

**Zeitschrift:** Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin  
**Band:** - (1996)  
**Heft:** 31

**Artikel:** Jugenddiabetes: Perforin als "Tatwaffe"  
**Autor:** [s.n.]  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-551519>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 06.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Jugenddiabetes: Perforin als «Tatwaffe»

Dank Experimenten mit gentechnisch veränderten Mäusen konnte gezeigt werden, dass der Jugenddiabetes auf einen Angriff durch Perforin zurückzuführen ist. Perforin, ein Protein der Immunabwehr, hat die Fähigkeit, körpereigene Zellen zu durchlöchern.

Etwa zwei Prozent der Bevölkerung leiden unter einer Form von Zuckerkrankheit, die meist zwischen zehn und neunzehn Jahren ausbricht: dem *Jugenddiabetes*, auch *insulinabhängige* oder *Typ-I-Diabetes* genannt. Die Bauchspeicheldrüsen der Erkrankten können kein Insulin mehr produzieren, also jenes Hormon, das den Blutzuckerspiegel regelt. Um weiterleben zu können, müssen sich die Betroffenen täglich Insulin zuführen.

Der Jugenddiabetes darf nicht mit dem Typ-II-Diabetes verwechselt werden, von dem rund fünf Prozent der

Bevölkerung ab etwa 40 Jahren betroffen sind. Typ I und Typ II als Beeinträchtigungen des Zuckerstoffwechsels unterscheiden sich wiederum grundsätzlich vom *Diabetes insipidus* oder Wasserharnruhr, deren Ursache eine Nierenstörung ist.

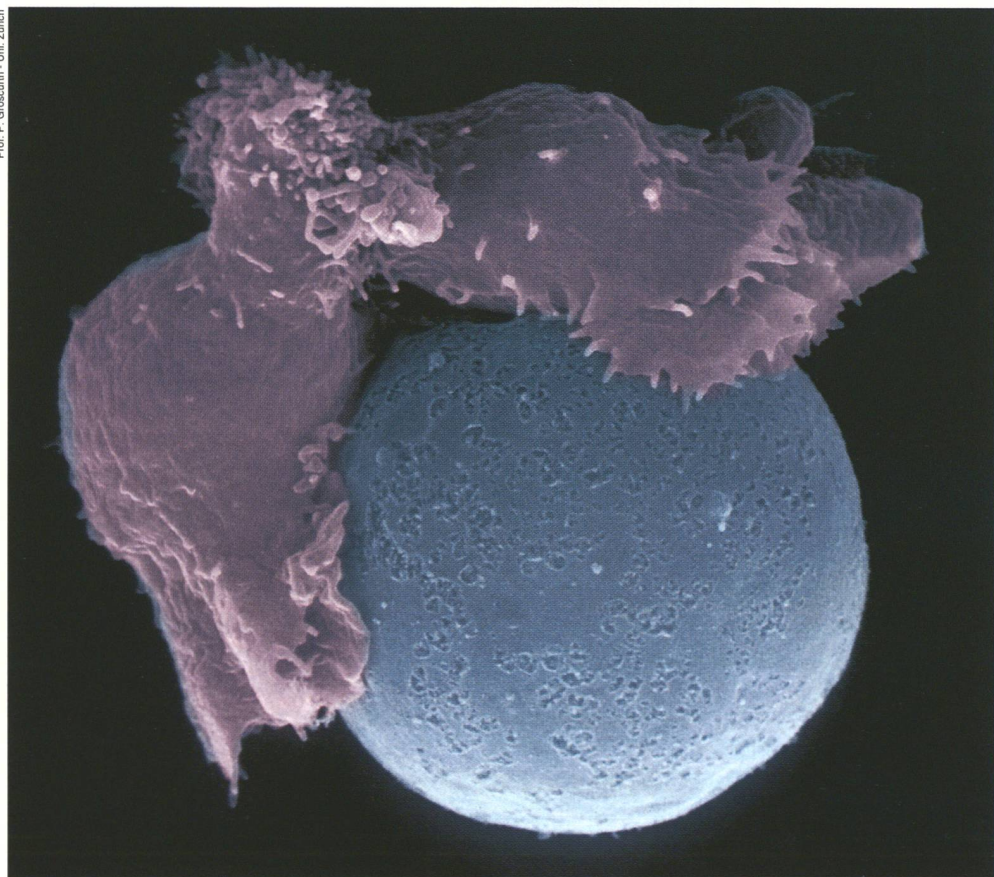
Im Zusammenhang mit Zuckerkrankheit kommt die Rede immer wieder auf Insulin. Was es damit für eine Bewandnis hat, sagt der Immunologe Hans Hengartner, Professor an Universität und ETH Zürich: «Dieses Protein wird in der Bauchspeicheldrüse hergestellt, einem für die Verdauung und Blutzuckerregulation wichtigen Organ nahe der Leber. Allerdings ist hier nur etwa ein Prozent aller Zellen mit der Insulinproduktion befasst: die sogenannten Betazellen in den Langerhans-Inseln, welche sich über die ganze Bauchspeicheldrüse verteilt finden.»

