

Lena Claesson-Welsh, professor, medicinsk biokemi, institutionen för genetik och patologi, Uppsala universitet, Rudbecklaboratoriet, Uppsala (lana.claesson-welsh@genpat.uu.se)

Transplantation av langerhanska öar vid diabetes typ 1

Styrning av kärlnybildningen i transplantatet en nyckelfråga

II Transplantation av langerhanska öar för att återställa produktion av insulin har börjat bli ett alternativ för vissa patienter med diabetes typ 1. Dock är tillgången på öar begränsad, och det har visat sig att ett oväntat stort antal öar behövs vid varje transplantation för att uppnå plasmaglukoskorrektion. Om det gick att minska antalet öar för varje transplantation skulle materialet uppenbart räcka till fler.

Varför behövs så många öar för varje transplantation? På något sätt skadas öarnas kapacitet att svara på glukos med insulinfrisättning i samband med isoleringen eller efter transplantationen. Öarna isoleras genom digestion av bukspottkörteln med kollagenas, enligt ett noggrant testat protokoll. Det är känt att öarna har kvar förmågan att svara på glukosbelastning med insulinfrisättning efter isolering. Det går t ex att få öar i odlingskultur att svara adekvat på glukosbehandling flera veckor efter isolering.

En möjlig orsak till den dåliga funktionen hos de transplanterade öarna kan vara brister i blodkärlsförsörjningen. Per-Ola Carlsson och medarbetare beskriver i sin översiktsartikel i detta nummer av Läkartidningen sänkt blodflöde, ökat kapillärtryck, sänkt syrgastrick, acidosis och minskad kärldensitet i transplanterade langerhanska öar.

Kärlförsörjningens funktion

Vilken funktion har då kärlförsörjningen? Vävnader med en volym på några mm³ kräver blodkärlsförsörjning för att tillfredsställa det metabola behovet av syre och näring och för kommunikation med resten av organismen. I det hierarkiska blodkärlssystemet med artärer, vener och kapillärer utförs utbytesfunktionen av kapillärer. Kapillärernas uppbyggnad har anpassats till de lokala behoven i olika vävnader. I exempelvis muskler och lungor har kapillärerna låg permeabilitet på grund av starka cell-cellkontakter. En extrem variant återfinns i centrala nervsystemet, där den täta kontakten mellan endotelcellerna i kärlen utgör underlag för blod-hjärnbarriären. Motsatsen ser man i exempelvis bukspottkörteln, som har fenestrerade kapillärer. Det stora utrymmet mellan endotelcellerna i fenestrerade kapillärer tillåter passage av stora mängder vätska och metaboliter.

En viktig faktor för att stimulera inväxt av blodkärl i en

SAMMANFATTAT

Diabetes mellitus typ 1 ger individen kraftigt försämrad livskvalitet och medför stora kostnader för samhället genom det stora behovet av vård för olika komplikationer.

Transplantation av langerhanska öar för att återställa insulinproduktionen är hittills den enda strategin för att bota typ 1-diabetes.

Det är angeläget att vidareutveckla transplantations-teknologin, bl a att klarlägga vad som påverkar de isolerade öarnas förmåga att efter transplantationen etablera sig hos mottagaren.

En riktad satsning behövs för att vi skall förstå hur kärlnybildningen i transplantatet skall styras.

Se även artikeln på sidan 1223 i detta nummer.

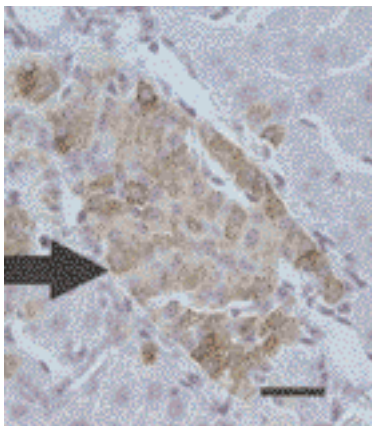
avaskulär vävnad är minskat syretryck, hypoxi. Det är väl känt att blodkärlsinväxt i tumörer och blodkärlsnybildning under embryogenesen till stora delar styrs av hypoxi. Det låga syrgastricket är en signal för produktion av »hypoxia-inducible factor« (HIF), som i sin tur stimulerar till syntes av tillväxtfaktorn »vascular endothelial growth factor« (VEGF). Trots att syrgastricket är sänkt i de transplanterade langerhanska öarna svarar vävnaden inte adekvat med blodkärlsnybildning.

Man har inte heller sett effekt av direkt tillförsel av tillväxtfaktorn VEGF som rent protein. Varför? Kanske varken det sänkta syretrycket eller tillförseln av VEGF har givit en tillräckligt kraftig stimulering.

