Polyaminer styr den insulin-producerande β-cellens funktion

Svensk frontlinjeforskning

Sjöholm Å, Arkhammar P, Berggren PO, Andersson A. Polyamines in pancreatic islets of obese-hyperglycemic (ob/ob) mice of different ages.

Am J Physiol/Cell Physiology 2001; 280: C317-C323

Polyaminer (putrescin, spermidin och spermin), en grupp kroppsegna alifatiska aminer som förekommer i alla kärnförande celler, har varit kända sedan 1600-talet men deras funktioner har förblivit omtvistade.

Genom framtagandet av specifika inhibitorer av de hastighetsbegränsande enzymerna i polyaminbiosyntesen har man konklusivt kunnat belysa denna frågeställning. I detta arbete använde vi isolerade Langerhanska cellöar från normala och obes-hyperglykemiska ob/ob-möss av olika åldrar i avsikt att jämföra eventuella skillnader i kvalitativa och kvantitativa behov av polyaminer, mellan dels unga och gamla djur, dels normoglykemiska och diabetiska möss, för tillväxt och hormonsekretion hos den insulinproducerande β-cellen.

I β-celler från unga ob/ob-möss – vars tillväxt är maximal – noterades en preferentiellt ökad biosyntes av spermin, medan däremot innehållet av spermidin var nedsatt i β-celler från gamla ob/ob-möss vars tillväxt avstannat. Farmakologisk hämning av polyaminbiosyntesen ledde som förväntat till ett sänkt polyamininnehåll i cytoplasman men däremot inte i cellkärnan, vilket indikerar en mekanism som translokerar polyaminer från cytosol till kärnan. Dessa inhibitorer påverkade inte insulininnehållet i β-celler från ob/ob-möss (oavsett ålder), medan däremot insulininnehållet sänktes i β-celler från normala djur. Dessutom inducerade inhibitorerna en ökad tillväxt i β-celler från normala möss, medan de hämmade β-cellsproliferationen i såväl unga som gamla ob/ob-möss.

Sammantaget indikerar dessa fynd att det föreligger viktiga kvalitativa och kvantitativa skillnader mellan β-celler från normala och hyperglykemiska djur med avseende på polyaminmetabolism och betydelsen av polyaminer för dessa cellers tillväxt och hormonsekretion. Spermin kan tänkas mediera den snabba tillväxten av β-celler som sker tidigt i de diabetiska ob/ob-mössen, men förefaller inte medverka till att β-cellsproliferationen avtar i åldrande djur.

Polyaminer kan således tänkas påverka mängden β-celler i pankreas in vivo och dessas insulinproducerande förmåga, vilka är viktiga faktorer för bevarandet av en normal glukostolerans. Huruvida defekter i polyaminbildningen skulle vara inblandade i olika former av human diabetes återstår att utröna.

Åke Sjöholm
ake@enk.ks.se

Framsteg för cellterapi vid Huntingtons sjukdom

Huntingtons sjukdom (HD) är en dödlig ärftlig sjukdom som karakteriseras av korea och progredierande demens. Sjukdomen leder till degeneration av nervceller framför allt i striatum och cerebrala kortex. Effektiv behandling saknas.

Ett första steg mot en cellterapi vid HD har nyligen rapporterats av en fransk forskargrupp, Bachoud-Levi och medarbetare. Fem patienter med HD transplanterades bilateralt i striatum med omogen striatal vävnad från 7–9 veckor gamla aborterade humanfoster. Vävnad från 1–2 foster implanterades på varje sida med ett års mellanrum. Immunhämmande behandling gavs upp till ett år efter transplantationerna.

Mätning av fluorodeoxyglukosupptag med positronemissionstomografi visade att ett år efter den andra transplantationen hade tre av fem patienter antingen ökad eller oförändrad metabol aktivitet i striatum jämfört med aktiviteten preoperativt, och dessutom små områden med högre aktivitet. Detta talar för att transplantaten hade överlevt.

En kohort bestående av 22 icke-transplanterade HD-patienter som följdes parallellt visade försämring av korea och resultaten i de neuropsykologiska testen. Däremot uppvisade patienterna med överlevande transplantat ingen försämring utan till och med förbättrades vissa neuropsykologiska testresultat. Dessa patienters ADL förbättrades också, och korea och bradykinesi minskade. De två patienterna med minskad metabol aktivitet i striatum postoperativt försämrades i sina kognitiva och motoriska funktioner.

Dessa nya resultat är viktiga eftersom de är de första bevisen för att intrastriatala transplantat av striatal vävnad från humanfoster kan överleva och inducera mätbara funktionella förbättringar på HD-patienter. Detta överensstämmer väl med en mängd experimentella data från transplantationsstudier i HD-modeller på både gnagare och apa.

Den kliniska användbarheten av cellterapi vid HD är emellertid ännu oklar. Den franska studien inkluderade bara fem patienter och ett större antal fall är nödvändigt för att klarlägga metodens effektivitet och reproducerbarhet.

Det är också oklart hur transplantaten påverkar sjukdomens förlopp. Eftersom patienterna följdes endast under ett år efter den andra transplantationen vet man inte om transplantaten kan visa långtidsöverlevnad och funktion som är tillräcklig för att förhindra fortsatt försämring av patientens tillstånd. Det är också oklart om transplantaten kan motverka den pågående nervcellsdegenerationen i värdhjärnan, som inkluderar inte bara striatum (där cellerna implanterades) utan också en stor del av cerebrala kortex.

Transplantatens överlevnad är en annan viktig faktor. Eftersom transplantatens viktigaste funktion är att ersätta döda striatala neuron är totala antalet överlevande transplanterade striatumneuron kritiskt för graden av terapeutisk effekt. Det är inte känt hur mycket av striatums normala volym som ersattes i den franska studien. I en parallell amerikansk studie har man emellertid visat att de överlevande transplantaten var mycket små. Detta talar för att storleken på transplantaten sannolikt måste ökas för att man skall få maximal symtomlindrande effekt.

Olle Lindvall
olle.lindvall@neurol.lu.se

Anders Björklund
anders.björklund@mphy.lu.se

Lancet 2000; 356: 1975-9

Skriv kort!

Bidrag till Nya rön får omfatta högst 200 ord