

Το παγκρεατικό δ -κύτταρο

Ιωάννης Γ. Γιώβος

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας ΑΠΘ

Το ενδοκρινικό πάγκρεας

Paul Langerhans (1869)

Πυκνές συναθροίσεις κυττάρων εντός της κυτταρικής μάζας της εξωκρινούς μοίρας

Πέντε κυτταρικοί τύποι

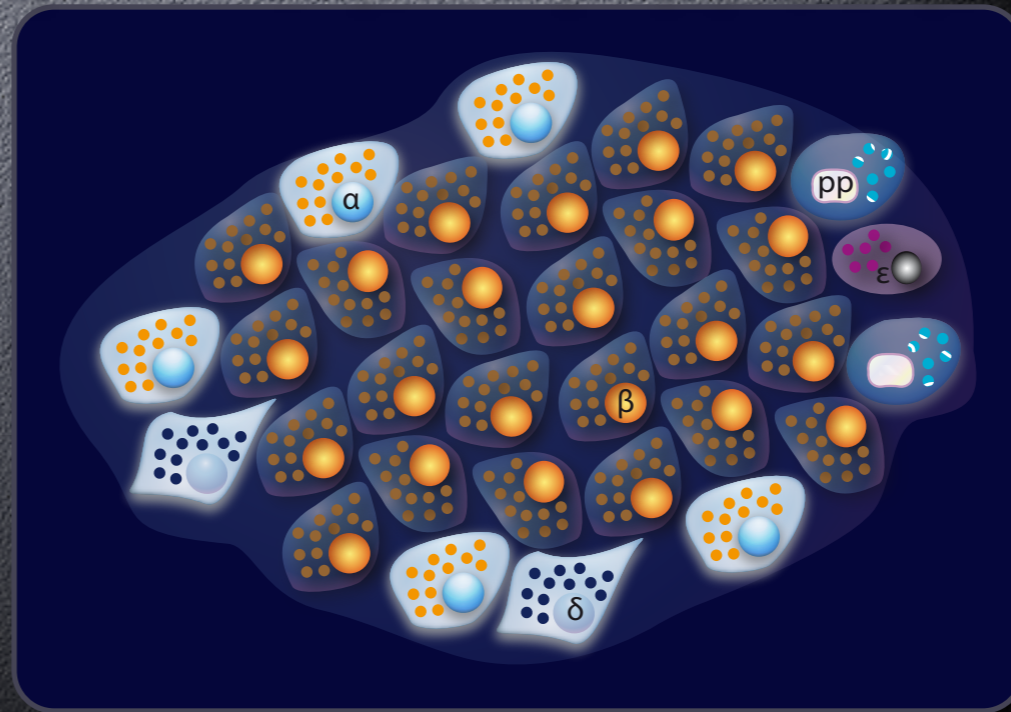
Κύτταρα α

Κύτταρα β

Κύτταρα δ

Κύτταρα PP

Κύτταρα ε

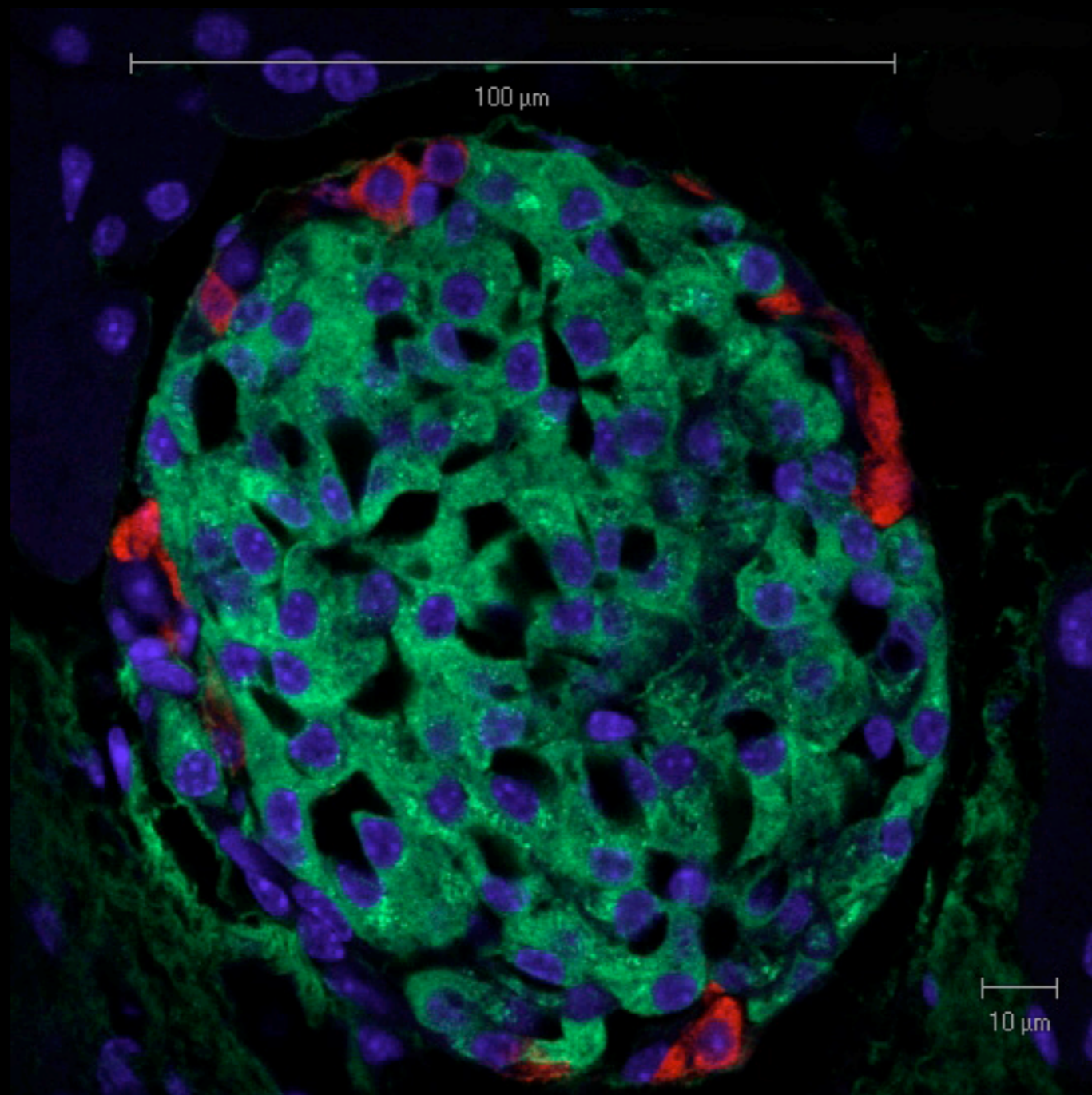


300.000 - 1.500.000

Οι κυτταρικές αναλογίες

Πέντε κυτταρικοί τύποι

* Κύτταρα α	15-20%
* Κύτταρα β	70-80%
* Κύτταρα δ	5%
* Κύτταρα PP	1%
* Κύτταρα ε	<1%



[Baetens79]

1/3 ventral

INS 74%
GLU 2%
PP 20%
SST 4%
GH 1%?

2/3 dorsal

INS 66%
GLU 28%
PP 2%
SST 4%
GH 1%?

10% ventral

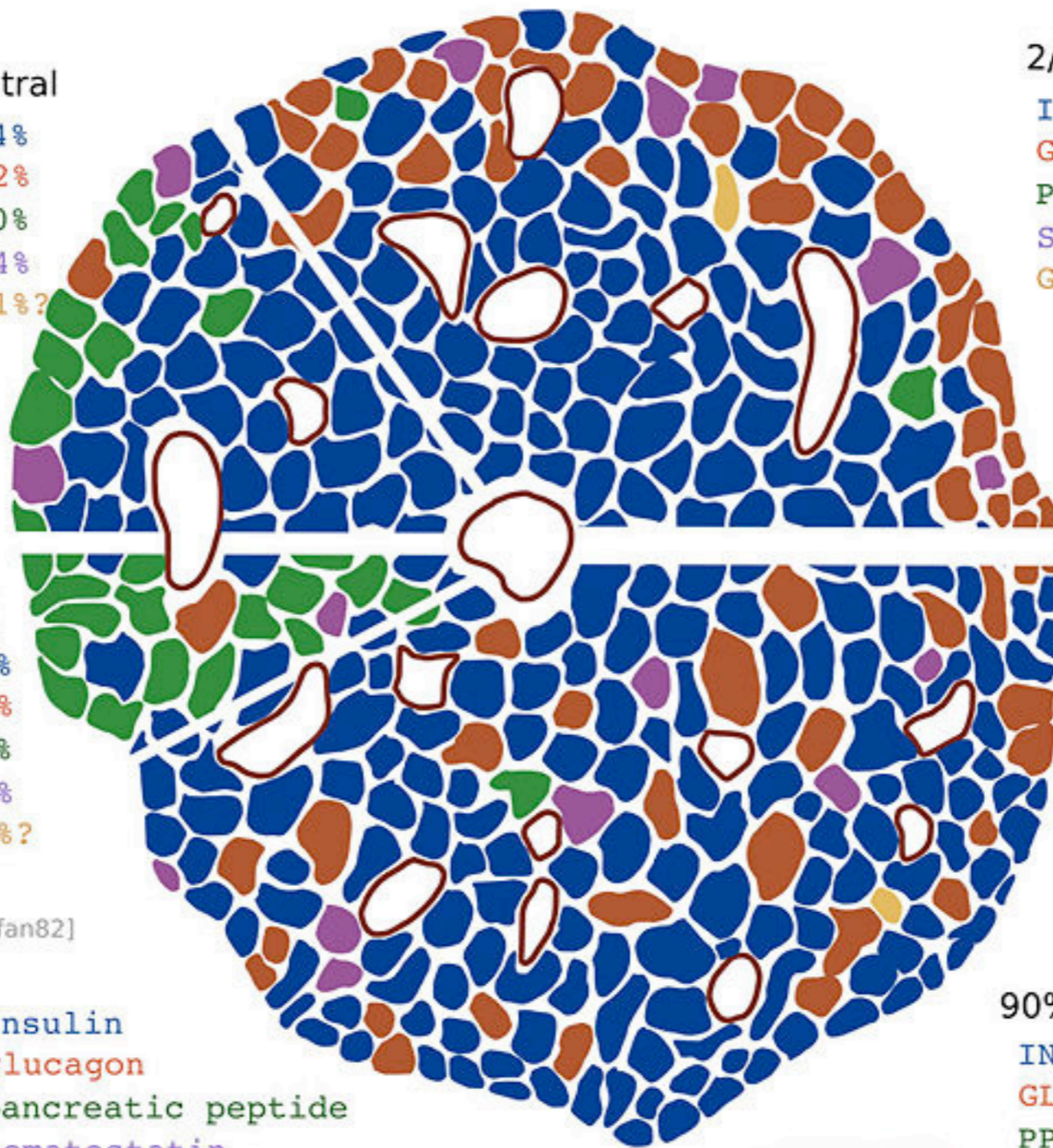
INS 18%
GLU 1%
PP 80%
SST 1%
GH 1%?

