

Under de senaste åren har forskningen inom stamcellsområdet resulterat i en allt större kunskap om hur man odlar och specialiserar stamceller. Siktet är nu inställt på att inleda de första kliniska studierna kring stamcellsterapi vid Parkinsons sjukdom inom några år. I denna artikel beskriver **Malin Parmar**, professor i cellulär neurovetenskap och chef för forskargruppen utvecklings- och regenerativ neurobiologi, Lunds universitet, den forskning som ligger till grund för dagens optimism om att snart kunna erbjuda personer med Parkinsons sjukdom denna behandling.

Parkinsons sjukdom är en vanlig neurodegenerativ sjukdom som påverkar uppskattningsvis 10 miljoner människor världen över. Bara i Sverige diagnostiseras ungefär en av hundra personer över 60 år med Parkinsons sjukdom. Sjukdomen är i de flesta fall inte ärftlig och man vet inte riktigt varför vissa individer drabbas. Däremot vet man att sjukdomen leder till en progressiv förlust av en viss typ av celler i hjärnan, de dopaminproducerande nervcellerna. Dessa celler finns djupt inne i hjärnan i substantia nigra och sänder därifrån utskott till en del av hjärnan som kallas striatum, där de frisätter signalsubstansen dopamin. Dopaminet är viktigt för att vi ska kunna röra oss på ett korrekt sätt. Vid Parkinsons sjukdom leder därför bristen på dopamin till symtom såsom stelhet, sämre rörelseförmåga och skakningar.

Med hjälp av läkemedel som ökar dopaminhalten i hjärnan brukar man återfå förmågan att röra sig normalt igen. Med rätt medicin kan man leva ungefär som vanligt under många år, men på sikt blir det svårare och svårare att hitta en jämn och bra dos av dopaminersättande medicin. Den livslånga behandling som krävs leder också på sikt till olika typer av biverkningar.

UTVECKLING MOT CELLTERAPI

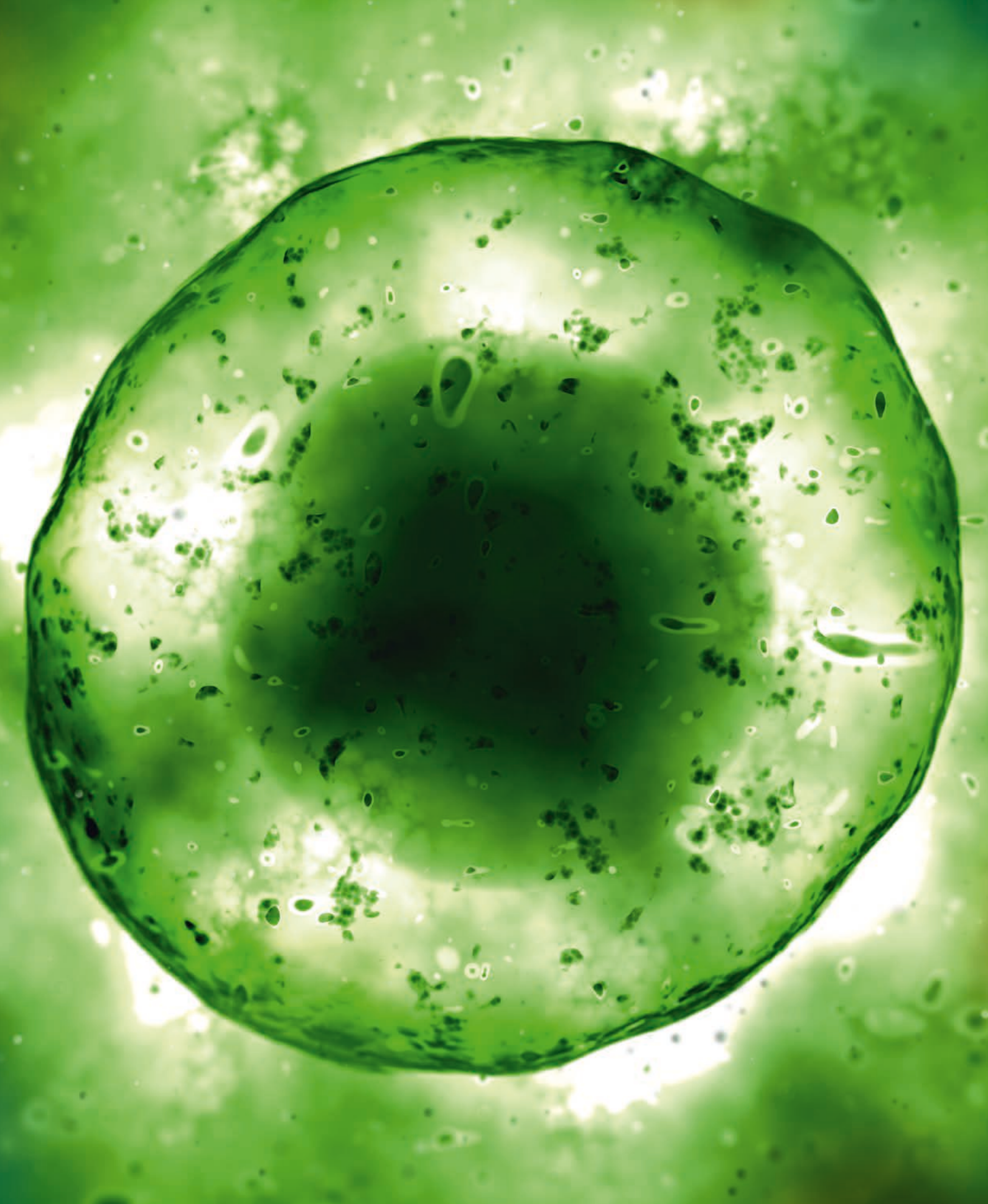
Sverige har länge legat i forskningsfronten gällande dopamin och nya behandlingar för Parkinsons sjukdom. År 2000 fick Arvid Carlsson Nobelpriset i medicin för sin upptäckt av dopamin och under 1990-talet utförde ett forskarteam lett av

