

Őssejtterápia, β -sejt- és Langerhans-sziget-neogenezis: a jövő lehetséges terápiái 1-es típusú diabetesben?

Gerő László dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Tökéletes normoglykaemia az 1-es típusú diabeteses betegekben csak sikeres pancreas- vagy Langerhans-sziget-transzplantációval érhető el. A teljes pancreas sebészi beültetése invazív, a beteget jelentősen terhelő beavatkozás. A Langerhans-szigetek átültetése nem jelent nagyobb terhelést, de a szigetgraft túlélése korlátozott. Mindkét beavatkozás közös hátránya a nagyfokú donorhiány. A nehézségek egy része áthidalható lenne olyan „mesterséges β -sejtek” alkalmazásával, amelyek ultrastruktúrája azonos a természetes β -sejtekével, és glükózdependens módon termelnek és választanak el inzulint. Jelenleg három ilyen módszer is rendelkezésünkre áll: β -sejt-képzés az exokrin pancreas ductalis sejtjeiből, β -sejt-képzés őssejtekből, valamint a transzkripció faktorok virális bevitelével előidézett Langerhans-sziget-neogenezis. A szerző e három módszerrel szerzett tapasztalatokat, experimentális eredményeket foglalja össze. *Orv. Hetil.*, 2016, *157*(19), 740–745.

Kulcsszavak: 1-es típusú diabetes, mesterséges β -sejt, pluripotens őssejt, β -sejt- és szigetneogenezis

Stem-cell therapy, β -cell- and islet cell-neogenesis: possible treatments of type 1 diabetes in the future?

In type 1 diabetic patients perfect normoglycaemia can only be achieved by successful transplantation of the pancreas or Langerhans' islets. Surgical transplantation of the whole pancreas is an invasive operation exerting great burden on the patients. Transplantation of the islets of Langerhans does not burden the patients but the survival of the islet grafts is limited. Both interventions are hampered by the lack of donor organs. However, much of these difficulties could be overcome by the use of "artificial β -cells" which ought to have an ultrastructure identical with that of natural β -cells and produce and secrete insulin in a glucose dependent manner. At present three such methods are at our disposal: transformation of the ductal cells of the exocrine pancreas into β -cells, development of β -cells from stem-cells, and neogenesis of Langerhans' islets induced by viral delivery of transcription factors. The author summarises the experience and experimental results obtained with the use of the three methods.

Keywords: type 1 diabetes, artificial β -cells, pluripotent stem-cell, neogenesis of β -cells and islets

Gerő, L. [Stem-cell therapy, β -cell- and islet cell-neogenesis: possible treatments of type 1 diabetes in the future?]. *Orv. Hetil.*, 2016, *157*(19), 740–745.

(Beérkezett: 2016. február 4.; elfogadva: 2016. február 25.)

Rövidítések

ActA = ActivinA; Btc = betacellulin; GLP-1 = glükagonszerű peptid-1; HNF = hepaticus nukleáris faktor; Ngn3 = neurogenin-3; NOD-egér = (non-obese diabetic mouse) nem elhízott diabeteses egér; PD-L1 = programmed-death ligand1; SC- β = (stem-cell-derived β -cell) őssejt eredetű β -sejt; SPK = (simultaneous pancreas-kidney [transplantation]) szimultán pancreas-vese [átültetés]

Az 1-es típusú diabetes kialakulásának oka a β -sejtek ellen irányuló autoimmun folyamat, amely e sejtek pusztulásához és így az endogén inzulintermelés teljes és végleges megszűnéséhez vezet. E betegeknek tehát az életben maradáshoz inzulinterápiára van szükségük. Amíg azonban az endogén inzulinválasztás szinte másodpernyi pontossággal követi a vércukorszint változásait (és ezzel

egész nap szűk határok között tartja a vércukorszintet), addig az exogén inzulinbevitellel – még az úgynevezett intenzív kezeléssel is – csak „bolusban” adva, hozzávetőleges pontossággal fedezzük egy-egy napszak inzulin-szükségletét, és ehhez próbáljuk igazítani a szénhidrát-bevitelt. Nyilvánvaló, hogy így a vércukorszint ingadozásai jelentősen meghaladják a fiziológiásat, és ez egyrészt hypoglykaemiás rosszulletek, másrészt a nap folyamán rövidebb-hosszabb hyperglykaemiás periódusok kialakulásához és előbb-utóbb a microvascularis szövődmények kifejlődéséhez vezet. Egyes megfigyelések szerint a nagyobb glükózvariabilitás összefüggést mutat a betegek halálozásával is [1, 2].

