

# Betatrophin – neue Hoffnung für die Diabetesbehandlung?

Karim Gariani<sup>a</sup>, Jacques Philippe<sup>b</sup>, François R. Jornayvaz<sup>b</sup>

Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève;

<sup>a</sup>Service de médecine interne générale, <sup>b</sup>Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition

Diabetes mellitus ist eine chronische Krankheit mit einer weltweiten Prävalenz von schätzungsweise etwa 175 Millionen erkrankten Personen um das Jahr 2000 und gemäss Voraussagen etwa 360 Millionen bis 2030. Bei etwa 90% der Fälle handelt es sich um Diabetes Typ 2, bei etwa 10% um Typ 1 [1].

Zwar sind die pathophysiologischen Mechanismen bei Typ 1 und Typ 2 verschieden, bei beiden Entitäten liegt aber eine verminderte Insulinbildung durch die  $\beta$ -Zellen des Pankreas vor, partiell beim Typ 2 und total beim Typ 1. Die Wiederherstellung der Funktion der  $\beta$ -Zellen stellt daher nach wie vor eine der wichtigsten Forschungslinien in der Diabetesbehandlung dar.

## Ein neues Hormon: Betatrophin

Ein Forschungsteam unter der Leitung von Douglas Melton vom Harvard Stem Cell Institute, Cambridge, USA, hat soeben ein wichtiges Teil im Puzzle um die Regulation der  $\beta$ -Zell-Proliferation identifiziert, nämlich den Nachweis eines neuen Hormons «Betatrophin», das bei der Vermehrung dieser Zellen eine Rolle spielen soll. Die Resultate sind kürzlich in der renommierten Zeitschrift «Cell» publiziert worden [2].

Für diese Neuentdeckung wurde ein neues Modell an insulinresistenten Mäusen mit Blockierung der Insulinrezeptoren und deren Signale durch einen Antagonisten entwickelt. Die Mäuse entwickelten rasch eine Glukoseintoleranz. Die Forscher beobachteten sodann eine Verdreifachung der Masse von  $\beta$ -Zellen, jedoch mit Abnahme des Gehalts der Zellen an Insulin, dies möglicherweise infolge vermehrter Sekretion aufgrund der Insulinresistenz.

Um dieses Phänomen zu erklären, erstellten die Autoren Profile der Genexpression in verschiedenen Organen, und sie stellten fest, dass ein für Betatrophin kodierendes Gen in der Leber und im weissen Fettgewebe stark überexprimiert war. Diese Resultate konnten auch in anderen Modellen mit diabetischen Mäusen (ob/ob und db/db) reproduziert werden.

Überdies hatte sich die Masse an  $\beta$ -Zellen im Pankreas acht Tage nach Injektion von Betatrophin bei acht Wochen alten Mäusen verdreifacht, und dies ging mit einer Verminderung des Nüchternblutzuckers und einer Verbesserung der Glukosetoleranz einher. Betatrophin scheint ausschliesslich die Vermehrung der Insulinproduzierenden Zellen zu stimulieren und keinen Effekt auf die Replikation der übrigen Pankreaszellen zu haben.

## Starke Wirkung auf die Proliferationsrate der $\beta$ -Zellen

Betatrophin hat eine starke Wirkung auf die Proliferationsrate der  $\beta$ -Zellen, es erhöht diese bis zu 17 Mal, anders als andere das Wachstum der  $\beta$ -Zellen stimulierende Hormone wie Prolaktin oder Insulin, deren Wirkung für therapeutische Zwecke zu schwach bleibt [4, 5]. Betatrophin ist somit ein neues Leberhormon, das eine kompensatorische Vermehrung der  $\beta$ -Zellen bewirkt, dies jedoch via einen von der Insulinresistenz unabhängigen Mechanismus.

Beim Menschen wurde eine Expression des für Betatrophin kodierenden Gens vor allem in der Leber entdeckt. Man stellt in der Leber einen etwa 250 Mal höheren Messenger-RNA-Level fest als in anderen Organen wie dem weissen Fettgewebe, der Skelettmuskulatur oder dem Pankreas [2].

