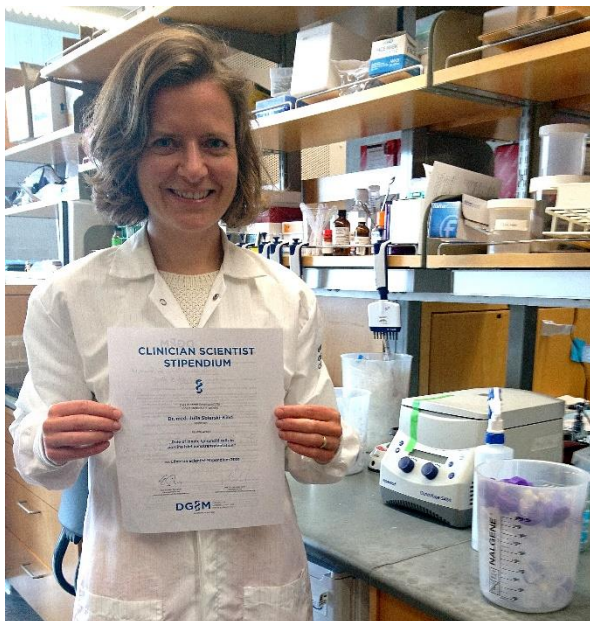




Bericht zum Clinician Scientist Programm



Quelle: DGIM

In meinem durch das Clinician Scientist Programm der DGIM unterstützten Projekt mit dem Titel „Role of innate lymphoid cells in porcine islet xenotransplantation“ möchte ich die Bedeutung der erst vor kurzem beschriebenen innatent lymphoiden Zellen (ILCs), die im Gegensatz zu Lymphozyten keine antigenspezifischen Rezeptoren tragen, bei der akuten Abstoßungsreaktion von porzinen Inselzellen im Mausmodell erforschen. Die Transplantation von Schweineinseln ist, auch aufgrund des Mangels an humanen Spenderorganen, ein vielversprechender Ansatz zur Heilung und Behandlung eines schwer einstellbaren Diabetes mellitus Typ 1.

Das größte Hindernis für die Umsetzung und Zulassung dieser Therapie besteht jedoch in der starken Abstoßungsreaktion durch humane Immunzellen, die Unterschiede in einigen Kohlenhydrat- und Eiweißmolekülen als „fremd“ (Xenoantigene) erkennen. Im Rahmen eines von der DFG unterstützten Sonderforschungsbereiches „DFG TRR 127 - Biologie der xenogenen Zell- und Organtransplantation - vom Labor in die Klinik“ forschen mehrere Arbeitsgruppen der LMU München an der Entwicklung transgener Schweinelinien, deren Gewebe weniger Abstoßungsreaktionen hervorrufen sollen. Zur direkten Beteiligung und Regulierung von Zellen des angeborenen Immunsystems bei der akuten Transplantatabstoßung nach Xenotransplantationen ist bislang allerdings nur wenig bekannt. ILCs nehmen zentrale Aufgaben bei der Abwehr von Infektionserregern, bei Immun- und Entzündungsreaktionen sowie bei der Regulierung der zellulären Homöostase im Gewebe wahr.

Im Rahmen des Junior Clinician Scientist Programms des Berlin Institute of Health der Charité fokussierte ich mich neben meiner Facharztausbildung (Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin, Charité) zunächst auf den Zusammenhang der chronischen Fettgewebsentzündung bei Adipositas, der damit einhergehenden Veränderung der



Immunzellzusammensetzung in metabolisch relevanten Geweben und des Mikrobioms mit der Entstehung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2. Dieses Forschungsinteresse konnte ich als DFG-Postdoc-Stipendiatin an der University of California San Francisco (UCSF) weiterverfolgen, indem ich die Rolle von ILCs bei der Regulierung der Fettgewebshomöostase und der Entwicklung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis untersuchte. In Anknüpfung an die hohe Expertise der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU München, an der ich meine Facharztausbildung fortsetzen werde, für Xenotransplantationen von insulinproduzierenden Betazellen, werde ich transgene Reporter- und Knockoutmäuse, mit denen ich schon an meinem aktuellen Projekt an der UCSF arbeite, und 3D imaging zur Darstellung von ILCs nutzen, um ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen der Abstoßungsreaktion zu erlangen. Hierbei reizt mich insbesondere die medizinische Relevanz und Übertragbarkeit der Forschung, welche dabei helfen soll, eine grundlegend neue Zellersatztherapie des Diabetes mellitus zu etablieren.

Bericht von Dr. Julia Sbierski-Kind, Berlin



Bericht zum Advanced Clinician Scientist Programm



Quelle: DGIM

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zählt zu den tödlichsten Krebsarten weltweit. Kürzlich wurde durch die Arbeitsgruppe von Herrn Dietrich neu aufgezeigt, dass die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4), welche neben membrangebundener auch in löslicher Form vorkommt, eine entscheidende Rolle bei der Progression des HCC zukommen könnte. DPP4 kann das aus 36 Aminosäuren bestehende Neuropeptid Y (NPY) so spalten, dass es eine vermehrte Spezifität für den NPY-Rezeptor 5 hat, welcher von Dietrich und Kollegen als neues potentiell Onkogen im Leberkrebs identifiziert wurde. Unpublizierte Daten deuten darauf hin, dass die DPP4 sowie NPY Serummarker zur frühen Erkennung von Rezidiven bei HCC Patienten nach lokaler Tumor-Ablationstherapie darstellen könnten.

Weiterhin werden DPP4-Inhibitoren erfolgreich zur Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt. Im Rahmen der ACSP-Förderung durch die DGIM werden neue Biomarker sowie potentielle therapeutische Zielgene des hepatozellulären Karzinoms (HCC) näher charakterisiert, um in der Folge unter Anwendung eines strikten translationalen Forschungsansatzes eine klinische Anwendung der Ergebnisse vorantreiben zu können. Der Fokus der geplanten Studien liegt dabei auf der Untersuchung der diagnostischen und therapeutischen Rolle von Neuropeptid Y (NPY) sowie der therapeutisch angreifbaren NPY-Rezeptoren und der pharmakologisch hemmbaren, NPY-degradierenden Proteasen (wie Dipeptidylpeptidase 4) bei der Progression des HCCs.

Bericht von PD Dr. med. Dr. rer. physiol. Peter Dietrich, Erlangen