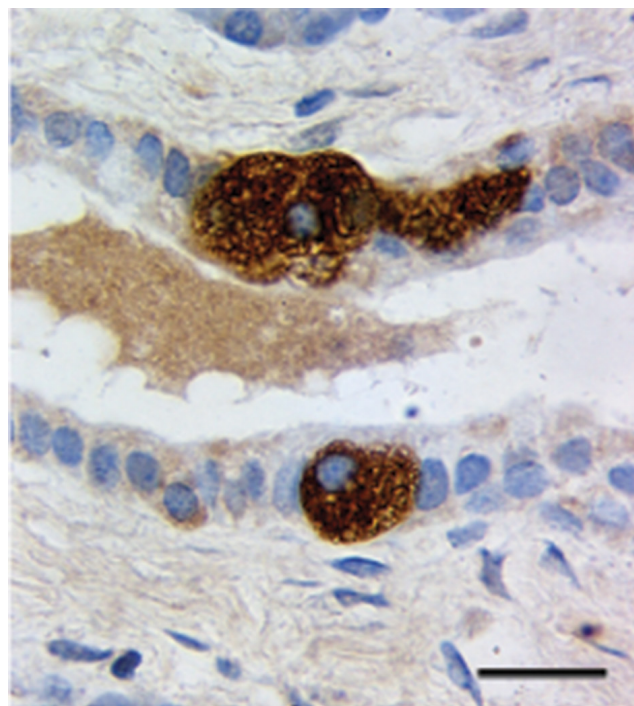
A fiziológiásat megközelítő vércukorszint-szabályozás csak visszacsatolós pumpakezeléssel vagy sikeres pancreas-, illetve Langerhans-sziget-transzplantációval érhető el. A két utóbbi beavatkozás széles körű alkalmazásának közös korlátját jelenti egyrészt a nagyfokú donorhiány, másrészt a beültetést követő tartós immunszuppresszió. Ezek a nehézségek nagyrészt áthidalhatók lennének olyan „mesterséges β -sejtek” alkalmazásával, amelyek akár *in vitro*, akár *in vivo* körülmények között nagy tömegben állíthatók elő, s megfelelnek az alábbi elvárásoknak:

- Ultrastruktúrájuk azonos a természetes β -sejtekével.
- Képesek inzulint szintetizálni és azt a szekréciós granulumban tárolni.
- Megfelelő ingerre glükózdependens módon választanak el inzulint.
- Tartalmazzák mindazokat a transzkripció faktorokat, amelyek a β -sejtek képződéséhez és újratermelődéséhez szükségesek.
- Szerencsés esetben e sejtek membránantigén struktúrája olyan, hogy nem vált ki autoimmun reakciót. (Ez inkább csak remény.)

A fent leírt „mesterséges β -sejtek” előállítására jelenleg az alábbi három módszerrel próbálkoznak a kutatók: 1. β -sejtek kialakítása a pancreas exokrin állományában (a ductalis sejtekből); 2. „mesterséges β -sejtek” kifejllesztése őssejtekből; 3. transzkripció faktorok virális bevitelével előidézett „szigetneogenezis” *in vivo* körülmények között.

β -sejtek kialakítása ductalis sejtekből

Az inkretinek felfedezése és hatásaik megismerése után hamarosan kiderült, hogy ezek a vegyületek nemcsak az inzulin szekrécióját, hanem a β -sejtek számát is képesek növelni: fokozzák e sejtek replikációját és gátolják apoptózisukat. Ezenkívül elősegítik új β -sejtek képződését is [3, 4]. Meglepő volt viszont az az észlelés, hogy az új β -sejtek gyakran nem a Langerhans-szigetekben, hanem extrainsularisan, a pancreas exokrin állományában keletkeztek. Elsősorban a ductalis sejtek között lehetett immunhisztokémiai módszerekkel új inzulintermelő sejteket azonosítani [5–7] (1. ábra).