## Aufklärung der Vermehrungsmechanismen der $\beta$ -Zellen?

Betatrophin könnte in Zukunft vielleicht Ausgangspunkt für Studien zur Aufklärung der Vermehrungsmechanismen der  $\beta$ -Zellen sein. Es werden somit grosse Hoffnungen auf dieses Hormon als mögliche Therapie für Diabetes Typ 1 und Typ 2 gesetzt. Allerdings hat eine ganz neue Studie eine Erhöhung von Betatrophin bei Patienten mit langdauerndem Diabetes Typ 1 gezeigt, die aber ohne Einfluss auf den durch die Messung von C-reaktivem Peptid, einem Marker für die Insulinreserven, geschätzten Verlust von  $\beta$ -Zellen blieb. Das Hormon könnte sich damit beim Diabetes Typ 1 als wirkungslos erweisen, ausser vielleicht bei Dosen über dem physiologischen Bereich [4].

Dagegen liessen sich mit dem Hormon vielleicht beim Typ-2-Diabetes die Insulininjektionen verringern oder gar ganz vermeiden, was sich stark auf die Lebensqualität dieser Patienten auswirken würde. Die Wirkung eines solchen Hormons dürfte dabei allerdings vor allem bei jüngeren Patienten am stärksten sein, da das Vermehrungspotential der  $\beta$ -Zellen mit dem Alter deutlich abnimmt. Zudem ist dieses Potential beim Menschen überhaupt klar geringer als bei Nagern [6].



Karim Gariani

Die Autoren deklarieren keine finanzielle Unterstützung oder andere Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel.

## Ein weiter Weg bis zur Anwendung

Es bleibt also noch ein weiter Weg bis zur möglichen Anwendung beim Menschen. Zunächst muss die Wirkung anhand anderer Modelle bei diabetischen Tieren bestätigt werden. Darüber hinaus ist nachzuweisen, dass Betatrophin kein karzinogenes Risiko mit sich bringt, da es ja die Zellproliferation stimuliert. Des Weiteren versteht man den Wirkungsmechanismus derzeit noch nicht. Betatrophin könnte direkt oder indirekt auf die Kontrolle der Proliferation bei den  $\beta$ -Zellen einwirken. Könnten wir den Betatrophinrezeptor und allfällige Kofaktoren identifizieren, könnten wir besser verstehen, wie die Leber und das weisse Fettgewebe mit dem Pankreas zur Steuerung der  $\beta$ -Zell-Proliferation interagieren.

## Partnerschaftsvertrag mit Biotechnologieunternehmen

Bevor Betatrophin beim Menschen getestet werden kann, braucht es noch viele präklinische Studien. Die Forschergruppe hat einen Partnerschaftsvertrag mit dem deutschen Biotechnologieunternehmen Evotec unterzeichnet, ebenfalls eine Lizenzvereinbarung mit der amerikanischen Pharmafirma Johnson & Johnson, um die nötigen Weichen für ein zukünftiges Studienprogramm bei Patienten mit Diabetes Typ 2 zu stellen.

Abschliessend darf man sagen, dass Betatrophin in der Diabetesbehandlung vor allem beim Typ 2 zu nicht geringen Hoffnungen berechtigt, obschon bis zum Beginn der klinischen Prüfungsphase noch zahlreiche Studien absolviert werden müssen. Die Zukunft wird weisen, ob unsere diabetischen Patienten einmal auf Insulin verzichten können.

---

### Korrespondenz:

Prof. Jacques Philippe  
Service of Endocrinology, Diabetes, Hypertension and Nutrition  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
CH-1211 Genève  
[jacques.philippe\[at\]hcuge.ch](mailto:jacques.philippe[at]hcuge.ch)

---

### Literatur

- 1 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–53.
- 2 Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic  $\beta$  cell proliferation. *Cell*. 2013;153(4):747–58.
- 3 Brelje TC, Parsons JA, Sorenson RL. Regulation of islet beta-cell proliferation by prolactin in rat islets. *Diabetes*. 1994;43(2):263–73.
- 4 Beith JL, Alejandro EU, Johnson JD. Insulin stimulates primary beta-cell proliferation via Raf-1 kinase. *Endocrinology*. 2008;149(5):2251–60.
- 5 Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013; Sep 27.
- 6 Seymour PA, Serup P. Bulking up on beta cells. *N Engl J Med*. 2013;369:777–9.