

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- a potential source for osteoblast progenitor cells. *Calcif Tissue Int* 2003;72:135-42.
8. Ianus A, Holz GG, Theise ND et al. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003;111:843-50.
 9. Stem cells <http://stemcells.nih.gov/stemcell/scireport.asp> /Maj, 2000.
 10. Peng H, Wright V, Usas A et al. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. *J Clin Invest* 2002;110:751-9.
 11. Ikeuchi M, Dohi Y, Horiuchi K et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes osteogenesis within atelopeptide type I collagen solution by combination with rat cultured marrow cells. *J Biomed Mater Res* 2002;60:61-9.
 12. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med* 2001;344:385-6.
 13. Adachi N, Sato K, Usas A et al. Muscle derived, cell based ex vivo gene therapy for treatment of full thickness articular cartilage defects. *J Rheumatol* 2002;29:1920-30.
 14. Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction – (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
 15. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
 16. Tse HF, Kwong YL, Chan JKF et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
 17. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.
 18. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:427-35.
 19. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res* 2002;90:284-8.
 20. Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch Dermatol* 2003;139:510-6.
 21. Lee K, Majumdar MK, Buyaner D et al. Human mesenchymal stem cells maintain transgene expression during expansion and differentiation. *Mol Ther* 2001;3:857-66.
 22. Gordon EM, Skotzko M, Kundu RK et al. Capture and expansion of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells with a transforming growth factor-beta1-von Willebrand's factor fusion protein for retrovirus-mediated delivery of coagulation factor IX. *Hum Gene Ther* 1997;8:1385-94.
 23. Devine SM, Cobbs C, Jennings M et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* 2003;101:2999-3001.
 24. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999;5:309-13.
 25. Domenech J, Roingeard F, Herauld O et al. Changes in the functional capacity of marrow stromal cells after autologous bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1998;29:533-46.
 26. Angelopoulou M, Novelli E, Grove JE et al. Cotransplantation of human mesenchymal stem cells enhances human myelopoiesis and megakaryocytopoiesis in NOD/SCID mice. *Exp Hematol* 2003;31:413-20.
 27. Koc ON, Gerson SL, Cooper BW et al. Rapid hematopoietic recovery after co-infusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:307-16.
 28. Kveiborg M, Kassem M, Langdahl B et al. Telomere shortening during aging of human osteoblasts in vitro and leukocytes in vivo: lack of excessive telomere loss in osteoporotic patients. *Mech Ageing Dev* 1999;106:261-71.
 29. Simonsen JL, Rosada C, Serakinci N et al. Telomerase expression extends the proliferative life-span and maintains the osteogenic potential of human bone marrow stromal cells. *Nat Biotechnol* 2002;20:592-6.

Gendannelse af myokardium med stamcelleterapi

Historiske og biologiske perspektiver

Jacob Fog Bentzon, Erling Falk & Moustapha S. Kassem

Resumé

Den simple opdagelse, at hjertemuskelceller dannes i hjerter hos voksne mennesker, tegner spændende nye perspektiver for behandling og forebyggelse af hjertesvigt. Efter det nye paradigme er forstærkning af den fysiologiske regeneration ved hjælp af stamcelletransplantation en rationel behandling, og det princip har allerede været undersøgt i flere kliniske forsøg. De initialt lovende resultater forsøges nu konfirmeret i dobbeltblindede, randomiserede, længerevarende forsøg.

På det basale niveau har erkendelsen placeret en biologisk gåde centralt i studiet af hjertets sygdomme. Evnen til at gendanne funktionelt væv – rekonstitution – er en egenskab der ikke direkte følger af evnen til at regenerere celler. Uanset at celler kan regenereres i de fleste væv hos mennesker, heler vi med ardannelse. De bagvedliggende faktorer er dårligt forståede, men muligvis kan stamcelletransplantation med markant opgradering af lokal regenerationskapacitet modulere heling mod rekonstitution frem for ardannelse.