Det är känt från modeller där överuttryck av VEGF i musöron har studerats med avseende på förmågan att stimulera till

bildning av stabila, kvarstående, kärl att stimuleringen måste ges kontinuerligt under kanske en månad. Det är också möjligt, som Carlsson och medarbetare beskriver, att nybildning av blodkärl är en alltför komplicerad process för att drivas av en enda tillväxtfaktor.

Mot det kan invändas att data från en rad experimentella modeller, såväl som från kliniska provningar hos människa,



Ljuskroskopisk bild (hämtad ur artikeln i detta nummer) av langerhanska öar (pil) från mus syngent transplanterade intraportalt till levern. Preparatet är färgat med hematoxylin och antikropp mot insulin. Skalmarkering 25 µm.

visar att tillförsel av en enda tillväxtfaktor kan ge till synes funktionella kärl.

Kärlens kvalitet extra viktig

Vi saknar generellt metoder för att direkt mäta funktionen hos ett kärl, dvs dess förmåga att på ett adekvat sätt tillgodose vävnadens behov. Just i de langerhanska öarna verkar kvaliteten på kärnen vara extra viktig med avseende på förmågan att mediera och uppfylla kravet på en exakt balanserad glukoskoncentration. Kärlens morfologi i de langerhanska öarna är också speciell, med täta fenestrae. Att kapillärer skiljer sig med avseende på funktion och morfologi mellan olika organ är inte en ny insikt, men vi saknar kunskap om de molekylära egenskaper som är grunden till skillnaderna.

Med nya tekniker, som transkript- och proteinbestämning på mycket små mängder material, bör det nu gå att identifiera hur kapillärer i endokrina pankreas styrs i jämförelse med kapillärer i andra organ. Sådan kunskap skulle kanske göra det möjligt att, till exempel via tillförsel av en cocktail av faktorer snarare än en enda faktor, styra kärlbildning i transplantatet.

Hur styra kärlbildningen?

Carlsson och medarbetare beskriver hur kärnen i transplanterade öar liknar dem som finns i det organ till vilket öarna har tillförts. Dessa kärl kan eventuellt ha bildats av fragment som finns kvar i öarna efter isoleringen. Det är troligt att de till största del bildas från redan existerande kärl i mottagarorganet. Dessa kärl är redan präglade av mottagarorganets metabola behov och har därmed en funktion och morfologi som skiljer sig från den hos endokrina pankreas.

Hur kan man styra kärlbildning, så att den inte redan är präglad? En möjlighet vore kanske att bygga på den ökande insikten att kärlnybildning inte sker enbart genom avknoppning från redan existerande kärl. Cirkulerande endotelcellsprekursorer verkar i experimentella system kunna bidra till större delen av den nybildade kärlbädden. Genom transplantation av »märkt« benmärg till strålade möss, som sedan har inokulerats med tumörer, har man kunnat mäta att en stor andel av nybildade kärl i tumören (upp till

90 procent) etablerats via cirkulerande prekursorer från benmärg.

Det är fastställt att även människor har cirkulerande endotelcellsprekursorer. Fraktionen av dessa celler i perifert blod ökar markant vid olika vävnadsskador, t ex vid koronarplastik. Dessa prekursorceller har speciella ytmarkörer som gör att man kan rena fram cellerna från perifert blod. En alternativ källa för »opräglade« endotelceller är embryonala endotelstamceller, som kan rena fram från odlade, pluripotenta stamceller och bidra till vaskularisering av exempelvis tumörer. Det vet vi framför allt från försök på mus. Kanske skulle tillförsel av opräglade endotelcellsprekursorer med ötransplantatet öka möjligheten för »korrekt« kärlnybildning och dessutom ge ett totalt ökat antal kärl.

Transplantation enda strategin

Diabetes mellitus typ 1 ger individen kraftigt försämrad livskvalitet och medför stora kostnader för samhället genom det stora behovet av vård av olika komplikationer. Transplantation är hittills den enda strategin för att bota typ 1-diabetes. Det är därför angeläget att vidareutveckla transplantations-teknologin för att uppnå ett så bra resultat som möjligt för ett maximalt antal patienter. De satsningar som gjorts i form av ett speciallaboratorium för isolering av humana öar vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, liksom det ökade nordiska samarbetet, är steg i rätt riktning.

Nu behövs också en riktad satsning för att förstå hur vi skall styra kärlnybildning i transplantatet! •

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren uppbar ekonomiskt stöd från Novo Nordisk-stiftelsen.