

Országos Vérellátó Szolgálat, Óssejt-biológia, Budapest,<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem,  
Egészségtudományi Kar, Alapozó Egészségtudományi Intézet, Morfológiai és Fiziológiai  
Tanszék, Budapest<sup>2</sup>

## A DIABETES MELLITUS ÓSSEJTTERÁPIÁJA – AZ ENDOCRIN PANCREAS REGENERÁCIÓJA

Urbán S. Veronika dr.,<sup>(1,2)</sup> Hegyi Beáta,<sup>(1)</sup> Sági Bernadett,<sup>(1)</sup>  
Kudlik Gyöngyi,<sup>(1)</sup> Uher Ferenc dr.<sup>(1)</sup>

### Összefoglalás

A diabetes mellitusban szenvedő betegek elpusztult vagy funkcióképtelenné vált  $\beta$ -sejtjeinek pótlása nagy kihívást jelent az orvostudomány számára. Jelenleg három, őssejtek felhasználásán alapuló módszer is ígéretes megoldásnak tűnik. Az egyik lehetőség embrionális, vagy újabban indukált pluripotens őssejtek de novo differenciáltatása  $\beta$ -sejtekké. A második lehetőség az úgynevezett direkt újraprogramozás, amelynek során más, terminálisan differenciálódott sejttypus(ok)ból hoznak létre  $\beta$ -sejteket. A harmadik megközelítés, amikor haematopoeticus és/vagy mesenchymalis őssejtek transzplantációjával próbálják elősegíteni a  $\beta$ -sejtek endogén regenerációját in vivo. Az utóbbi években mindhárom területen jelentős előrelépés történt, de az még tisztázatlan, melyik módszer lesz végül sikeres. Ráadásul – attól függetlenül, hogy milyen úton sikerül helyreállítani a  $\beta$ -sejt-állományt – fontos lenne a már megújult szigetsejtek ismételt károsodásának megelőzése is.

**Kulcsszavak:** béta-sejtek, immunszuppresszió, őssejtek, pancreasregeneráció

### STEM CELL THERAPY FOR DIABETES MELLITUS – REGENERATION OF THE ENDOCRINE PANCREAS

#### Summary

Insulin-producing  $\beta$ -cells are lost or insufficient in diabetic patients, presenting the medical challenge for new  $\beta$ -cells. Currently, there are three stem cell based strategies that offer promise. One involves the generation of  $\beta$ -cells de novo by directing the differentiation of either embryonic stem cells or induced pluripotent cells to the  $\beta$ -cell lineage. The second is based on the conversion of another terminally differentiated cell to  $\beta$ -cells in a process called directed reprogramming. The third approach is to use hematopoietic and/or mesenchymal stem cells to promote the endogenous regeneration of  $\beta$ -cells in vivo. Significant progress is evident for each strategy, but it remains unclear which approach will ultimately prove successful. In addition, regardless of how  $\beta$ -cell mass is restored in diabetic patients, it will also be important to prevent any renewed decrease thereafter.

**Key words:** beta cells, immunosuppression, pancreas regeneration, stem cells

DIABETOLOGIA HUNGARICA 19 (N<sup>o</sup> 4.) 279–286. 2011. december

#### Rövidítések

**ESC:** embrionális őssejtek (embryonic stem cells); **FGF10:** fibroblast növekedési faktor 10 (fibroblast growth factor 10); **GLP1:** glukagon-szerű peptid (glucagon-like peptide-1); **HGF:** hepatocytá növekedési faktor (hepatocyte growth factor); **HSC:** haematopoeticus őssejtek (hematopoietic stem cells); **IGF1:** inzulinszerű növekedési faktor 1 (insulin like growth factor 1); **iPS:** indukált pluripotens sejt (induced pluripotent cells); **MSC:** mesenchymalis őssejtek (mesenchymal stem cells); **NOD egér:** elhí-

zással nem járó diabeteses egér (non-obese diabetic mouse); **NSC**: neuronális őssejtek (neural stem cells); **STZ**: streptozotocin; **Wnt**: a „szárny nélküli” és az „integrációs hely” angol megfelelőiből képzett mozaikszó (Wingless [Wg]/Integration [Int])