Det er en indgroet lære at den vigtigste celle i kardiologien, hjertemuskelcellen, ikke kan dele sig og derved erstatte celler der er tabt som følge af iskæmi eller idiopatisk kardiomyopati. Dogmet dateres tilbage til den begavede italienske patolog *Giulio Bizzozzero* (1846-1901). Efter blandt andet at have vist at knoglemarven er kilde til blodets celler, og have identificeret og foreslået funktionen af *piastrine* (små plader) – eller blodplader – foretog han på baggrund af egne og andres resultater en kategorisering af kroppens væv efter deres evne til at regenerere [1] (**Fig. 1**). *Walther Flemming* (1843-1905) havde opdaget og beskrevet mitose i årtierne før, og det stod klart at forekomsten af mitotiske celledelinger varierede meget mellem væv. *Bizzozzero* inddelte i labile væv som undergår kontinuerlig cellefornyelse gennem hele livet, stabile væv hvor cellenydelse ikke ses under normale forhold, men kun i forbindelse med visse patologiske tilstande, og permanente væv hvor celledannelse er irreversibelt standset ved eller kort efter fødslen. I den sidste kategori placerede han nervevæv og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Giulio Bizzozeros oprindelige inddeling af vævstyper efter regenerationsevne

11. Internationale Medicinske Kongres, Rom, 1894 [1]

Labile væv

Testikel, ovarie, lymfeknude, talgkirtel, tarmepitel, ventrikel epitel, knoglemarv, milt

Stabile væv

Lever, knogle, glatmuskelvæv

Permanente væv

Nervevæv, tværstribet muskulatur (skelet og hjerte).

Fig. 1. Bizzozeros inddeling har gennemgået modifikationer i tidens løb.

Knoglevæv undergår eksempelvis kontinuerlig omdannelse, og regeneration af skeletmuskulatur er mulig ved proliferation af lokale satellitceller. At nogle typer nervevæv kan dannes i voksenalderen, blev formodet efter studier af hjerner fra kanarifugle hvor sangcentrets størrelse fulgte årstidernes ændringer i sangintensiteten. Det er senere vist hos mennesker i andre områder. Med nutidens øjne ville man i stedet for Bizzozeros kategoriske opdeling sige at legemets væv består af celler der i høj grad varierer med hensyn til levetid – fra de ekstremt langlevende og måske permanente linseceller i øjet over de langlevende og langsomt omsættelige hjertemuskelceller til de hurtigt prolifererende, kortlevede tarmepitel- og blodceller.

tværstribet muskulatur, herunder hjertemuskel, hvilket blev vel modtaget af samtidens videnskabelige autoriteter ved den 11. Internationale Medicinske Kongres i Rom i foråret 1894 og siden i over 100 år udgjorde et centralt dogme. Det er bare ikke rigtigt.

Hjertemuskelceller dannes hele livet

I eftertidens forklarende lys viser flere ældre data, at dannelse af nye muskelceller i hjertet må finde sted. *Linzbach* rapporterede i slutningen af 1940'erne, at det totale antal hjertemuskel-fibre stiger ved svær myokardiel hypertrofi [2], som altså i virkeligheden også kunne kaldes myokardiel hyperplasi. Men selv om observationen blev gentaget i 1970'erne, 1980'erne og 1990'erne, førte ingen af disse studier i deres samtid til almindelig accept af den mest nærliggende forklaring – at hjertemuskelceller kan dannes efter fødslen og den tidlige barndom.

Det gjorde heller ikke et andet argument for cellydannelsen i det voksne hjerte. Personer med dødelig postinfarkt hjerteinsufficiens har angiveligt kun 30% nedsat antal muskelceller i hjertet, og ved terminal idiopatisk dilateret kardiomyopati er celletallet typisk uændret i forhold til hos raske kontrolpersoner [3]. Det hænger usædvanligt dårligt sammen med den omfattende celledød og fibrosering der kendetegner begge tilstande ved obduktion [2, 3] – medmindre nydannelse af hjertemuskelceller pågår in vivo og i nogen eller fuld grad kompenserer for celletabet.

