

HASNYÁLMIRIGY-ÁTÜLTETÉS

Farkas Gyula

egyetemi tanár (Szegedi Tudományegyetem) fg@surg.szote.u-szeged.hu

A cukorbetegség (diabetes mellitus) a fejlett országokban az egyik legelterjedtebb megbetegedés, nagyszámú populációra vonatkozó statisztikák 3-5 %-os megjelenéssel számolnak. Magyarországon a lakosság kb. 5 %-a cukorbeteg. Az előrejelzések az esetszámok megduplázódását prognosztizálják világviszonylatban, mely azt jelenti, hogy csaknem az egész emberiséget érintő „népbetegséggel” állunk szemben. A hosszú ideig fennálló cukoranyagcsere zavar súlyos szövet és szervi elváltozásokat okoz, melynek eredményeként a becsült élettartam akár egyharmaddal is csökkenhet.

Az inzulin felfedezésével (Banting, Best 1922) az addig biztos halált okozó, kómába torkolló anyagcserezavart sikerült elhárítani, a cukorbetegnek életkilátásai jelentősen javultak. Az évtizedek hosszú sora alatt az inzulingyártásban végbesszű forradalmi újítások a készítményt az emberi inzulinnal tették egyenlővé, új távlatot nyitva az eredményes gyógykezeléshez. A beható klinikai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a szöveti és szervi komplikációk (szem, vese, idegrendszeri, érrendszeri [retinopathia, nephropathia, neuropathia, cardio-vascularis] szövődmények) kialakulásáért jelentős mértékig a hosszabb ideje fennálló magas vércukor értékek felelősek. Mindezek kivédhetők, ill. a progressziójuk lassítható a gondos, folyamatos vércukorellenőrzéssel és ezzel párhuzamosan a gyakori inzulinadagolással, melyek eredményeként a vércukorszint és cukoranyagcsere normalizálódhat (1). A teljes gyógyulást e modern inzulinkezeléssel sem

tudjuk azonban biztosítani, hisz a cukorbetegség nem egyenlő csupán az inzulinhiánnyal. A hasnyálmirigy szigetsejt apparátusát (Langerhans szigetecskéi) az inzulint termelő ún. B-sejtek mellett más fontos hormonokat termelő sejtek is alkotják (A-, D-, PP-sejtek), melyek finom, összehangolt működése elengedhetetlen, ugyanakkor cukorbetegség esetében nemcsak a B-sejtek, hanem az egész szigetsejt-apparátus elpusztul. Így egyértelműnek tűnik, hogy a diabetes mellitus gyógyításának alternatívája az érnnyéllel rendelkező hasnyálmirigy, illetve az izolált hasnyálmirigy szigetsejtek beültetése.

Hasnyálmirigy-átültetés

Napjainkban a cukorbetegség sikeres, tartós gyógyítását biztosító eljárás a hasnyálmirigy átültetés. Az 1966-ban elvégzett első transzplantációt követően csupán sporadikus próbálkozások történtek, sajnálatosan magas műtéti szövödmények és halálozás miatt (2). A 80-s évek eleje korszakváltást jelentett. Az új sebészeti technika, a beültetett szerv kilökődését megakadályozó hatásos immunosuppresszió és a gondosabb beteg kiválasztás eredményeként a hasnyálmirigy-beültetések száma évről évre jelentősen növekedett, és az ezredfordulóra az eddig végrehajtott átültetések száma megközelítette a 13 000-t (3). Az International Pancreas Transplant Registry adatai alapján 1999-ben több mint 1 200 sikeres beültetés történt, és az egyéves beteg túlélés 94 %-nak bizonyult. Az átültetés sikerét azonban leginkább a beültetett szerv működése bizonyítja. Jelenleg

a transzplantált betegek 83 %-a egy év után sem igényel inzulinkezelés. Figyelemremélőnek kell tartanunk azt is, hogy 5 év elteltével az inzulinmentesség még a betegek 50 %-nál fennáll. Ezen eredményeket csak az erre szakosodott centrumok tudják biztosítani, e vonatkozásban az Egyesült Államok jelentős előnyt élvez (4).