1. ábra | A ductalis epithel sejtei között vasfestéssel sötétbarnára színeződnek az inzulint tartalmazó sejtek

A β -sejtek extrainsularis képződését az inkretinek mellett sok más citokin, valamint növekedési és transzkripció faktor is befolyásolja (1. táblázat). Ezenkívül fokozhatják a neogenezist az olyan sebészi beavatkozások vagy kémiai (toxikus) hatások is, amelyek után a pancreas regenerációja (és így fokozott β -sejt-képződés) következhet be. A neonatalis korszakban spontán is megfigyelhető új β -sejtek keletkezése a ductusok körül, az exokrin pancreasban. Szimultán pancreas-vese transzplantáció és a β -sejtek elleni autoimmunitás fellépésekor szintén megfigyelhető a ductalis epithelben a β -sejtek fokozott képződése. Néhány ilyen állapotot, amelyben a ductalis sejtekből fokozott β -sejt-képződést írtak le, a 2. táblázatban foglaltunk össze.

Kísérletes körülmények között az inkretinek (például exendin-4) önmagukban adva nem mindig okoztak β -sejt-neogenezist. Ha azonban az exendint még valamilyen más vegyülettel (növekedési vagy transzformációs faktoral, esetleg egyéb hormonszerű anyaggal) kombinálva adták, akkor valóban megfigyelhető volt a pancreas exokrin sejteinek endokrin (hormontermelő) sejtekké alakulása.

Kim és mtsai exendin-4 adásával nem, de exendin-4 és ActivinA (ActA) együttes adásával képesek voltak a pancreas exokrin sejteiből nagy számban β -sejtszerű, inzulint termelő és azt glükózdependens módon szekretáló sejtek keletkezését előidézni. A szerzők ductalis sejteket izoláltak humán pancreasból és a sejteket exendin-4 hatásának tették ki. Miután így nem keletkeztek nagy számban endokrin sejtek, ezért az exendint ActA adásával egészítették ki. (Az ActA a „transforming growth fac-

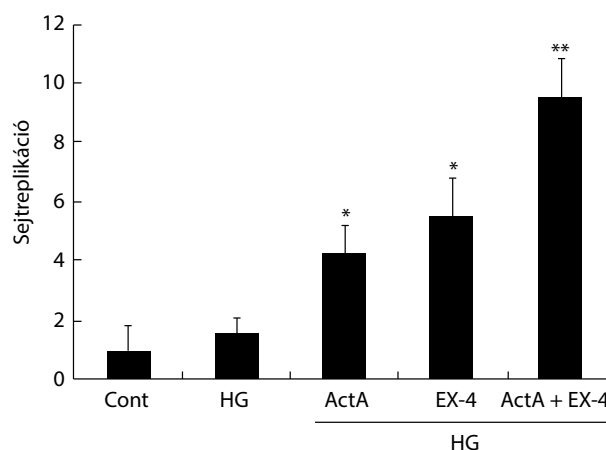
1. táblázat | A pancreas, illetve a β -sejtek kialakulásához szükséges fontosabb transzkripciós faktorok és szerepük a β -sejtek kifejlődésében

A faktor neve	A faktor élettani szerepe
FoxA-1 és A-2	Endodermális lemez kifejlődése
HB9 faktorok	Pancreas „bud” kialakulása
*PDX-1	Ventralis és dorsalis pancreas „bud” fúziója
PBX-2	A korai pancreas sejteinek differenciálódása
Neurog3 és Hes1 faktorok	Endokrin és exokrin pancreas differenciálódása, az α -, β -, δ - és PP-sejtek elkülönülése
ActivinA	Endokrin és exokrin sejtek differenciálódása, proliferáció fenntartása
NeuroD1	Endokrin sejtek megőrzése, stabilizálása
Pax6 és Pax4 faktorok	α - és β -sejtek differenciálódása
Nkx2.2	β -sejtek végleges kialakulása
Betacellulin	β -sejtek szaporodása
**MafA (leucin zipper)	Langerhans-szigetek kialakítása, β -sejtek működésének fenntartása

* Aktiválásában a HNF-3 β , HNF-1 α és az SP1/3 faktorok is részt vesznek.

