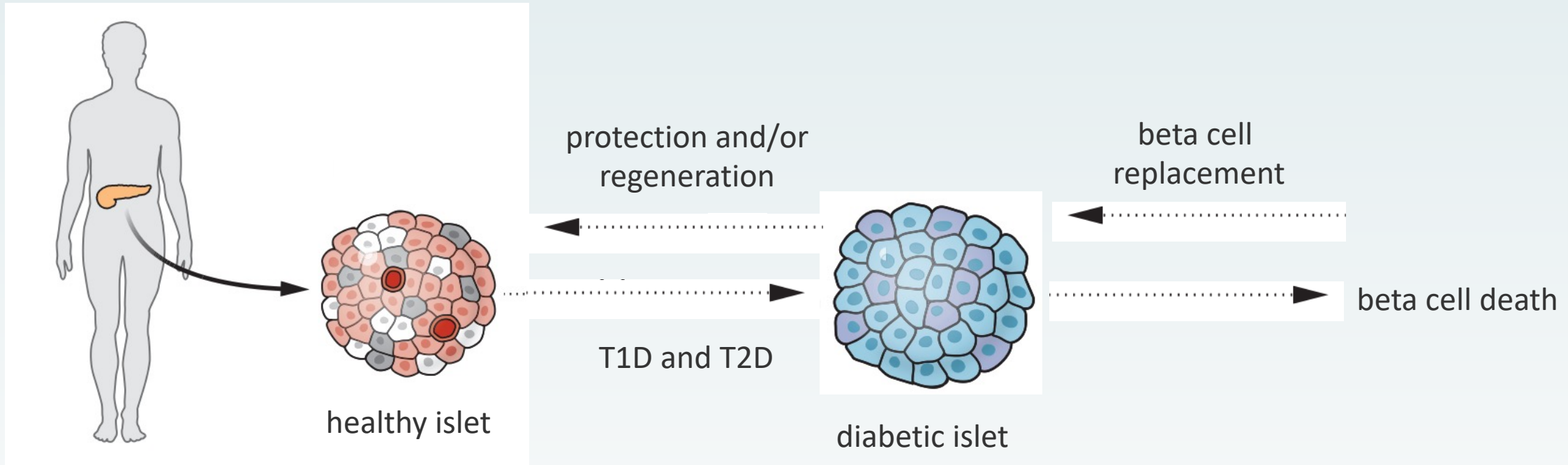
entdeckt von Paul Langerhans 1869

Betazellverlust- und versagen führen zu Typ 1 und 2 Diabetes



→ Betazellschutz und -regeneration, um die Ursachen des Diabetes zu bekämpfen und kausale Therapien zu entwickeln

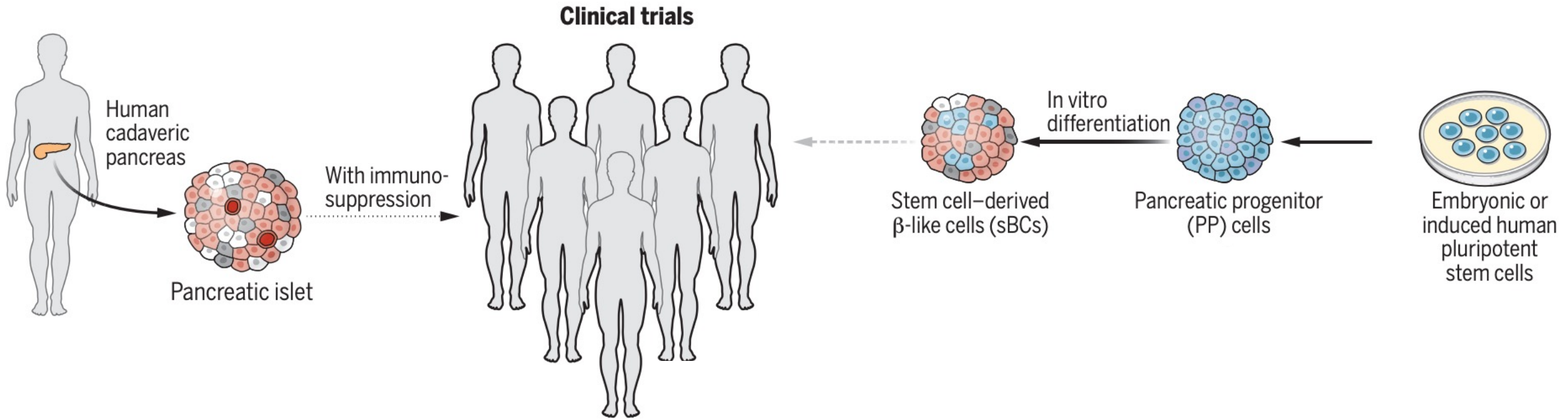
Betazell-Schutz- und Regenerationstherapie könnten heilen



