



## PRESSEMITTEILUNG

PRESSE- UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

Wissenschaftskommunikation  
Dr. Eva Maria Wellnitz  
Telefon: +49 621 383-71115  
Telefax: +49 621 383-71127  
eva.wellnitz@medma.uni-heidelberg.de

19. Juli 2021

### Neue Ursache zur Entstehung des Diabetes entdeckt

#### Stoffwechsel des diabetischen Zebrafischs offenbart interessante Erkenntnisse

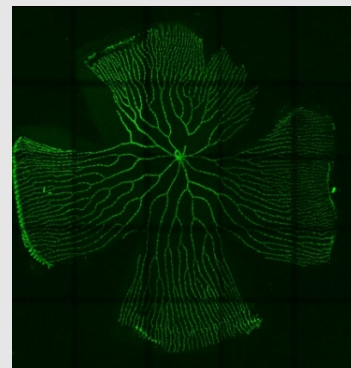
Können Fische einen Diabetes bekommen? In der Tat: Der Mexikanische Tetra (*Astyanax mexicanus*), auch Höhlensalmler genannt, speichert nach periodischer Nahrungsaufnahme die Glukose im Blut, um so längere Phasen eines Nahrungsmangels zu überstehen\*. Professor Dr. Jens Kroll vom European Center for Angioscience der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg konnte in den vergangenen Jahren zeigen, dass Fische auch, wie der Mensch, Diabetes-induzierte Organschäden ausbilden können. Die Forscher erhoffen sich von den Fischen Antworten auf die Frage, wie Diabetes-induzierte Organschäden entstehen.

Für seine Forschung nutzt Kroll genetisch veränderte Zebrafische (*Danio rerio*) mit spezifischen Änderungen im Glukose- und Insulinstoffwechsel, die auch beim Menschen einen Diabetes verursachen. Diese Zebrafische zeigen die typischen Veränderungen in den Blutgefäßen, Augen und Nieren, wie sie häufig in diabetischen Patienten beobachtet werden. Die als diabetische Retinopathie und diabetische Nephropathie bezeichneten Krankheitsbilder gehören zu den mikrovaskulären Folgeschäden der Diabeteserkrankung.

#### \*\*Publikation

Reduced Acrolein Detoxification in *akr1a1a* Zebrafish Mutants Causes Impaired Insulin Receptor Signaling and Microvascular Alterations  
Haozhe Qi, Felix Schmöhl, Xiaogang Li, Xin Qian, Christoph T. Tabler, Katrin Bennewitz, Carsten Sticht, Jakob Morgenstern, Thomas Fleming, Nadine Volk, Ingrid Hausser, Elena Heidenreich, Rüdiger Hell, Peter Paul Nawroth, Jens Kroll  
Advanced Science, first published: 18 July 2021  
DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202101281>

#### Abbildung



Die retinalen Blutgefäße (grün) in einem erwachsenen Zebrafischauge.

\*Misty R. Riddle et al., Nature 2018

#### Kontakt

Prof. Dr. Jens Kroll  
Head Metabolism and Microvascular Dysfunction Group  
European Center for Angioscience (ECAS)  
Vascular Biology & Tumor Angiogenesis  
Tel.: +49 (0) 621 383 71455  
[jens.kroll@medma.uni-heidelberg.de](mailto:jens.kroll@medma.uni-heidelberg.de)

Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

kung. Sie können bis hin zur Erblindung und Dialysepflicht führen.

Auf ihrer Suche nach molekularen Schaltern im Stoffwechsel des Zebrafischs, die sich möglicherweise zur Diagnostik und für neue Therapien des Diabetes nutzen lassen, haben die Wissenschaftler nun einen Schutzmechanismus entdeckt, der, wenn er ausgehebelt wird, beim Fisch die gleichen Folgen zeigt wie der Typ 2 Diabetes im Patienten.

Neben den klassischen Risikofaktoren der Diabeteserkrankung wie Bewegungsmangel, falsche Ernährung und das Alter, steht im Zentrum der Forschung von Professor Kroll der Metabolismus, also Stoffwechselwege, die unter anderem durch die Nahrungsaufnahme im Körper aktiviert werden. Hier wurde in den letzten Jahren gezeigt, dass eine Reihe von ungewollten und zum Teil problematischen Verbindungen entstehen, die im Organismus die Funktion der Proteine, Fette und des Erbguts (DNA) verändern können, was längerfristig zu verschiedenen Erkrankungen, und eben auch zum Diabetes, führen kann. Zu diesen Verbindungen gehören auch sogenannte reaktive Aldehyde, die aufgrund ihrer chemischen Struktur sehr reaktionsfreudig sind.

Um diese im Stoffwechsel gebildeten Aldehyde schnell abbauen zu können, hat der Körper vielfältige Schutzmechanismen entwickelt. Was aber passiert, wenn diese Schutzmechanismen ausfallen? Genau diese Frage hat Kroll mit seinem Team untersucht. Die Wissenschaftler deaktivierten im Zebrafisch ein Enzym (Akr1a1a), das im Normalfall das Aldehyd Acrolein unschädlich macht. Die Fische zeigten daraufhin erhöhte Mengen an Acrolein und entwickelten einen

Diabetes sowie diabetische Organschäden in Augen und Nieren. Als Ursache zeigte sich eine Insulinresistenz, wie sie genau so auch im Typ 2 Diabetes in diabetischen Patienten auftritt. Die Arbeiten sind aktuell in der hochrangigen Zeitschrift *Advanced Science* publiziert\*\*.

„Diese Erkenntnisse erweitern unser Verständnis zur Entstehung der Diabeteserkrankung wesentlich“, so Kroll. Sie zeigen, dass neben den klassischen Risikofaktoren Veränderungen im Metabolismus eine zentrale Ursache für die Entstehung des Diabetes sind.

Ob sich die reaktiven Aldehyde als Biomarker zur Vorhersage der Entstehung des Diabetes und der späteren Ausprägung diabetischer Organschäden eignen, ist eine der Fragestellungen, denen Kroll mit seinem Team und Kollaborationspartnern an der Universität Heidelberg im Rahmen des Internationalen Graduiertenkollegs DIAMICOM und des Sonderforschungsbereiches SFB 1118 nachgehen wird. Darüber hinaus wollen sie aufklären, was einen Ausfall der Schutzsysteme bewirken kann und ob die Schutzsysteme oder auch die reaktiven Aldehyde Ansatzpunkte zur Prävention und Therapie des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen sein können.