



Humane bèta-celtransplantatie: EEN BLIK TERUG, EN EEN BLIK VOORUIT

Bij personen met type 1 diabetes of na een volledige wegname van de pancreas, kan bèta-celtransplantatie een interessante behandelingsoptie zijn. We geven een stand van zaken na 30 jaar ervaring hiermee en bespreken de huidige onderzoekspistes.

PROF. DR. BART KEYMEULEN, Diabetes Research Center Vrije Universiteit Brussel
en Diabeteskliniek UZ Brussel, Erevoorzitter Diabetes Liga

INLEIDING

Diabetes ontstaat wanneer de 'bèta-cel-motor' in de pancreas onvoldoende insuline kan afleveren in de bloedbaan. Verschillende oorzaken kunnen aan de basis liggen van het tekort in insulineproductiecapaciteit. Bij de meeste mensen met type 1 diabetes is er een quasi totale vernietiging van de bèta-cellen, waarschijnlijk door een ziekteproces, die we in de geneeskunde 'auto-immuniteit' noemen. Bij mensen met type 2 diabetes vermoedt men dat een combinatie van erfelijke kenmerken en omgevingsfactoren de bèta-celproductiecapaciteit onvoldoende kan 'upgraden' bij hogere nood. Tot slot zijn er mensen bij wie de pancreas heelkundig dient te worden verwijderd om medische redenen (pancreatectomie).

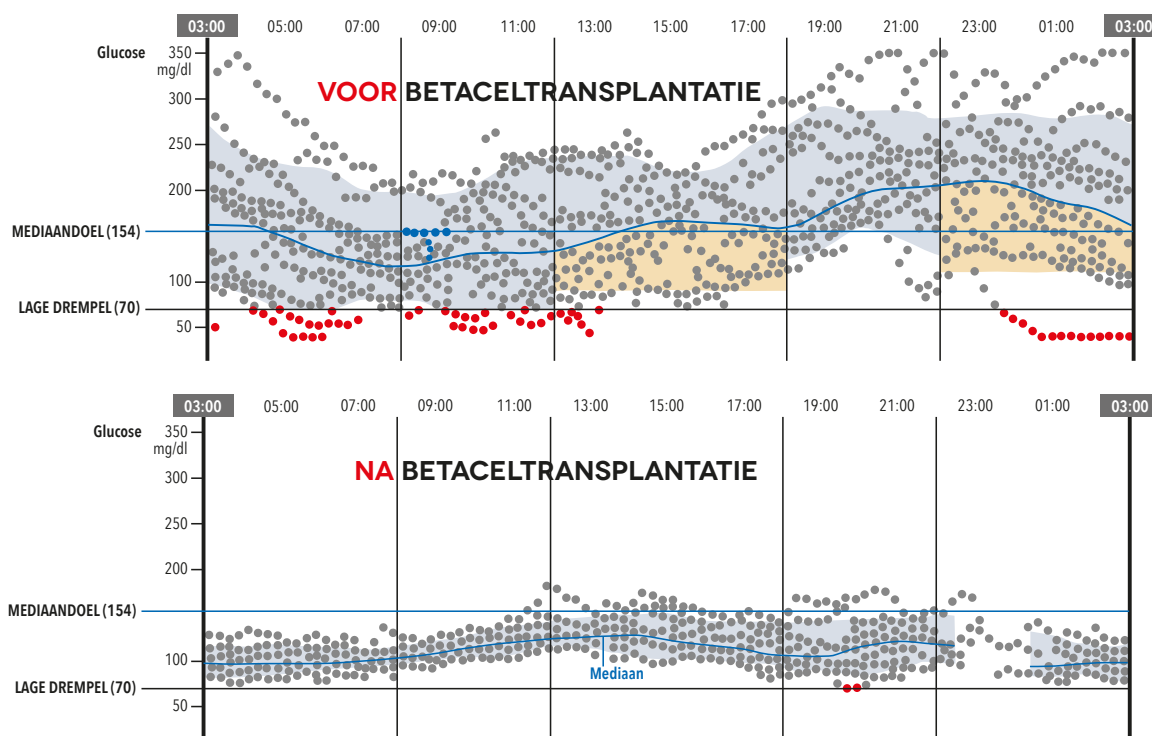
Deze mensen verliezen niet alleen de volledige bèta-cel-massa, maar ook de capaciteit om pancreasverteringssappen aan te maken. Al deze patiëntengroepen hebben dus een tekort aan voldoende functionele bèta-cellen. Sinds 30 jaar proberen onderzoekers daarom het verlies van bèta-celfunctie te voorkomen, af te remmen of te herstellen. Alhoewel duidelijk vooruitgang is geboekt in deze verschillende ziektestadia, kan men toch stellen dat deze het meest uitgesproken is op het niveau van bèta-celtransplantatie met als doel de bèta-celcapaciteit te herstellen.