De fleste forskere manede alligevel indtil for nylig til en konservativ holdning med det ræsonnement at der ved autopsi ikke var set mitoser i hjertemuskelceller, og at det ikke var lykkedes at udvikle en celledyrkningsteknik der understøttede vækst af hjertemuskelceller. Det var fra starten i virkeligheden tvivlsomme argumenter¹, og med indtoget af moderne mikroskopimetoder har det første forbehold endda

vist sig at være forkert. I de senere år er mitose i hjertemuskelceller blevet påvist hos flere pattedyr [2]. Senest identificerede *Beltrami et al* [4] og *Kajstura et al* [3] i normale voksne hjerter 11 mitoser per 10⁶ myocyter (defineret som α -sarkomerisk aktin⁺-celler), og dette tal steg næsten ti gange ved terminalt hjertesvigt [3] og op til 70 gange i randzonen af infarkt efter myokardieinfarkt [4]. Om dette i sig selv implicerer celledeling er dog kontroversielt, for mitose kan i princippet blot føre til flerkernede celler som er velkendte i hjertet. Egentlig celledeling bedømt på morfologiske kriterier blev dog også fundet.

Det måske psykologisk afgørende argument for livslang nydannelse af hjertemuskelceller kom med den indirekte påvisning af cirkulerende celler med potentiale til at forny hjertets hovedcelletyper. Flere grupper – om end i vidt forskelligt omfang [5] – rapporterede om fundet af Y-kromosomholdige hjertemuskelceller, endotelceller og glatmuskulceller i hjertet af mandlige patienter, der havde modtaget donorhjerter fra kvinder. Den mest nærliggende forklaring er at cirkulerende stamceller migrerer til hjertet og her uddifferentierer til hjertets celletyper. Alternativt har det været foreslået at fusion af recipient- og donorceller snarere end differentiering kan være den underliggende årsag, men den forklaring passer dårligere med de morfologiske forhold [2]. Det er under alle omstændigheder en bemærkelsesværdig mekanisme som på den anden side ikke er mere outreret end at tilsvarende har været beskrevet for både skeletmuskelvæv og β -celler i pancreas.

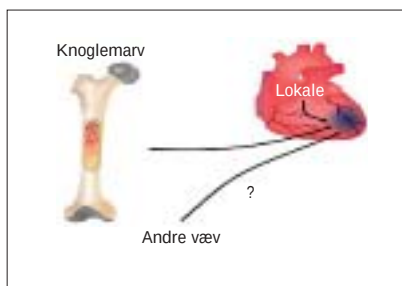
Kilden er stamceller ... men hvilke?

Modne hjertemuskelceller i kultur deler sig ikke. De er sandsynligvis specialiserede til et stade hvor de ikke længere kan undergå mitose. I stedet forekommer de mitoser der ses i hjertemuskelceller hos dyr og mennesker, antageligt udelukkende i celler der differentierer til hjertemuskelceller fra en population af stamceller². Efter at have erhvervet muskelspecifikke markører, som f.eks. α -sarkomerisk aktin⁺, der lader dem identificere som hjertemuskelceller, deler de sig et begrænset antal gange og forbliver herefter permanente [2]. Potentielt kunne mange typer af stamceller være kilden, for kroppens stamcellepopulationer udviser en imponerende plasticitet mht. differentiering, og differentiering til hjertemuskelceller in vivo eller in vitro har været vist for både lokale stamceller i hjertet [6], hæmatopoietiske og mesenkymale stamceller fra knoglemarven [7], stamceller isoleret fra fedtvæv [8] og fra levervæv [7].

Fysiologisk er det kun vist at en form for knoglemarvs-celler bidrager (**Fig. 2**). Hjerteriske kvinder med knoglemarvstransplantater fra mandlige donorer bærer (om end få) Y-kromosomholdige muskelceller i hjertet [9], og tilsvarende kan mærkede knoglemarvsceller i mus ses at migrere til hjertet efter myokardieinfarkt [10]. Ved analogislutning fra hvad der er kendt for andre væv, må man dog også forvente at en vigtig kilde til regeneration findes lokalt, og i hjertet er en primitiv celletype der kandiderer til den rolle blevet påvist hos både

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Fig. 2. Efter myokardieskade rekrutteres stamceller til regeneration af hjertets celler. Sandsynligvis er en vigtig kilde lokal, selv om det står tilbage at vise, men der migrerer også celler fra knoglemarven via blodet. Om stamceller i andre organer bidrager er ukendt.



rotter og mennesker [6, 11]. En enkelt af disse celler fra rotter kan proliferere og differentiere til primitive hjertemuskelceller, glatmuskelceller og endotelceller in vitro og erhverve den fuldt modne hjertemuskelcellefænotype efter injektion i infarceret myokardium [6]. Det er endnu ikke klarlagt om disse celler er en lokal population af embryonal oprindelse, en pulje der konstant fornyes af cirkulerende stamceller, eller mere kontroversielt om de kan være dannet ved dedifferentiering af modne hjertemuskelceller.