Anders Björklund och Olle Lindvall (båda professorer vid Lunds universitet) revolutionerande transplantationer av nervceller från foster till parkinsonpatienter. Cellerna hämtades från de delar i fosterhjärnan där dopamincellerna utvecklas och tanken var att ersätta de skadade nervcellerna med friska dopaminproducerande nervceller. På så sätt skulle man kunna slippa dopaminersättande medicin och de biverkningar dessa på sikt resulterar i.

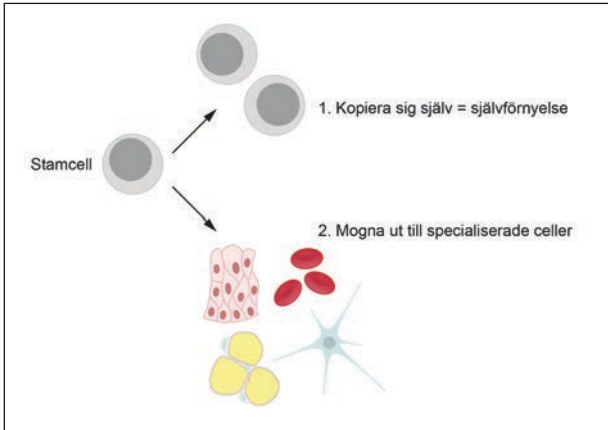
Sedan dessa banbrytande studier i Lund har många liknande transplantationer skett över hela världen. Resultatet har varierat, men en del av patienterna har fått en god och långvarig effekt av sitt transplantat. Just nu pågår en ny EU-finansierad klinisk studie som heter TransEuro (www.transeuro.org.uk), där patienter transplanteras i Lund och Cambridge. Även i TransEuro-studien transplanterar man dopaminceller från fostervävnad. Målet med denna nya studie är att bättre förstå hur man kan få så många patienter som möjligt att uppnå en god effekt av sitt transplantat. Samtidigt banar studien väg för nya stamcellsbaserad behandlingar.