**A PDX-1 és a NeuroD1 faktorokkal együtt (Gerace, et al., Gene Therapy, 2015. [25] alapján).

tor β ” szupercsalád tagja, fontos szerepe van – többek között – a pancreas endokrin és exokrin sejteinek proliferációjában és differenciálódásában, valamint a Langerhans-szigetek kialakításában.) Egyúttal a sejteket magas glükózkoncentrációjú oldatban tartották. Ilyen kísérleti körülmények között a két vegyület együttes adása szignifikánsan több endokrin sejt keletkezését váltotta ki, mint bármelyik vegyület önmagában adva (2. ábra) [8]. Ezek a sejtek tartalmazták a β -sejtekre jellemző transzkripciós és egyéb proteineket (például PDX-1, Ngn3, NK6, inzu-



2. ábra | A ductalis sejtek replikációja magas glükózkoncentráció (16,7 mmol/l), ActivinA, exendin-4, illetve a két utóbbi vegyület kombinációjának hatására

ActA = ActivinA; Cont = kontroll; EX-4 = exendin-4; HG = high glükóz (16,7 mmol/l)

lin és GLUT2), és glükóztérhelés során a sejtek glükóz-dependens módon választottak el inzultint.

A ductalis eredetű „ β -sejteket” beültették streptozotocin-diabetikus egerekbe, a vesetok alá. A beültetés után a transzplantált állatok vércukorszintje gyakorlatilag normalizálódott, de újra magasra szökött, amikor a sejteket tartalmazó vesét eltávolították.

Suarez-Pinzon és mtsai már évekkel ezelőtt megfigyelték, hogy NOD-egerek glükózsintje GLP-1-gyel nem, de GLP-1 és gasztrin kombinált adásával rendezhető volt [9]. A közelmúltban Sasaki és mtsai arról számoltak be, hogy transzgenikus kísérleti állatokban, amelyeknek exokrin pancreasában a GLP-1 receptor fokozott expresszióját idézték elő, exendin-4 adása önmagában nem eredményezett β -sejt-neogenezist az exokrin pancreasban, de gasztrin adása igen. Az exendin és a gasztrin együttes adása szinergista módon fokozta a β -sejt-

2. táblázat | Pancreasregenerációt és fokozott extrainsularis β -sejt-képződést kiváltó körülmények

Neogenezist kiváltó ok	Élettani/szöveti megfigyelés	Hivatkozás
Neonatalis kor (patkány)	Inzulin+carboanhidráz pozitív β -sejt-tömeg	Bonner-Weir, et al., Pediatr. Diabetes, 2004
Streptozotocin diab., vezetékeltetés (patkány)	Pancreas ductusokhoz kapcsolt szigetecsoportok, inzulin poz sejtekkel	Wang, et al., Diabetologia, 1995
Alloxan + betacellulin adagolása (egér)	β -sejt-neogenezis	Yamamoto, et al., Diabetes, 2000
Pancreatectomia, vezetékeltetés + gasztrin adása (patkány)	Új, a ductusokhoz kapcsolt szigetecsoportok képződése	Rooman, et al., Diabetes, 2002
Exendin-4 adása (patkány)	Inzulin poz sejtek a ductusokban	Xu, Diabetes, 1999
Vezetékeltetés (egér)	Ductusokhoz kapcsolt Ngn3 poz sejtek tömeges megjelenése	Xu, Cell, 2008
Részleges pancreatectomia (humán)	Inzulin poz sejtek a ductalis epithelben	Patti, et al., Diabetologia, 2005
SPK transzplantáció után	Inzulin poz sejtek a ductusok sejtejei között	Martin-Pagola, et al., Diabetologia, 2008

SPK = (simultaneous pancreas-kidney [transplantation]) szimultán pancreas-vese [átültetés]

újdonszerveződést. Az új „ β -sejtek” tartalmazták a β -sejtekre jellemző transzkripciós faktorokat (például PDX1, homeobox 1, Maf stb.). A beavatkozás nem váltott ki gyulladásos reakciót a pancreasban, az amilázszint végig normális maradt [10].

A fenti, néhány kiragadott példa (és még számos, itt nem részletezett egyéb megfigyelés) azt bizonyítja, hogy megfelelő ingerre a pancreas exokrin sejtjei (elsősorban a ductalis sejtek) inzulintermelő β -sejtekké alakulhatnak át. Ezek a sejtek glükózdependens módon választanak el inzulint, akár beültethetők diabeteses állatokba, és a recipiens diabeteses állatokban képesek a glükózanyagcsere tartós rendezésére. Humán megfigyelések azonban még nem állnak rendelkezésünkre.

