

Jméno: MUDr. Jan Kříž, Ph.D.
Pracoviště: Klinika diabetologie CD IKEM a III. interní klinika 1. LF UK a VFN
Název přednášky: Nové postupy při transplantaci a zobrazení Langerhansových ostrůvků
(Přednáška je shrnutím hlavních publikovaných prací souvisejících s tématem habilitační práce)

Transplantace inzulín produkující tkáň formou celého pankreatu nebo izolovaných Langerhansových ostrůvků je klinicky používanou metodou léčby vybraných diabetiků 1. typu. Jejím rozšíření brání hlavně nedostatek vhodných orgánů od kadaverosních dárců a nutnost trvalého užívání imunosupresivních léků po transplantaci.

V případě transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků je hlavní indikací syndrom poruchy rozpoznávání hypoglykemie. Obnovená schopnost zastavení sekrece inzulínu při klesající glykemii a lépe regulovaná sekrece glukagonu zlepšují schopnost rozeznání hypoglykemie a zabraňují rozvoji těžkých epizod spojených s bezvědomím (jeden rok po transplantaci ostrůvků 71% příjemců nemělo hypoglykemické koma). Hlavním limitujícím faktorem je stejně jako u orgánových transplantací omezený počet orgánů vhodných k izolaci Langerhansových ostrůvků (v ČR cca 10-15 ročně). Známým omezením této metody je nedostatečné přihojení štěpu po implantaci do krve portální žíly. Pro posouzení efektu různých metod ovlivňujících přihojení a přežívání ostrůvků bylo třeba vyvinout techniku vhodnou pro jejich in-vivo zobrazení po transplantaci.

Fyzikální vlastnosti tkáň Langerhansových ostrůvků, acinární tkáň pankreatu a parenchymu jater jsou prakticky srovnatelné, a proto zůstávají ostrůvky běžně dostupnými metodami prakticky nezobrazitelné. Sonografie nebo magnetická renoznance umožňují pouze nepřímé zobrazení sekundárních jevů spojených s transplantací ostrůvků, jako je vznik fokální steatózy jater v jejich okolí. Naše skupina vyvinula jako první na světě metodu značení izolovaných ostrůvků pomocí nanočástic s obsahem krystalů z železato-železitých oxidů potažených dextranem či karboxydextranem in vitro v tkáňové kultuře. Tato MR kontrastní látka snižuje intenzitu signálu označené tkáň a ve výsledném T2 váženém obraze vytváří tmavé (hypointenzní) spoty, které se díky blooming artefaktu překrývají, a ve výsledku pak jedna tmavá skvrna ve tkáni jater reprezentuje několik ostrůvků. Získaný počet spotů v celých játrech pak můžeme využít k monitorování stability či úbytku velikosti štěpu¹. Pomocí segmentace a následné kvantifikace hypointenzních spotů je možné detekovat poškození allogenního štěpu a v experimentu indikovat antirejekční intervenci v dostatečném předstihu před zachycením hyperglykemie². Tato možnost byla ověřena i v klinickém experimentu, ale pro ukončení výroby kontrastní látky bez adekvátní náhrady na trhu nebyla tato metoda bohužel rozšířena do klinické praxe³.

Kritickou podmínkou pro úspěšné přihojení a dlouhodobou funkci izolovaných Langerhansových ostrůvků je rychlé obnovení bohaté arteriální perfuse bez přímého kontaktu s krví příjemce při transplantaci. Velká pozornost je proto věnována vývoji alternativního místa pro uložení štěpu, které bude tyto podmínky splňovat. My jsme se zaměřili na vytvoření umělé dutiny s bohatou kapilární sítí na vnitřním povrchu, která umožňuje efektivnější přihojení a přežití štěpu než řečiště portální žíly. Růst kapilární sítě byl podpořen růstovými faktory vázanými na polymerní skelet. Nejvhodnější načasování s maximálním prokrvením bylo identifikované pomocí zobrazovacích metod (PMID: 25131083, 22099763, 20692417, 27464498, 29440984). V případě optimální kombinace vhodného skeletu a správného načasování jednotlivých kroků může normalizovat glykemie diabetického zvířete i jinak nedostatečně velký štěp (4 ostrůvky na gram váhy; optimální štěp má 10 ostrůvků na gram váhy příjemce). Další rozvoj této metody slibuje velký potenciál i v humánní medicíně.

1: Kriz J, Jiráček D, Girman P, Berková Z, Zacharovova K, Honsova E, Lodererova A, Hajek M, Saudek F. Magnetic resonance imaging of pancreatic islets in tolerance and rejection. *Transplantation*. 2005 Dec 15;80(11):1596-603. PubMed PMID: 16371931. **IF 3.498**

2: Kriz J., Jirak D., Berkova Z., Herynek V., Lodererova A., Girman P., Habart D., Hajek M., Saudek F. Detection of pancreatic islet allograft impairment in advance of functional failure using magnetic resonance imaging. *Transpl Int*. 2012 Feb;25(2):250-60. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01403.x. Epub 2011 Dec 21. PubMed PMID: 22188036. **IF 3.211**

3: Saudek F., Jiráček D., Girman P., Herynek V., Dezortová M., Kriz J., Peregrin J., Berková Z., Zacharovová K., Hájek M.. Magnetic resonance imaging of pancreatic islets transplanted into the liver in humans. *Transplantation*. 2010 Dec 27;90(12):1602-6. PubMed PMID: 21197715. **IF 3.498**