[Stefan82]

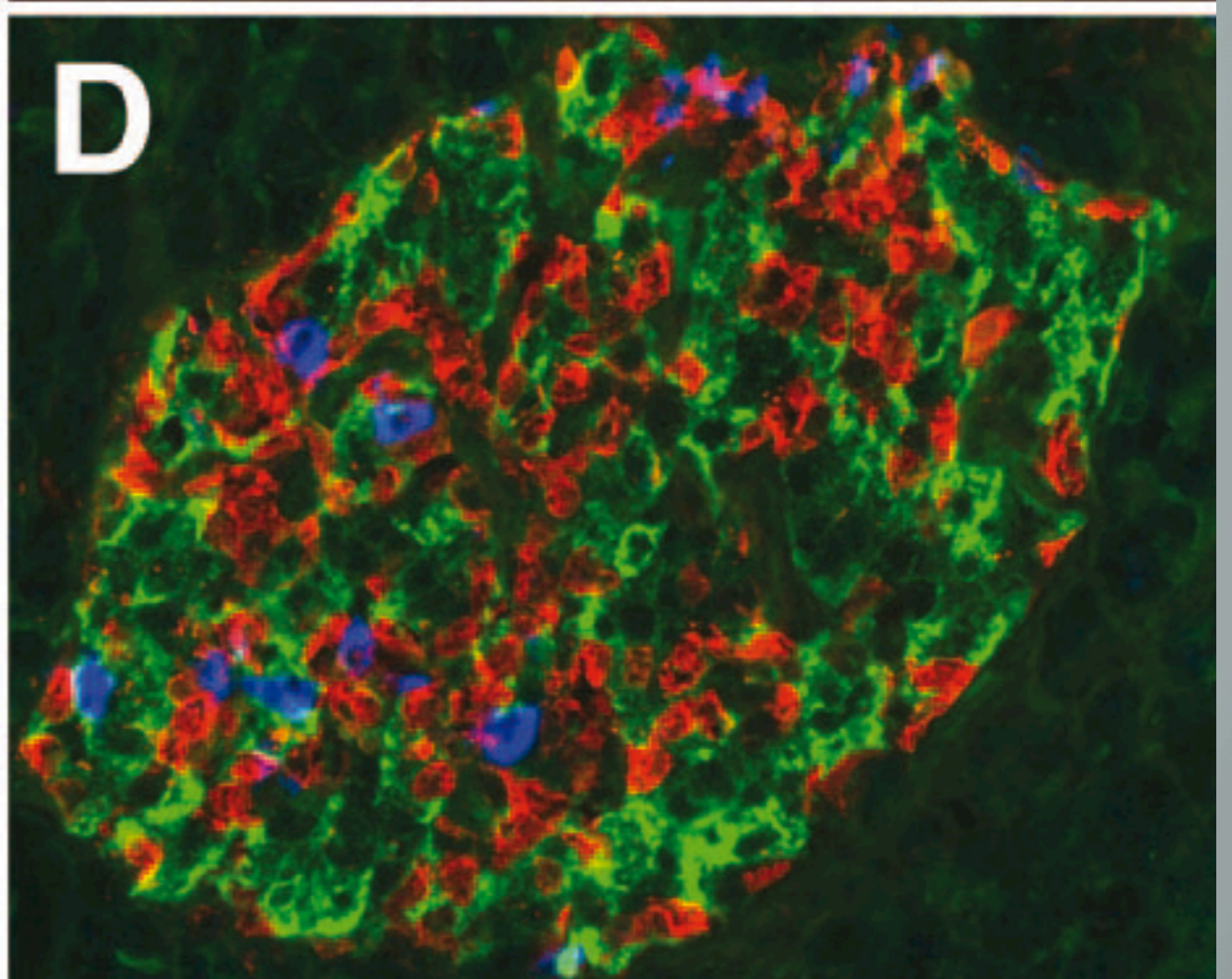
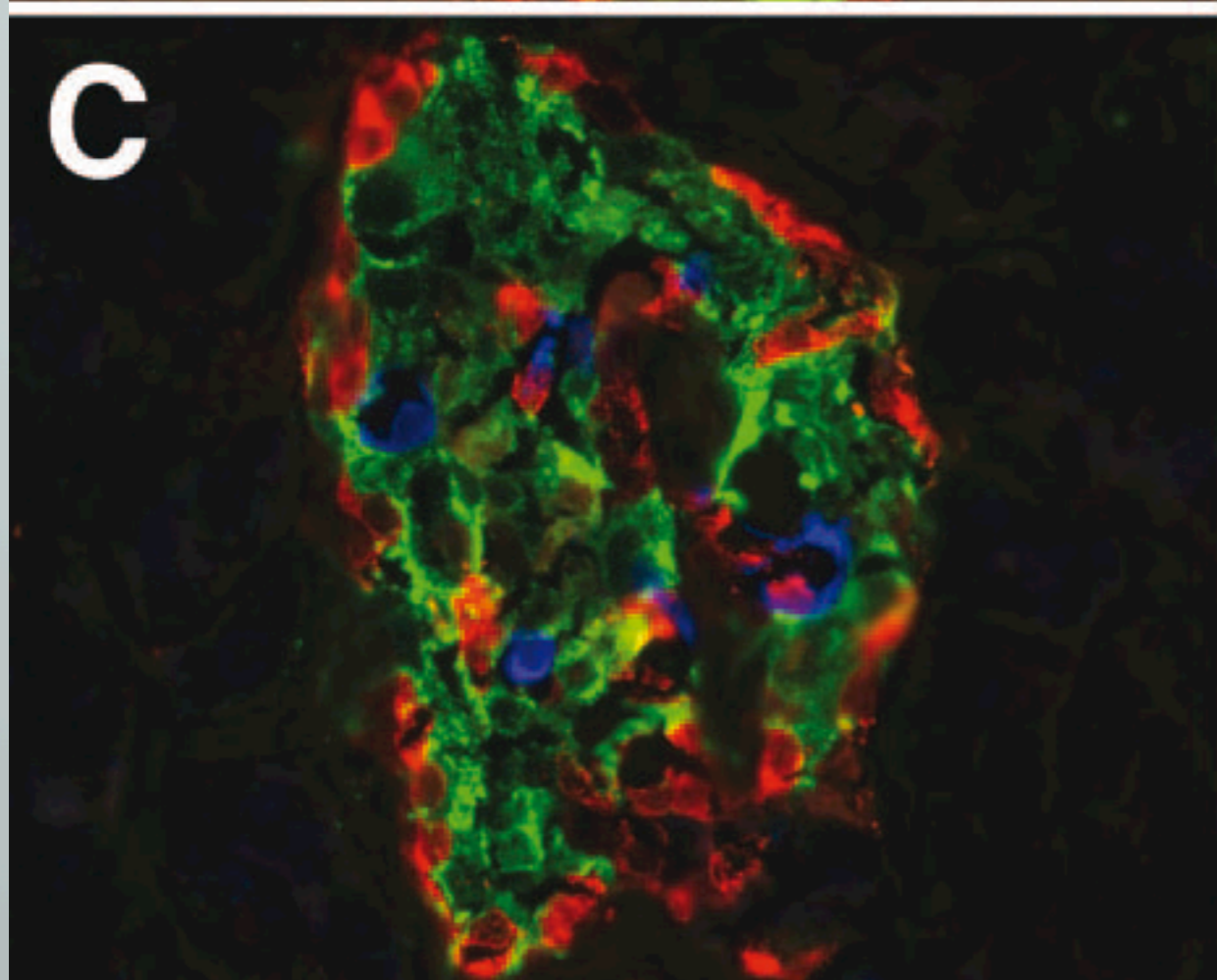
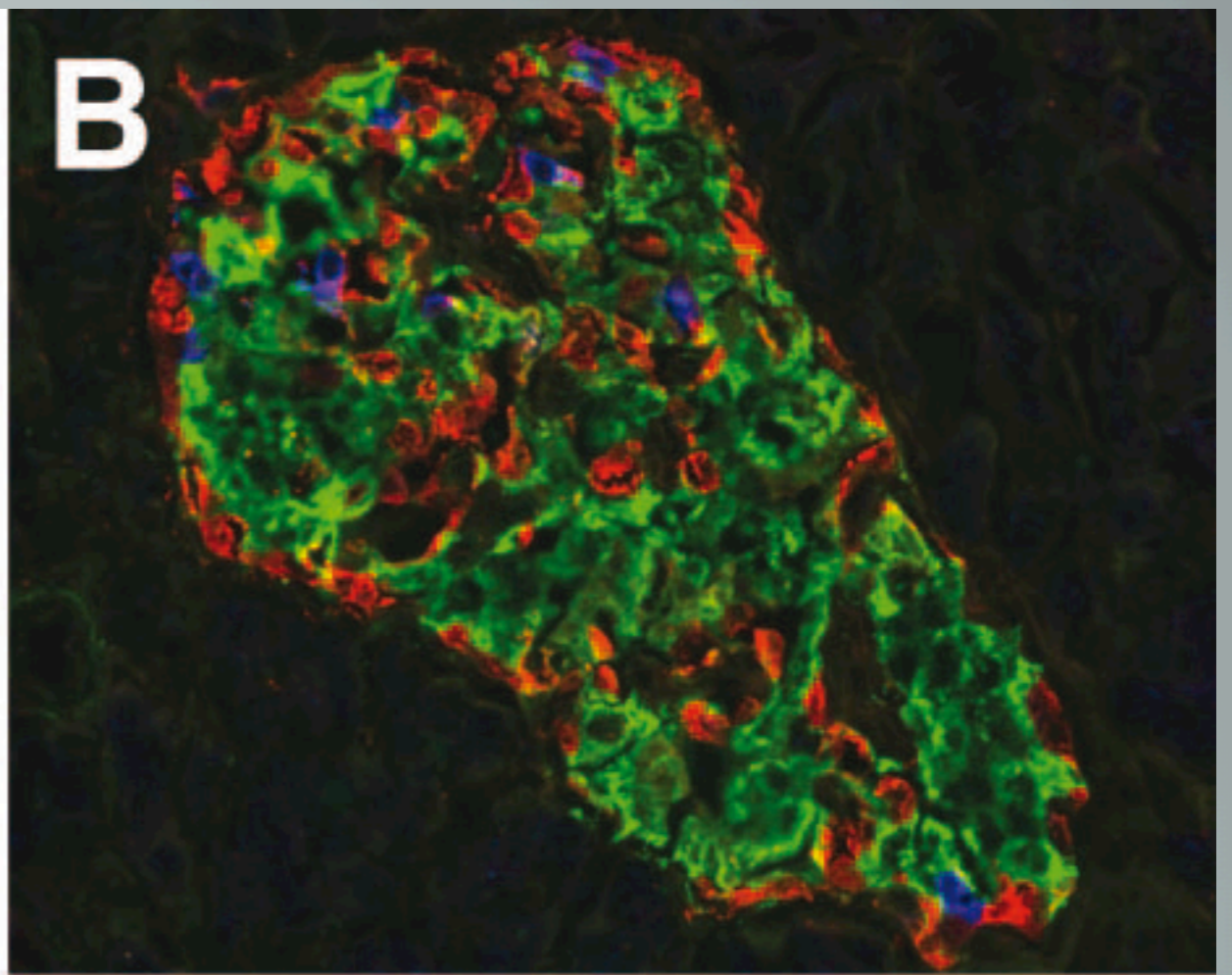
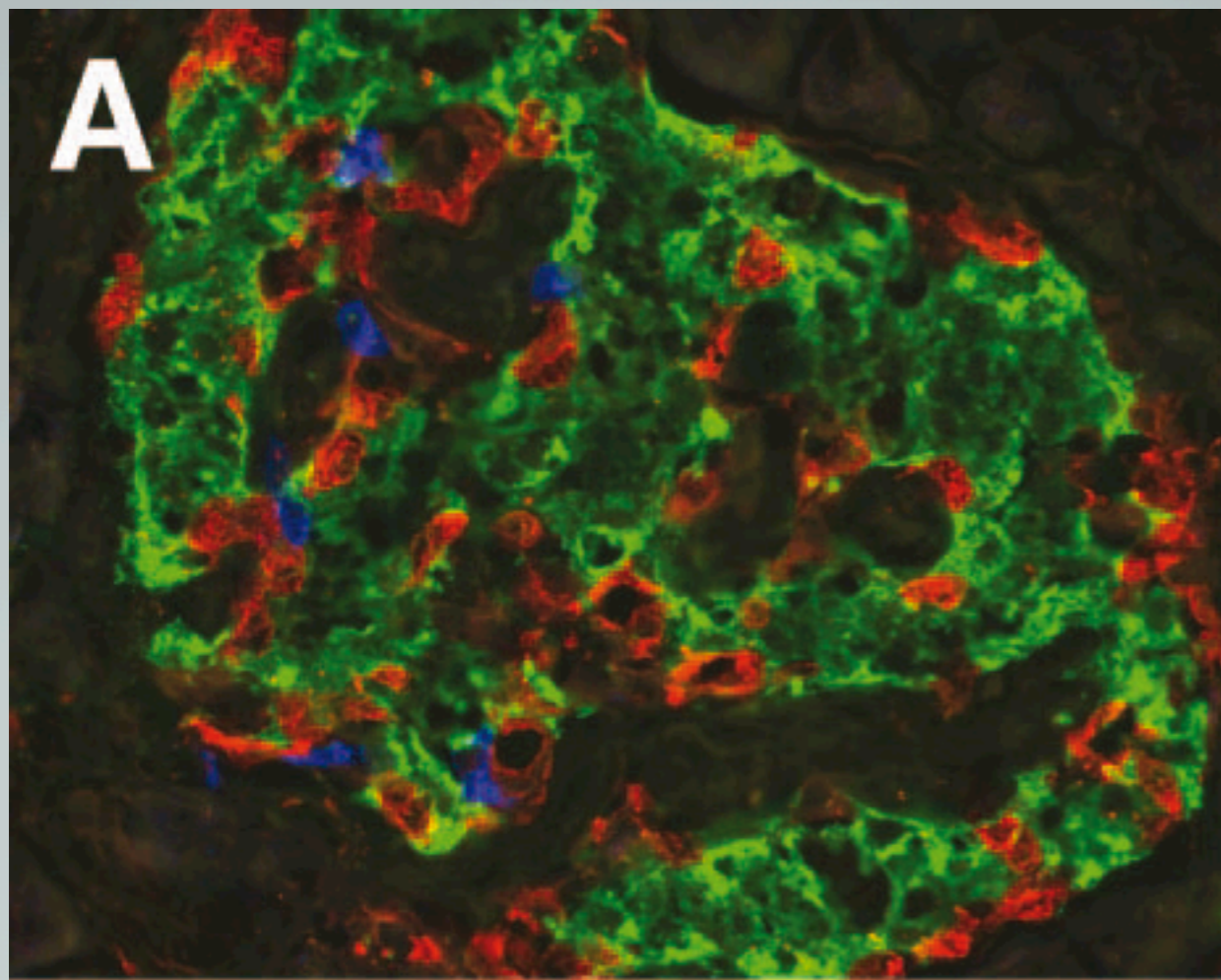
● INS insulin
● GLU glucagon
● PP pancreatic peptide
● SST somatostatin
● GH ghrelin
○ blood vessel