β -sejtek kifejllesztése pluripotens őssejtekből

Mesenchymalis őssejtek inzulintermelő sejtekké történő átalakítását már 2007-ben leírták [11]. A közelmúltban *Pagliuca és mtsai* számoltak be arról, hogy humán embriónális pluripotens őssejtekből (többlépcsős tenyésztés során, amelynek egyes fázisaiban különböző növekedési faktorokat és transzkripciós faktorokat adtak a sejttenyésztéshez) végül „stem-cell eredetű β -sejteket” („SC- β ”) nyertek. *In vitro* vizsgálatokban, amikor a tápfolyadék glükózkoncentrációját ismételtelen 2,0 mmol/l és 20,0 mmol/l között változtatták, az SC- β -sejtek prompt inzulinszekrécióval reagáltak a környezet glükózkoncentrációjának változására, megfelelő módon növelve vagy csökkentve az inzulinválasztást. Az SC- β -sejtek sztranszplantálhatónak bizonyultak: spontán diabeteses egerekbe ültetve a kóros vércukorszintet gyakorlatilag normalizálták. Glükózterhelés során mind a glükóz-, mind az inzulinszintek közel normálisnak adódtak. Elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint a SC- β -sejtek szabályos inzulingranulumokat tartalmaztak. A sejtekben ki lehetett mutatni a β -sejtre jellemző fontosabb transzkripciós faktorok jelenlétét is. Az implantált SC- β -sejtek működése stabil volt a teljes megfigyelési periódus (112 nap) alatt.

A szerzők értékelése szerint módszerükkel hasonló sejtek százmilliós nagyságrendben állíthatók elő laboratóriumi körülmények között [12]. A kifejezetten biztató experimentális eredmények alapján a diabetológusok nagy érdeklődéssel várják a klinikai vizsgálatok eredményeit is.

Langerhans-sziget-neogenezis *in vivo* körülmények között

A β -sejtek pótlására szolgáló harmadik, rendkívül érdekes módszer a szigetneogenezis kialakítása *in vivo* körülmények között, a pancreastól független szervben. Ennek elméleti alapját a *transzdifferentiáció* képezi.

Bár sokáig vitatták, ma már a transzdifferentiáció léte egyértelműen elfogadott. Lényege az, hogy egy, már véglegesen differenciálódott látszó szövet vagy sejt

– megfelelő környezeti ingerek, elsősorban transzkripciós faktorok hatására – mégis átalakul egy másfajta, ugyancsak differenciált sejté, anélkül, hogy végig kellené újra mennie az őssejtől induló teljes differenciálódási folyamaton [13]. A jelenség elsősorban az azonos csíralemezéből származó szövetek között fordulhat elő. A Langerhans-szigetek sejtjei endodermális eredetűek, de ugyancsak endodermális eredetű a máj, a tüdő, a pajzsmirigy és az exokrin pancreas is.

A májsejtek tehát az endokrin pancreassal azonos csíralemezéből fejlődnek ki. Képesek a glükózztranszporter-2 és a glükokináz expressziójára, rendelkeznek bizonyos glükózreszponzív elemekkel. Ugyanakkor nem képesek a proinzulin \rightarrow inzulin átalakításra és nem rendelkeznek szekretoros granulumokkal, így nem képesek az inzulin tárolására.

Tuch és munkatársainak már több mint 10 évvel ezelőtt sikerült májsejtekből álló tumorsejtvonalat (HUH7) genetikailag úgy módosítani, hogy a sejtek képesek voltak a proinzulint szintetizálni és hasítani, majd az inzulint a sejtekben kialakult szekretoros granulumokban tárolni. Glükóz, Ca^{++} vagy theophyllin hatására prompt inzulináramlás következett be. A sejtvonal sztranszplantálhatónak bizonyult, és diabeteses egerekbe ültetve azok vércukorszintjét normalizálta. A fontosabb transzkripciós faktorok közül a sejtek NeuroD-t tartalmaztak, de PDX-1-et nem, ez azonban a funkciót nem befolyásolta [14].

Ren és mtsai lentivírusvektort alkalmazva inzulingént juttattak be hepatocytákba *in vitro* és *in vivo*. Streptozotocin-diabeteses patkányokban az inzulingén virális bevitel normalizálta az állatok vércukorszintjét, s ez az állapot több mint 500 napon át fennmaradt. Ugyanezen módszerrel a szerzők NOD- (non-obese diabetic) egerekben is tartósan normalizálták a vércukorszintet. Az így kezelt állatok májsejtjeiben számos, a β -sejtekre jellemző transzkripciós faktor génje is expresszáldott. Mindez nem váltott ki gyulladásos vagy egyéb reakciót, a májenzimek szintje nem emelkedett [15, 16]. Hasonló experimentális eredményeket közöltek *Elsner és mtsai*, valamint *Gerace és mtsai* is [17, 18].

Li és mtsai a közelmúltban NOD-egerekben Ngn3- (neurogenin-3-) és Btc- (betacellulin-) sztranszporterek virális vektorral történő bevitelével a májon belül Langerhans-sziget-neogenezist idéztek elő. Minden egyes állatba 10^{11} víruspartikulát juttattak be intravénásan. Az állatokat 3 csoportba osztották: az egyik csoportba Ngn3 faktort és betacellulint (a β -sejtek növekedését és szaporodását elősegítő polipeptidet), a második csoport e két faktor mellett még PD-L1-et (az effektor lymphocyták apoptózisát növelő és így a celluláris immuntoleranciát elősegítő faktort) is kapott. A harmadik csoport csak immuntolerancia-faktort kapott.

A bevitt követően a periportalis régióban szigetneogenezis indult el (amint azt később a leölt állatok májában a szövettani vizsgálat is igazolta). Az állatok vércukorszintje gyakorlatilag normalizálódott (a kiindulási

11,0 mmol/l körüli értékről 5,0–6,0 mmol/l közötti szintre csökkent), és a 15 hetes megfigyelés során végig a normális szinten maradt. Glükózterhelésre az állatokban normális inzulinválasz és szabályos vércukorgörbe alakult ki. Meg kell azonban jegyezni, hogy mindez csak abban az állatcsoportban volt így, amelyik a két növekedési faktor (Ngn3 + Btc) mellett még a lymphocytalelles toleranciafaktort (PD-L1) is kapta, a másik két állatcsoportban sem a vércukor-, sem az inzulinszintek nem normalizálódtak. Az utólagos szövettani feldolgozás és a periportalis régió sejtjeinek hisztokémiai vizsgálata szerint a legtöbb inzulin- és C-peptid-pozitív sejt is abban a csoportban volt, amelyik mindhárom faktort (Ngn3 + Btc + PD-L1) kapta.

A leírtakon kívül a toleranciafaktort is kapó csoportban a CD4+ lymphocyták, valamint a monocyták/macrophagok számának csökkenését, alacsonyabb interferon- és TNF- α -szinteket, valamint az interleukinok termelődésének csökkenését lehetett igazolni. Fontos megjegyezni, hogy mindez csak a periportalis régióból származó szövettani mintákra nézve volt érvényes, a lépéből kinyertekre nem. Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy az újonnan képződő szigetek (és β -sejtek) antigenitása nem elhanyagolható, és immunosuppresszióra továbbra is szükség van a tartós funkcióhoz. Érdekes másrészt, hogy a funkció megtartását elősegítő immunosuppresszív hatás csak lokális volt, de ez is elegendőnek bizonyult az újonnan képződő szigetek védelmére [19].

Megbeszélés, következtetések

Csaknem egy évszázadra nyúlik vissza az a törekvés, hogy az 1-es típusú diabeteses betegekben valamilyen módon visszaállítsuk az endogén inzulintermelést, amit az autoimmun folyamat tönkretett. Ez elvben akár a teljes pancreas, akár a Langerhans-szigetek transzplantációjával lehetséges lenne, azonban mindkét beavatkozásnak korlátot szab a jelentős donorhiány. Emiatt az elmúlt években a kutatóknak új β -sejt-forrásokat kellett keresni.

Jelenleg a fentiekben leírt három módszer áll rendelkezésünkre az új β -sejtek előállítására.

Az exokrin pancreas ductalis sejtjeiből történő β -sejtképzés egy érdekes és sikeresnek látszó eljárás, mégis felmerül számos kérdés: Vajon a ductalis sejtek hány százalékból képezhető β -sejt? Milyen módon lehetne előre tudni, hogy melyik ductalis sejtből (sejtcsoportból) lehet majd β -sejtet kialakítani? Mindezek fontos szempontok, hiszen, ha előre izolálni tudnánk azokat a sejteket, amelyekből majd „ β -sejt” képezhető, akkor sokkal korábban és sokkal nagyobb mennyiségben tudnánk az exokrin pancreas sejtjeiből β -sejteket előállítani.

Azok a ductalis sejtek, amelyek később „ β -sejtté” válnak, egyrészt tartalmazzák az exokrin pancreasra jellemző antigéneket (Ca 19, Ca 19-9), másrészt a β -sejtre jel-

lemző transzkripciós faktorokat (például PDF-1, betacellulin stb.), de mindez csak akkor mutatható ki, amikor a transzformáció már megtörtént. Jelenleg semiféle olyan megbízható biokémiai markerünk nincs, amely előre jelezné, hogy mely ductalis sejteket (sejtcsoportokat) kellene izolálni és tovább tenyészteni ahhoz, hogy majd β -sejtté alakíthassuk őket.

Az összejtekből *in vitro* történő β -sejt-fejlesztés szintén biztatónak látszik – a szerzők számításai szerint módszerrel százmillió nagyságrendben lehet összejteredetű β -sejteket előállítani. Ezek a sejtek glükózdependens módon választottak el inzulint, diabeteses egerekbe ültetve normalizálták a vércukorszintet, glükózterhelés során a diabeteses recipiens állatokban gyakorlatilag normális glükóz- és inzulinválaszt biztosítottak, elektronmikroszkópos vizsgálat során e sejtekben szabályos inzulingranulumok voltak láthatók stb. Gyakorlatilag minden készen áll a humán alkalmazásra. Azt azonban csak a klinikai tapasztalat döntheti el, hogy szükség lesz-e immunosuppresszióra, hogy körülbelül hány sejtet kell bevinni egy 1-es típusú diabeteses betegbe, melyik szerv lenne az ideális a beültetésre stb.

Kutatási szempontból talán a harmadik módszer, a Langerhans-sziget-neogenezis a legérdekesebb, de egyúttal ez veti fel a legtöbb kérdést is. Az eljárás során milliárdos nagyságrendben juttattunk be víruspartikulákat az emberi szervezetbe. Bár más betegségek gyógyítása során (például cysticus fibrosis) úgy tűnik, hogy az apatogén víruspartikulák bevitel nem vált ki májbetegséget, másrészt *Li és mtsai* vizsgálatában a periportalis vírusbevitel nem járt a májenzimek emelkedésével, az ilyen irányú hosszan tartó obszerváció mindenképpen indokolt.

Az eljárás másik érdekes eredménye, hogy az újonnan képződött szigetek (és a β -sejtek) működése csak akkor volt tartós, ha a transzkripciós faktorok mellett még az immuntolerancia-faktort is bevitték a recipiens szervezetbe. Ez a megfigyelés arra hívja fel a figyelmet, hogy az újonnan képződött (akár összejteredetű, akár transzdiffrenciáció útján létrejött) „ β -sejtek” bevitel még évtizedekkel a betegség kialakulása után is képes lehet az autoimmun reakció kiváltására. Ilyen irányú obszerváció és hosszú távú követés tehát szintén fontosnak látszik.

Akármi lesz is a fentiek közül az elsőként választott humán klinikai módszer, a mesterséges β -sejtek bevitel az 1-es típusú diabetes kezelésének alapvetően új terápiáját jelentheti – feltéve, hogy a bevitt sejtek képesek lesznek a tartós inzulintermelésre és a glükózdependens szekrécióra. Még ha az exogén inzulinterápia nem is függeszthető fel teljesen, a vércukorszint ingadozásait szorososan követő endogén inzulinszekréció egy olyan stabilizáló tényezőt jelent, ami szignifikánsan csökkentheti a hypo- és hyperglykaemiás reakciók számát, és ezzel egyrészt jelentősen javítja a betegek életminőségét, másrészt hosszú távon csökkentheti a micro- és macrovascularis szövődmények kialakulásának kockázatát.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Lin, C. C., Li, C. I., Yang, S. Y., et al.: Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Med.*, 2012, 125(4), 416.e9–416.e18.
- [2] Lin, C. C., Li, C. I., Liu, C. S., et al.: Annual fasting plasma glucose variation increases risk of cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. *Endocr. Relat. Cancer*, 2012, 19(4), 473–483.
- [3] Farilla, L., Hui, H., Bertolotto, C.: Glucagon-like peptide-1 promotes islet-cell growth and inhibits apoptosis in Zucker rats. *Endocrinology*, 2002, 143(11), 4397–4408.
- [4] Tourrel, C., Bailbé, D., Meile, M. J., et al.: Glucagon-like-peptide-1 and exendin-4 stimulate β -cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in presistenly improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes*, 2001, 50(7), 1562–1570.
- [5] Zhou, Q., Brown, J., Kanarek, A., et al.: *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells. *Nature*, 2008, 455(7213), 627–632.
- [6] Bonner-Weir, S., Toschi, E., Inada, A., et al.: The pancreatic ductal epithelium serves as a potential tool of progenitor cells. *Pediatr. Diabetes*, 2004, 5(Suppl. 2), 16–22.
- [7] Bonner-Weir, S., Li, W. C., Ouziel-Yabalom, L., et al.: β -cell growth and regeneration: replication is only part of the story. *Diabetes*, 2010, 59(10), 2340–2348.
- [8] Kim, H. S., Hong, S. H., Oh, S. H., et al.: Activin A, exendin-4, and glucose stimulate differentiation of human pancreatic ductal cells. *J. Endocrinol.*, 2013, 217(3), 241–252.
- [9] Suarez-Pinzon, W. L., Power, R. F., Yan, Y., et al.: Combinatin therapy with glucagon-like peptide-1 and gastrin restores normoglycemia in diabetic NOD mice. *Diabetes*, 2008, 57(12), 3281–3288.
- [10] Sasaki, S., Miyatsuka, T., Matsuoka, T. A., et al.: Activation of GLP-1 and gastrin signalling induces *in vivo* reprogramming of pancreatic exocrine cells into beta cells in mice. *Diabetologia*, 2015, 58(11), 2582–2591.
- [11] Karnieli, O., Izhar-Prato, Y., Bulvik, S., et al.: Generation of insulin-producing cells from human bone marrow mesenchymal stem-cells by genetic manipulation. *Stem Cells*, 2007, 25(11), 2837–2844.
- [12] Pagliuca, F. W., Millman, J. R., Gürtler, M., et al.: Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro*. *Cell*, 2014, 159(2), 428–439.
- [13] Uher, F.: The programmed transformation of tissue stem-cells – is transdifferentiation possible? [A szöveti őssejtek programozott átalakulásai – lehetséges-e a transzdifferentiáció?] *Magyar Tudomány*, 2013, 174(6), 670–677. [Hungarian]
- [14] Tuch, B. E., Szymanska, B., Yao, M., et al.: Function of genetically modified human liver cell line that stores, processes and secretes insulin. *Gene Ther.*, 2003, 10(6), 490–503.
- [15] Ren, B., O'Brien, B. A., Swan, M. A., et al.: Long-term correction of diabetes in rats after lentiviral hepatic insulin gene therapy. *Diabetologia*, 2007, 50(9), 1910–1920.
- [16] Ren, B., O'Brien, B. A., Byrne, M. R., et al.: Long-term reversal of diabetes in non-obese diabetic mice by liver-directed gene therapy. *J. Gene Med.*, 2013, 15(1), 28–41.
- [17] Elsner, M., Terbish, T., Jörns, A., et al.: Reversal of diabetes through gene therapy of diabetic rats by hepatic insulin expression via lentiviral transduction. *Mol. Ther.*, 2012, 20(5), 918–926.
- [18] Gerace, D., Ren, B., Hawthorne, W. J., et al.: Pancreatic transdifferentiation in porcine liver following lentiviral delivery of human furin-cleavable insulin. *Transplant. Proc.*, 2013, 45(5), 1869–1874.
- [19] Li, R., Lee, J., Kim, M. S., et al.: PD-L1-driven tolerance protects neurogenin3-induced islet neogenesis to reverse established type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 2015, 64(2), 529–540.

(Gerő László dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: gero@bell.sote.hu)

Az Orvosi Hetilap 2016, 157, 560. oldalán (14. szám) megjelent OH-Kvízre két helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: Dr. Bíró László (Budapest) és Dr. Janik Leonárd (Budapest).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.