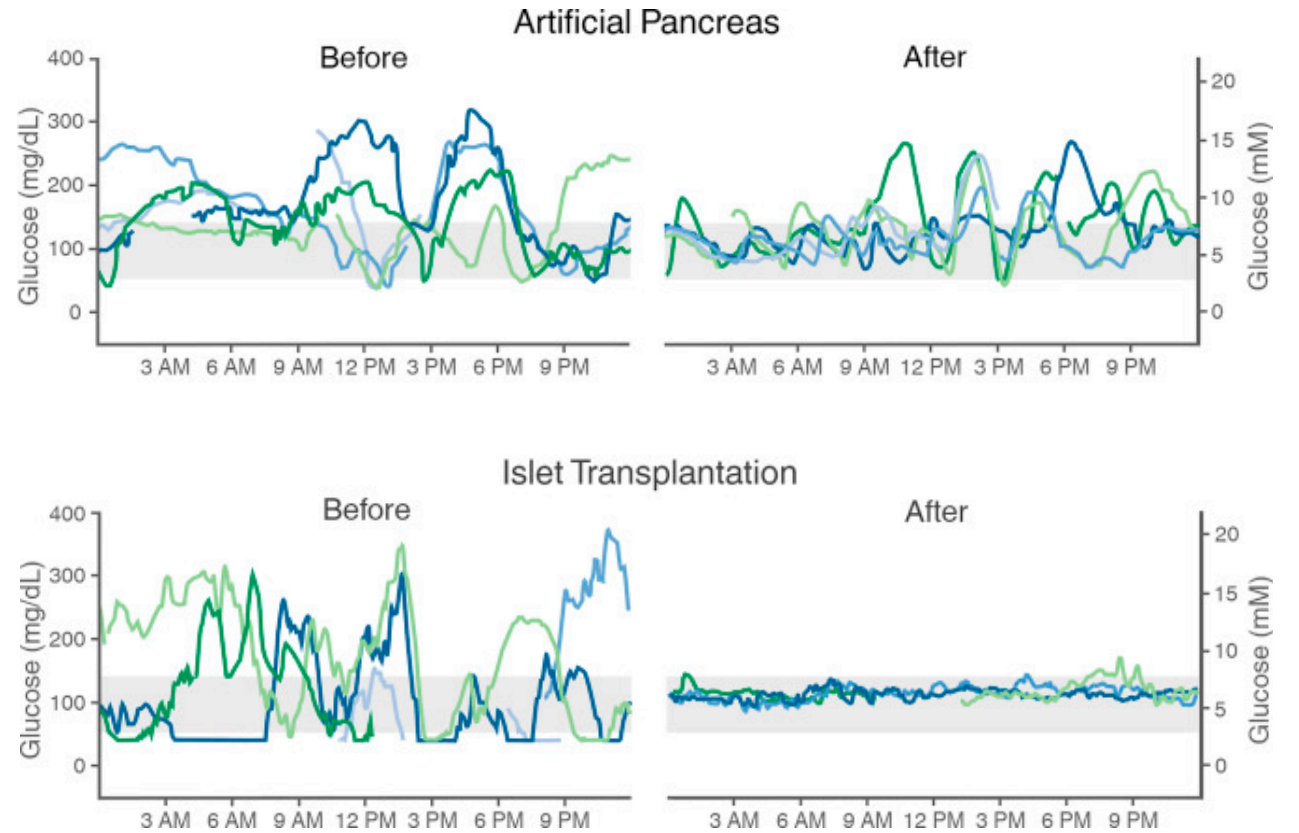
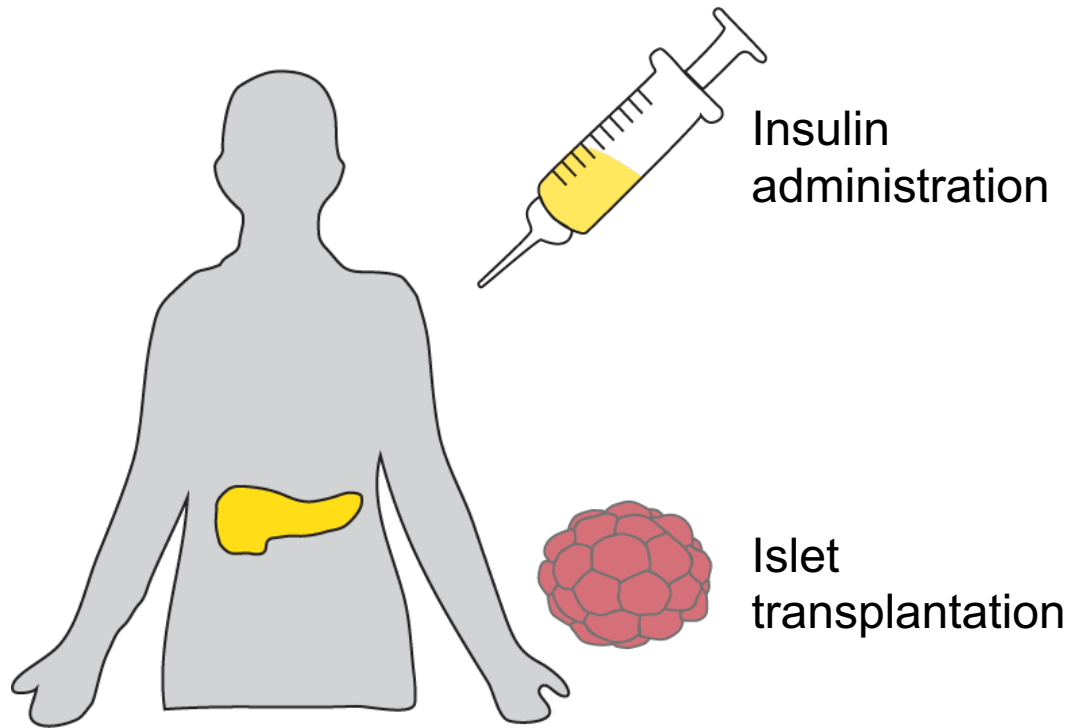
modified after Brusko et al., 2021; Science