90% dorsal

INS 82%
GLU 13%
PP 1%
SST 4%
GH 1%?



human



Τα παράγωγα

Πέντε κυτταρικοί τύποι

- * Κύτταρα α (Γλουκαγόνο)
- * Κύτταρα β (Ινσουλίνη, αμυλίνη)
- * **Κύτταρα δ (Σωματοστατίνη 1-14)**
- * Κύτταρα PP (Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο)
- * Κύτταρα ε (Γκρελίνη)

Καθοριστές διαφοροποίησης

- * Isl-1
- * Pdx-1 (homeobox)
- * bHLH(ngn3)
- * Pax4
- * Pax6
- * Nkx2.2
- * Foxa2 (HNF-3 β), Foxa1, Foxa3

Μεταγραφικοί καθοριστές

Ο **Pdx1** περιορίζεται στα β- και δ-κύτταρα και στο 12λο. In vitro πειράματα καταδεικνύουν ότι ο Pdx1 σε ειδικές προαγωγικές ακολουθίες του DNA και να ενεργοποιήσει την ινσουλίνη, την σωματοστατίνη, την γλυκοκινάση, τον GLUT-2 και την έκφραση του γονιδίου του αμυλοειδούς πολυπεπτιδίου στα νησίδια

Η **ngn3** προσδιορίζει το “προ-ενδοκρινικό” γονίδιο που οδηγεί την διαφοροποίηση των νησιδίων. Ανιχνεύεται μαζί με άλλους πρώιμους παράγοντες διαφοροποίησης όπως οι Nkx6.1 και Nkx2.2, αλλά όχι με διαφοροποιημένες νησιδιακές ορμόνες ή νησιδιακούς μεταγραφικούς παράγοντες όπως οι Isl1, Brn4, Pax6, ή Pdx1.

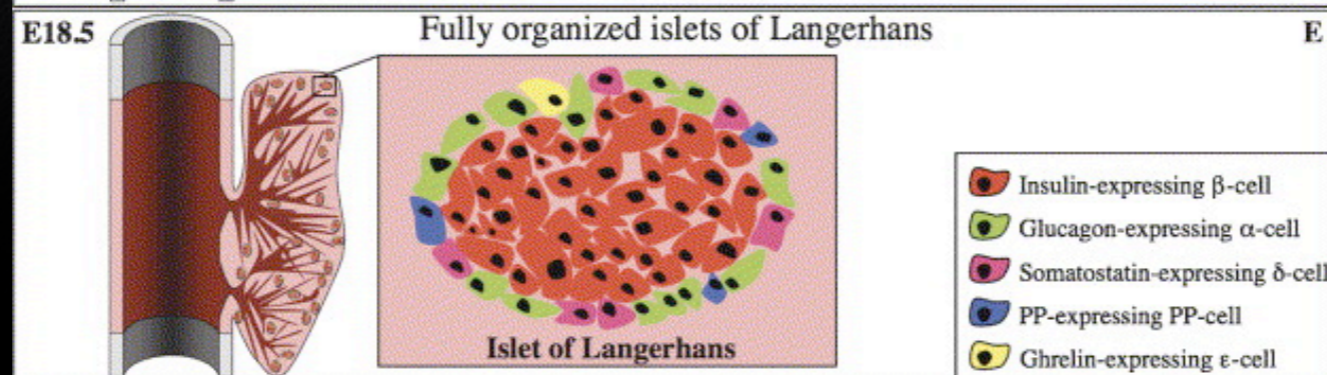
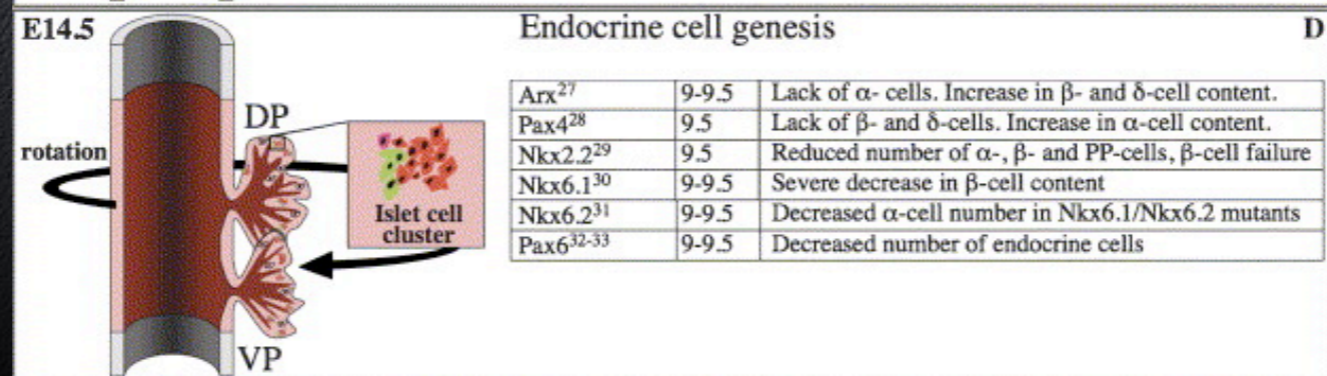
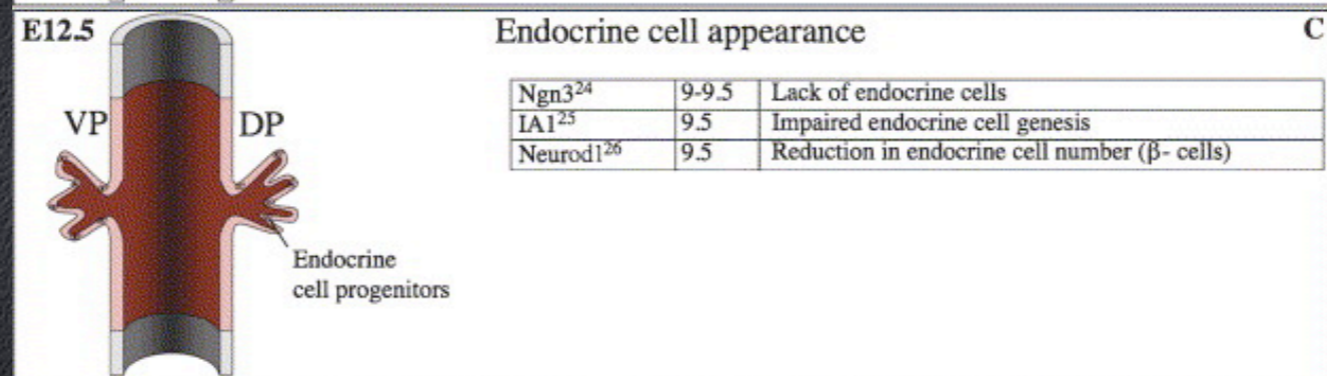
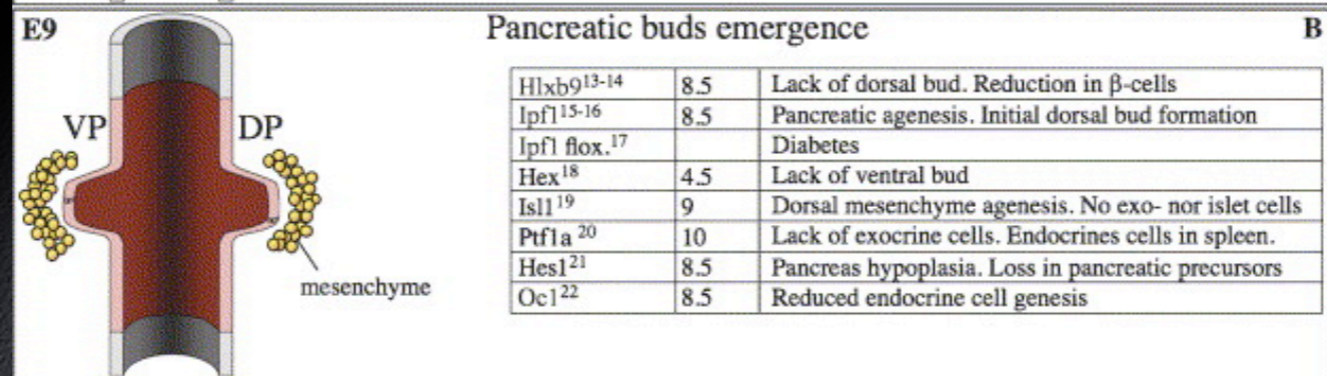
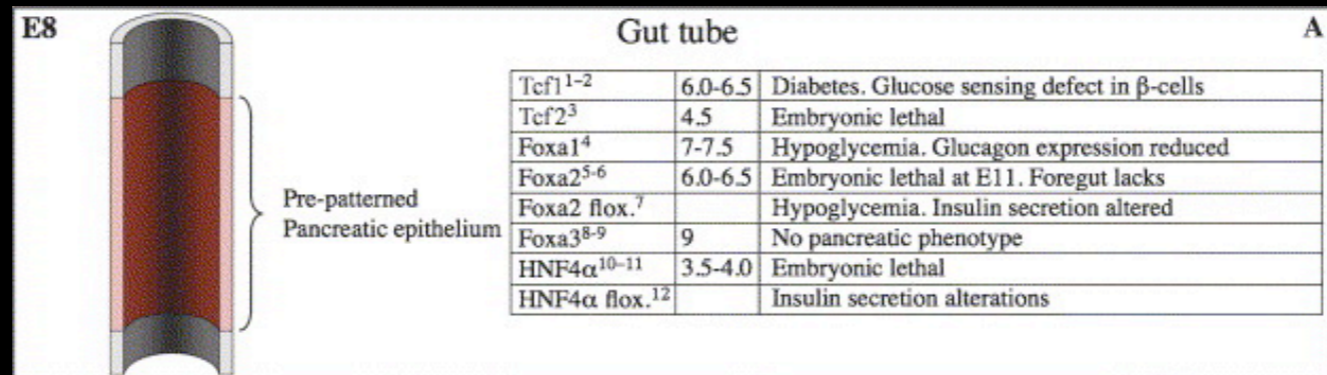
Ο **ΒΕΤΑ2** βρίσκεται στα α-, β-, και δ- κύτταρα. Ο ΒΕΤΑ2 διενεργοποιεί τα γονίδια της ινσουλίνης, του γλουκαγόνου, του Pdx1, και της σεκρετίνης