Ma már – más szervekhez hasonlóan – a pancreas is pótolható megfelelő allogén donorból származó szerv transzplantációjával. A lehetséges halott donorok száma azonban rendkívül korlátozott, a műtéti beavatkozás nehéz és kockázatos, ráadásul a transzplantált betegek egész további életükben erős immunuszpresszív kezelésre szorulnak. Ezért dolgozták ki *Shapiro és mtsai*<sup>1</sup> az ún. „Edmonton protokollt”, amelynek során 3-4 donorból izolált hasnyálmirigyszigeteket ültetnek be egy-egy betegbe. Így sikerült ugyan a technikai nehézségek jó részét kiküszöbölni, de a donorhiány nem csökkent, és változatlanul szükség van a kezelést követő folyamatos immunuszpresszióra is. Ráadásul a beültetett szigetek néhány éven belül működésképtelenné válnak és felszívódnak, vagyis a betegek előbb-utóbb újra inzulinbevitelre szorulnak. A beavatkozás tehát csak nagyon kevés beteg számára jelent – és akkor is inkább csak átmeneti – alternatívát.<sup>2</sup> Ezért kíséri világszerte rendkívüli figyelem a diabetes mellitus gyógyítására irányuló új, őssejtek felhasználásán alapuló terápiás eljárások kidolgozását. A kutatások több irányba folynak. Az egyik potenciális lehetőség nagy mennyiségű, azonos minőségű, a fiziológiai szignálokra (például glukózkoncentráció) megfelelően reagáló, transzplantációra alkalmas  $\beta$ -sejt előállítására embrionális vagy szöveti őssejtekből *in vitro* kultúrában. A másik megoldás a  $\beta$ -sejtek, illetve a hasnyálmirigyszigetek endogén regenerációjának elősegítése lehet szöveti őssejtek (és esetleg egyéb kiegészítő beavatkozások) segítségével, *in vivo*. Összefoglalónkban mindkét területet áttekintjük és kitérünk arra is, hogy az őssejtek mennyiben járulhatnak hozzá a  $\beta$ -sejtek pusztulásához vezető autoimmun folyamat (1-es típusú diabetes) gátlásához, illetve a 2-es típusú diabetes esetén a krónikus gyulladás, a glukolipotoxicitás és az inzulinrezisztencia csökkentéséhez. Előbb azonban ismerkedjünk meg az őssejtekkel!

### Embrionális és szöveti őssejtek

Őssejtnek nevezünk minden olyan klonogén sejtet, amely önfenntartásra és egy vagy több dif-

ferenciálódott sejttypus, illetve sejtfejlődési sor létrehozására képes. Az őssejtek – legalábbis populációs szinten – változatlan formában történő fenntartását és egyidejű differenciálódását aszimmetrikus sejtosztódás(ok) biztosítják.

A megtermékenyített petesejt, a zigóta első leánysejtjei totipotensek, belőlük az intra- és extraembrionális szövetek (embriótest és embrionális burkok) egyaránt kialakulhatnak.

A beágyazódás előtti blastocysta belső sejt-csomójából (embrioblast) izolálható embrionális őssejtek pluripotensek, tehát az embrió minden szövete és szerve kifejlődhet belőlük, de extraembrionális szövetek létrehozására már nem képesek. Ezekből a sejtekből hozhatók létre a sejttenyészetben – megfelelő körülmények között – elvileg korlátlan ideig és változatlan formában fenntartható ún. ESC (embrionális őssejt) vonalak.<sup>3</sup>

A szöveti őssejtek már csak multipotensek, egy-egy szövetet, esetleg szervet alkotó különböző típusú sejtekké képesek differenciálódni. A haematopoieticus őssejtekből (HSC) például legalább hétféle érett vörösvérsejt, a neuronális őssejtekből (NSC) neuronok és gliasejtek, az izom-őssejtekből izomrostok keletkeznek. Fiziológiai körülmények között a szöveti őssejtek az adott szövet folyamatos megújulását biztosítják, azaz pótolják az elöregedett, pusztuló testi sejteket, sérülés esetén pedig részt vesznek az érintett szerv regenerációjában.<sup>4</sup>

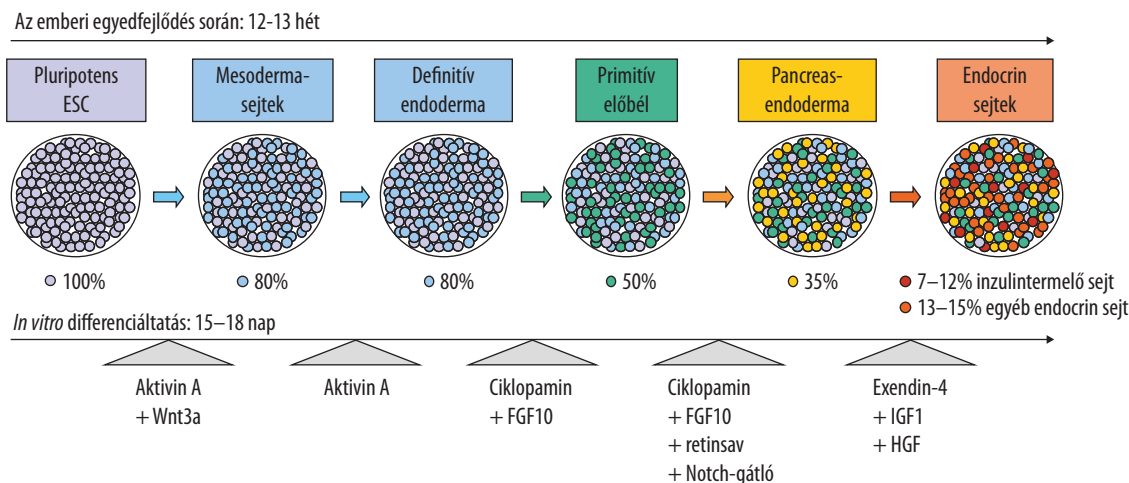
### $\beta$ -sejtek előállítása pluripotens őssejtekből *in vitro* kultúrában