Detta är viktigt då det framför allt är tillgången på fosterceller som gör att denna typ av behandling endast är tillgänglig för ett fåtal patienter. För att möjliggöra en standardbehandling tillgänglig för många patienter, är det därför absolut nödvändigt att utveckla en metod för att ta fram en obegränsad mängd dopaminceller som kan användas vid transplantationer världen över. För detta vänder man sig till stamceller.

Nya stamcellsbehandlingar för



PARKINSONS SJUKDOM



Figur 1: Stamceller. En stamcell är en omogen cell som ännu inte blivit specialiserad. Den kan dela sig och bilda fler stamceller vilket kallas självförnyelse (1). Den kan också dela sig för att bilda specialiserade celler såsom hudceller, blodceller och nervceller (2).

Illustration: ULRIKA BLANK SAVUKINAS.

STAMCELLER

En stamcell är en cell som ännu inte har blivit specialiserad. Den kännetecknas av sin förmåga till självförnyelse, det vill säga en förmåga att dela sig och bilda fler stamceller, samt sin förmåga att bilda specialiserade celler (Figur 1).

Det finns många olika typer av stamceller (se faktaruta). Den celltyp som är mest lovande när det gäller produktion av dopaminceller för klinisk tillämpning vid Parkinsons sjukdom är de embryonala stamcellerna. Dessa stamceller isoleras från väldigt tidiga embryon som blivit över vid provrörsbehandlingar.

De första cellerna från så pass tidiga mänskliga embryon isolerades och odlades redan 1998 i USA. Dock visade det sig vara svårare än man trott att styra dessa stamceller så att de bildar mogna dopaminceller. Genom att härma de signaler som cellerna normalt utsätts för under utvecklingen i embryot, lyckades man till sist att skapa dopaminceller från dessa stamceller.^{1,2} Något år senare publicerades viktiga prekliniska studier i en rättmodell av Parkinsons sjukdom. Dessa studier visade att dopaminceller skapade från stamceller överlever,

mognar och fungerar precis lika bra som de nervceller från fostervävnad som man tidigare använt på patienter och som visat sig ha god effekt i kliniska studier.³ Nu kan man alltså skapa den mängd dopaminceller av hög kvalitet som krävs för att behandla många patienter med transplantationer (Figur 1).

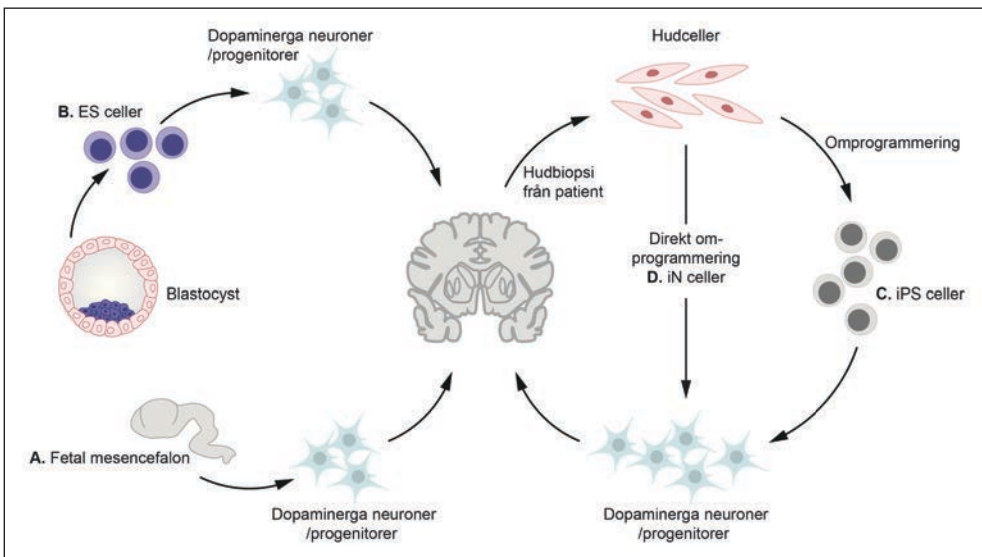
Men vägen mot patientnyttan av stamceller är lång, och man ska komma ihåg att denna typ av banbrytande stamcellsbehandling ännu inte testats på någon människa. Vi vet nu hur dessa celler kan skapas i stor skala och med den typ av metoder som krävs för att kunna användas rutinmässigt för medicinsk behandling.⁴ Men det återstår ännu något år av viktiga kvalitets- och säkerhetstester innan de första kliniska studierna i världen kan påbörjas.