WIE KOMT IN AANMERKING?

De focus van bèta-celtransplantatie richt zich op personen met type 1 diabetes met een volledig verlies van bèta-celfunctie,

en pancreatectomiepatiënten. In deze doelgroepen zijn de metabole gevolgen en risico's immers het grootst. Het totaal verlies aan bèta-celfunctie kan zelfs met de meest geavanceerde technieken van insulinepomp gecombineerd met continue glucosemeting (zogenoemde artificiële pancreas) niet vermijden dat significante glucoseschommelingen optreden. Bij sommige personen leidt dit tot frequente episodes van hyperglycemie en hypoglycemie. In een aantal gevallen is de bloedglucosespiegel zo laag dat medische hulp of correctie door derden noodzakelijk is. Deze hypoglycemieaanvallen kunnen gevaarlijk zijn en benoemen we daarom als 'ernstig' en indien terugkerend zelfs als 'problematisch'. Een subgroep van de type 1 patiënten met ernstige hypoglycemie

FIGUUR 1. ONDERHUIDSE GLUCOSESPIEGELS VOOR EN NA DONOR ALLOBÈTACELTRANSPLANTATIE



Bron: ABB casusboek nr 10

kan baat hebben bij een donor allobètaceltransplantatie (Figuur 1) en bij pancrea- tectomiepatiënten kan een autobètaceltransplantatie worden overwogen op het moment van de operatie.

WAAR STAAN WE VANDAAG?

In België werd in 1994 gestart met een donor allobètaceltransplantatieprogramma bij type 1 diabetespatiënten. Sindsdien werden 280 transplantaties bij 120 patiënten uitgevoerd, meestal in de lever en sinds kort ook in een stukje van het buikvlies (het zgn. omentum). Vermits de bètacellen afkomstig zijn van donoren, kunnen de transplanten enkel overleven indien de patiënt dagelijks afweerdrukkende medicatie inneemt. Om een ernstige virale infectie te vermijden wordt ook tijdelijk medicatie hiertegen voorgeschreven. De potentiële nevenwerkingen van donor allobètaceltransplantatie moeten steeds worden afgewogen ten opzichte van de mogelijke voordelen (Tabel 1). Wereldwijd bedraagt de 5-jaars donor allobètaceltransplantoverleving met afwezigheid van ernstige hypoglycemie, momenteel 90 percent. In het Belgisch programma is de langste transplantoverleving 14 jaar.

WAT BRENGT DE TOEKOMST?

Het is onwaarschijnlijk dat het allobètaceltransplantatieprogramma nog grote vooruitgang kan maken tenzij afweerdrukkende medicatie kan worden verminderd of afgebouwd en andere bètacelbronnen beschikbaar komen voor transplantatie. In beide domeinen wordt veel preklinisch laboratoriumonderzoek verricht (Figuur 2). Op het niveau van Viacyte® pré-bètacellen, afgeleid van een menselijke embryonale stamcellijn, is men nu dermate ver gevorderd dat bij personen met type 1 diabetes kan worden onderzocht wat de capaciteit van deze cellen is.

In eerste instantie worden deze cellen onderhuids in een kapsel getest bij personen met type 1 diabetes. Dit gebeurt in een Belgische studie onder leiding van prof. dr. Danny Pipeleers, binnen een groter onderzoeksprogramma dat ondersteund wordt door de Europese Unie (H2020). De voornaamste criteria voor transplantatie zijn momenteel dezelfde als deze voor donor allobètaceltransplantatie (Tabel 2). De komende jaren zal duidelijk worden of deze Viacyte® pré-bètacellen in een kapsel, dezelfde afweerdrukkende medicatie dagelijks nodig hebben.

TABEL 1. BELANGRIJKSTE VOOR-EN NADELEN NA DONOR ALLOBÈTACELTRANSPLANTATIE BIJ TYPE 1 DIABETES.

Voordelen:	Nadelen:
• Ernstige hypoglycemie zeldzaam	• Afweerdrukkende medicatie permanent nodig
• Hypoglycemie significant minder frequent	• Anti-infectieuze behandeling tijdelijk nodig
• Betere gemiddelde glucosecontrole (HbA1c)	• Beperkt risico verbonden aan injectie
• Tijdelijke stop van insulineinjecties	• Medische opvolging via consultatie noodzakelijk



TABEL 2. VOORNAAMSTE CRITERIA VOOR DONOR ALLOBÈTACEL-TRANSPLANTATIE EN ALLO-TRANSPLANTATIE VAN VIACYTE® PRÉ-BÈTACELLEN.