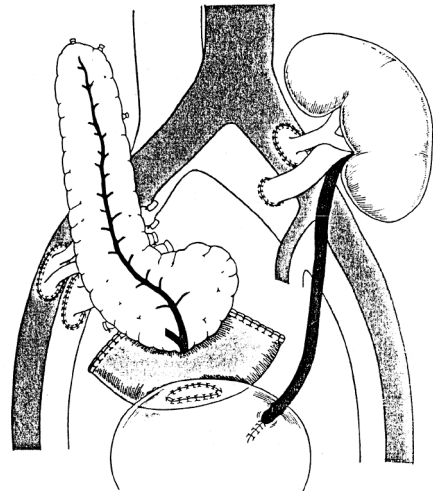
A pancreas transzplantáció sikerességének alapja a kiforrott sebészi technikában és a modern, kombinált immunoszuppresszív gyógyszeres kezelésben keresendő. A sikeres hasnyálmirigy átültetés műtétjének egyik meghatározó mozzanata az emésztő enzimek biztonságos elvezetése. Napjainkban két műtéti megoldást alkalmaznak rutinszerűen: a hasnyálmirigyet vagy a vékonybélbe, vagy a húgyhólyagba szájazzatják (1-2. ábra). Ez utóbbi technikánál mód van az esetleges kilökődési folyamat korai felismerésére is, hisz a húgyhólyag eszközös vizsgálata ezt lehetővé teszi. Főleg a 90-s évek elején egyes munkacsoportok előszeretettel alkalmazták a hasnyálmirigy-vezeték kémiai úton történő mechanikus elzárását (kaucsukszerű,

félfolyékony merevedő anyaggal való feltöltés), mely védelmet adhatott az emésztőnedv kóros váladékozása ellen. Ez az előny azonban hosszú távon hátránynak bizonyult, mert a vezeték elzárására alkalmazott vegyület a mirigy kötőszövetes átalakulását okozva elpusztította a szigetsejteket, és az egyén ismét cukorbetegé vált.

A szervkilökődést megakadályozó gyógyszerek (cyclosporin, azathioprin, sirolimus, tacrolimus, corticosteroid, mono-, polyclonalis ellenanyagok), melyek a szövetkilökődési folyamatban különböző támadási pontokon hatnak, a kilökődési epizódok számát jelentősen csökkentették. Ennek köszönhetően a szervkilökődés a beültetést követő hároméves periódust vizsgálva kb. 15 %-kal csökkent. A folyamatos gyógyszeres kezelésnek azonban számos mellékhatása jelentkezhet. Ez is az egyik ok, hogy napjainkban a hasnyálmirigy-transzplantációt 86 %-ban csak a vesével egyetemben, a cukorbetegség okozta végstádiumú veseelégtelenségben végzik. A kombinált transzplantáció eredményességét segíti, hogy a beül-



1. ábra • Vese és hasnyálmirigy egyidejű beültetése; a hasnyálmirigy emésztőenzim elvezetése a vékonybélbe történik.



2. ábra • Vese és hasnyálmirigy egyidejű beültetése; a hasnyálmirigy emésztőenzim elvezetése a húgyhólyagba történik.

tetett mindkét szerv (hasnyálmirigy, vese) azonos szöveti típusú, hisz ugyanattól az elhalt egyéntől származik. Amennyiben azonban a hasnyálmirigy-beültetés a vesebeültetés után történik (ez 9 %-t jelent), a működő szerv aránya jelentősen alacsonyabb lesz. Gyakorlatilag hasonló eredménnyel számolhatunk, ha kizárólagosan csak a hasnyálmirigyet ültetjük be. Ezzel magyarázható, hogy e beültetés csupán kisszámú esetben történik (4 %). Emellett megjegyzendő, hogy egyedüli hasnyálmirigy beültetés esetében a jelentkező szövödmények és a gyógyszerek mellékhatásai súlyosabban esnek latba, mint az átültetéssel biztosított előnyök (inzulinadagolás elhagyása, stabilabb cukoranyagcsere).

A sikeres hasnyálmirigy-beültetés biztosította normális cukoranyagcsere fő záloga, hogy a beültetett vesében a cukorbetegségre jellemző kóros szervi folyamatok ne alakuljanak ki, ugyanakkor a még kezdeti stádiumban lévő szöveti (látóhártya, ideg) elváltozások is visszafejlődhetnek. Sajnos azonban a beültetés a már meglévő, előrehaladott szöveti károsodásokat (ideg- és érszövödmények) nem képes visszafejleszteni. A sikeres műtét után a betegek életminősége látványosan javul, megszabadulnak a többszöri inzulinadagolástól, az ehhez kapcsolódó fix időpontú étkezéstől és egyéb korlátozóaktól (5).

Mindezek alapján a hasnyálmirigy átültetés jelenleg azon cukorbeteg esetében indokolt, akiknél a végstádiumú veseelégtelenség miatt veseátültetés szükséges. Az „ideális” hasnyálmirigy átültetést lehetőleg a diabéteszes szövödmények kifejlődése, illetve elhatalmasodása előtt kellene alkalmazni, ennek azonban az a legfőbb akadálya, hogy a rendelkezésre álló donor szerv limitált.