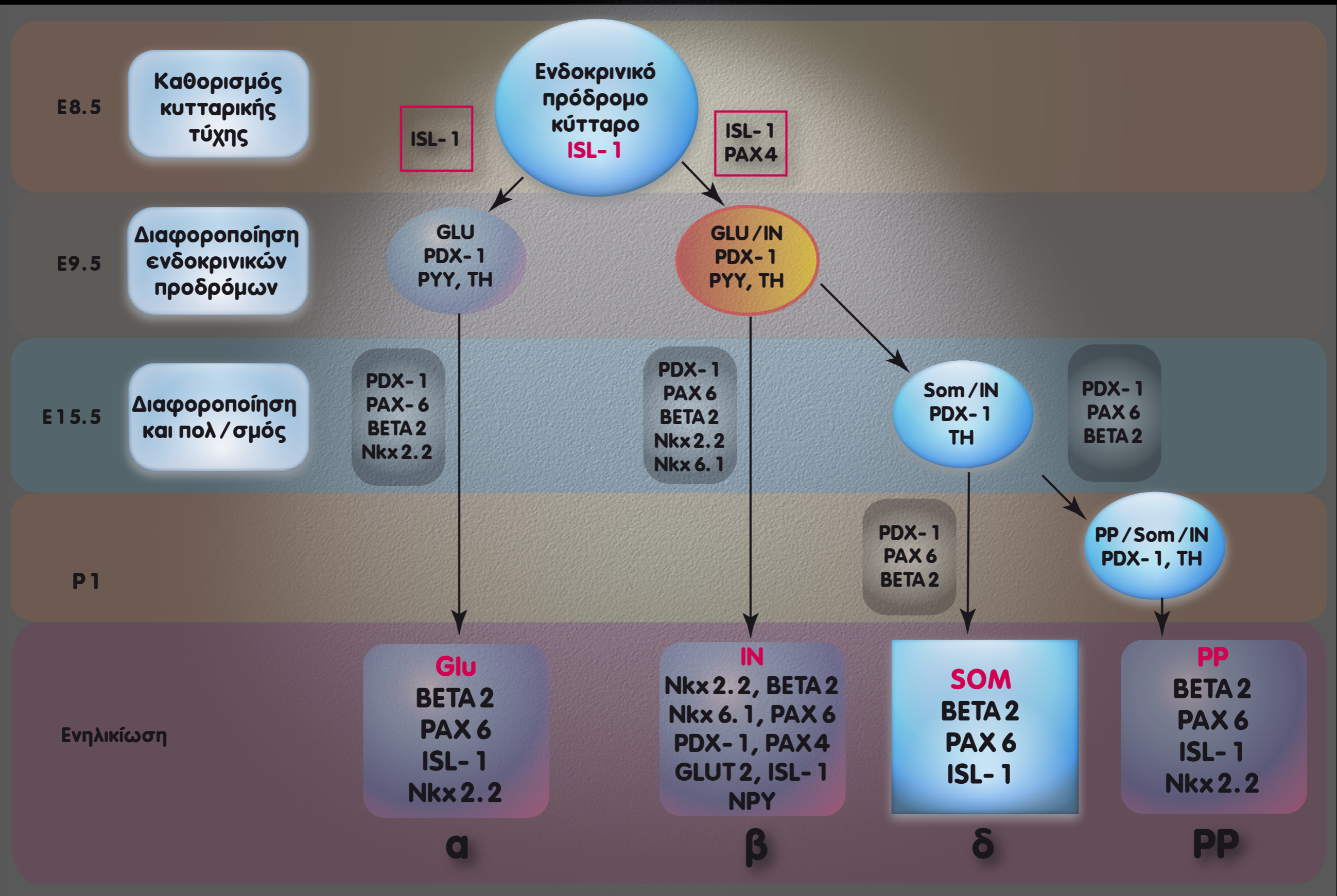
Ο **Isl-1** απαιτείται για την ανάπτυξη των νησιδίων, αλλά δεν είναι γνωστό αν η δράση είναι άμεση ή οφείλεται σε δευτερογενείς διεργασίες που μεσολαβούνται από το μεσέγχυμα.

Ο **Pax4** περιορίζεται στα β-κύτταρα στον ενήλικα. Pax4 είναι απαραίτητος για την συντήρηση των β- και δ-κυττάρων περισσότερο από ότι για τον αρχικό τους σχηματισμό

Ο **Pax6** εκφράζεται και στο ΚΝΣ, και σε άλλους ιστούς, όπως το πάγκρεας. Ο Pax6 δεσμεύεται στα νησιδιακά κύτταρα στην προαγωγική ακολουθία των γονιδίων της ινσουλίνης του γλουκαγόνου και της σωματοστατίνης

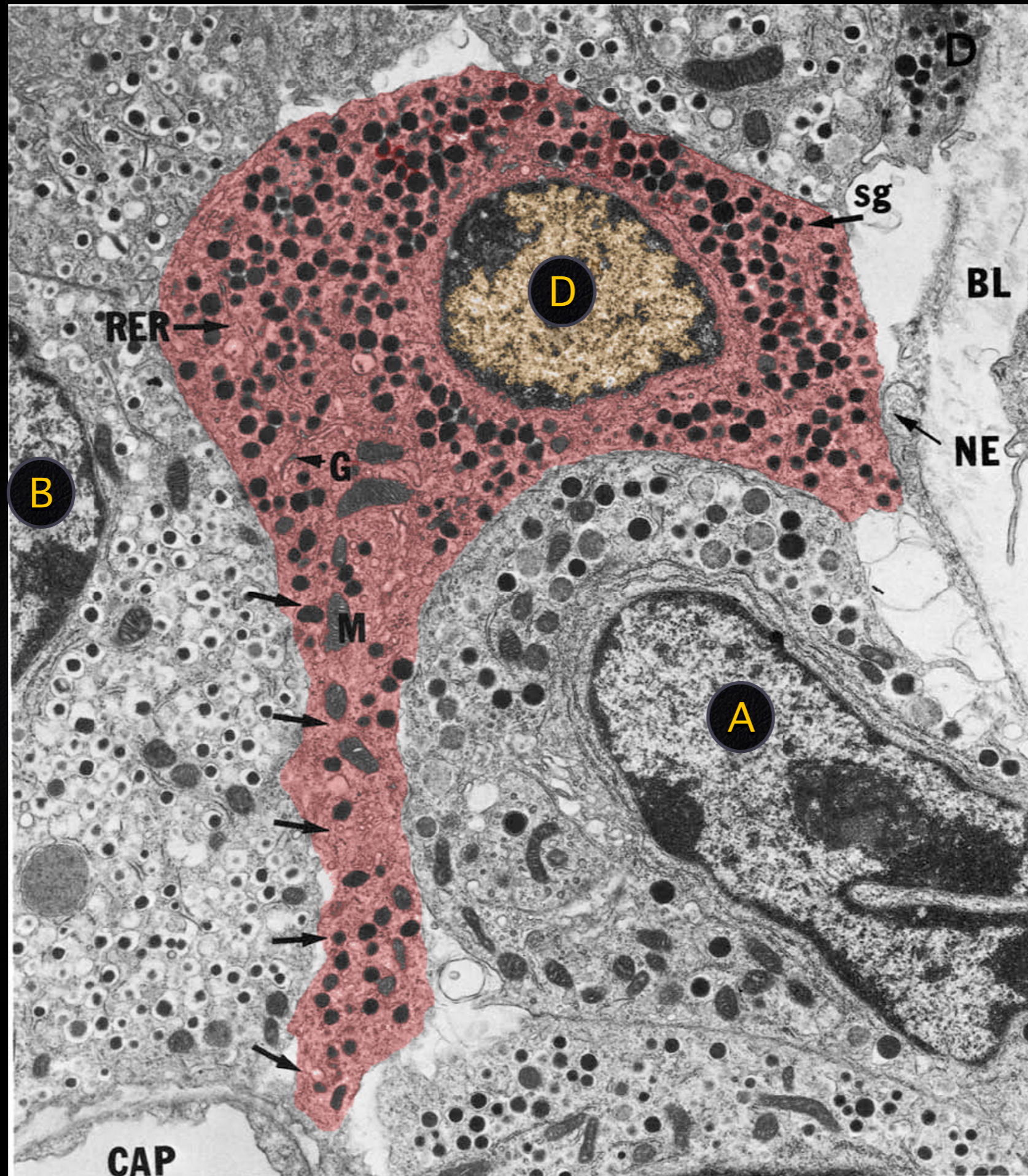
Ο **Nkx2.2** είναι σημαντικός για την διαφοροποίηση των ενδοκρινικών κυττάρων. Ο **Nkx6.1**, εκφράζεται αρχικά στο ευρύτερο παγκρεατικό επιθήλιο, αλλά αργότερα περιορίζεται στα β-κύτταρα