Betazell-Ersatztherapie könnte heilen

A

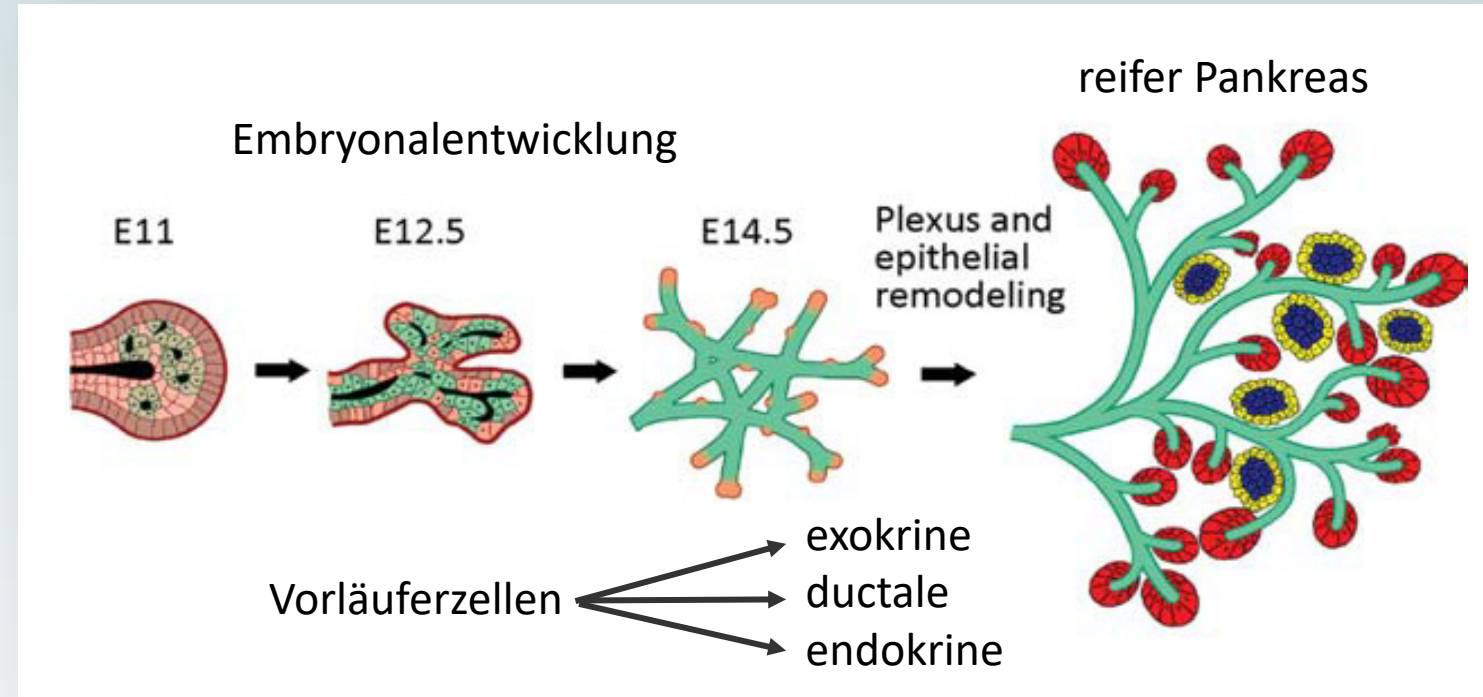
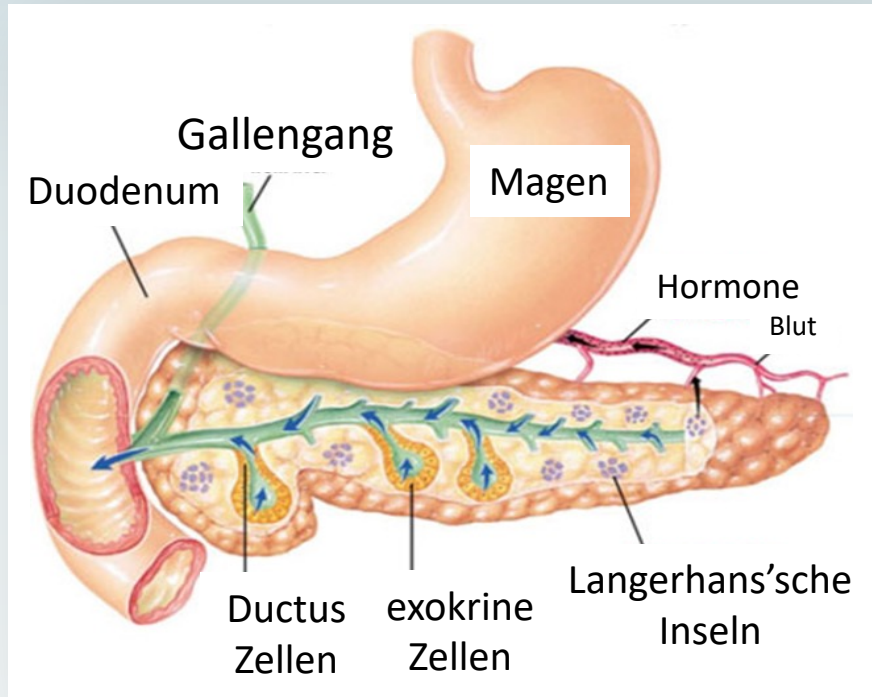