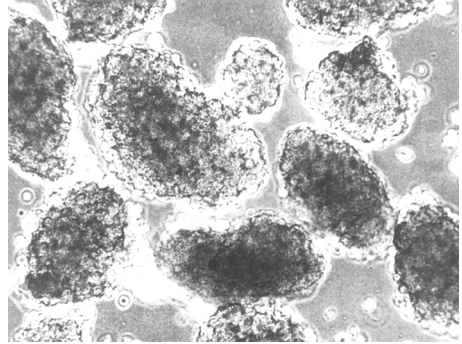
Hasnyálmirigy szigetsejt átültetés

Míg a hasnyálmirigy-beültetés már rutin beavatkozásnak tekinthető, addig az izolált

sziget átültetéséről ugyanez nem mondható el, bár a legújabb klinikai eredmények ez irányba mutatnak. A szigetsejt-átültetésnek számos előnye van a teljes szerv átültetéssel szemben. Az egész hasnyálmirigynek a szigetsejt apparátus csupán 3 %-át alkotja, így amikor a teljes mirigy kerül átültetésre, akkor 97 %-ban biológiailag aktív, de a cukorbetegség gyógyítása szempontjából értéktelen szövetet ültetünk át, annak minden immunológiai, sebész-technikai következményével. Ezzel szemben a szigetsejt-átültetés minimális műteti rizikót jelent. Az izolált szigetapparátus emellett meghatározott körülmények között sejtenyészetben is fenntartható, sőt, antigén tulajdonsága is gyengíthető. Mivel mikroszkopikus szövet-egységekről van szó, lehetőség nyílik szövetbarát, féligát-eresztő membrán-burokba való zárásuk is. A hártya megvédi a szigeteket a gazdaszervezet kilökődési folyamatával szemben, feleslegessé téve a gyógyszeres immunosuppressziót. E módszer lehetőséget nyújthat a nem emberi eredetű szövet beültetésére, az ún. xenotranszplantációra is. Végül az izolált szigetsejtek mélyfagyasztásos tárolása is megoldható, mely lehetővé teszi egy esetleges szövetbank kialakítását is.

A szigetsejt átültetési kísérletek a 70-es években kezdődtek, és a közölt eredmények nagy reményekre jogosítottak. A kísérletesen indukált cukorbetegség teljesen megszűnt, emellett a kialakult szövet és szerv szövödmények visszafejlődtek (6). Úgy tűnt, hogy ez a beültetési forma kiszorítja az akkoriban kevés sikerrel kecsegtető egész szerv transzplantációt, már csak azért is, mert a műtét egyszerűbb, veszélytelenebb, hisz a beültetés a májba a májkapu-gyűjtő éren (v. portae) keresztül, minimális beavatkozás segítségével történik. Sajnos a remények szertefoszlottak, mert a szigetsejt beültetés után a kezdetben jelentkező inzulinigény-csökkenés csak időlegesnek bizonyult. A sikertelenség oka egyértelműen a beültetett sziget

getek alacsony számával, sérülékenységgel, illetve a befogadó szervezet erélyes védekező válaszával, a B-sejteket pusztító alapbetegség fellángolásával volt magyarázható. Az áttörést a 80-as évek végén kifejlesztett automatikus szigetsejt izoláló berendezés hozta, mely Riccordi nevéhez fűződik (7). A folyamatos enzimatikus emésztés (kollagenáz) segítségével egyetlen hasnyálmirigyből kb. 500 000-700 000 szigetlet lehet kinyerni, mely csaknem teljesen homogén szigetsejt-tömeget jelent (3. ábra). Az új izolálási technikának köszönhetően a kilencvenes évek elejétől számos intézetben végeztek izolált szigetsejt beültetést. 1999-ig bezárólag 405 transzplantációra került sor, mindegyik esetben elhalt egyén hasnyálmirigyéből történt az izolálás. A teljes inzulinmentesség csupán 14 %-ban jelentkezett, amennyiben vesebeültetéssel egyetemben alkalmazták (8). A sikertelenséget több szerző továbbra is a megoldatlan izolálási technikában és a szervezet válaszreakciójának erélyes fellépésében látta. Ez utóbbit látszik támogatni az a klinikai megfigyelés, illetve eredmény, mely szerint a súlyos panaszokat okozó idült hasnyálmirigy-gyulladás miatt eltávolított teljes hasnyálmirigyből történő szigetsejt izolátum visszaültetése után, un. autotranszplantációt követően a 7 éves inzulinmentesség elérheti a 74 %-t (9). A 2000. évtől azonban, az edmontoni munkacsoport módszere, mely a pancreas szigetsejt transzplantációt biztonságossá és effektívét tette, forradalmi változás hozott (10, 11). A beültetés után 15 beteg csaknem mindegyike inzulinmentessé vált, és ez hét beteg esetében már több mint egy éve fennáll. A módszerük sikerességének alapja a következő: 1. Az automata izolálási módszer hatékonyságának növelése (endotoxinmentes szövetemésztő enzim [liberase] és speciális gradiens centrifugálás alkalmazása), 2. Steroid mentes alacsony dóziszú immunosuppresszió (sirolimus, tacrolimus) kifejlesztése, 3. a beavatt-



3. ábra • Enzimátikus izolálási technikával kinyert szigetsejttömeg mikroszkópos képe (125x).

kozás sz. e. ismételhető, amennyiben a beültetett szigetmennyiség még nem biztosította a teljes inzulin mentességet. Ezen eredmények a diabetes mellitus sikeres jövőbeni gyógyítására adnak reményt.