Stamcelletransplantation

Bizzozeros og hans eftertids opfattelse af hjertet som et permanent væv har haft sin tydelige parallel i klinisk kardiologis fokus på forebyggelse og skadesbegrænsning i behandlingen af myokardiets sygdomme. Det er vel ganske naturligt, at muligheden for regeneration i over 100 år har været overset, for det turde være åbenlyst fra den kliniske hverdag, at de mekanismer, der spontant søger at regenerere myokardium, er ganske diskrete. Men alene eksistensen af en regenerativ mekanisme maner til optimisme for en gruppe af patienter som dagens medicin kun har lidt at tilbyde – de hjertheinsufficiencie og dem der er på vej til at blive det.

Fysiologisk regeneration er fra naturens hånd svagt udtrykt og er tilsyneladende svært overmandet af den typiske skade efter f.eks. infarkt, men den balance kunne i teorien forbedres ved at forstærke den regenerative kapacitet ved implantation af stamceller. Det princip har været udgangspunkt for en række lovende celletransplantationsforsøg med dyr og mennesker.

Det var som et blik ind i en anden verden, da en gruppe fra New York viste, at injektioner af knoglemarvsceller i randzonen af store, friske forvægsinfarkter hos mus førte til gendannet myokardievæv i 68% af det infarcerede område efter ni dage [12]. De injicerede celler, der kunne identificeres efter implantationen fordi de var mærkede med GFP³, differentierede til alle myokardiets celletyper og dannede et nyt myokardium, inklusive myocytter, arterier, arterioler og kapillærer, der var funktionelt i den forstand at det forbedrede hjertets pumpefunktion. Disse spektakulære resultater hos mus er endnu ikke reproduceret, men differentiering af marvceller til hjertemuskelceller og kar efter akut myokardieinfarkt (AMI) har været observeret i andre eksperimenter med dyr [7].

Virkningerne af den næsten magisk enkle manøvre at

flytte celler fra en del af kroppen til en anden, fangede naturligt nok hurtigt interessen i kliniske kredse. I Düsseldorf undersøgte *Strauer et al* 20 patienter med AMI der alle blev behandlet med perkutan koronarintervention fulgt af standard medikamentel terapi. På ti af patienterne blev der foretaget en ny kateterisation efter 5-9 dage med infusion af oprensede autologe knoglemarvsceller i forsyningsarterien til infarktområdet, og disse patienter havde efter tre måneder færre områder med abnorm vægbevægelighed vurderet ved ventrikulografi end de øvrige patienter [13]. Studiet var imidlertid ikke randomiseret – ti af de oprindeligt 20 patienter frabad sig knoglemarvscellerne, og disse personer udgjorde kontrolgruppen.

Det ligeledes ikke-randomiserede TOPCARE-AMI-studie fra Frankfurt fulgte kort tid efter [14]. I denne serie fik 20 AMI-patienter, foruden standardbehandling, infusion af enten egne knoglemarvsceller eller egne cirkulerende stamceller i infarktets forsyningsarterie $4,3 \pm 1,5$ dage efter symptomdebut. Hvad enten cellerne var isoleret fra knoglemarven eller fra blodet, udviste de behandlede patienter signifikant stigning i venstre ventrikels udrykningsfraktion fra $51,6\% \pm 9,6\%$ i den akutte fase til $60,1 \pm 8,6\%$ efter fire måneder, mens udrykningsfraktionen var praktisk taget uændret i en sammenlignelig historisk kontrolgruppe der havde modtaget samme standardbehandling i samme center.