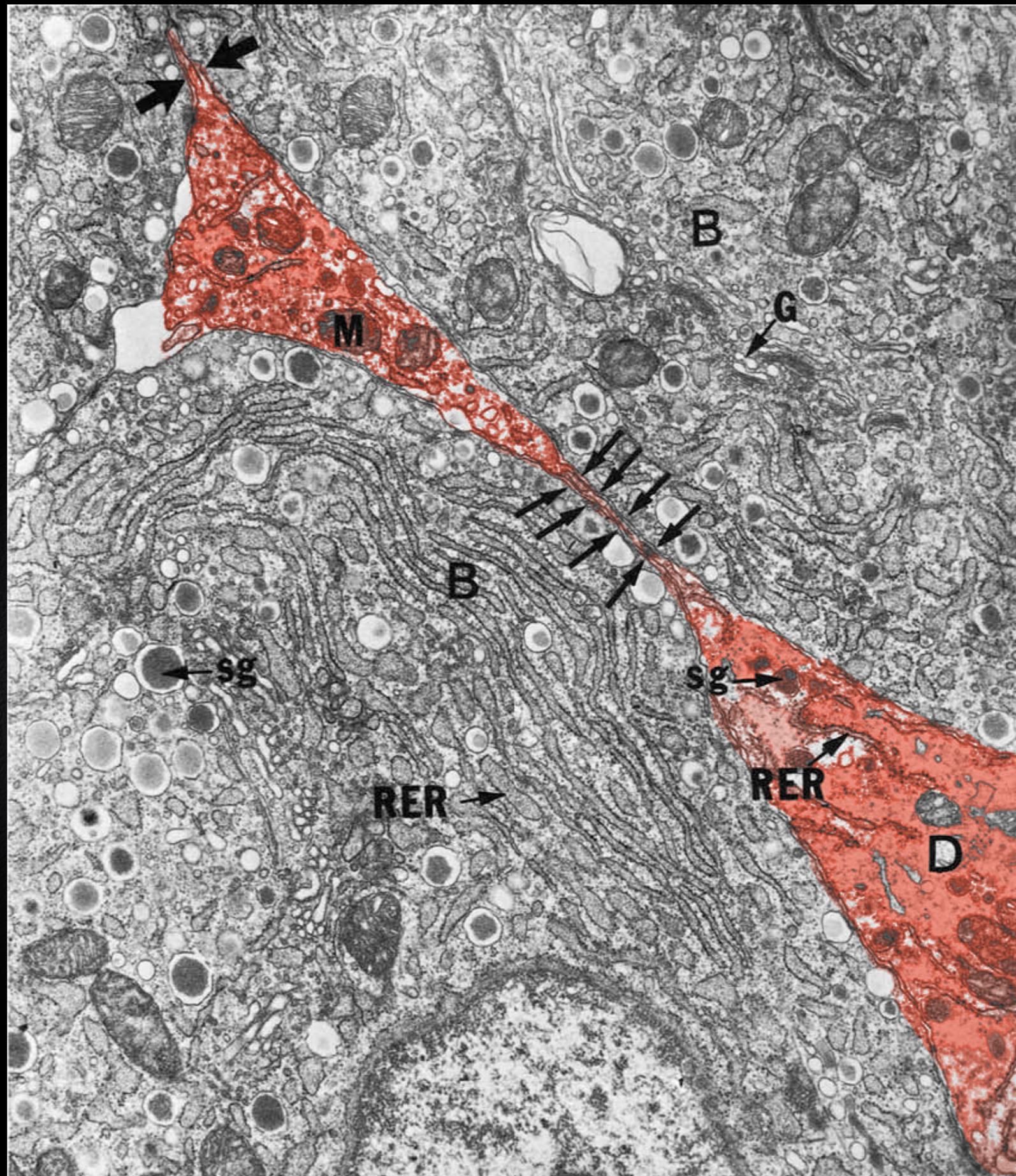


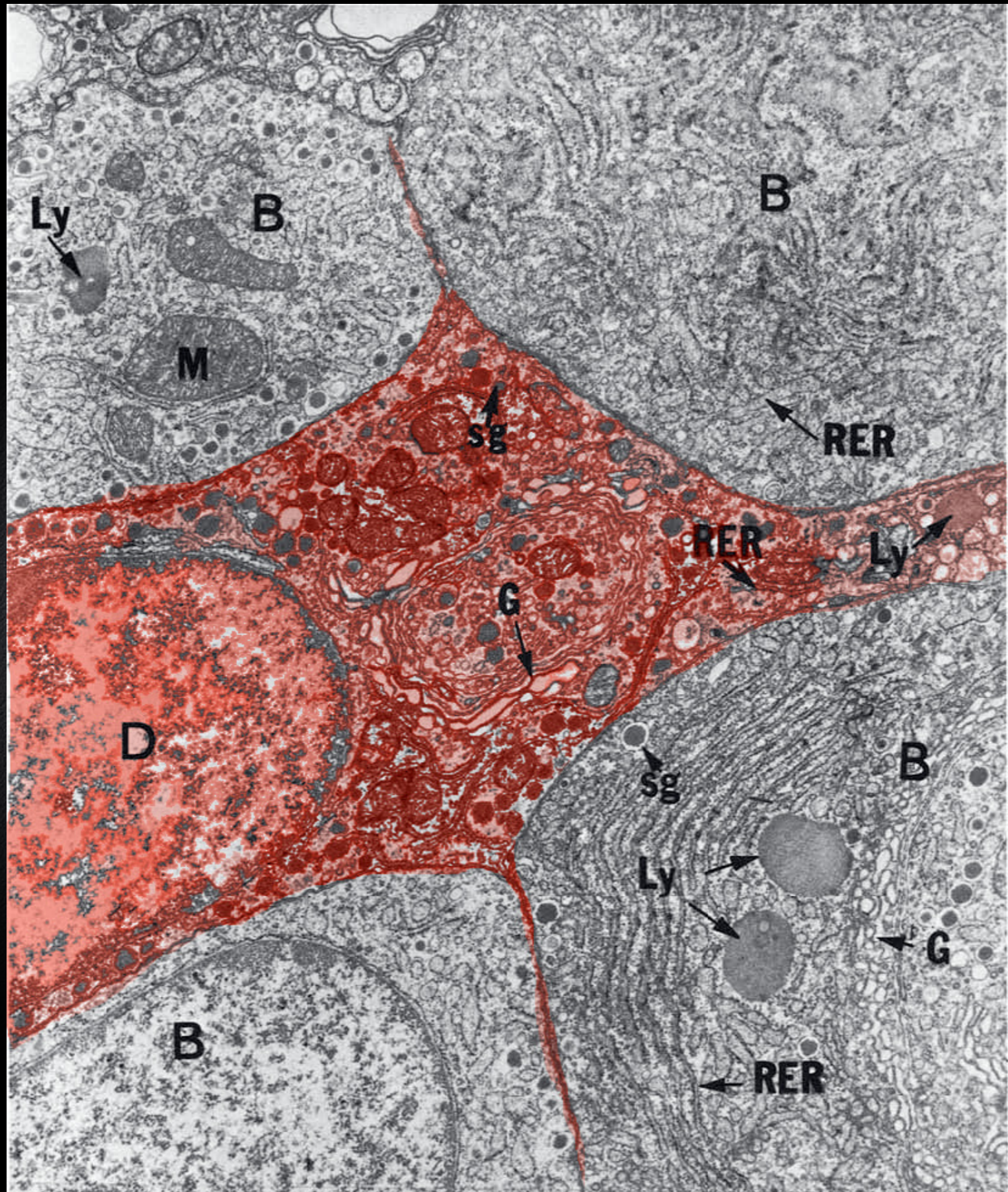


Το δ-κύτταρο

.....Μικρότερη προσοχή έχει δοθεί στον πιθανό ενδονησιδιακό ρόλο της από τα δ-κύτταρα παραγόμενης σωματοστατίνης.....







Γλυκόζη και δ-κύτταρο

Ο ουδός ανταπόκρισης των δ-κυττάρων στην γλυκόζη είναι μικρότερος από αυτόν των β- και α-κυττάρων, και τα ιοντικά δρώμενα σύζευξης είναι διαφορετικά μεταξύ των τριών κυτταρικών τύπων

