UPPSALA
UNIVERSITET

Stamceller en bättre behandlingsmetod i kampen mot diabetes

Cassandra Kestran

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2014
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag
Sjukdomen diabetes har länge drabbat människor. Redan 600 f.Kr. beskrev indiska läkare en sjukdom med symptom som stor törst, frekvent urinering, viktnedgång, hunger och att medellivslängden efter diagnos var cirka tre år. Det var inte förrän 1921 som nobelpristagarna Fredrik Banting och John Macleod upptäckte hormonet insulin, vilket kunde förbättra diabetikers livslängd och levnadsvillkor avsevärt. Insulin hjälper cellerna att ta till sig glukosen i blodet. Utan insulin blir sjukdomen snabbt livshotande. Idag räddar insulin livet på mer än 370 miljoner diabetiker globalt, trots det beräknas sjukdomen bli den sjunde ledande dödsorsaken år 2030.

Diabetes är en kronisk sjukdom, den vanligaste varianten är typ 2-diabetes då insulinresistens uppstår (mindre känslighet för insulin). Den andra vanliga varianten är typ 1-diabetes, vilket är en autoimmun sjukdom då kroppen angriper de insulinproducerande β-cellerna vilket resulterar i insulinberoende (krävs tillförsel av insulin då bukspottkörteln inte längre kan producera hormonet). Det finns behandlingsmetoder tillgängliga för att underlätta sjukdomssymtomen så som rätt kost, motion, olika typer av insulinbehandlingar, insulinpumpar och transplantation av organ (vilket det råder stor brist på då det finns få donatorer). Målet med diabetesbehandling är att hålla blodsockret på normala nivåer. Detta görs med hjälp av små, bärbara monitorer som mäter blodsockernivåerna. Dessa ger diabetiker den information de behöver för att upprätthålla en så jämn blodsockernivå som möjligt, reglera insulindoser och därmed minska riskerna för komplikationer (Sacks *et al.* 2011).

Stamcellsforskningen har länge gett hopp om att vara ett eventuellt botemedel mot sjukdomen diabetes. Länge har forskning gjorts på embryonala stamceller (ES-celler). Dessa celler har möjligheten att bilda nästan vilken cell som helst i kroppen. Senaste nytt är att forskare från Harvard University har publicerat en studie där de för första gången har lyckats producera stora kvantiteter mänskliga insulinproducerande β-celler, vilka stimuleras att producera insulin i närvaro av glukos. Detta är en enorm upptäckt och ett stort steg i rätt riktning mot att finna ett effektivt botemedel mot typ 1-diabetes. Problemet är att man nu måste finna en lösning på hur man skyddar dessa celler efter transplantation in i kroppen. Mycket forskning sker på olika typer av immunoskyddande kapslar som skulle kunna användas vid cellterapi. Det krävs även större förståelse för signalering mellan cellerna *in vivo* t.ex. kalcium- och parakrinsignalering för framtida behandlingar (Pagliuca *et al.* 2014).

Inledning
Diabetes mellitus (sockersjuka) har drabbat människor sedan årtusenden tillbaka. Redan 600 f.Kr. beskrev indiska läkare sjukdomen “honungsurin” med symtom som svaghet, viktförlust, stor törst och stora urinmängder. Det var inte förrän Oscar Minkowskis experiment på hundar under 1800-talet man började förstå att det fanns ett samband mellan bukspottkörtel och utsöndring av ett visst ämne. Under denna tid var diabetes en dödsdom, då de flesta drabbade överlevde knappt tre år efter diagnos (Diabetesförbundet 2012).

Det var inte förrän år 1921 Frederick Banting och John Macleod upptäckte hormonet insulin, vilket stimulerar upptaget av glukos från blodet till musklerna, levern och fettväven. Upptaget minskar vid brist på insulin (Agardh 2014). Tack vare introduktionen av insulinbehandling kunde sjukdomen nu behandlas och livslängden avsevärt förbättras för de drabbade. Insulin anses fortfarande vara en av de största medicinska upptäckterna någonsin, vilket gav

Frederick Banting och John Macleod Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 1923 (De Herder& Wouter 2014).

Globalt har fler än 370 miljoner människor diabetes. År 2012 var diabetes orsaken till 1,5 miljoner dödsfall och beräknas bli den sjunde ledande dödsorsaken i världen år 2030 (Danaei *et al.* 2011). Enbart i Sverige finns det omkring 350 000 personer med diabetes, varav ca 50 000 av dessa har typ 1-diabetes (Agardh 2014). Detta innebär att år 2030 kommer det att finnas över 600 000 diabetiker enbart i Sverige om denna globala trend följs även här (Ajanki 2013).