Im Fall des Jugenddiabetes wird kein Insulin mehr erzeugt, weil die Betazellen irrtümlicherweise durch eine Autoimmunreaktion zerstört wurden: einen fehlgeleiteten Angriff des körpereigenen Immunabwehrsystems.

Zwei weisse Killer-Blutkörperchen greifen eine Krebszelle (das grosse kreisförmige Gebilde) an, um sie zu zerstören. Bereits haben sie auf der Zelloberfläche mit Hilfe des Perforins zahlreiche Löcher geschaffen. Solche weisse Blutkörperchen können sich auch gegen die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse richten und dadurch eine Zuckerkrankheit auslösen. (Bild: P. Groscurth)



H. Neff & N. Wey  
Rolf Zinkernagel (Nobelpreisträger für Medizin 1996) und Hans Hengartner: zwei Immunologen in enger Zusammenarbeit.



Prof. P. Groscurth - Uni. Zürich

Bei gewissen Personen kann ein solcher Angriff durch eine Viruserkrankung oder einen seelischen Schock ausgelöst werden; andere erkranken durch genetische Veranlagung an diesem Typ der Zuckerkrankheit.

Mit der Frage, wie die Zerstörung der Betazellen genau vor sich geht, befassen sich Versuche am Institut für Experimentelle Immunologie des Universitätsspitals Zürich, wo Prof. Hengartner mit Prof. Rolf Zinkernagel (Nobelpreisträger für Medizin 1996) zusammenarbeitet. Da sich bei einer solchen Problemstellung Experimente mit Menschen verständlicherweise verbieten, müssen Mäuse als Versuchstiere dienen. In enger Zusammenarbeit mit Pamela Ohashi und Sandoz-Spezialist Kurt Bürki aus Basel wurden diese Mäuse gentechnisch derart verändert, dass sie als Folge einer Infektion mit dem speziellen Virus LCMV\* an Diabetes erkranken.

## Transgene Mäuse

An sich ist das Virus nicht gefährlich. Normale Mäuse entwickeln dagegen rasch eine Immunreaktion und zerstören dadurch den Eindringling. Die gentechnisch veränderten Tiere allerdings bekamen in ihr Erbgut ein zusätzliches Gen des LCMV-Virus eingepflanzt. Das Gen äussert sich nur in der Bauchspeicheldrüse und bewirkt hier, dass bei einer Virusinfektion die Immunreaktion nicht allein gegen den Erreger, sondern auch gegen die eigenen Betazellen wirksam wird. Sind diese dann zerstört, bricht der Diabetes aus.

Eine solche Versuchsanordnung mag auf den ersten Blick etwas weitergeholt erscheinen. Doch wie die Ergebnisse zeigen, lässt sich sehr wohl eine Verbindung von den Vorgängen in den gentechnisch veränderten Mäusen zu den Krankheitsursachen beim Menschen ziehen.

Im Rahmen eines anderen Experiments – ursprünglich ohne Zusammenhang mit den Forschungen über Diabetes unternommen – arbeiteten Prof. Hengartner und David Kägi mit Birgit Ledermann und Kurt Bürki von Sandoz zusammen, um einen weiteren Stamm transgener Mäuse zu züchten. Diese hatten das Gen zur Herstellung von *Perforin* eingebüsst: eines Proteins, das in der Lage ist (wie es ja der Name sagt), Körperzellen zu durchlöchern (gleiche Mäuse wurden auch durch die Gruppe von Prof. Jürg Tschopp in Lausanne entwickelt).

Das Perforin wird vom Immunabwehrsystem zur Zerstörung kranker Zellen eingesetzt, seien sie krebsartig entartet oder von Viren befallen. Auf diese Weise besteht gute Aussicht, die Ausbreitung der Krankheit zu stoppen.