- Type 1 diabetes
- Leeftijd 30 -65 jaar
- Ziekte duur minstens 5 jaar
- Voorgeschiedenis van ernstige hypoglycemie
- Belangrijke schommelingen van de glucosespiegels (in bloed en/of CGM)

Iets verder in de toekomst hopen onderzoekers op betaalbare en reproduceerbare wijze lichaamseigen stamcellen in bloedcellen te kunnen omzetten in pré-bètacellen (zgn. induced Pluripotent Stem Cells of iPSCs – zie Figuur 2). Na transplantatie van deze lichaamseigen cellen zal geen afweeronderdrukkende medicatie nodig zijn om afstoting te vermijden. Momenteel loopt er binnen het bovenvermelde H2020-programma preklinisch onderzoek met iPSCs afkomstig van identieke tweelingen waarvan minstens één iemand type 1 diabetes heeft. De resultaten hiervan kunnen ons leren of anti-autoimmuune medicatie nodig zal zijn na transplantatie, om de terugkeer van een autoimmuune aanval tegen de getransplanteerde cellen te vermijden. Het is ook mogelijk dat deze experimenten ons iets leren over autoimmuune diabetes: lokken de bètacellen een autoimmuune reactie uit of zijn het onschuldige slachtoffers van een afwijkend afweersysteem? Is het antwoord hierop en dus de mogelijke remedie, verschillend van persoon tot persoon? •

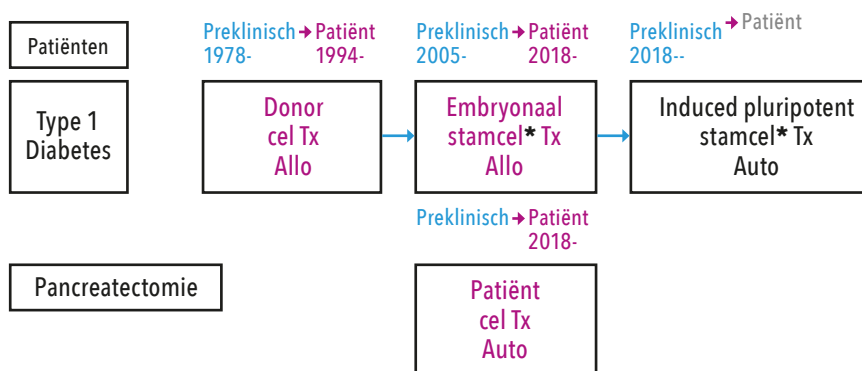
MEER WETEN?

Voor aanvullende informatie betreffende lopende onderzoeksprojecten kan je mailen naar contact@bdronline.be en/of terecht bij de contactpersonen van de verschillende universiteiten: VUB (Robert.Hilbrands@uzbrussel.be, Bart.Keymeulen@uzbrussel.be), KU Leuven (Pieter.Gillard@uzleuven.be, Chantal.Mathieu@uzleuven.be), UA (Christophe.DeBlock@uza.be) en UGent (Bruno.Lapauw@uzgent.be).

BEDANKT!

Mijn eerste dank gaat uit naar alle patiënten en verwanten die elk op individuele wijze en soms zonder onmiddellijk perspectief op persoonlijk voordeel hebben deelgenomen en deelnemen aan dit onderzoek. De artsen verbonden aan het Belgisch Diabetes Register (www.bdronline.be) en hun educatorenteams spelen hierin een onmisbare begeleidende rol en zonder de unieke interuniversitaire Belgische samenwerking kunnen de BDR gestuurde preventie- en transplantatiestudies onvoldoende snel vooruitgang maken. Hierdoor wordt de wetenschappelijke bijdrage van het Belgisch bètaceltransplantatieonderzoek ook in het buitenland geapprecieerd en ontstaan complementaire en noodzakelijke internationale onderzoeksnetwerken. (www.betacelltherapy.org).

FIGUUR 2: STAPPENPLAN BÈTACELTHERAPIE IN DIABETES



Preklinisch = onderzoek in proefdieren

Tx = Transplantatie

* = cellen afgeleid van menselijke stamcellen

Allo = lichaamsvreemd en momenteel afweeronderdrukkende medicatie nodig

Auto = lichaamseigen; geen medicatie nodig om afstoting te vermijden.

OPROEP

In functie van het bètacelonderzoek is het UZ Brussel dringend op zoek naar mannelijke eeneiige tweelingen, waarvan een type 1 diabetes heeft en de andere niet. Voldoen jij en je tweelingbroer hieraan? Neem dan contact met prof. dr. Bart Keymeulen voor meer info:

Bart.Keymeulen@uzbrussel.be.