Az embrionális őssejtek, illetve a belőlük létrehozott, gyakorlatilag korlátlan élettartamú sejt-vonalak elvben ideális kiindulási anyagot jelentenek nagy mennyiségű  $\beta$ -sejt előállításához. Valójában azonban, ha az emberi ESC-k izolálásával és felhasználásával kapcsolatos súlyos etikai aggályokat félre is tesszük, sok technikai probléma vár még megoldásra velük kapcsolatban.<sup>5</sup> Leghatékonyabb  $\beta$ -sejt-irányú differenciáltatásuk a pancreas organogenesisének „lemásolásán” alapul (*I. ábra*). Első lépésben az ESC tenyészeteket aktív A és Wnt egyidejű jelen-

létében mesoderma, majd a Wnt elhagyásával definitív endoderma irányába differenciáltatják. Az endodermális sejtekből ciklopamin, egy, a Hedgehog morfogén rendszer működését gátló növényi alkaloida és fibroblast növekedési faktor-10 (FGF10) segítségével a primitív előbélre jellemző sejteket hoznak létre. Ezek a sejtek retinsav hatására tovább differenciálódnak a pancreasra jellemző endodermává, illetve végül endocrin sejtekké. Az utolsó differenciáltatási lépések sikeréhez azonban szükség van a Notch rendszer gátlására is, ellenkező esetben nem az endocrin, hanem az exocrin pancreasra jellemző sejtek keletkeznek a tenyészetekben. A végső differenciáltatás hatékonysága különböző növekedési faktorok – például exendin-4, inzulinszerű növekedési faktor-1 és/vagy hepatocita növekedési faktor – hozzáadásával természetesen tovább javítható. Ezzel a módszerrel *D'Amour és mtsai*<sup>9</sup> olyan sejtenyészeteket tudtak létrehozni, amelyekben – más endocrin sejtek mellett – 7–12% volt az inzulintermelő sejt aránya. Az *in vitro* előállított, ESC-eredetű β-sejtek inzulinszekréciónja azonban független az aktuális glükózkonzentrációtól, tehát inkább foetalis, mint érett β-sejtekként viselkednek. Immundeficiens egérbe oltva (*in vivo*) viszont érésük befejeződik, és képessé válnak a streptozotocinnal (STZ) indukált diabetes gyógyítására.<sup>7</sup>

Sajnos e differenciáltatási protokoll végeredménye is csak egy kevert sejtpopuláció, amin belül kisebbségben vannak az inzulintermelő sejtek. A nem kellően differenciálódott, embrionális jellegű sejtek pedig daganatot (teratomát)

képeznek *in vivo*. Ha egy terápiás készítményben egymillió differenciálódott sejt között akár csak egyetlen ESC van, akkor már fennáll a teratomaképződés veszélye. Ráadásul a klinikumban további, elsősorban immunológiai problémákkal is számolni kell. Mivel gyakorlatilag nulla az esélye annak, hogy az ESC-k és a beteg testi sejtjei azonos hisztokompatibilitási antigéneket hordozzanak, az ESC-ekből *in vitro* előállított β-sejtek is idegenek lesznek a beteg immunrendszere számára, tehát kilökődési reakciót váltanak ki. Így a recipiensek – a szerv- és szigettranszplantált beteghez hasonlóan – folyamatos immun-suppresszív kezelésre szorulnak.<sup>8</sup> Ez a „szöveti összeférhetetlenség” jórészt kiküszöbölhető lenne, ha a beteg testi sejtjeit sikerülne pluripotens (embrionális) állapotba visszavinni, azaz dedifferenciáltatni, majd β-sejt-irányba redifferenciáltatni. Testi sejtekből (például fibroblastokból) 2006 óta tudunk ún. indukált pluripotens sejteket (iPS) előállítani négy, általában vírusvektorba épített gén (OCT4, SOX2, c-MYC és KLF4) bevitelével. A négy gén expressziója a testi sejteket az ESC-khez hasonló, pluripotens sejtekké alakítja, amelyek már mindhárom csíralemez irányába képesek differenciálódni. Belőlük tehát hasonló módszerrel lehet β-sejteket előállítani, mint az ESC-ekből. Az iPS technika azonban még gyermekcipőben jár, nem tudjuk például, hogy mennyire stabil a belőlük differenciáltotott sejtek fenotípusa, milyen genetikai hibák léphetnek fel bennük stb.? A teratomaképződés veszélye pedig valószínűleg még nagyobb, mint az ESC-k alkalmazásakor. A pluripotens őssejtek, illetve