Det er principielt ukendt i begge studier hvorvidt stamcelleinfusionerne faktisk førte til nydannelse af myokardium og blodkar som det ses hos mus og andre dyrearter. Hypotetisk kan de rapporterede effekter – hvis de ikke er et resultat af manglende sammenlignelighed mellem interventions- og kontrolgruppen – have haft sin årsag i både nydannelse af hjertemuskelceller, neovaskularisering af hibernerende myokardie, begge dele eller noget helt tredje.

En anden gruppe af patienter der potentielt kunne have glæde af stamcellebehandling, er dem med svær, kronisk myokardieiskæmi. I Rio de Janeiro blev 14 personer med kronisk koronarsygdom og svært nedsat udrykningsfraktion fundet uegnede til revaskularisering. De blev i stedet behandlet med transendokardiale injektioner af autologe knoglemarvsceller via NOGA-kateter i reversibelt iskæmisk myokardievæv. Der blev ikke rapporteret om større bivirkninger ved proceduren, og de behandlede patienter havde efter to måneder færre insufficiens- og anginasymptomer end en ikke-randomiseret, ikke-placebobehandlet kontrolgruppe. Udrykningsfraktionen var øget, og der var signifikant reduktion af reversible iskæmiske områder vurderet ved *single photon emission computer tomography* (SPECT) [15]. Dette fald i den reversible perfusionsdefekt tyder på at neovaskularisation var involveret, men i sagens natur er de injicerede cellers skæbne ukendt.

Erfaringen fra de nævnte og andre kliniske studier tyder på at implantation af autologe stamceller efter AMI ved intrakoronar infusion og i patienter med kronisk iskæmi ved

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

NOGA-injektioner er relativt sikre procedurer. Det bør dog pointeres at der kun foreligger få og små behandlingsserier hvor sjældne, men alvorlige bivirkninger kan overses. Af speciel interesse er der ikke beskrevet maligne arytmier hos behandlede patienter hvilket kunne frygtes og er en kendt komplikation efter implantation af skeletale myoblaste i myokardiet.

Hvad angår behandlingseffekt, afventer de lovende præliminære resultater vurdering i større dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser som er på vej. Men også megen basal viden mangler før det fulde potentiale af stamcellebehandling kan bedømmes. Hverken betydningen af implantationens timing, spørgsmålet om den mest effektive stamcellepopulation eller sammenhængen mellem dosis og respons har været systematisk undersøgt, og den måske største udfordring for den basale forskning står næsten urørt tilbage: Hvorfor heler vi med arvæv når potentialet for genskabelse af vævets celler er til stede?

Regeneration eller rekonstitution

Regeneration betegner erstatningen af tabte celler med nye celler af samme slags. Genskabelsen af den ofte komplicerede arkitektur af et skadet væv med flere celletyper er imidlertid en sværere opgave der ofte gives sit eget navn, rekonstitution. Regenerationsevne er forudsætningen for at rekonstitution overhovedet kan komme på tale, men rekonstitution er i virkeligheden en sjælden følge af evnen til regeneration.

De fleste af os har ar der kan minde os om denne manglende sammenhæng. Huden er et labilt væv hvor celler kontinuerligt tabes fra hudens overflade, men regenereres i de dybe lag ved deling af basalceller. På samme måde fornyes celler i hårsække og talgkirtler. Ikke desto mindre dannes der ved større skader på dette væv som kan regenerere alle sine celletyper, ikke ny normal hud, men arvæv overlejret med en tyndere hud uden hår eller talgkirtler. Større skader i hud og andre væv heler hos mennesker med ardannelse, dvs. sekvensen af hæmostase, inflammation, organisation af granulationsvæv og fibrosering. Det svigtende hjerte er ingen undtagelse præget som det er af ar og ændringer i den normale anatomiske geometri, mens den regeneration af celler der pågår og holder det totale antal hjertemuskelceller nogenlunde konstant selv ved svær hjertesvigt, tilsyneladende sker alle andre steder end hvor der er mest brug for det – i infarkterne.

Alternativet til ardannelse, rekonstitution, er mest velkendt og bedst undersøgt hos padder. Firben kan gendanne tabte haler, og salamandere kan rekonstituere både tabte ben, ødelagte nethinder og (til dels) hjerter med mere. Men også hos pattedyr er der imponerende, om end sjældnere eksempler. Udvæksten af hjortegevire år efter år er rekonstitution af et kompliceret væv med mange komponenter, inklusive knogle, blodkar, nerver og hud [16], og rekonstitution af ører, hale-spids og myokardium blev for få år siden opdaget hos en musestamme, MRL-mus [17].