Ιδιαιτερότητες του δ-κύτταρου

1. Υποδοχείς CICR (RyR3)-Ryanodine type-Μέσω R- τύπου διαύλων
2. Υποδοχείς CCK_B

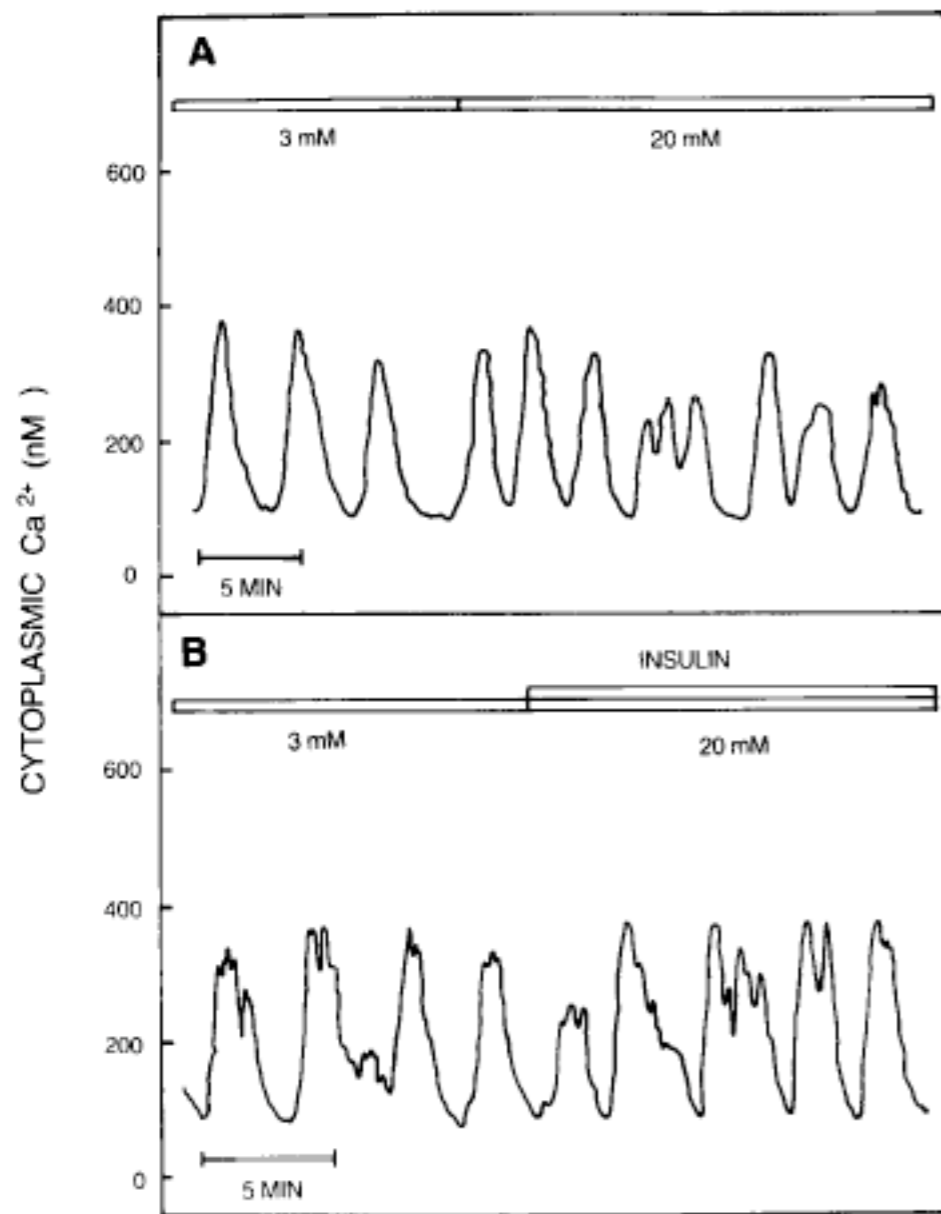
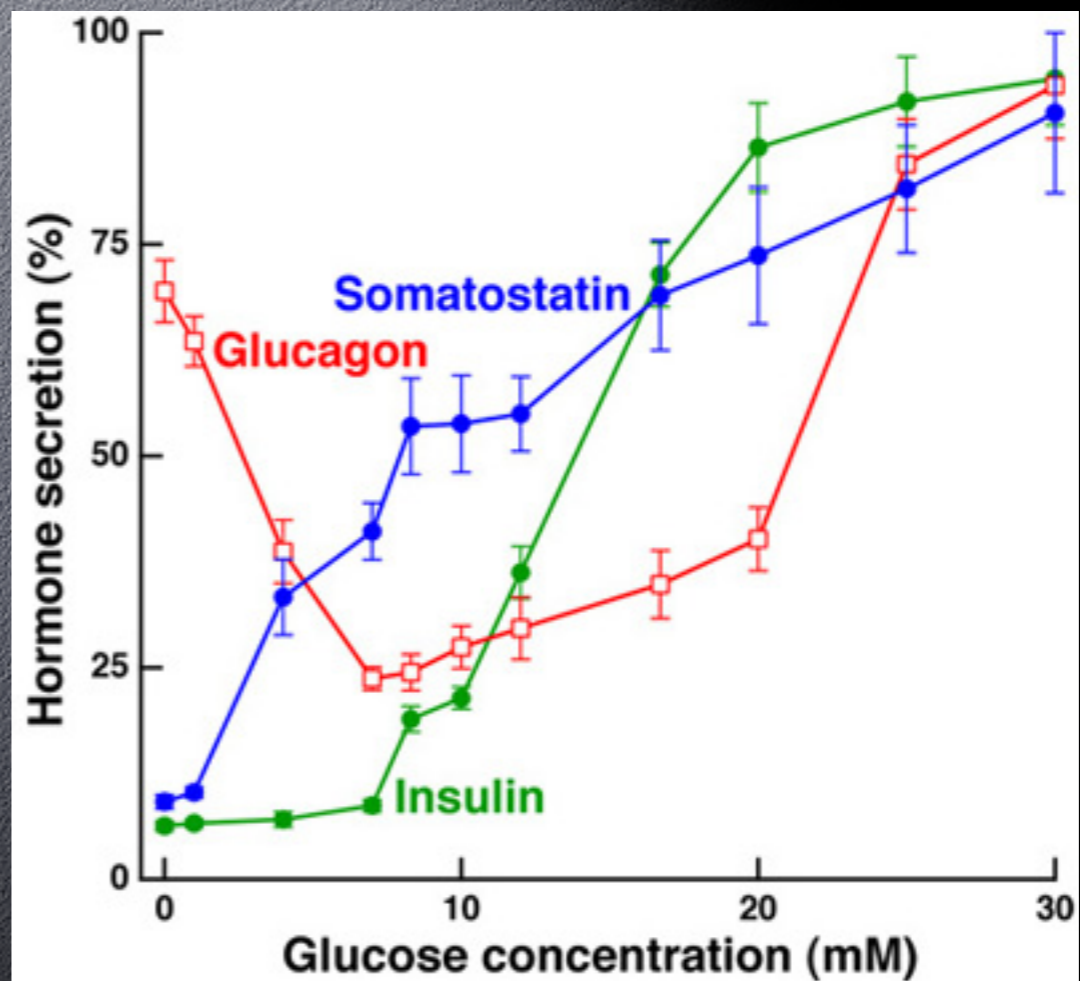


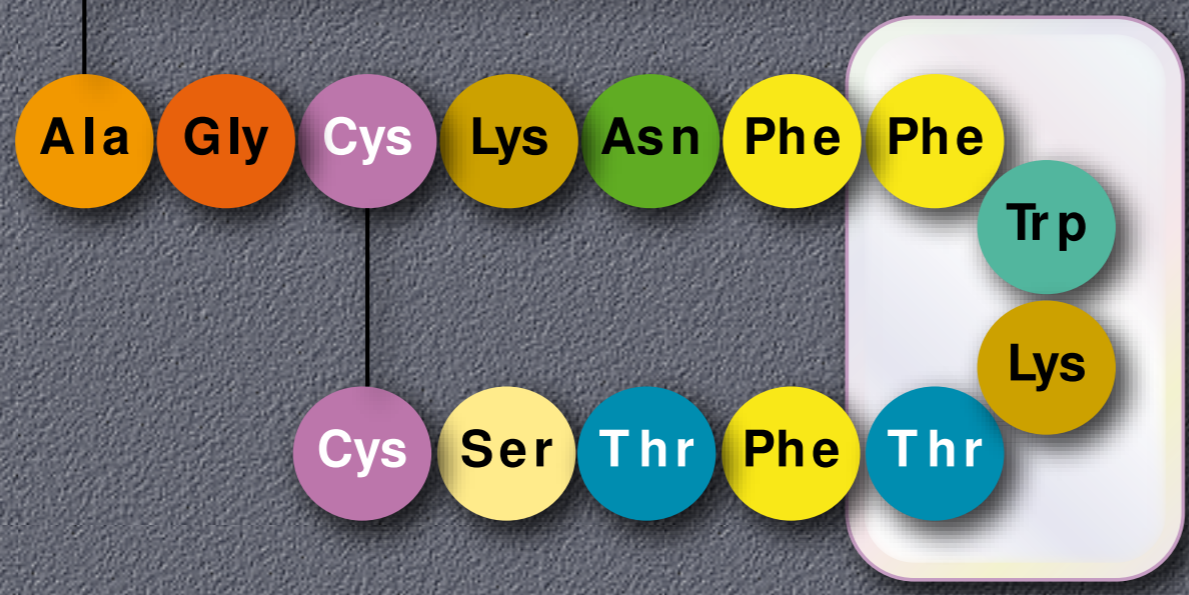
FIG. 1. Oscillations of cytoplasmic Ca^{2+} in δ -cells exposed to 3 and 20 mM glucose. B, An experiment in which the rise in glucose was combined with the addition of 2 μ g/ml insulin. A representative experiment of four performed is shown for each situation.



Η Σωματοστατίνη (SST)

Η SST συντίθεται και εκκρίνεται από νευροενδοκρινικά κύτταρα στο ΚΝΣ και το ΓΕΣ. Το ΓΕΣ είναι ο κύριος μέτοχος της κυκλοφορούσης SST.

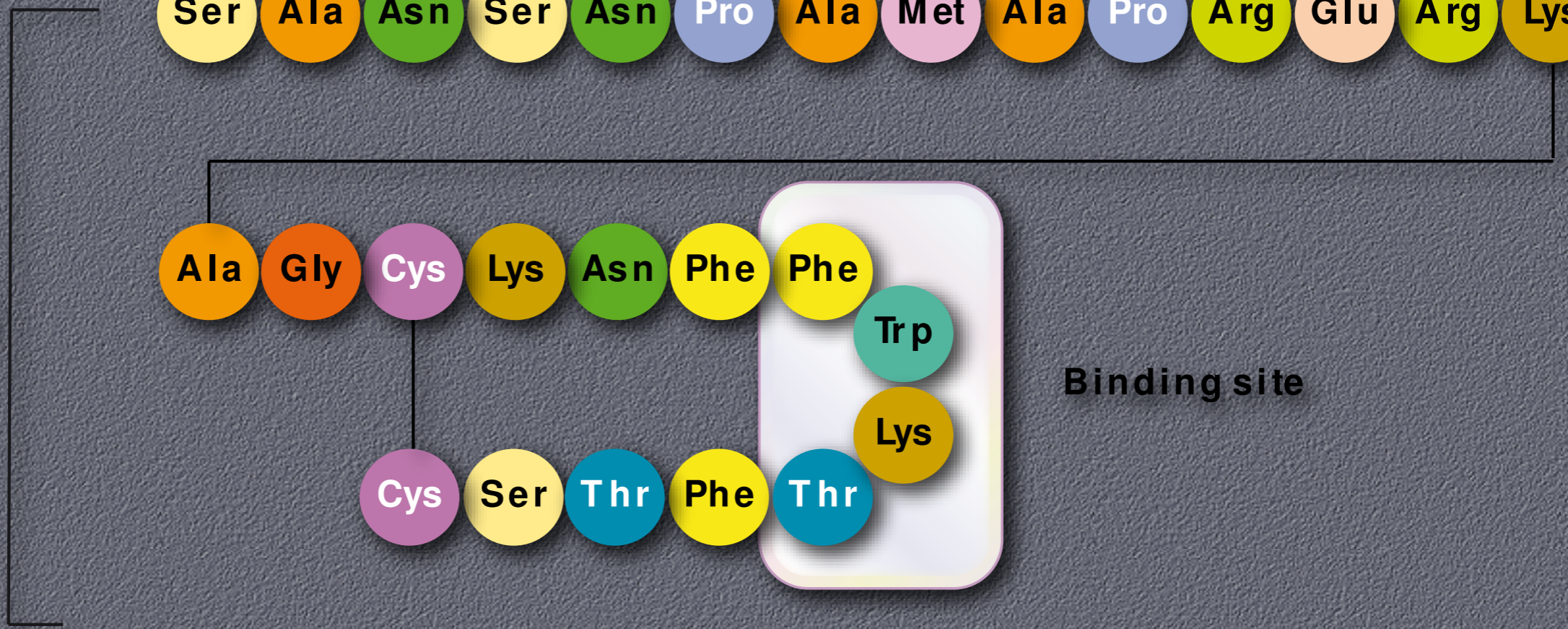
Λειτουργεί ως ανασταλτικός ρυθμιστής ενδοκρινικών συστημάτων πχ. καταστολή έκκρισης της αυξητικής ορμόνης ή τοπικός αναστολέας έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ



Binding site

SST-28

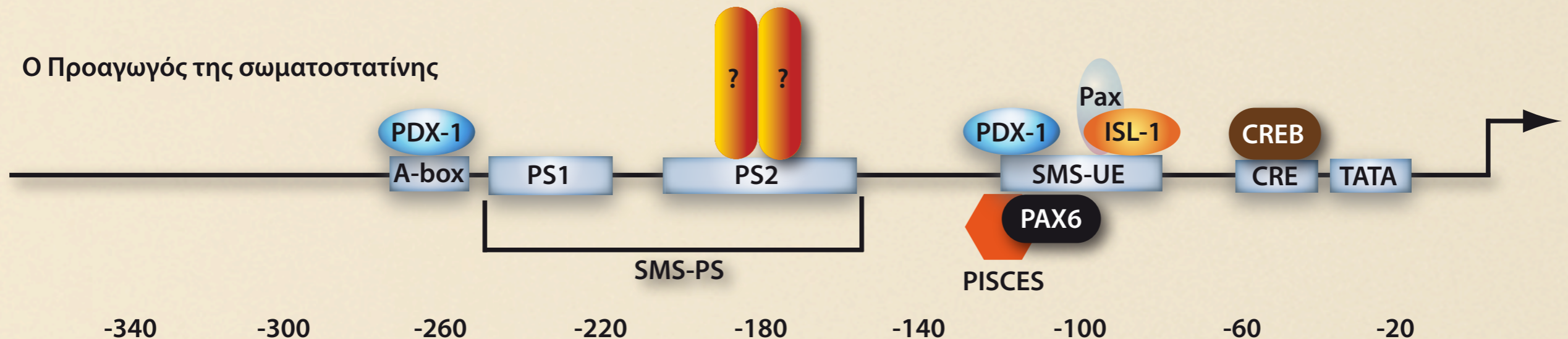
SST-14



Η προαγωγική περιοχή του γονιδίου της Σωματοστατίνης περιλαμβάνει

1. Μία περιοχή 500-bp ανιόντως της μεταγραφικής θέσης (Leonard et al., 1993)
2. Ο PDX-1 δεσμεύεται σε δύο ιστοειδικά στοιχεία του προαγωγού (περιοχή SMS-UE), μεταξύ 86 και 104 και μεταξύ 286 και 303
3. Ένα CRE ανταπόκρισης στο cyclic AMP, στις θέσεις 32 έως 56, παρέχει επίσης ιστοειδικότητα
4. Ο ISL-1, δεσμεύεται στον προαγωγό SMS-UE σε θέση επικάλυψης (στο 85 έως 99). Συνεργάζεται με τον CREB
5. Η περιοχή SMS-UE παρουσιάζει επικάλυψη με στοιχείο PISCES το οποίο δεσμεύει τον παράγοντα PAX 6

Ο Προαγωγός της σωματοστατίνης



Οι υποδοχείς της SST

Υποδοχείς της SST (**SSTR1-5**) έχουν βρεθεί στα α- και β-κύτταρα και εξωγενώς χορηγούμενη SST ή ανάλογα της αναστέλλουν την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και την από την αργινίνη προκαλούμενη έκκριση γλουκαγόνου τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*

Ανοσοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα α-κύτταρα έχουν κύρια SSTR2 ενώ τα β-κύτταρα έχουν SSTR1 and SSTR5

SSTR knock-out mice

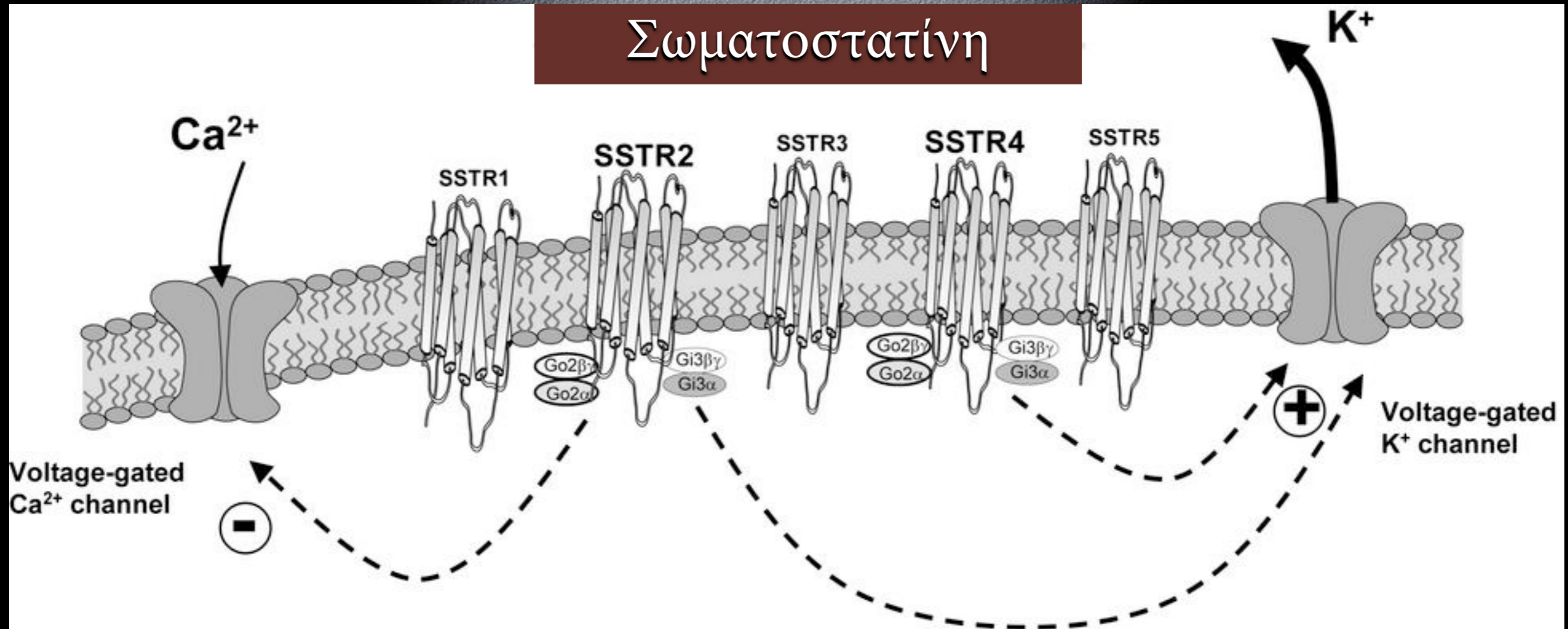
Μελέτες σε ποντικούς με έλλειψη SSTR (SSTR1, 2 or 5) καταδεικνύουν μεταβολές τόσο στην βασική όσο και στην διεγχειρόμενη έκκριση ινσουλίνης

Δράση υποδοχέων SST

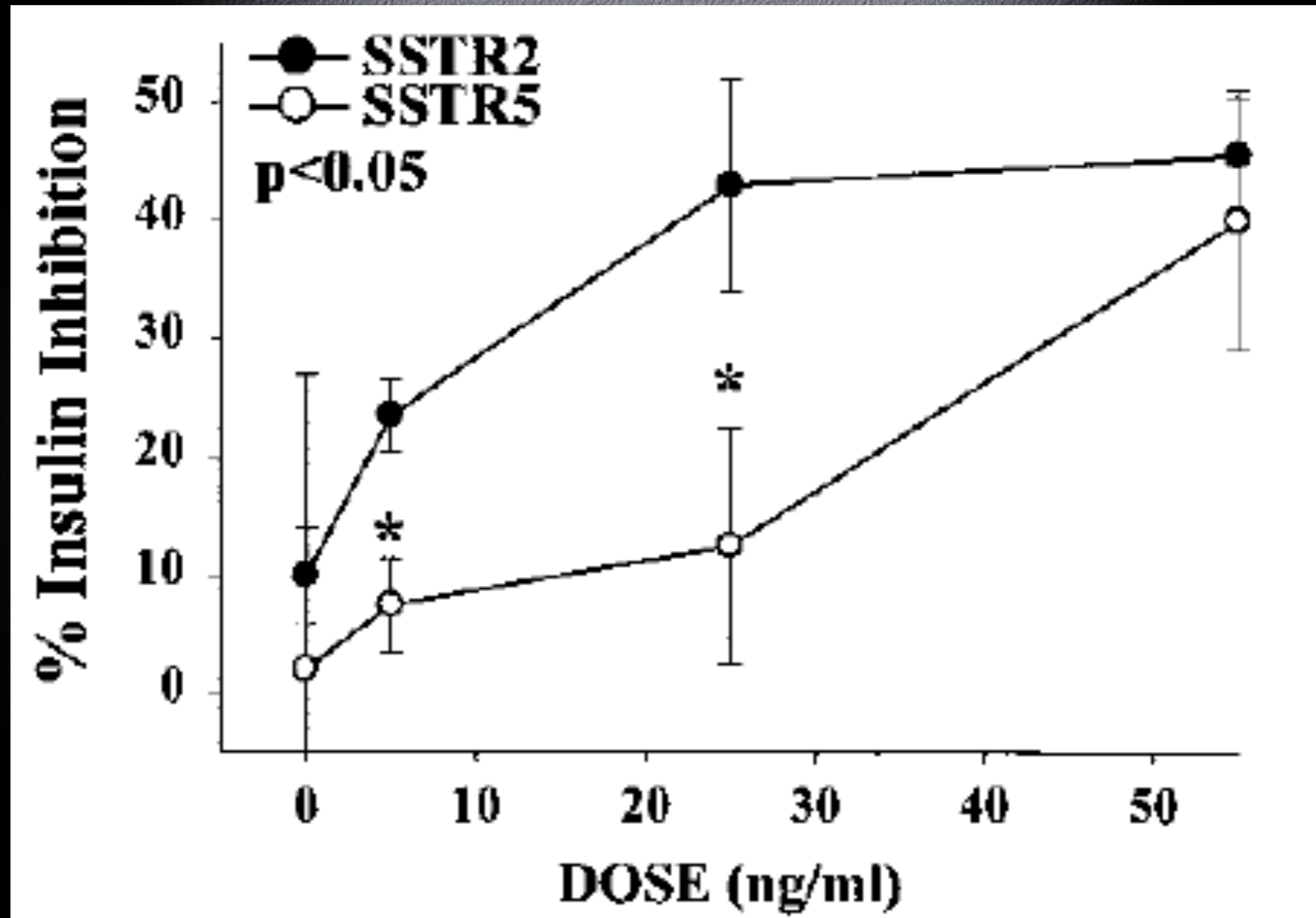
Οι υποδοχείς λειτουργούν με G-πρωτεΐνες (GPCR) και προάγουν πολλαπλές ενδοκυττάριας δράσεις.