Diabetes är en kronisk sjukdom där de två vanligaste formerna är typ 1- och 2-diabetes. Typ 1-diabetes är då kroppen inte kan producera tillräckligt med hormonet insulin och typ 2-diabetes när kroppens receptorer blir mindre känsliga och insulinresistens uppstår. Dagligen förlitar sig miljontals människor på insulin för att behålla en jämn blodsockernivå. Stamcellsforskning öppnar möjligheter att bota sjukdomar som Alzheimers, Parkinsons samt andra kroniska sjukdomar som hjärtsvikt, diabetes eller artros. Potentialen för terapeutiska stamceller är enorm då stamceller kan transplanteras in, induceras att differentiera till specialiserade celler och senare påverka kringliggande vävnad för att återskapa funktionen (Donnelly *et al.* 2010).

Stamceller bär oftast med sig etiska och moraliska dilemman, då embryonala stamceller (ES-celler) används inom forskningen. Utvecklingen går framåt, med t.ex. inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler), omprogrammering av ES-celler att differentiera till specialiserade celler, effektivare och snabbare odling. Förhoppningsvis kan ES-cellbehandling och iPS-celler bli ett behandlingsalternativ i framtiden för många av världens obotliga sjukdomar som t.ex. diabetes.

Frågeställningar

Kan stamcellsforskning leda till ett eventuellt botemedel mot folksjukdomen diabetes?

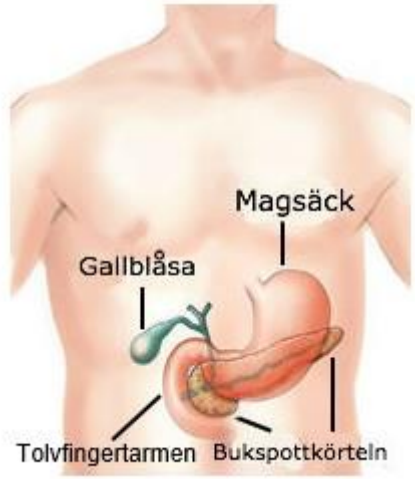
Följande frågor kommer även att behandlas:

- *Är stamceller en bättre behandlingsmetod mot diabetes än nuvarande behandlingsmetoder?*
- *I så fall, vilka/vilken typ av stamceller kommer troligtvis att användas på diabetespatienter i framtiden?*
- *Finns det några problem med behandling av diabetes med hjälp av stamceller?*

Bukspottkörteln

Bukspottkörteln är ett viktigt organ i våra kroppar. Anatomiskt befinner den sig bakom magsäcken omgiven av levern, gallblåsan, mjälten och tunntarmen (se Fig. 1). Den har en huvudsaklig roll att omvandla den maten vi äter till energi som våra celler kan utnyttja, samt reglerar blodsockernivån genom sekretion av olika hormoner. Bukspottkörteln består av en exokrin del, där viktiga enzymer utsöndras för matspjälkning samt en endokrin del, där cellöar (Langerhanska öarna) producerar och utsöndrar hormoner (främst insulin och glukagon) i blodet (Ellis 2013). Fysiologiskt strömmar blodet först genom den endokrina delen, där en koncentrerad mängd hormoner från de Langerhanska öarna hamnar hos den omgivande exokrina delen. Sedan utsöndras pankreassaft genom bukspottkörtelgången

innehållande enzymer till tolvfingertarmen (en direkt fortsättning av magsäcken) (Geloneze *et al.* 2014).



Figur 1. Här illustreras vart bukspottkörteln befinner sig i jämförelse med magsäck och gallblåsa. Tolvfingertarmen är en direkt fortsättning efter magsäcken som även omger bukspottkörteln. Omritad efter The pancreas center på hemsidan: http://pancreasmd.org/ed_cancer.html. Hämtad 2014-12-15.