VÄGEN MOT PATIENTSPECIFIKA BEHANDLINGAR

De stamceller som i dag är på väg i rask takt mot klinisk användning isoleras alltså från fertiliserade ägg som blivit över från provrörsbehandlingar, vilket är ett bättre alternativ än de celler från aborterade foster som använts tidigare. Metoden är bättre då tillgången till celler nu inte är en begränsning, men också för att man kan säkerställa att alla patienter har möjligheten att få rätt mängd kvalitetstestade celler av god kvalitet, vilket man inte kan göra med fosterceller som varierar både i kvalitet och antal.

Men utvecklingen stannar inte där utan mycket ny och spännande forskning pågår i dag som på sikt kommer att leda till nya möjligheter för patienten – specifika skräddarsydda behandlingar. Grunden till detta är upptäckten att man på ett enkelt sätt kan programmera om vanliga hudceller till pluripotenta stamceller genom att tillsätta fyra nya gener. Detta banbrytande fynd rapporterades av ett japanskt forskarlag för 10 år sedan,⁵ och redan sex år senare, 2012, tilldelas Professor Shinya Yamanaka Nobelpriset för denna häpnadsväckande upptäckt.

Stamceller som skapas genom denna typ av omprogrammering kallas inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler). iPS-celler är mycket lika embryonala stamceller och de delar egenskaper såsom självförnyelse och pluripotens (se faktaruta). De kan också styras att mogna till dopamin på samma



Figur 2: Olika källor till dopaminceller för transplantation. Kliniska studier med goda resultat har utförts med celler från fosterhjärnan (A) och liknande celler kan nu skapas från stamceller (B). På sikt hoppas man även kunna använda sig av patientens egna celler, som först omprogrammeras till stamcell (C) eller direkt till en nervcell (D). Illustration: Ulrika Blank Savukinas.

sätt som embryonala stamceller och på sikt banar detta väg för möjligheten att erhålla patientspecifika celler för transplantation (Figur 2).

Men även om iPSC-celler har transplanterats till ögat på en patient i Japan, finns det en osäkerhet kring hur stabila och säkra dessa celler är, vilket det just nu forskas kring världen över.

På senare tid har en ny metod för att programmera om hudceller direkt till dopaminceller, utan att passera stamcellsstadiet utvecklats (Figur 2).^{6,7} Denna metod är snabbare, enklare och kringgår många av de säkerhetsfrågor som hör samman med iPSC-celler. Cellerna som benämns inducerade nervceller (iN-celler) är således ett lovande alternativ till iPSC-celler för att skapa patientspecifika celler för terapi. Innan sådana celler kan användas i kliniska prövningar, är det dock viktigt att utveckla tekniken för omprogrammering så att den görs på ett sätt som är säkert för patienterna.

ETISKA FRÅGOR I SAMBAND MED NYA CELLKÄLLOR

Stamceller och stamcellsbaserade terapier är mycket omskrivna i media. Detta kan skapa orealistiska förväntningar hos allmänheten, inklusive patienter och deras vårdgivare. Det är därför viktigt med tydlig och korrekt information, och en ökad interaktion mellan forskare, allmänhet och patienter är önskvärd.

När stamcellsforskningen närmar sig en klinisk användning, uppstår också många nya etiska frågeställningar som man måste förhålla sig till. Som med alla nya terapier och läkemedelsbehandlingar som inte tidigare använts på människor finns oundvikligen kunskapsluckor och obesvarade frågor. Detta gör det till exempel svårt att exakt bedöma risker och fördelar med en experimentell behandling, vilket i sin tur kan göra det svårt för individerna som ingår i dessa kliniska studier att ge informerat samtycke. Dessutom kan det uppkomma frågor om vem som ska ha tillgång till den nya behandlingen och hur behandlingen ska finansieras.