Η SST ενεργοποιεί **διαύλους K^+ στα β -κύτταρα**, προκαλώντας υπερπόλωση και καταστολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας ή οποία επηρεάζει την ασβεστιοεξαρτώμενη εξωκύττωση

Σωματοστατίνη



Ανασταλτική δράση των **SSTR2** και **SSTR5** στην έκκριση ινσουλίνης



Η δράση της SST στο β-κύτταρο

Έκθεση των νησιδίων σε γλυκόζη ή σουλφονουλουρίες ενεργοποιεί τόσο τα β- όσο και τα δ- κύτταρα, και προκαλεί ινσουλινική εκκριτική ανταπόκριση, ενώ ταυτοχρόνα προκαλεί τοπική ελευθέρωση SST για να περιορίσει την ανταπόκριση

Η δράση της SST στο β -κύτταρο

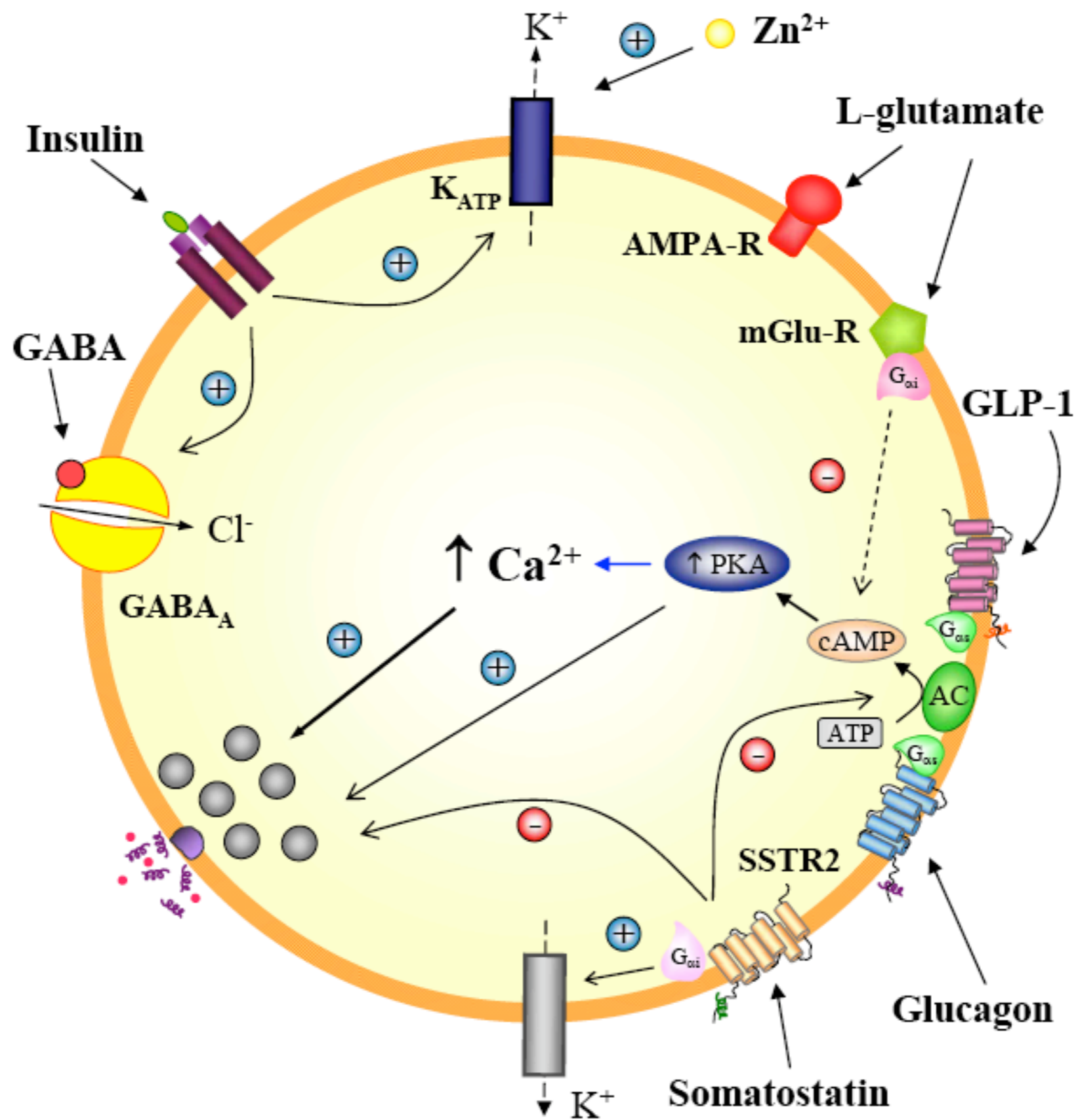
Η πρώτη φάση της ινσουλινικής έκκρισης βρέθηκε αυξημένη σε SST-/- νησίδια, υποδηλώνοντας μία άμεση ή έμμεση δράση μέσω διαύλων K^+ ευαίσθητων στο ATP

Η δράση της SST στο β-κύτταρο

Το προτεινόμενο σήμερα μοντέλο παρακρινικής ρύθμισης της έκκρισης ινσουλίνης από την SST των δ-κυτταρων θεωρεί ότι η ενεργοποίηση των χολινεργικών υποδοχέων των νησιδίων, παρουσία διεγερτικών συγκεντρώσεων γλυκόζης, θα αυξήσει την έκκριση ινσουλίνης τόσο με άμεσες δράσεις στο β-κύτταρο, όσο και έμμεσα, αποτρέποντας την ανασταλτική δράση του δ-κυττάρου ως συνέπεια της από την CCh-μεσολαβούμενης αναστολής της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης SST

Η δράση της SST στο α -κύτταρο

Η διέγερση του γλουκαγόνου από αργινίνη συνοδεύεται επίσης από ταυτόχρονη ενεργοποίηση των δ -κυττάρων και η ενδονησιδιακή ελευθέρωση SST περιορίζει την εκκριτική ανταπόκριση των α -κυττάρων

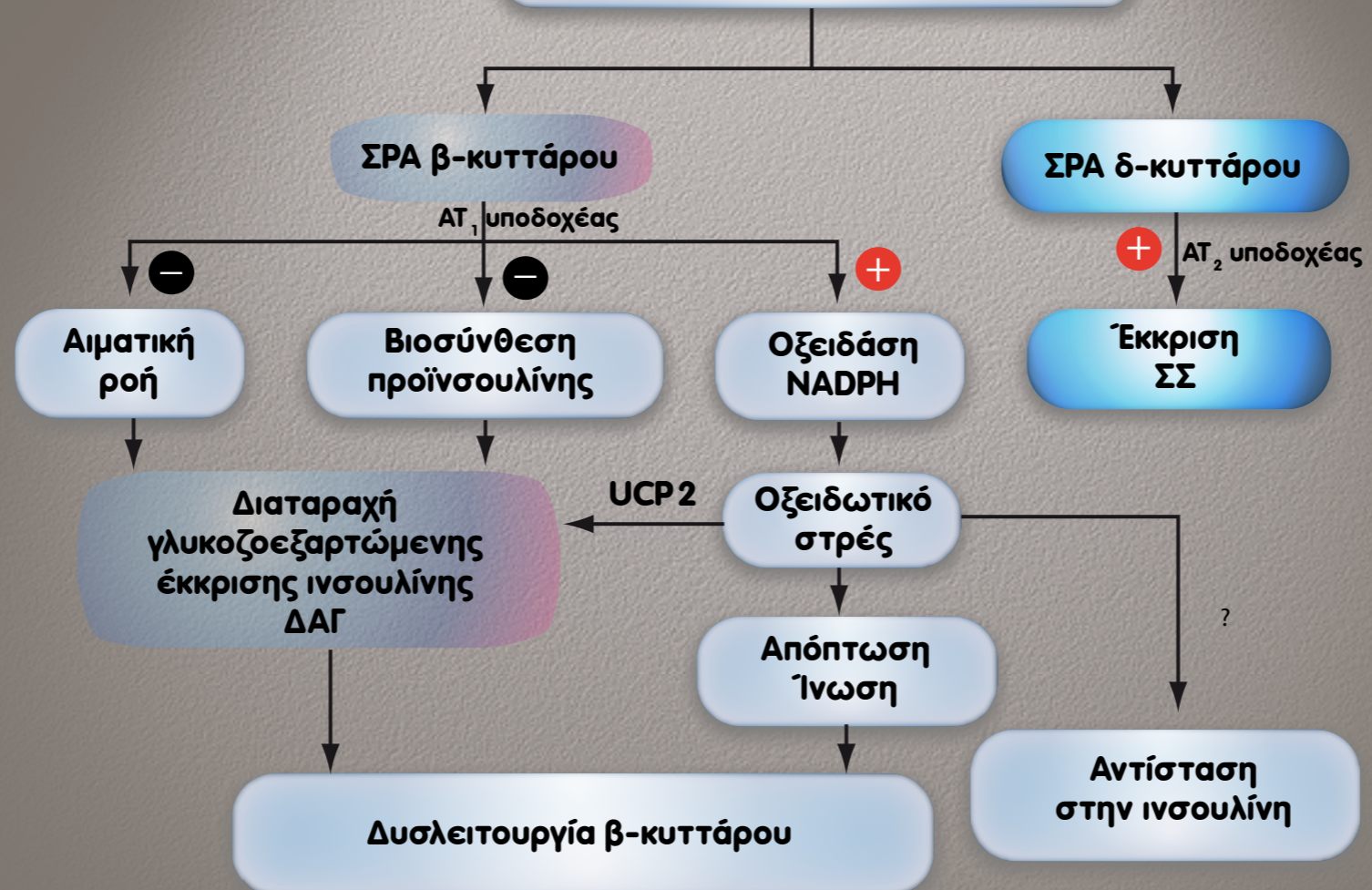


Το παγκρεατικό ΣΡΑ

Το παγκρεατικό ΣΡΑ μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της αιμάτωσης των νησιδίων, επηρεάζοντας την ινσουλινική έκκριση. Η μέσω των AT1 υποδοχέων αγγειοσύσπαση είναι ο πιθανότερα ενεχόμενος μηχανισμός.

Οι AT2 εντοπίζονται στα δ-κύτταρα (**κυτταρικές σειρές RIN-14B**). Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την έκκριση SST με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (Wong et al. 2004).

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ



Συμπεράσματα

Η τοπικά ελευθερούμενη από τα δ-κύτταρα SST ασκεί τονική ανασταλτική δράση στην έκκριση ινσουλίνης και γλουκαγόνου.

Σε SST -/- νησίδια ποντικών η αποτροπή της ανασταλτικής δράσης της SST φαίνεται να ενέχεται στην διευκόλυνση της ινσουλινικής ανταπόκρισης σε χολινεργική διέγερση και στην από το γεύμα προκαλούμενη καταστολή της έκκρισης γλουκαγόνου

Συμπεράσματα

Η έλλειψη της τοπικά ελευθερούμενης SST από τα κύτταρα δέχει σοβαρές επιπτώσεις στην έκκριση ινσουλίνης και γλουκαγόνου, οδηγώντας σε αύξηση της, από διέγερση προκαλούμενης, έκκρισης αμφοτέρων των ορμονών χωρίς να επηρεάζονται τα βασικά επίπεδα της ορμονικής έκκρισης.

Συμπεράσματα

Αποτελώντας τον κύριο φορέα του παγκρεατικού συστήματος P-A τα δ-κύτταρα αποτελούν κρίσιμο ρυθμιστή της ενδονησιδιακής αιματικής ροής

Νέοι ρόλοι για το δ-κύτταρο των νησιδίων

- 1. Παράγοντες διαφοροποίησης
- 2. Κατανομή υποδοχέων
- 3. Διαφορική δράση στα α- και β- κύτταρα
- 4. Διαχείριση αιματικής ροής νησιδίου

Islet δ -cells fulfil multiple roles as a paracrine regulator of islet function

Diabetes Publish Ahead of Print, published online November 4, 2008



The unknown is an exception, the known a deception



Francis Picabia