

# Stamceller i diabetesbehandling

Irina Samokhina

Exekutiv sammanfattning av Självständigt arbete i biologi HT2008

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

*Diabetes är en av de vanligaste folksjukdomarna. Man uppskattar antalet sjuka i diabetes i Sverige till 300 000. Varje år växer siffran och diabetes går allt längre ner i åldrarna vilket ställer problemet med behandlingen på sin spets. Den enda behandlingsmetoden i dagsläget är tillförsel av insulin genom exempelvis insulinspruta 1-4 gånger per dag. I de mest komplicerande fallen kan transplantation av en hel bukspottskörtel alternativt Langerhanska öar från friska personer bli aktuell. Det finns en rad stora nackdelar med sådana transplantationer såsom risk för avstötning, behov av immunosuppressiva medel, långa vårdtider men framförallt brist på donatorer. Var ska man leta efter den mest effektiva och tillgängliga behandling som skulle kunna bota för år och kanske hela livet? Framtida forskning riktas mot att kunna framställa kroppsegna insulinproducerande celler. I det avseendet är stamceller en viktig tillgång som ger stora förhoppningar. I uppsatsen "Stamceller i diabetesbehandling" av Irina Samokhina, Uppsala Universitet ges översikt av forskningsresultat på stamceller med inriktning mot diabetesbehandling. Utifrån detta diskuteras fördelar och problem med användning av stamceller i diabetesbehandling.*

## Vad är diabetes?

Diabetes är ett samlingsnamn för flera olika ämnesomsättningsjukdomar som innebär att bl. a. sockeromsättning inte sker som det ska. Sjukdomen karakteriseras av förhöjd blodsockernivå i blodet: fastande  $>6,7$  mmol/l , efter måltid  $>11,1$  mmol/l.

Det finns flera olika typer av diabetes. Diabetes typ-1 anses dock vara den allvarligaste då detta är en autoimmun sjukdom. I det fallet bildar kroppen antikroppar som angriper kroppens egna celler vilket leder till att egna insulinproducerade Langerhanska öarna i bukspottskörteln (pankreas) förstörs. Följden blir nedsatt eller utslagen insulinproduktion. Utan insulin har glukos svårt att komma in i cellerna utan stannar i blodbanan. Hög blodsockernivå i blodet är ett farligt tillstånd som måste undvikas genom kontinuerliga kontroller och insulinsprutor.

Diabetes anses vara en polygen multifaktoriell sjukdom. Detta innebär att sjukdomen orsakas av ett flertal samverkande gener i kombination med ogynnsamma faktorer. Bland de viktigaste miljöfaktorerna kan man urskilja övervikt, felaktig kost, stillasittande och infektioner.

Man hoppas att kunna utveckla tekniker för att ersätta skadad pankreas med hjälp av insulinproducerande celler. Sådana kan man odla fram från stamceller.

## Stamceller

Man har upptäckt stamceller på 1960-talet. Stamceller kännetecknas av sin höga förmåga till differentiering, det vill säga kan ge upphov till olika slags celler.

Utifrån källan delar man in stamceller i:

- Embryonala

Man får embryonala stamceller från 5-7 dagar gammal människoembryo, den inre delen av blastocysten. Embryonala stamceller anses ha hög kapacitet till bildning av olika celltyper och vävnader.