Optimale Kontrolle des Blutzuckers nach einer Inseltransplantation



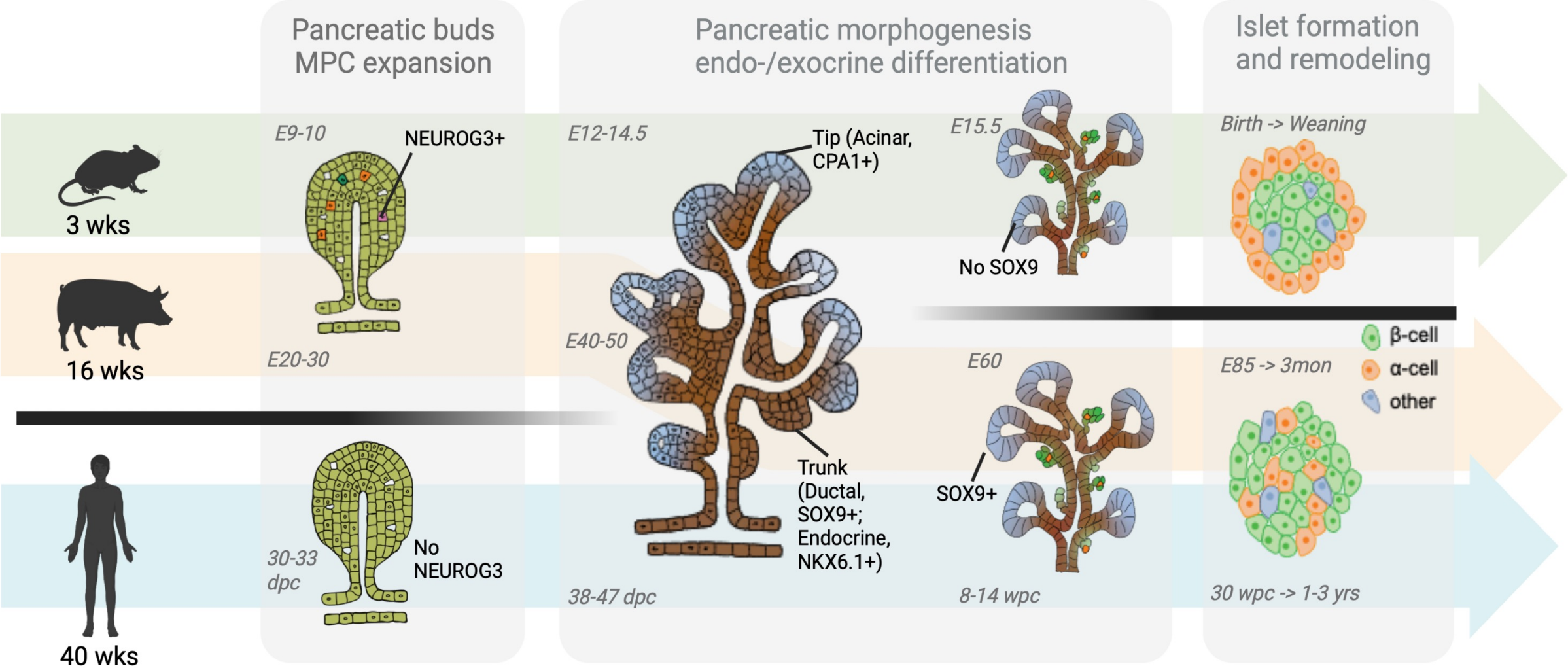
Latres et al., *Cell Metabolism*, 2019

Erforschung der Betazellentwicklung zur Verbesserung der Diabetestherapie

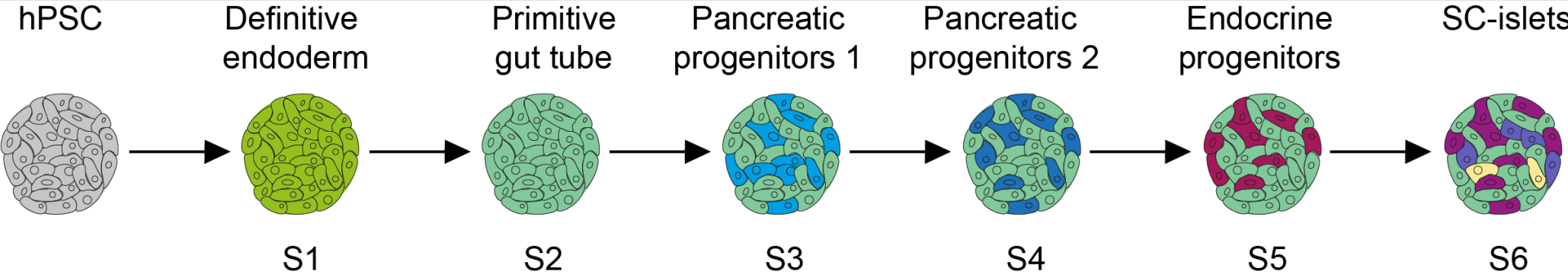


- Verständnis der Signale und Faktoren, welche die Pankreaszelltypen differenzieren
- Übersetzung der Erkenntnisse, um Betazellen aus Stammzellen zu generieren
- Identifizierung neuer Entwicklungs- und Krankheitsgene für die Diabetestherapie

Evolutionärer Vergleich der Pankreasentwicklung in Maus, Mensch und Schwein

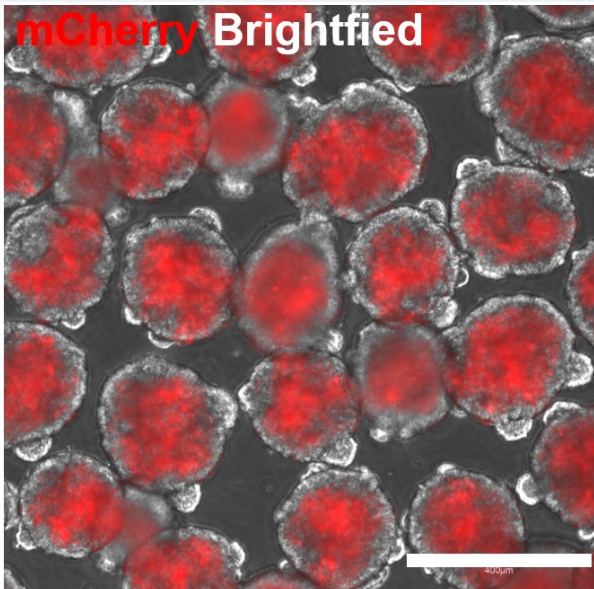
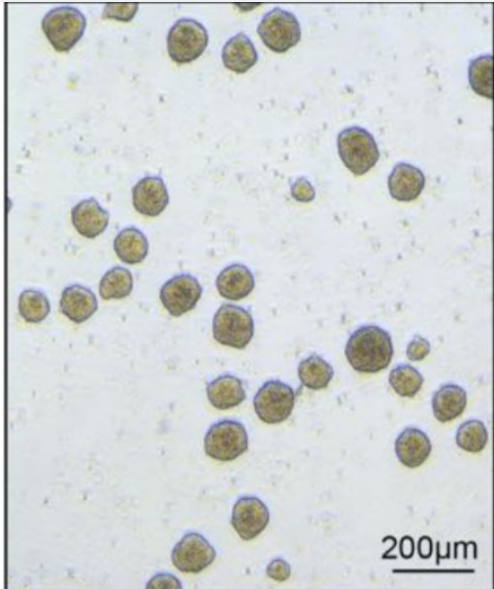