Nya stamcellsbehandlingar under utveckling måste därför beforskas och diskuteras även med avseende på frågor som rör medicinsk etik. Utgångspunkten måste alltid vara befintliga nationella och internationella lagar och riktlinjer, och nödvändiga uppdateringar av sådana riktlinjer måste göras innan vi kan ta dessa behandlingar till de första kliniska prövningarna i människa.

SAMMANFATTNING

De senaste åren har varit händelserika och spänningsfyllda inom stamcellsområdet. Vi har lärt oss mycket mer om hur man odlar stamceller, hur man framställer specialiserade celler och vilka sorters stamceller som har störst potential att komma till nytta för patienter. Inom området stamcellsterapi för Parkinsons sjukdom har vi nu kommit så långt att det är möjligt att skapa dopaminceller från stamceller som fungerar precis lika bra som de fosterceller som tidigare använts i kliniska studier. Siktet är nu inställt mot att använda dessa celler i kliniska studier inom några år.

Dopaminceller och Parkinsons sjukdom ligger alltså i framkanten vad gäller utveckling av nya stamcellsbaserade behandlingar och med tid hoppas vi på liknande behandlingar även för andra sjukdomar och skador i hjärnan. Vi går en spännande framtid till mötes, men det är nog så viktigt

att skynda långsamt, så att de nya behandlingar som är på väg fram är både säkra och effektiva.



MALIN PARMAR/Foto: Kennet Ruona
Professor i cellulär neurovetenskap och
forskargrupperchef, utvecklings- och regenerativ
neurobiologi, Lunds universitet
malin.parmar@med.lu.se

REFERENSER:

1. Kirkeby A, et al. Generation of regionally specified neural progenitors and functional neurons from human embryonic stem cells under defined conditions. *Cell reports* 2012; 1:703-714, doi:10.1016/j.celrep.2012.04.009.
2. Kriks S, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature* 2011; 480:547-551, doi:10.1038/nature10648.
3. Grealish S, et al. Human ESC-Derived Dopamine Neurons Show Similar Preclinical Efficacy and Potency to Fetal Neurons when Grafted in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell* 2014; 15:653-665, doi:10.1016/j.stem.2014.09.017.
4. Kirkeby A, et al. Predictive Markers Guide Differentiation to Improve Graft Outcome in Clinical Translation of hESC-Based Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell* 2017. In Press.
5. Chari S and Mao S. Timeline: iPSCs--The First Decade. *Cell* 2016; 164:580, doi:10.1016/j.cell.2016.01.023.
6. Caiazzo M, et al. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; 476:224-227, doi:10.1038/nature10284.
7. Pfisterer U, et al. Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108:10343-10348, doi:10.1073/pnas.1105135108.

FAKTARUTA OM STAMCELLER

- Den mänskliga kroppen består flera hundra olika typer av specialiserade celler såsom muskelceller, nervceller, fettceller och hudceller. Alla specialiserade celler härstammar från stamceller. En stamcell är en cell som ännu inte är specialiserad.
- Olika typer av stamceller har olika nivåer av potential att bilda specialiserade celler. En stamcell som kan bilda varje typ av cell i kroppen kallas pluripotent, en stamcell som endast kan bilda vissa typer av celler (t.ex. alla celler i blodet, men inte celler i andra organ) kallas multipotent, och en stamcell som endast bildar en specialiserad celltyp kallas unipotent.
- Vävnadsspecifika stamceller finns i den vuxna kroppens olika organ och kan oftast bara ge upphov till cellerna i denna vävnad, vilket gör att de anses multipotenta.
- Embryonala stamceller härstammar från en liten grupp av celler i det tidiga embryot (5–7 dagar) och anses pluripotenta eftersom de kan bilda alla typer av celler i kroppen.
- Nyligen upptäckte forskare att en mogen helt specialiserad cell, till exempel en hudcell, kan omprogrammeras och på så vis få egenskaper som efterliknar de hos en embryonal stamcell. Dessa är kända som inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler).