

Medicinsk Nyhed

Modificerede allogene betaceller uden immunsuppression: en kur for type 1-diabetes?

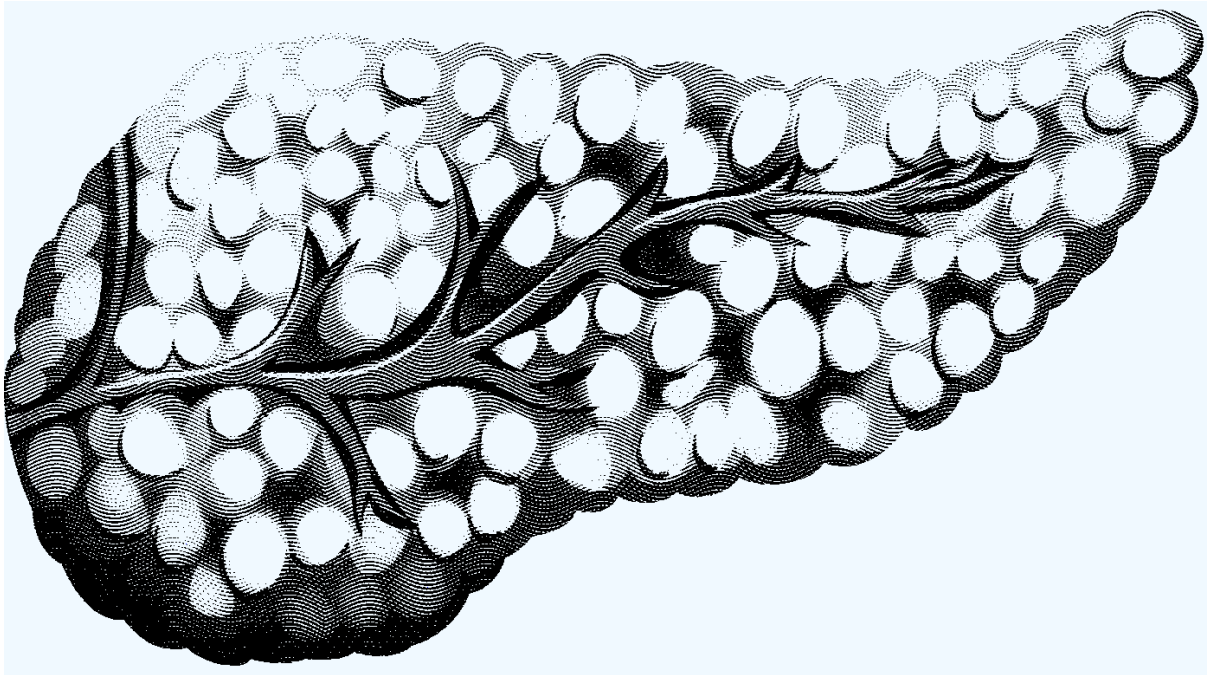
Transplantation med betaceller fra menneske til menneske (allografts) ved T1D kommer med stor risiko for immunologisk afstødning. Et casestudie i en patient med T1D viser måske vejen frem.

Modstandsdygtighed mod afstødning burde teoretisk kunne opnås ved at modificere allografts som før transplantation og dermed give håb for kurativ behandling af type 1-diabetes mellitus (T1D) med betacelletransplantation.

Professor, dr. med. Thomas Mandrup-Poulsen, Biomedicinsk Institut, Københavns Universitet, kommenterer: »Forsøg på at unddrage allogene betaceller immunsystemets opmærksomhed har været forsøgt uden større held med bl.a. indkapsling eller transplantation til immunprivilegerede steder. CRISPR-geneditering muliggør ud over 'humanisering' af xenografts også tilpasning af allografts til individuelle vævstyper. I denne case report han man imidlertid tilstræbt generisk immunprotektion af allogene øceller mod adaptive effektorceller ved at blokere udtryk af HLA-antigenerne med CRISPR. Derefter har man lentiviralt overudtrykt CD47, der sender et 'æd mig ikke'-signal til recipientens innate immunceller. Graftcellerne er da beskyttet generelt mod cellekontakafhængige immunreaktioner, overbevisende vist in vitro. En 42-årig mand med T1D i 37 år uden målbart sCP [stimuleret C-peptid] og middelblodglukose på ~ 15 mM fik injiceret 80 mio., ca. 7% af forventet kurativ dosis, modificerede betaceller i underarmen, men fik samtidig fordoblet insulindosis og nedbragt blodsukkeret til 10 mM for at beskytte graftet mod glukotoksicitet. Efter 12 uger opnåedes et stabilt, men meget lavt sCP på 10 pM. Der var ingen alvorlige bivirkninger. Graden af HLA-mismatch oplyses ikke, ligesom kontrolforsøg med HLA-depletion alene eller CD47-overekspression alene savnes. Da mange patienter har residuale betaceller selv efter mange år med T1D, kan det ikke udelukkes, at afhjulpet glukotoksicitet har reinstitutioneret endogen betacellefunktion. Alt i alt påviser denne case ingen klinisk effekt. Da selv et betacelleisograft fra en diskordant monozygot tvilling afstødes af en recipienttvilling med T1D, og da modifikationen af graftet ikke beskytter mod betacelledød induceret af inflammatoriske cytokiner, frie oxygen/nitrogenoxid-radikaler og proteaser, er længere opfølgning nødvendig. Således vokser træerne ikke ind i himlen, men frøene er sået for videreudvikling og grundig klinisk afprøvning af et spændende nyt koncept«.

[Carlsson PO, Hu X, Scholz H, et al. Survival of transplanted allogeneic beta cells with no immunosuppression. New Engl J Med. \(online 4. aug 2025\). https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503822](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503822)

Interessekonflikter ingen



Redigeret af Jens Peter Gøtze, jpg@dadlnet.dk