Bioreaktorupscaling von 3D Stammzellen-generierten Inseln

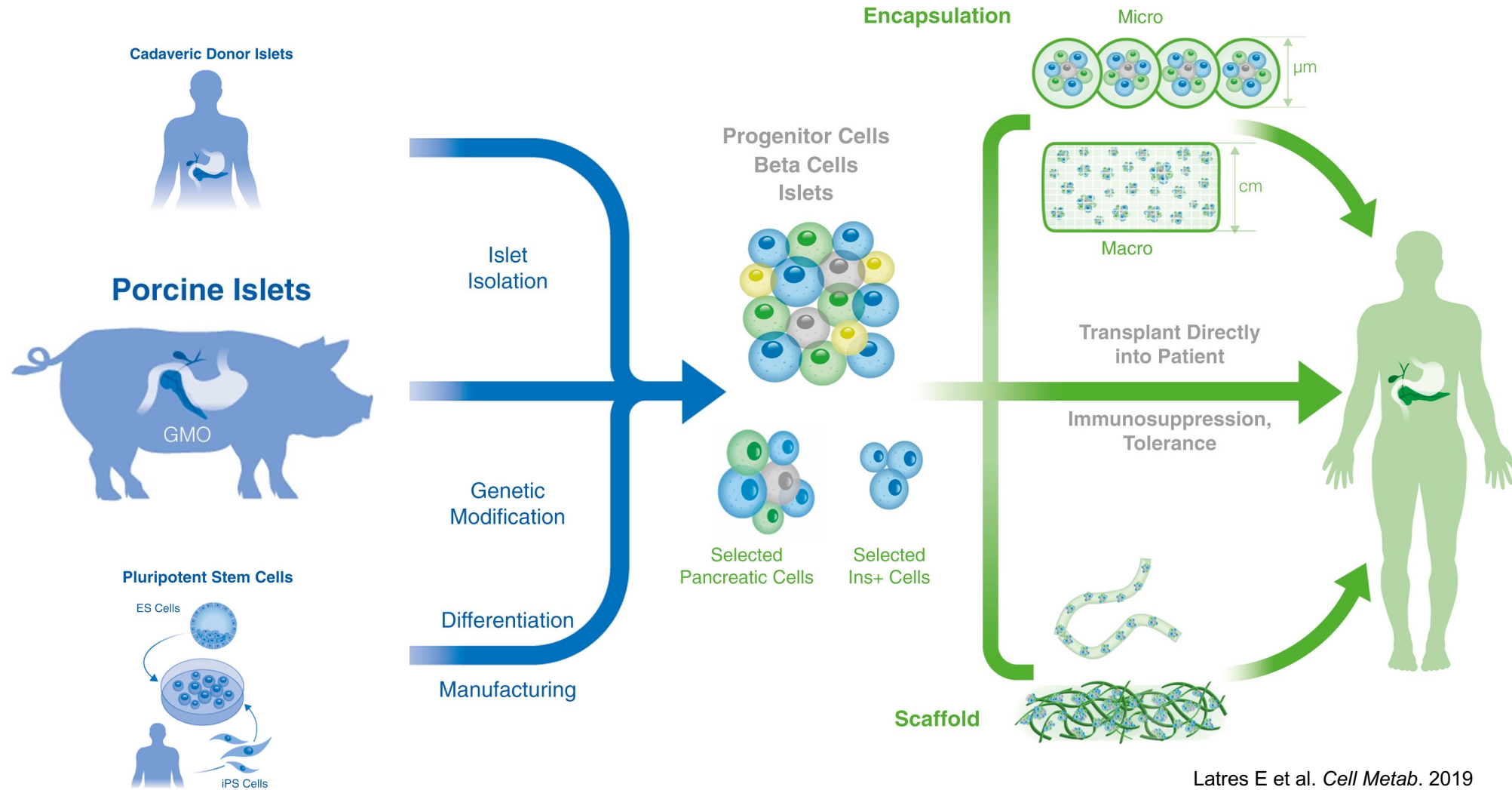


Betazellen

mCherry Brightfield



Unterschiedliche Quellen der Spenderinseln für die Betazell-Ersatztherapie

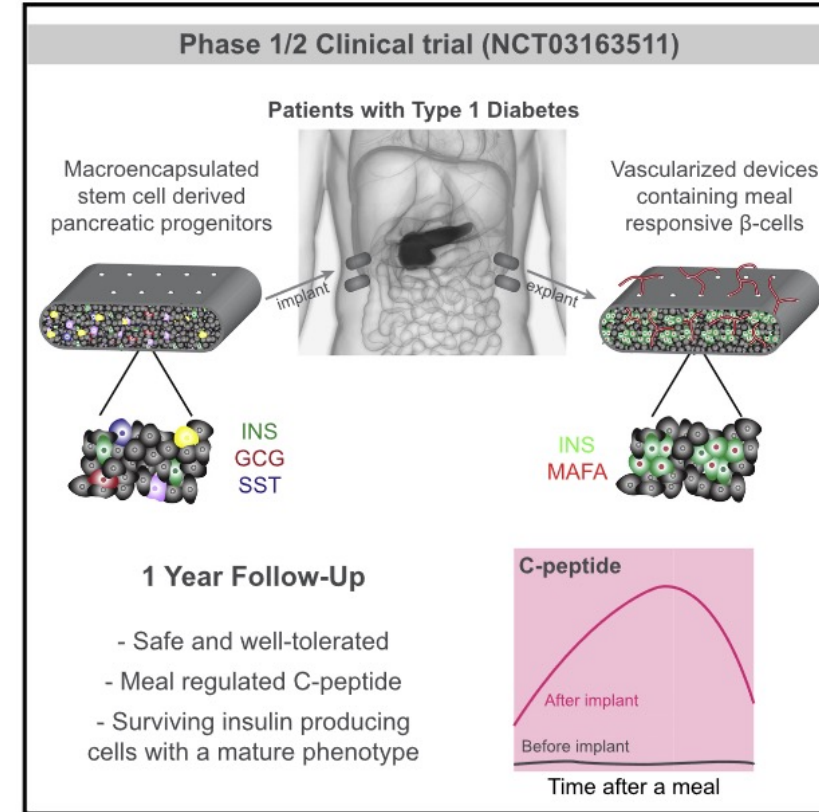
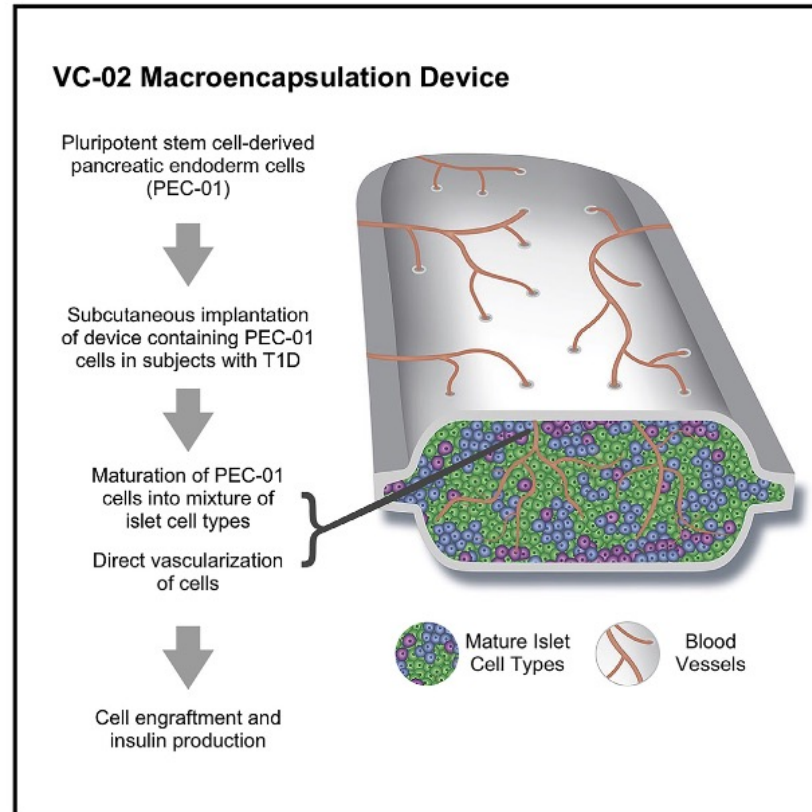


Latres E et al. *Cell Metab.* 2019

A Cure for Type 1 Diabetes? For One Man, It Seems to Have Worked.