Rekonstitution er formentlig en fælles oprindelig evne hos flercellede dyr der i nogle arter gik tabt eller blev blokeret i evolutionens løb, men fænomenet er dårligt forstået. Sandsynligt er det dog at rekonstitution kræver stor regenerativ kapacitet. Frøer, firben og MRL-mus der reparerer store myokardieskader med gendannelse af funktionelt myokardium, er kendetegnet ved at have en ti gange større tæthed af mitoser i myocyter efter skade, end når hjerter hos pattedyr heler med arvævsdannelse [17]. Omvendt kan som tidligere beskrevet implantation af stamceller hos normale, ikkerekonstituerende mus tilsyneladende inducere rekonstitution af myokardium efter infarkt [12]. De næste år vil vise om dette revolutionerende resultat kan reproducere hos mus, og om princippet har samme effekt i behandlingen af mennesker. Det er en animerende tanke at en simpel procedure som stamcelleimplantation hos mennesker kunne realisere et iboende potentiale for rekonstitution som vore evolutionære forfædre besad, men som i dag opfattes som så fremmedartet som firben og salamandere.

Korrespondance: Jacob Fog Bentzon, Odense Universitetshospital, Klinik for Molekylær Endokrinologisk Behandling, DK-5000 Odense C.

Antaget den 22. oktober 2003.

Odense Universitetshospital, Klinik for Molekylær Endokrinologisk Behandling, og Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling.

1) Mitoser observeres aldrig i osteoblaste, selv om en stadig strøm af disse celler produceres og går til grunde i den livslange knogleremodellering. Forklaring: osteoblaste uddifferentierer fra afkommet af prolifererende mesenkymale stamceller.

2) I den voksne krop findes der stadig populationer af celler der kan differentiere til en vifte af modne celletyper. Disse såkaldte voksne stamceller har stor celledelingskapacitet, og det producerede afkom kan enten forblive uddifferentierede og derved holde populationen af stamceller ved lige eller differentiere til en af flere forskellige celletyper. Blandt de mest kendte er de hæmatopoietiske stamceller der producerer blodets celler, og som for nylig er vist at kunne differentiere til andre celletyper, inkl. neuroner og hjertemuskelceller.

3) *Green fluorescent protein*. Det grønt fluorescerende protein fra vandmanden *Aequorea Victoria* absorberer lys med excitationmaksimum 395 nm (UV-lys) og fluorescerer med emissionsmaksimum 510 nm (grønt lys). Genet kan sættes ind i celler fra mennesker og dyr, der herefter kan identificeres i væv efter implantation uafhængigt af deres fænotype.

Litteratur

- Mazzarello P, Calligaro AL, Calligaro A. Giulio Bizzozero: a pioneer of cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:776-81.
- Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A et al. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2003;92:139-50.
- Kajstura J, Leri A, Finato N et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8801-5.
- Beltrami AP, Urbaneck K, Kajstura J et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7.
- Taylor DA, Hruban R, Rodriguez ER et al. Cardiac chimerism as a mechanism for self-repair: does it happen and if so to what degree? *Circulation* 2002;106:2-4.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-76.
- Penn MS, Francis GS, Ellis SG et al. Autologous cell transplantation for the treatment of damaged myocardium. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:21-32.
- Rangappa S, Fen C, Lee EH et al. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes. *Ann Thorac Surg* 2003;75:775-9.
- Deb A, Wang S, Skelding KA et al. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: a study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003;107:1247-9.

10. Jackson KA, Majka SM, Wang H et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395-402.
11. Quaini F, Urbaneck K, Beltrami AP et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
12. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
13. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
14. Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
15. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
16. Majno G, Joris I. *Cells, tissues, and disease*. Cambridge: Blackwell Science, 1996:11-70.
17. Leferovich JM, Bedelbaeva K, Samulewicz S et al. Heart regeneration in adult MRL mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:9830-5.