1. ábra. Embrionális őssejtek β-sejt irányú differenciáltatása *in vitro*. További részletes magyarázatot lásd a szövegben

a belőlük előállított  $\beta$ -sejtek jelenleg tehát még csak kísérleti célokra alkalmasak, terápiás felhasználásukra a közeljövőben biztosan nem kerülhet sor.<sup>9</sup>

### $\beta$ -sejtek előállítása szöveti őssejtekből

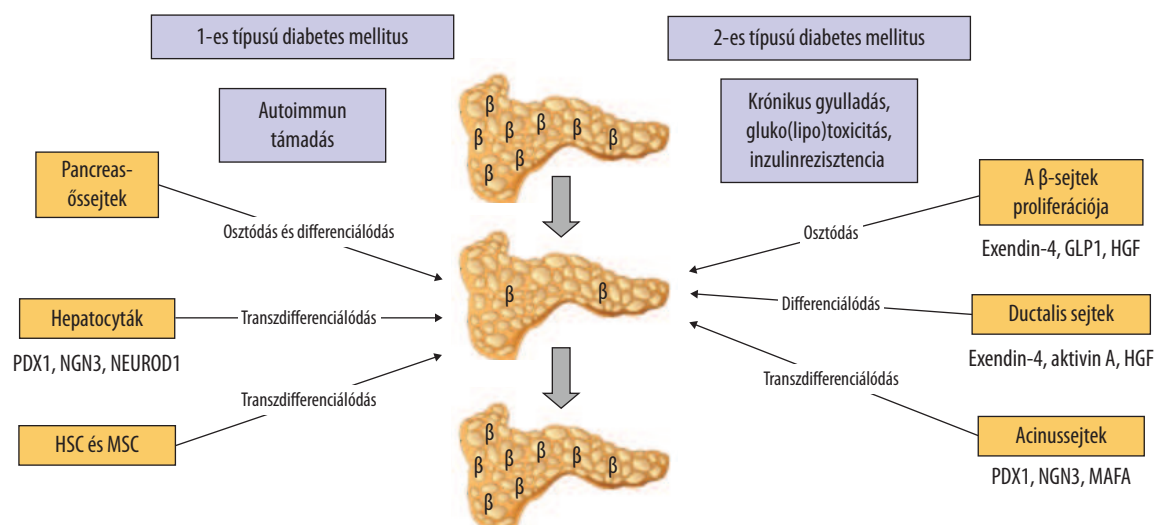
Ha léteznek pancreas-őssejtek, akkor esetleg izolálni is lehet őket, majd sejtenyészetben felszaporítani terápiás célra. Ilyen, vagy inkább ilyennek vélt, „pancreas-specifikus” őssejteket azonban csak néhány laboratóriumban sikerült kimutatni, rendkívül nehéz őket életben tartani *in vitro* kultúrában, és egyelőre karakterizálásuk sem megoldott.<sup>10</sup> A legtöbb kutató úgy véli, hogy a születés után valójában már csak ún. „fakultatív őssejtek” találhatók a hasnyálmirigyben. Ezek olyan – feltehetően exocrin - sejtek, amelyek csak sérülés vagy betegség esetén aktiválódnak. Először dedifferenciálódnak, majd osztódnak, és végül pótolják az elpusztult endocrin sejteket.<sup>11,12</sup> Ilyen fakultatív őssejtek mind a ductusokban, mind az acinusokban előfordulnak. A ductalis sejtek esetében nem tudjuk, hogy minden epithelsejt, vagy csak egy részük az, amely exendin-4 (vagy GLP1), aktivin A, és hepatocytá növekedési faktor egyidejű jelenlétében képes endocrin – többek között inzulintermelő – sejtekké alakulni. Az NGN3 gén fokozott expressziója szintén aktiválja az endocrin differenciálódási programot a ductussejtekben. Az acinussejteket már transzdifferenciáltatni kell ahhoz, hogy  $\beta$ -sejteket kapjunk. A transzdifferenciáció három gén, a PDX1, NGN3 és MAFA

egyidejű transzdukciójával (vírushordozó segítségével végzett génbevitel) érhető el (2. ábra). A kapott endocrin sejtek szaporítása és végső differenciáltatása ilyenkor epidermalis növekedési faktor és nikotinamidtartalmú tápfolyadékban történik.<sup>13</sup>