The New York Times

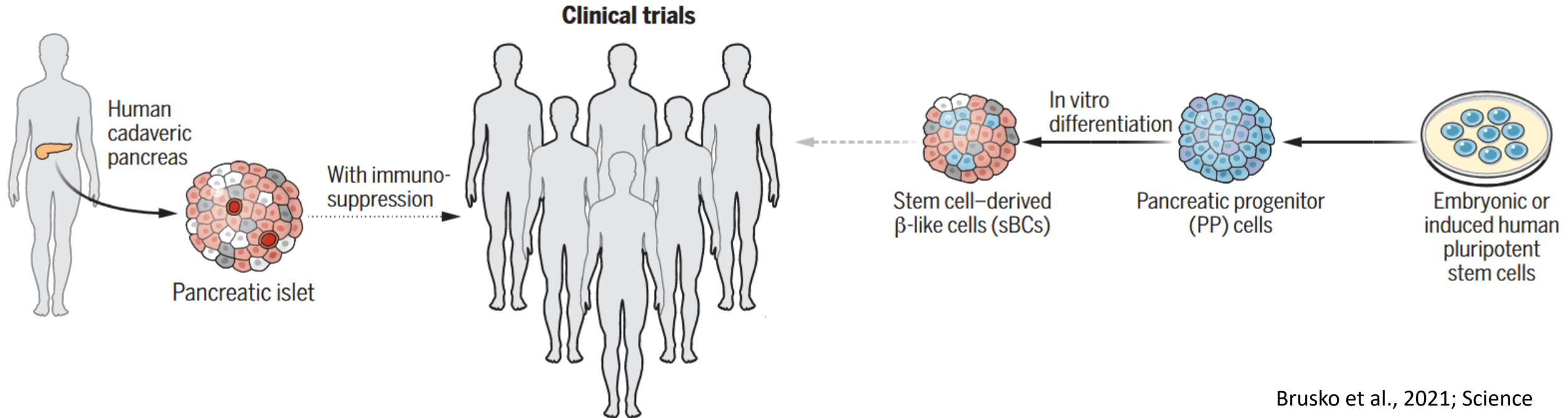
A new treatment using stem cells that produce insulin has surprised experts and given them hope for the 1.5 million Americans living with the disease.



Brian Shelton: „ It’s a whole new life!“

Ramzy et al., *Cell Stem Cell*, 2021; Shapiro et al., *Cell Reports Medicine*, 2021