Ø-celle-transplantation ved type 1-diabetes

Status og perspektiver

Jørgen E. Jensen, cand.scient. Steen B. Laursen,
Thomas B. Nielsen, Knud B. Yderstræde & Henning Beck-Nielsen

I 1994 og 1995 blev fem patienter med type 1-diabetes behandlet med transplantation af Langerhans' øer på Odense Universitetshospital. Under anvendelsen af et steroidfrit immunosuppressivt regimen opnåede alle patienter måleligt C-peptid, og en patient var insulinfri i et år [1, 2]. Efter otte år har denne patient stadig måleligt C-peptid. En steroidfri protokol er fra 2001 anvendt med succes i Edmonton (Canada), hvor man i en serie med 15 konsekutivt valgte patienter opnåede insulinfrihed hos 12 (80%) efter et år [3].

Transplantation af Langerhans' øer (ø-celle-transplantation) udgør en basal cellulær terapi til patienter med type 1-diabetes. I modsætning til pancreastransplantation kan man ved ø-celle-transplantation genetablere den endokrine funktion med væsentlig mindre morbiditet. Transplantation af β-celler i enkeltcellesuspension har ikke haft samme succes, muligvis forklaret ved at den paraendokrine funktion ikke etableres som ved ø-celle-transplantation. Langerhans' ø fungerer som et miniorgan med karindvækst fra recipienten, paraendokrin transmission og til en vis grad neuroendokrin styring på baggrund af nydannelse af neuroner.

I nærværende statusartikel vil vi tage afsæt i et kort historisk resumé og herefter resumere den aktuelle status for klinisk ø-celle-transplantation, donor-recipient-forhold, metoder til isolation og perspektiver for den videre anvendelse af teknologien, herunder applikation af stamceller. For en mere udtømmende indføring i emnet ø-celle-transplantation henvises til en nylig publiceret oversigt af C. Ricordi [4].

Baggrund

Ø-celle-transplantation blev en mulighed med indførelsen af den semiautomatiske procedure til isolation af Langerhans' øer [5]. Det kliniske udfald af ø-celle-transplantation har hidtil været utilfredsstillende, men anvendelsen af en steroidfri protokol ser ud til at være mere succesfuld [3].

Ø-celle-transplantation betragtes som en eksperimentel behandling og har derfor været forbeholdt diabetikere, der i forvejen modtager immunosuppressiv behandling grundet tidligere eller samtidig organtransplantation, typisk kombineres ø-celle- og nyretransplantation. De seneste resultater fra Edmonton omfatter patienter, der ikke har andre organdysfunktioner og som følgelig kun ø-celle-transplanteres. Resultaterne af disse transplantationer er så lovende, at det etisk kan retfærdiggøre ø-celle-transplantation af diabetikere, som på konventionel insulinbehandling har været invaliderede pga. mange og svære episoder med hypoglykæmi [3].

Det Internationale Transplantationsregister for Ø-celle-transplantation (ITR)

Registret blev dannet på International Pancreas and Islet Transplantation Association (IPITA)-mødet i Lyon (Frankrig) i 1980 og efterfølgende (fra 1989) placeret i Giessen (Tyskland). Initialt var der tale om et kombineret pancreas- og ø-celle-transplantationsregister med indrapportering fra United Network for Organ Sharing (UNOS) [6], som dækker de store amerikanske centre. Pancreastransplantationer udgør langt hovedparten af aktiviteterne, men den stigende interesse for ø-celle-transplantation retfærdiggør den opdelte struktur. Fra 1990 til 2000 har der været gennemført 394 allogene ø-celle-transplantationer og 140 autologe transplantationer. Til registeret rapporterer alle veletablerede centre for ø-celle-transplantation med formularer til brug for centrets løbende kritiske vurdering af innovative tiltag til forbedring af ø-celle-udbyttet, immunosuppressive protokoller, funktionelle aspekter og donor-recipient-selektion. Det ultimative ønske er at nå frem til faste kriterier for succesfuld ø-celle-transplantation, og denne samlande funktion tilfredsstiller et oplagt behov, idet kun få centre når op på et klinisk betydningsfuldt antal ø-celle-transplantationer. Centret modtager også værdifuld