- Adulta

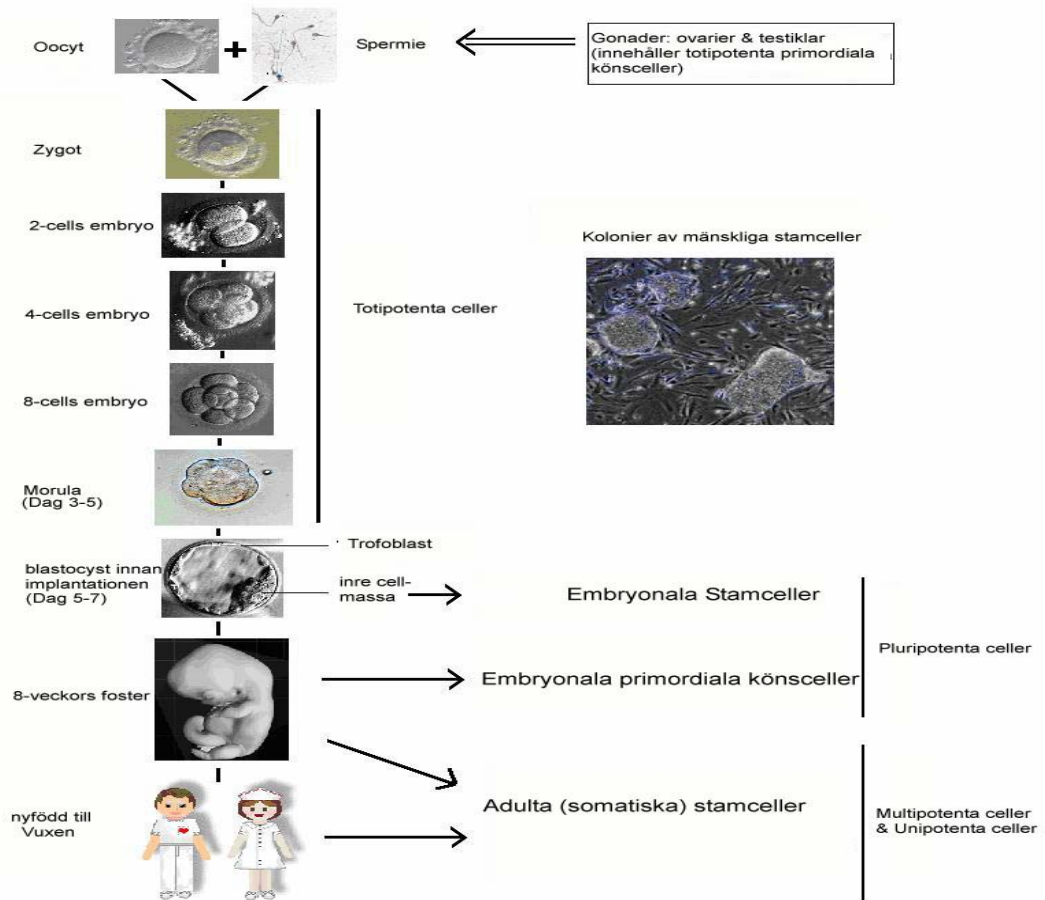
Finns mest i benmärgen, blodbanan och navelsträngen. Adulta stamceller anses ha begränsad förmåga att bilda olika celltyper.

Stamcellernas differentieringsförmåga ligger till grund för en annan klassifikation. I tabellen nedan sammanfattas olika typer av stamceller utifrån deras differentieringsförmåga. Även egenskaperna anges.

Tabell 1. Egenskaper hos olika typer av stamceller baserat på differentieringsförmåga.

Typ av stamcell	Egenskaper
Totipotenta	Finns i könsceller och embryo upp till morula stadium. Totipotenta stamceller kan bilda vilka celltyper som helst samt en ny individ
Pluripotenta	Härstammar från totipotenta. Pluripotenta celler kan differentiera till ektoderm, mesoderm eller endoderm.
Multipotenta	Kan ge upphov till flera olika celltyper dock av samma grupp, t.ex. immunförsvarets celler
Unipotenta	Kan differentiera sig endast till en enda celltyp

Översikt av stamcellers uppkomst och deras förmåga till differentiering beroende på källa sammanfattas nedan i en figur.



Figur 1. Stamcellernas uppkomst. Figuren är återgiven med tillstånd från Justin Brownlie.

## Hur kan man använda stamceller i diabetesbehandling?

Under de senaste decennierna har människan utvecklat en hel rad nya tekniker i sitt arbete med stamceller. I dagens läge är det möjligt att odla stamceller från ett embryo och få dem att bilda olika vävnader och till och med organ (t.ex. hud eller ett öra). Man har däremot inte lärt sig att odla bukspottskörteln än.

Stamceller har förmåga att differentiera sig både in vivo och in vitro till olika slags vävnader. Man kan använda stamceller för att få dem att bilda  $\beta$ -celler (insulinproducerande celler) eller öar. Insulinfrisättande strukturer kan därefter transplanteras till diabetessjuka patienter.

Det finns flertal rapporter om lyckade försök med framställning av insulinproducerande celler från såväl embryonala stamceller som vuxna stamceller.