A pancreas fejlődésében kulcsszerepet játszó transzkripciós faktorokat kódoló gének bevitelével más, nem a pancreasból származó szöveti őssejtek is differenciáltathatók sziget-sejtek irányába (1. táblázat). Legkönnyebben a hasnyálmiriggyel közös eredetű máj ovális sejteiből állíthatunk elő inzulintermelő sejteket a PDX1, NGN3 és NEUROD1 gének segítségével *in vitro* kultúrában. Az eljárást irányított differenciációnak nevezzük, és kisebb módosításokkal sikerrel alkalmazták már más, nem endodermális eredetű szöveti őssejtek (például vérképző és mesenchymalis őssejtek) esetén is.<sup>14,15</sup> Az irányított differenciációval létrehozott, inzulin- és C-peptid-pozitív sejtek azonban, ESC-kből differenciáltatott társaikhoz hasonlóan, általában éretlen  $\beta$ -sejtek, és *in vivo* sem mindegyikük képes teljes értékű, az aktuális glukózsztintnek megfelelő mennyiségű inzulint a keringésbe juttató endocrin sejtjé érn.

### A Langerhans-szigetek regenerációja *in vivo*

Az eddigi állatkísérletek alapján egyértelmű, hogy egerekben és patkányokban – az általában streptozotocin (STZ) segítségével előidézett, vagy az adott beltenyésztett törzsből (például a NOD egerekben) öröklődő – diabetes csontvelő-transzplantációval, legalábbis időlege-



2. ábra. A  $\beta$ -sejt-regeneráció lehetséges forrásai. További részletes magyarázatot lásd a szövegben

sen, de néha véglegesen is, gyógyítható.<sup>16</sup> A gyógyulás vagy átmeneti javulás okát, a csontvelői sejtek kedvező hatásának mechanizmusát illetően azonban már erősen megoszlanak a vélemények. *Ianus és mtsai*<sup>17</sup> szerint például egyes, a beteg állatokba intravénásan bejuttatott csontvelői őssejtek a hasnyálmirigyben inzulintermelő  $\beta$ -sejteké transzdifferentiálódnak. Másoknak azonban, hasonló kísérleti feltételek mellett, nem sikerült megerősíteni ezeket az eredményeket. *Hess és mtsai*<sup>18</sup> például STZ-kezeléssel indukáltak diabetest egerekben, majd szubletális (nem myeloablatív) besugárzás után csontvelői magvas sejtekkel vagy a csontvelőből izolált HSC-kkel oltották a beteg állatokat. A következő négy hétben mind a teljes csontvelővel, mind a szeparált HSC-kkel transzplantált egerekben jelentősen csökkent a vércukorszint. Az állatok hasnyálmirigyének össztömege és inzulintermelése növekedett, a Langerhans-szigetekben azonban nem tudtak kimutatni donoreredetű sejteket. A pancreas regenerációját – a szerzők szerint – az endogén (recipiensereditű)  $\beta$ -sejtek intenzív osztódása biztosította. Ma már a legtöbb kutató úgy véli,<sup>19,20</sup> hogy a csontvelői

őssejtek (HSC-k és/vagy MSC-k) transzplantáció után olyan faktort vagy faktorokat termelnek a beteg állatok szervezetében, amelyek biztosítják az endogén  $\beta$ -sejtek vagy prekursoraik (ld. őssejtek a pancreasban) osztódását és a Langerhans-szigetek regenerációját. A donoreredetű szöveti őssejtek tehát csak közvetett szerepet játszanak a cukorbeteg recipiensok gyógyításában.

A kérdés az, hogy honnan erednek az őssejtkezelés hatására megjelenő új  $\beta$ -sejtek? Az egyik forrás a még életképes  $\beta$ -sejtek osztódása lehet. Ennek köszönhetően fiatal rágcsálókban rövid idő alatt akár harmincszorosára is nőhet az inzulinszekretáló sejtek száma a hasnyálmirigyben. Idős (>1 éves) egerekben viszont 1400  $\beta$ -sejtből már csak egy osztódik minden 24 órában, vagyis a  $\beta$ -sejtek proliferációs képessége az életkor előrehaladtával csökken. Emberben azonban fiatal korban sem számolhatunk jelentős  $\beta$ -sejt-osztódással. Bár a  $\beta$ -sejttömeg fiziológiai körülmények között (például terhesség alatt vagy elhízáskor) nőhet, de ennek maximális mértéke csak 30–40%-os, és vitatott, hogy ebben van-e egyáltalán szerepe a sejtosztódásnak, vagy inkább hypertrophiáról van szó. (Egy

1. táblázat. A szöveti őssejtek  $\beta$ -sejt-irányú differenciálata során leggyakrabban alkalmazott, transzkripció faktorokat kódoló gének\*

Gén	Transzkripció faktor	Funkció	Expressziója egérben és/vagy patkányban
NGN3	Neurogenin 3	A pancreas-irányba elkötelezett, endodermális eredetű elődsejtek endocrin sejtekké történő differenciálódását irányítja	E9,5-től, a születés után eltűnik, és felnőtt egedekben már egyáltalán nem mutatható ki
NEUROD1	Neurogenic differentiation 1	A Langerhans-szigetek növekedését és differenciálódását szabályozza	E9,5-től, E17,5-től és felnőttkorban már csak a hasnyálmirigyszigetekben mutatható ki
MAFA	Pancreatic beta-cell sepcific transcriptional activator; vagy V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A	Az inzulingén expresszióját szabályozza	E14-től, az újszülöttekben csökken, felnőttkorban már csak a $\beta$ -sejtekben aktív
PDX1	Pancreatic and duodenal homeobox 1; vagy insulin promoter factor 1	Elsősorban a $\beta$ - és a $\delta$ -sejtek kialakulását szabályozza, de az inzulin aktivációjában is szerepet játszik	E8,5-től, az újszülöttekben és felnőttkorban már csak a Langerhans-szigetek területén aktív

\*A táblázatban szereplő gének emberben, egérben és patkányban is hasonló funkciót töltenek be. Az „E” a megtermékenyítéstől számított napok számát jelöli (embryonic days)

5 éves gyermek pancreasában az osztódó  $\beta$ -sejtek aránya 0,2%-nál kisebb, felnőttek hasnyálmirigy-szigeteiben pedig már nem is lehet osztódó  $\beta$ -sejteket kimutatni.<sup>21,22</sup>) Emberben tehát a pancreas regenerációja elsősorban az inzulintermelő sejtek neogenesisén, nem pedig az érett  $\beta$ -sejtek osztódásán alapulhat.<sup>23</sup> A neogenesis a korábban már említett „fakultatív őssejtekből” – elsősorban ductalis epithelsejtekből és esetleg acinussejtekből – indulhat ki.<sup>24</sup>

Bármilyen is azonban a vérképző és/vagy mesenchymalis őssejtek által elindított pancreasregeneráció konkrét mechanizmusa, a jelenlegi terápiás próbálkozások jórészt ezen a jelenségen alapulnak.

### Klinikai kipróbálás

2011 tavaszán a ClinicalTrials.gov honlapon már 89 (kulcsszavak: diabetes AND stem cells), szöveti őssejtek felhasználásán alapuló klinikai „trial” adatait lehetett megtalálni. 66 esetben csontvelői HSC-kkel (kulcsszavak: diabetes therapy AND hematopoietic stem cells), 17 esetben csontvelői vagy zsírszövet-eredetű MSC-kkel (kulcsszavak: diabetes therapy AND mesenchymal stem cells), míg 6 esetben köldökzsinórvérből származó őssejtekkel (kulcsszavak: diabetes therapy AND cord blood stem cells) próbálják kezelni az 1-es, illetve 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeket.

Az 1-es típusú cukorbetegségben a vérképző rendszer részleges vagy teljes elpusztítása (myeloabláció) után végzett HSC-transzplantációval egy olyan új, egészséges immunrendszert próbálnak kialakítani, amely már nem károsítja a „saját” szöveteket. Vagyis a beavatkozás célja elsősorban az autoimmun folyamat megfékezése.<sup>25</sup> Az előző részben vázolt állatkísérletek alapján azonban az is elképzelhető, hogy a vérképző sejtek a pancreas regenerációját is képesek elősegíteni, amennyiben annak károsodása még nem túl súlyos. *Julio C. Voltarelli és mtsai*<sup>26,27</sup> Brazíliában ennek reményében kezeltek mobilizált autológ HSC-kkel 20 olyan új, 1-es típusú diabeteses beteget, akinek még nem volt ketoacidosis. A transzplantációt követően a betegek inzulinfüggése megszűnt, HbA<sub>1c</sub> (glikált hemoglobin) szintjük 7,0% alá került. 12 beteg tartotta meg ezt a státusát átlagosan 31 hónapig, de 8 betegnél már korábban szükség volt inzulinpótlásra. A biztató kezdeti eredmények után tehát viszonylag hamar bekövetkezett a relapsus. Ez összhangban van a

más autoimmun betegségek (sclerosis multiplex, rheumatoid arthritis) kezelése során tapasztalattal, miszerint autológ csontvelő-transzplantációval általában csak átmeneti javulás érhető el a betegekben, a saját HSC-kből kifejlődő „új immunrendszer” hamarosan ismét megtámadja a saját szöveteket.<sup>28</sup> Az allogén őssejtekkel végzett transzplantáció valószínűleg eredményesebb lenne, ennek kockázata azonban sokkal nagyobb, mint az autológ átültetéséé, ezért autoimmun betegekben etikátlan lenne próbálkozni vele. (Sokan még *Voltarelli és mtsai* autológ őssejtekkel végzett munkáját is erősen kritizálják, elsősorban etikai megfontolásokból.)

Újabbban több reményt fűznek a mesenchymalis őssejtek terápiás alkalmazásához.<sup>29</sup> Ezek olyan, gyakorlatilag minden szervünkben előforduló szöveti őssejtek, amelyek elsősorban csonttá, porcá, inakká, zsírsejteké és fibroblastokká képesek differenciálódni. Sérülés vagy gyulladás esetén – kémiai ingerek hatására – az érintett területre vándorolnak, ahol kulcsszerepet játszanak az adott szövet, illetve szerv regenerációjában. Egyrészt olyan fehérjéket termelnek, amelyek gátolják a további sejtpusztulást, elősegítik új erek képződését – azaz javítják az érintett terület oxigén- és tápanyagellátását – és fokozott működésre készítetik a sérült szervben található, helyi őssejteket. Másrészt erős gyulladásgátló és immunosuppresszív aktivitással is rendelkeznek.<sup>30,31</sup> Így – önmagukban vagy HSC-kkel együtt adva – különösen alkalmasnak tűnnek a sejt-, illetve szövetpusztulással járó, autoimmun és gyulladásos betegségek kezelésére. Potenciálisan mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben sikerrel alkalmazhatók, hiszen nem csak a pancreas, de a sérült kapillárisok, a retina, a károsodott vesék stb. regenerációját is elősegíthetik.<sup>32</sup> Ugyanakkor gátolhatják a  $\beta$ -sejtek elleni autoimmun választ,<sup>33</sup> illetve a 2-es típusú diabetesre jellemző krónikus gyulladást,<sup>34</sup> és talán fokozhatják a szövetek inzulinérzékenységét is.<sup>35</sup> Hangsúlyozni kell azonban, hogy a klinikai vizsgálatok még csak az I-es, legfeljebb I/II-es fázisban vannak, céljuk tehát nem elsősorban a gyógyítás, hanem a kezelés biztonságos voltának igazolása. Az első értékelhető eredményekre néhány évig még várni kell.

### Konklúzió

Az utóbbi években rendkívüli módon megnöttek az őssejtbiológiával kapcsolatos elvárások.

Fokozottan érvényes ez az egyes sejtípusok vagy szövetek degenerációjával és pusztulásával járó, jelenleg még gyógyíthatatlan betegségek – mint például a diabetes mellitus – esetében. Összefoglalónkban azt szerettük volna bemutatni, hol tartanak ma a diabetes őssejtterápiáját célzó alap- és preklinikai kutatások. Mint láttuk, a munkák több irányban párhuzamosan folynak, hiszen ma még senki sem tudja megmondani, melyik területen várható igazi áttörés. Nem tudjuk, hogy embrionális vagy szöveti őssejteken alapuló terápiát érdemes-e kidolgozni, egyáltalán szükség van-e az őssejtek differenciálódásának *in vitro* elindítására, vagy megfelelő (például pancreas vagy csontvelői) őssejtek traszplantációja után a szervezetben mindenképpen kialakulnak a szükséges új  $\beta$ -sejtek? Esetleg célszerűbb a hasnyálmirigy endogén regenerációjának elősegítésére koncentrálni? Ugyanakkor arról sem feledkezhetünk meg, hogy az eddigi, jórészt rágcsálókön végzett kísérletek során nyert tapasztalatok nem feltétlenül alkalmazhatók betegekre. Feltétlenül több, az emberhez közelebb álló kísérleti állatokon – például sertéseken és majmokon – végzett vizsgálatokra van szükség. Így, bár az orvosi biológia nem a jóslás tudománya, valószínűleg hosszú évekre van még szükség, amíg az őssejtterápia véglegesen helyettesítheti az inzulinos fecskendőt.

## Irodalom

- Shapiro, AM, Lakey, JR, Ryan, EA, Korbitt, GS, Toth, E, Warnock, GL, et al.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238, 2000.
- Robertson, RP: Islet transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes* 59: 1285-1291, 2010.
- Donovan, PJ, Gearhart, J: The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature* 414: 92-97, 2001.
- Weissman, IL: Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 100: 157-168, 2000.
- Murry, CE, Keller, G: Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell* 132: 661-680, 2008.
- D'Amour, KA, Bang, AG, Eliazar, S, Kelly, OG, Agulnick, AD, Smart, NG, et al.: Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 24: 1392-401, 2006.
- Kroon, E, Martinson, LA, Kadoya, K, Bang, AG, Kelly, OG, Eliazar, S, et al.: Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells *in vivo*. *Nat Biotechnol* 26: 443-452, 2008.
- Best, M, Carroll, M, Hanley, NA, Piper, Hanley, K: Embryonic stem cells to beta-cells by understanding pancreas development. *Mol Cell Endocrinol* 288: 86-94, 2008.
- Aguayo-Mazzucato, C, Bonner-Weir, S: Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 6: 139-148, 2010.
- Yalniz, M, Pour, PM: Are there any stem cells in the pancreas? *Pancreas* 31: 108-118, 2005.
- Seymour, PA, Sander, M: Historical perspective: beginnings of the beta-cell: current perspectives in beta-cell development. *Diabetes* 60: 364-376, 2011.
- Yanger, K, Stanger, BZ: Facultative stem cells in liver and pancreas: fact and fancy. *Dev Dyn* 240: 521-529, 2011.
- Baeyens, L, Bouwens, L: Can beta-cells be derived from exocrine pancreas? *Diabetes Obes Metab* 10(Suppl 4): 170-178, 2008.
- Samson, SL, Chan, L: Gene therapy for diabetes: reinventing the islet. *Trends Endocrinol Metab* 17: 92-100, 2006.
- Yechoor, V, Chan, L: Minireview: beta-cell replacement therapy for diabetes in the 21st century: manipulation of cell fate by directed differentiation. *Mol Endocrinol* 24: 1501-1511, 2010.
- Ciceri, F, Piemonti, L: Bone marrow and pancreatic islets: an old story with new perspectives. *Cell Transplant* 19: 1511-1522, 2010.
- Ianus, A, Holz, GG, Theise, ND, Hussain, MA: In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 111: 843-850, 2003.
- Hess, D, Li, L, Martin, M, Sakano, S, Hill, D, Strutt, B, et al.: Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 21: 763-770, 2003.
- Lee, RH, Seo, MJ, Reger, RL, Spees, JL, Pulin, AA, Olson, SD, Prockop, DJ: Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17438-17443, 2006.
- Urbán VS, Kiss J, Kovács J, Gócsa E, Vas V, Monostori E, Uher F: Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes. *Stem Cells* 26: 244-253, 2008.

21. Bonner-Weir, S, Li, WC, Ouziel-Yahalom, L, Guo, L, Weir, GC, Sharma, A: Beta-cell growth and regeneration: replication is only part of the story. *Diabetes* 59: 2340-2348, 2010.
22. Rieck, S, Kaestner, KH: Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 21: 151-158, 2010.
23. Gianani, R: Beta cell regeneration in human pancreas. *Semin Immunopathol* 33: 23-27, 2011.
24. Puri, S, Hebrok, M: Cellular plasticity within the pancreas--lessons learned from development. *Dev Cell* 18: 342-356, 2010.
25. LoCascio, SA, Spinelli, J, Kurtz, J: Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of autoimmunity in type 1 diabetes. *Curr Stem Cell Res Ther* 6: 29-37, 2011.
26. Voltarelli, JC, Couri, CE, Stracieri, AB, Oliveira, MC, Moraes, DA, Pieroni, F, et al.: Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 297: 1568-1576, 2007.
27. Couri, CE, Oliveira, MC, Stracieri, AB, Moraes, DA, Pieroni, F, Barros, GM, et al.: C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1573-1579, 2009.
28. Annaloro, C, Onida, F, Lambertenghi, Deliliers, G: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Expert Rev Hematol* 2: 699-715, 2009.
29. Abdi, R, Fiorina, P, Adra, CN, Atkinson, M, Sayegh, MH: Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes. *Diabetes* 57: 1759-1767, 2008.
30. Chamberlain, G, Fox, J, Ashton, B, Middleton, J: Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 25: 2739-2749, 2007.
31. Bassi, EJ, Aita, CA, Câmara, NO: Immune regulatory properties of multipotent mesenchymal stromal cells: Where do we stand? *World J Stem Cells* 3: 1-8, 2011.
32. Volarevic, V, Arsenijevic, N, Lukic, ML, Stojkovic, M: Concise review: Mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus. *Stem Cells* 29: 5-10, 2011.
33. Madec, AM, Mallone, R, Afonso, G, Abou, Mrad, E, Mesnier, A, Eljaafari, A, Thivolet, C: Mesenchymal stem cells protect NOD mice from diabetes by inducing regulatory T cells. *Diabetologia* 52: 1391-1399, 2009.
34. Donath, MY, Shoelson, SE: Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 11: 98-107, 2011.
35. Halban, PA: Cell therapy for type 2 diabetes: is it desirable and can we get it? *Diabetes Obes Metab* 10(Suppl 4): 205-211, 2008.

---

Közlésre érkezett: 2011. július 19.

Közlésre elfogadva: 2011. október 20.

Levelezési cím: Dr. Uher Ferenc  
Országos Vérellátó Szolgálat, Óssejt-biológia  
1113 Budapest, Diószegi út 64.  
E-mail: uher@kkk.org.hu