Möglichkeiten und Risiken für die Betazellersatztherapie beim T1D

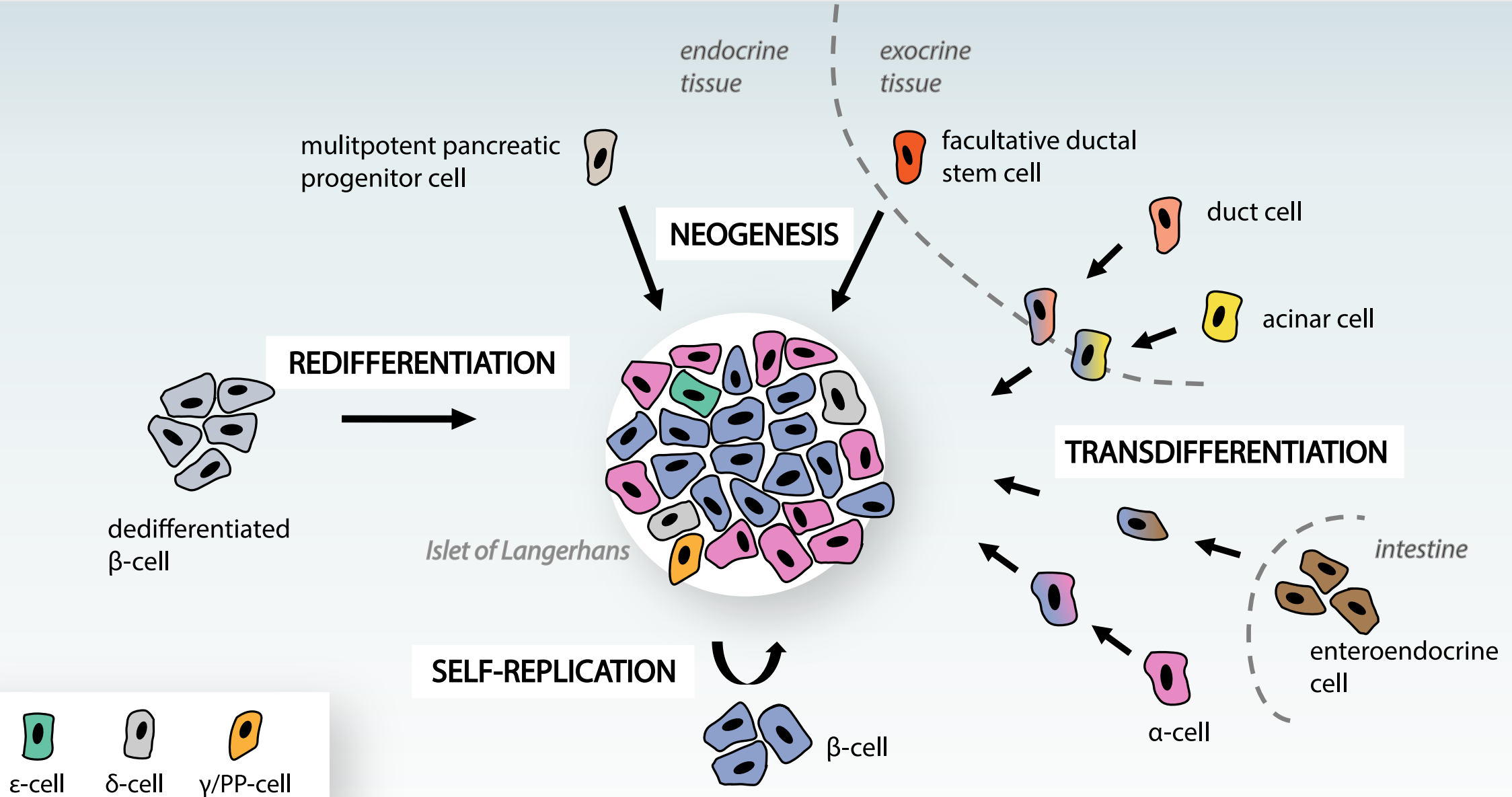


Brusko et al., 2021; Science

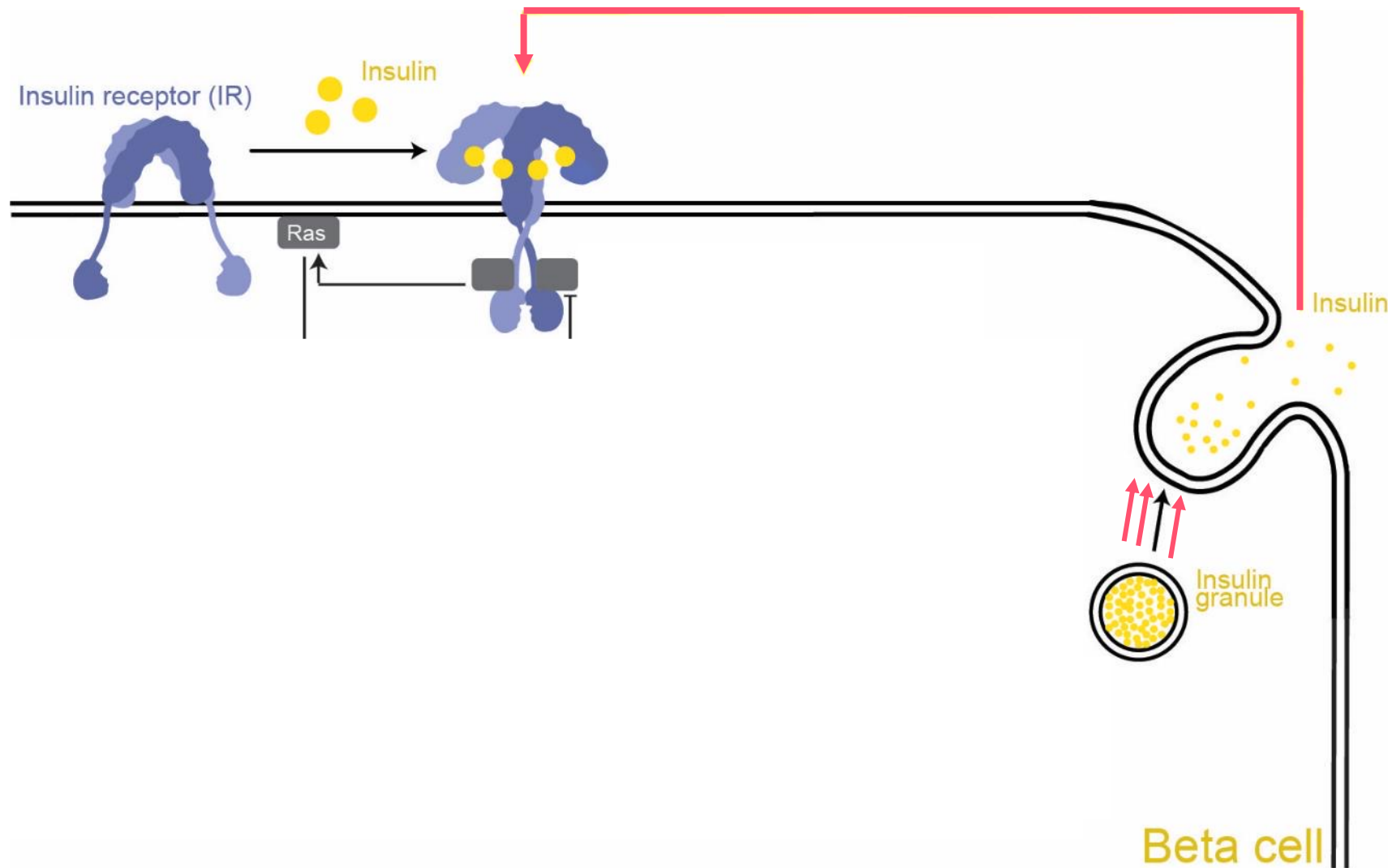
Derzeitige Probleme und Hürden:

- Sicherheit und Funktionalität der Stammzellen-generierten Inseln => Engineering/Differenzierung
- Abstoßung des Transplants => Hypoimmunogene Stammzellen bzw. Verkapselung

Wie kann man Betazellen *in vivo* regenerieren?



Insulinrezeptor Signaltransduktion in Insulin-produzierenden Betazellen



INS/IGF Signal reguliert Betazell-Funktion, Proliferation & Überleben

Insulinresistenz in Betazellen führt zum Versagen => Diabetes

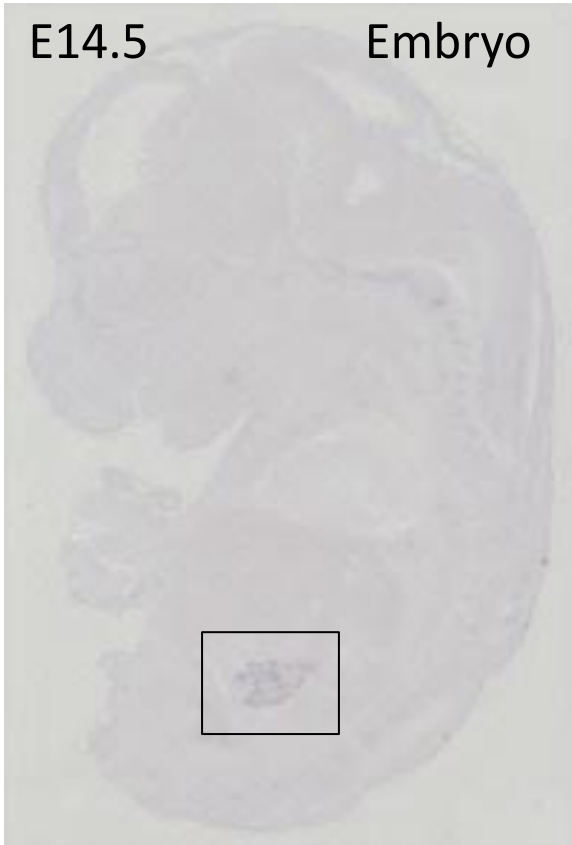
POTENTIELLE DIABETES THERAPIE:

Insulin-Sensitivierung der Betazell um diese zu schützen und die Funktion zu erhalten

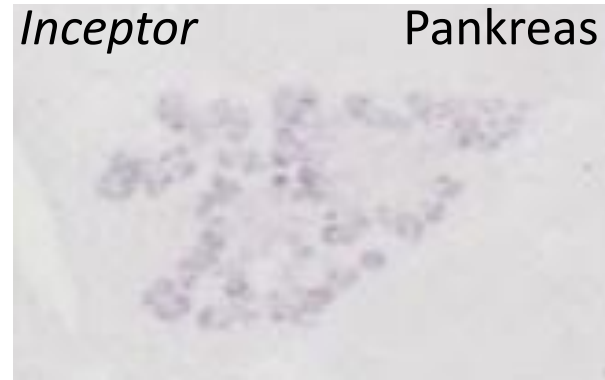
Entdeckung des insulin inhibitory receptor (**Inceptor**)

Inceptor mRNA Expression

E14.5 Embryo

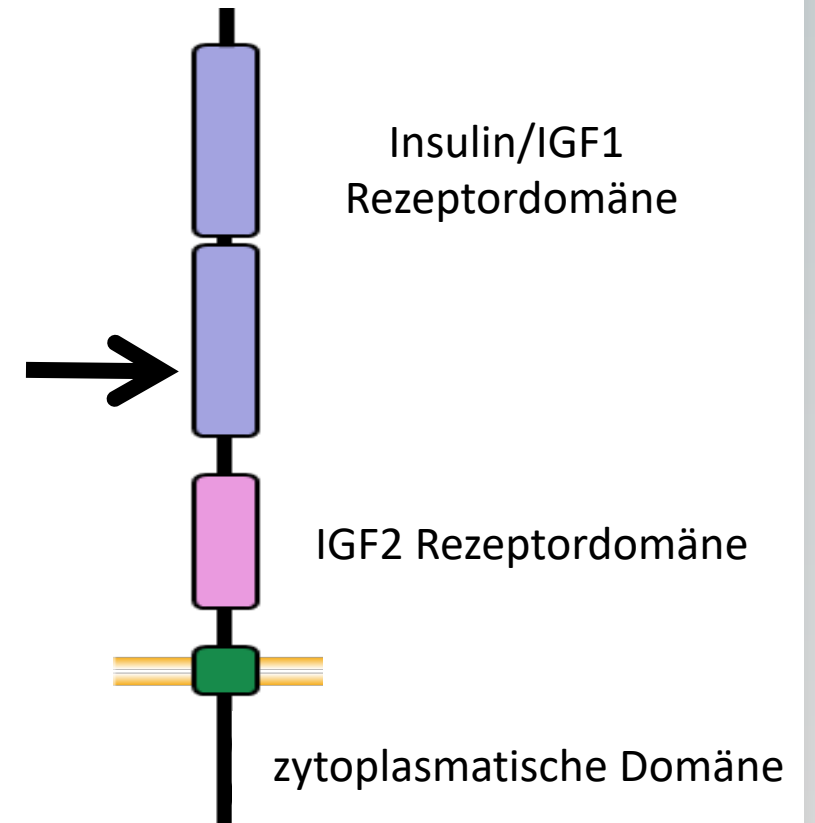


Inceptor Pankreas

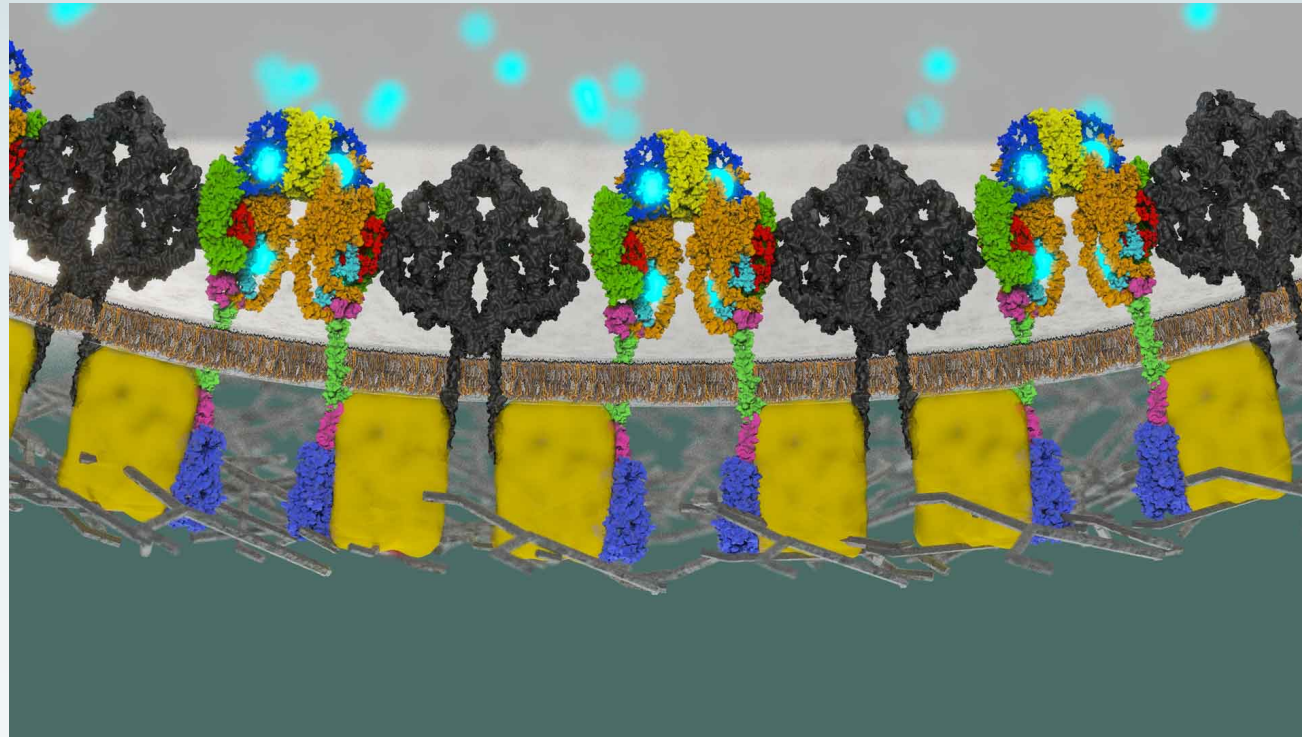


mRNA ist stark im embryonalen Pankreas exprimiert

molekulare Struktur



Inceptor stoppt die Insulinwirkung in Betazellen und kontrolliert den Blutzucker



- Inceptor ist im Pankreas exprimiert und schützt vor Insulinautoaktivierung
- Blockierung des Inceptors erhöht Betazellvermehrung und –überleben
- Inceptor ist ein attraktives Zielmolekül für den Betazellschutz & -regeneration

Zusammenfassung

- 100 Jahre nach der Entdeckung des Insulins verstehen wir langsam die Pathogenese des Typ 1 und 2 Diabetes
- Ein detailliertes Verständnis der Embryonal- und Pankreasentwicklung erlauben es Betazellen aus Stammzellen zu generieren
- Stammzellen-generierte Inseln funktionieren nach der Transplantation, aber die Funktionalität und Abstoßung müssen verbessert werden
- Die Mechanismen zum Schutz und der Regeneration der Betazelle können in der Zukunft zu kausalen Therapien genutzt werden



Danksagung

ADI Islet Core: Patrick MacDonald & team



Stem cell team

Ingo Burtscher
Xianming Wang
Noel Moya
Pallavi Mahaddalkar
Katharina Scheibner
Johanna Siehler
Anna Blöching

Islet biology

Ciro Salino
Ansarullah
Joanne van Vuuren
Carina Yang

Cooperations:

Matthias Tschöp
Susanna Hofmann
Timo Müller
Hans Häring
Ünal Coskun
Matthias Meier
Eckhard Wolf
Novo Nordisk:
Richard DiMarchi
Brian Finan



Pancreas biology

Mostafa Bakhti
Aimee Bastidas
Stephan Sachs
Silvia Schirge
Carina Yang

Gut stem cells

Anika Böttcher
Alexandra Aliluev
Michael Sterr
Lena Oppenländer

Comp Bio

Theis group

Sophie Tritschler
Hannah Spitzer
Maren Büttner

TechSupport

Lisa Appel
Jessica Jaki
Kerstin Diemer
Carola Eggert
Timucin Öztürk



Insulin signaling

Feli Schmitz
Sarah Homberg
Chirag Jain
Katha Wißmiller
Fataneh Far
Sara Bilekova