Beta celler kan man få från:

- pluripotenta stamceller, embryonala stamceller (ESC),
- embryonala germceller, dvs. embryonala könsceller (EGC),
- teratocarcinoma (ECC), embryonala carcinoma celler,
- duktala celler från pankreas

Transplantation av insulinfrisättande celler gav också goda resultat i försök med möss. I dagsläget har vi kunskaper om tillväxtfaktorer som är viktiga i utvecklingen av pankreas och

därmed behövs för framställning av  $\beta$ -celler och öar med maximal insulinproduktion. En sammanställning av de mest betydande finns i nedanstående tabell.

Tabell 2. Faktorer som spelar en viktig roll i utvecklingen av fungerande öar med maximal insulinproduktion (enligt Soria *et al.* 2000)

Namn	Definition	Funktion
Aktivin A	Tillhör TGF-beta familjen	Reglerar tillväxt och differentiering hos de flesta celler. Deltar bl.a. i utvecklingen av Langerhanska öar
Betacellulin	Protein, Tillhör EGF-familjen	Deltar bl.a. i utvecklingen av Langerhanska öar med maximal insulinproduktion.
Exendin-4	Peptid	Deltar bl.a. i utvecklingen av Langerhanska öar med maximal insulinproduktion.
Gastrin	Hormon	Deltar bl.a. i utvecklingen av Langerhanska öar.
GLP-1	Glukagonliknande peptid-1	Deltar bl.a. i utvecklingen av Langerhanska öar med maximal insulinproduktion.
IGF-I, IGF-II	Insulinliknande tillväxtfaktor Peptid, nära besläktad med insulin	Deltar bl.a. i utvecklingen av Langerhanska öar med maximal insulinproduktion.
INGAP	Protein	Ökar öarnas massa, regenererar betaceller, ökar insulinproduktion hos betacellerna.
HGF	Hepatocyt tillväxtfaktor, protein	Produceras av mesenkymala celler, spelar roll i utvecklingen av fungerande öar med maximal insulinproduktion.
Regenerating gen-1	Gen	Deltar bl.a. i utvecklingen av Langerhanska öar med maximal insulinproduktion.
TGF	Transforming tillväxtfaktor	Kontrollerar tillväxt och differentiering hos de flesta celler. Deltar i utvecklingen av Langerhanska öar.
VEGF	Vaskulär endotelial tillväxtfaktor, protein	Inducerar angiogenes, spelar roll i utvecklingen av fungerande öar med maximal insulinproduktion.

Man har även lyckats att odla fram betaceller i ett serumfritt medium och öliknande strukturer från navelsträngsblods stamceller.

## För- och nackdelar med stamceller för diabetesbehandling

Mål för diabetesterapi är att skapa insulinfrisättande betaceller. Det finns flera fördelar med sådana:

- obegränsat antal,
- cellerna odlas till lågt pris,
- de odlas under patogenfria förhållanden eftersom celldelningen sker på naturligt sätt,

man kan välja de bästa cellinjerna.

Det återstår en del problem att lösa för att teknikerna ska fungera effektivt. Ett problem som man kan få vid diabetes är celler med alltför liten insulinproduktion. För transplantation krävs celler med fungerande insulinproduktion. Ett annat problem är avstötning och förstöring av Langerhanska öar \ betaceller efter transplantationen. Man är tvungen att använda immunosuppressiva medel samtidigt som man behöver forska fram nya, mindre toxiska. Inte

minst är det viktigt att lära sig behålla stamceller i oförändrat tillstånd vid odling samt minska risken att cellerna utvecklar tumörer efter transplantationen.

Det finns även ett stort dilemma om människovärde i samband med forskning på embryonala stamceller. Det bästa vore självklart att kunna hitta andra lösningar som fungerar lika bra. På så sätt skulle man slippa stå inför komplicerade etiska frågor och svåra beslut.

## **Referenser**

- Brändén, H. 2004. Genteknik, kloning och stamceller. 2:a uppl. Vetenskapsrådet, Linköping.
- Marshak, D., Gardner, R., Gottlieb, D. 2001. Stem Cell Biology. Gold Spring Harbor Laboratory Press, New York
- Soria, A., Skondy, A., Martin, F. 2001. From stem cell to beta cell: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. *Diabetologia* 44: 407-415.