A hasnyálmirigy szigetsejt beültetés egyik potenciális és egyben ígéretes forrása emellett az embrionális hasnyálmirigy. Az embrionális pancreas endokrin szövet-tartalma csaknem 90 %, így a szigetlet izolálása különösebb nehézség nélkül elvégezhető, az izolált szigetlet megfelelő feltételek mellett hosszabb ideig mesterséges körülmények között tenyészthetők, és ezalatt jelentős mértékű sejtosztódás is jelentkezik. Az újonnan kialakult szigetfejlés egy lényeges különbséget mutat az eredeti szigetsejtekhez képest: a szöveti tulajdonságot kifejező immunogenitás lecsökken. Előnynek tekinthető, hogy a tenyésztett szövetkultúra mélyfagyasztásos tárolása is megoldott, mely ún. szövetbank kialakítását teszi lehetővé, biztosítva a beültetés számára a nagyobb mennyiségű szigetsejtet és a jobb szövetegyezesen alapuló transzplantáció kivitelezését. Mindezen felsorolt előnyök biztosították a sikert az embrionális szigetsejt klinikai transzplantációk esetében. Bár inzulinmentességet nem sikerül elérni, de az inzulin-szükséglet szignifikáns csökkenése mellett

a cukoranyagcsere normalizálódott, és az 5-8 évig működő szigetsejt apparatus hatására a még nem visszafordíthatatlan másodlagos diabeteses szövödmények (retinopathia, nephropathia, neuropathia) progressziója megállt, sőt az esetek egy részében javulást is eredményezett (12).

Minthogy a rendelkezésre álló embriónális és felnőtt cadaver szövet mennyisége igen limitált, potenciális lehetőségnek kell tartanunk a nem emberi, ún. xenotranszplantációt (sertés hasnyálmirigy felhasználásával). A xenograft kilökődésének, rejekciójának kiküszöbölését két módszerrel biztosíthatjuk: mikroenkapszuláció és makroenkapszuláció, amikor is kémiai reakció segítségével létrehozott féligáteresztő kapszulá-

ban (alginat/poly L-lysin, ill. cellulóz acetát vagy polysulphon membrán) történik a xenograft beültetése. A féligáteresztő hártya biztosítja az enkapszulált szigetsejtek normális anyagcseréjét, oxigenizációját, hormontermelését, de védelmet nyújt a befogadó szervezet immunsejtjeinek károsító hatásaival szemben is. Így elkerülhető az immunosuppresszív kezelés. Az előrehaladott állatkísérletek mindezt bizonyították (13). Az alkalmazhatóságnak azonban gátat szab, hogy a bizonyos idővel transzplantáció után hegszövet alakul ki a kapszula körül, mely a szigetsejtek életképességét lehetetlenné teszi. A szélesebb körű humán alkalmazás ennek ellenére megvalósulhat a közeli jövőben.

IRODALOM

- DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993, 329, 977-986
- Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967, 61, 827-837
- Brayman KL, Weber M, Naji A et al: Pancreas transplantation. In: *The Pancreas*. Ed. Beger HG, Blackwell Science, Oxford, 1998 p. 1491-1509
- International Pancreas Transplant Registry 1999, 11/1, 4-13
- Robertson RP, Davis C, Larsen J et al: Pancreas and islet transplantation for patient with diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, 112-116
- Ballinger WF, Lacy PE: Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery*, 1972, 72, 175-177
- Ricordi C, Lacy PE, Finke EH et al: Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes*, 1988, 37, 413-420
- International Islet Transplant Registry. 2001, 8/1, 7-16
- Wahoff DC, Papalouis BE, Najarian JS et al: Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection. *Ann Surg* 1995, 222, 562-579
- Shapiro JAM, Lakey JRT, Ryan EA et al: Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000, 343:230-238
- Ryan EA, Lakey JRT, Rajotte RV et al: Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the edmonton protocol. *Diabetes* 2001, 50:710-719
- Farkas G, Dégi R, Vörös P et al: Long-term function of fetal islet grafting prevents secondary diabetic complications. *Transpl Proc* 1997; 29, 743-744
- Sun Y, Ma X, Vacek D et al: Normalization of diabetes in spontaneously diabetic cynomolgus monkeys by xenografts of microencapsulated porcine islets without immunosuppression. *J Clin Invest* 1996, 98, 1417-1422