Perforine sind derart aggressiv, dass sie sich nie frei in der Blutbahn bewegen. Sie werden ausschliesslich von

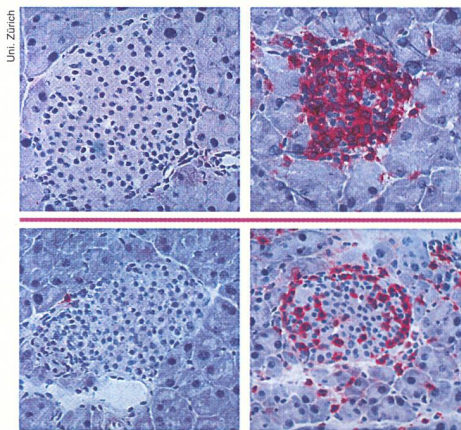
weissen Killer-Blutkörperchen (*Natural killers* und *CD8<sup>+</sup> Lymphozyten*) im Kampf gegen kranke Zellen eingesetzt. Mäuse ohne Perforin sind daher besonders anfällig für bestimmte Infektionen, weil ihnen diese wichtige Abwehrwaffe des Immunsystems fehlt.

Die Forschenden kreuzten nun diese Maus ohne Perforin mit der bereits beschriebenen, für Diabetes anfällig gemachten Maus. So entstand ein doppelt transgenes Tier: mit einem Gen zu wenig (dem für die Bildung von Perforin) und einem Gen zu viel (dem des LCMV-Virus).

«Diese Mäuse sind zwar noch immer sehr infektionsanfällig, doch können sie nicht an Diabetes erkranken, selbst wenn man sie dem Virus aussetzt», erklärt Prof. Hengartner.

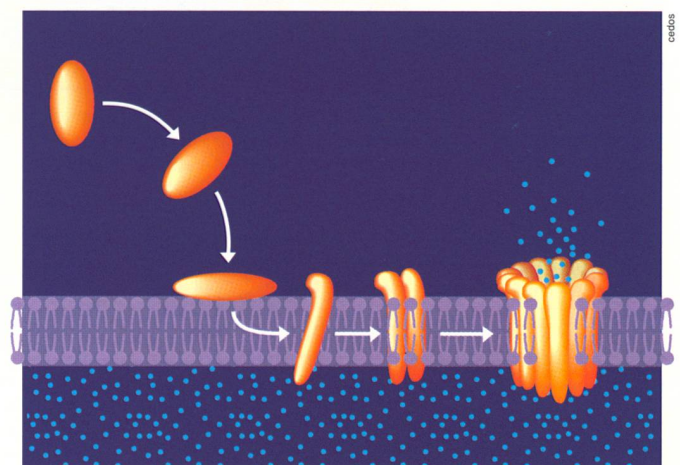
Beobachten liess sich, wie die weissen Killer-Blutkörperchen in die Bauchspeicheldrüse eindringen, und in unmittelbarer Nähe der Langerhans-Inseln wurden auch *CD8<sup>+</sup> Lymphozyten* festgestellt. Weil die Angreifer indes kein Perforin produzieren können, blieben die insulinherstellenden Betazellen intakt, und es entwickelte sich keine Zuckerkrankheit.

Schlussfolgerung von Prof. Hengartner: «Dieses Experiment zeigt, dass Lymphozyten die Zellzerstörer sind, und dass sie als Waffe dazu das Perforin verwenden.»



Oben. Diese Langerhans-Inseln entstammen der Bauchspeicheldrüse einer transgenen Maus mit der Bestimmung, als Folge einer LCMV-Virusinfektion an Diabetes zu erkranken. Bei der Infektion (Bild rechts) greifen violett gefärbte *CD8<sup>+</sup> Lymphozyten* die Inselzellen an und zerstören sie, was zur Zuckerkrankheit führt.

Unten. Die Maus, der diese Langerhans-Inseln entnommen wurden, hat zusätzlich die Eigenschaft, dass sie kein Perforin produziert. Nach einer LCMV-Virusinfektion stürzen sich zwar *CD8<sup>+</sup> Lymphozyten* ebenfalls auf die Inselzellen (Bild rechts), können sie aber nicht zerstören, weil ihnen das Perforin dazu fehlt. Aus diesem Grund bleibt die Maus vor Diabetes verschont.



Auf eine Zellmembran gebracht, formieren sich die Perforin-Proteine und bohren ein Loch.

\* Lymphozytäres Choriomeningitis Virus