Langerhanska öarna består av fem olika celltyper (se Tabell 1), dessa fem utsöndrar olika hormoner med olika funktioner. Det finns ungefär 1 miljon cellöar vilket står för 1,5 % av den totala massan av bukspottkörteln. Insulin utsöndras var tionde minut och har en halveringstid i blodomloppet på cirka tre minuter. Insulin inducerar upptag av glukos i muskler och fettvävnad samt upptaget av aminosyror (proteiner och lipider) till musklerna och hämmar nedbrytningen av glykogen i levern. Utan insulin kan inte cellerna ta till sig glukosen i blodet och det är inget som hämmar glykolysen i levern. Det är förklaringen till varför diabetiker går ner i vikt trots ökad aptit (utan behandling). Levern är en buffert för snabbt ändrande blodsockernivåer och är därför i direkt anslutning till portådern, dit blod från matsmältningssystemet transporteras. Då kan hormoner från den endokrina delen av bukspottkörteln utsöndra insulin som sänker blodsockernivån vid måltid eller glukagon som ökar den när kroppen behöver energi. Cirka 50 % av insulinet går därför till levern (Nussey 2001).

Tabell 1. Sammanställning av de fem olika celltyperna i de Langerhanska öarna, samt vilka hormoner de producerar och en beskrivning av vad de gör (Collombat et al. 2007).

Celltyper	**Hormon**	**Funktion**
α-celler	Glukagon	Höjer blodsockernivån
β-celler	Insulin	Sänker blodsockernivån
δ-celler	Somatostatin	Motverkar utsöndring av insulin och glukagon
ε-celler	Ghrelin	Oklar
PP-celler	Pankreatisk polypeptid	Motverkar utsöndring av exokrina produkter

Har man en skada på bukspottkörteln, en reducerad insulinproduktion från bukspottkörtelns β-celler (vilket förhindrar normalisering av blodsockernivåer), eller då insulinresistens uppstår leder det till sjukdomen diabetes (Calafiore 2014).

Diabetes

Diabetes är en sjukdom som orsakas av brist eller minskad känslighet för hormonet insulin. När du äter hjälper insulin kroppens celler att ta till sig glukosen i maten och omvandla till den nödvändiga energi kroppen behöver. Utan insulin kan sjukdomen snabbt bli livshotande. Tack vare upptäckten av insulin för 93 år sedan, kan diabetiker leva i stort sett helt normala liv och klara alla de hinder vi möter dagligen. Trots detta kräver sjukdomen idag fler liv än AIDS och bröstcancer sammanlagt och är den ledande orsaken till hjärtsvikt, njursvikt, blindhet, amputeringar och stroke (Diabetes Research Institute 2014). Diabetiker har en ökad risk för dessa komplikationer på grund av höga halter glukos i blodet (Calafiore *et al.* 2014). De två vanligaste formerna av diabetes är typ 1 och typ 2. Mindre omtalade orsaker och ovanliga typer av diabetes är blockering av insulinfrisättningen, cancer, inflammation eller skada på bukspottkörtel eller β-cellerna, graviditetsdiabetes och MODY (Maturity Onset of Diabetes in the Young) (Seino *et al.* 2010).

Typ 1-diabetes

Typ 1-diabetes är en kronisk, autoimmun sjukdom där kroppen attackerar de insulinproducerande β-cellerna (Husseiny *et al.* 2014). Typ 1-diabetes drabbar oftast barn och unga vuxna och är näst vanligast efter typ 2-diabetes. Ungefär 5-10 % av diabetiker har typ 1-diabetes (Calafiore *et al.* 2014). International Diabetes Federation (2013) beräknar att globalt finns det nästan 500 000 barn under 15 år med typ 1-diabetes. I en studie gjord av (Patterson *et al* 2014) på barn under 15 år drabbade av typ 1-diabetes, fanns flest fall i Europa (129 000) och Nordamerika (108 700). Länder med högst ökning av nya fall är USA (13000), Indien (10900) och Brasilien (5000).

Typ 1-diabetiker är beroende av dagliga insulininjektioner, kostreglering och motion för att behålla en normal blodsockernivå, då kroppen inte själv kan producera insulin. Istället används små, bärbara monitorer som kan mäta blodsockernivån, så rätt mängd insulin kan doseras (efter måltid eller fysisk aktivitet) med hjälp av till exempel insulinpennor, inhalationsinsulin eller insulinpumpar (Sacks *et al.* 2011).

Typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes kännetecknas av att kroppens känslighet mot insulin i de perifera vävnaderna och levern sakta avtar. Bukspottkörteln behöver då producera mer insulin för att möta det ökade behovet. Med tiden efterföljs detta av en progressiv minskning av insulinproduktion hos β-cellerna. Ungefär 90-95 % av alla fall är typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes förknippas oftast med åldersdiabetes då det vanligen drabbar vuxna, men det kan drabba människor i alla åldrar. Överviktiga och inaktiva människor löper större risk att drabbas (Seino 2008). Typ 2-diabetiker kan behöva insulininjektioner och har ökad risk att drabbas av svåra komplikationer i framtiden som typ 1-diabetiker (Calafiore *et al.* 2014).

Att transplantera in insulinproducerande β-celler har varit ett lovande alternativ för människor med typ 1-diabetes, detta kan även gälla för typ 2-diabetiker (Stanekzai 2012). Bland USAs 26 miljoner amerikaner med typ 2-diabetes, är 10 % av dessa beroende av insulininjektioner och är också kandidater för β-celltransplantation (Pagliuca *et al.* 2014).

Traditionell behandling

Idag finns det inget botemedel mot sjukdomen diabetes. Kost och motion är två nyckelfaktorer som kan ge positiva resultat och underlätta sjukdomssymtomen. Diabetiker förlitar sig också på insulinsprutor, insulinpump, inhalationsinsulin, transplantation och blodsockermätningar för att behålla en hälsosam blodsockernivå (McCall & Farhy 2013).

Blodsockermätningar så som HbA_{1c} (hemoglobin A_{1c}) mäter hur blodsockernivåerna har varit under en längre tid, genom att kontrollera hur mycket glukos som har fastnat på hemoglobinet (låga blodsockernivåer desto mindre glukos som fastnar). Detta är värdefull information som ger svar på om man behandlar sjukdomssymptomen rätt och minskar riskerna för komplikationer i framtiden (Little & Rohlfing 2013).

För individer med svårbehandlad diabetes är transplantation det sista möjliga behandlingsalternativet. Detta innebär att någon som har avlidit donerar t.ex. sin bukspottkörtel eller de Langerhanska öarna som sedan opereras in i en mottagare. En del patienter blir på så sätt fria från ett livslångt beroende av insulininjektioner. Typ 1-diabetiker behöver oftast inte en hel organdonation, då det är enbart de insulinproducerande β-cellerna som angrips. Majoriteten av bukspottkörtelns funktion kvarstår och fungerar fortfarande normalt. Istället transplanteras de Langerhanska öarna, vilket är ett mindre invasivt ingrepp i jämförelse med ett helt organ. Problemet är att få tillräckligt många celler att överleva under och efter transplantationen (Ledford 2014). För att förhindra bortstötning efter operationen får patienten äta immunhämmande mediciner. Dessa ger ökad risk för infektioner, tumörbildning och njursvikt (Tam *et al.* 2014).

Det råder stor brist på bukspottkörteldonatorer och är därför en opraktisk metod (Rezania *et al.* 2012). Detta har höjt motivationen för forskning med regenerativ medicin. Stamceller har en nästintill obegränsad reproduktiv förmåga och kan fås att differentiera till många olika celltyper som t.ex. insulinproducerande β-celler som kan användas i behandling mot diabetes. Därför anses ES-celler vara ett lovande alternativ för behandling av diabetes (D'Armour *et al.* 2006).

Vad är stamceller?

Ursprungligen härstammar alla celler i våra kroppar från det befruktade ägget. I början är alla celler odifferentierade (omogna) och blir mer differentierade (specialiserade) desto mer fostret utvecklas. Stamceller förnyar sig själva genom symmetrisk eller asymmetrisk delning. Vid symmetrisk delning bildas två nya stamceller som sker t.ex. hos fostret då många nya stamceller behövs, eller asymmetrisk delning där en ny stamcell och en differentierad cell bildas. Alla celler samspelar med varandra och omgivningen med hjälp av signalering via hormoner, transkriptionsfaktorer och tillväxthormoner (Sidhu & Kuldip 2012). Det som är speciellt med stamceller är att de odifferentierade cellerna kan dela sig obegränsat eller differentiera till specialiserade celler (Bull *et al* 2004). Stamceller behåller vi genom hela livet från det embryonala stadiet till vuxen ålder. De är viktiga för läkning, cellreperationer och hittas på en mängd olika platser i kroppen. Dessa utgör grunden för våra organ och fungerande kroppar, därför hoppas man kunna använda stamceller inom regenerativ medicin vid t.ex. transplantation av Langerhanska öar (Sidhu & Kuldip 2012).

Olika typer av stamceller

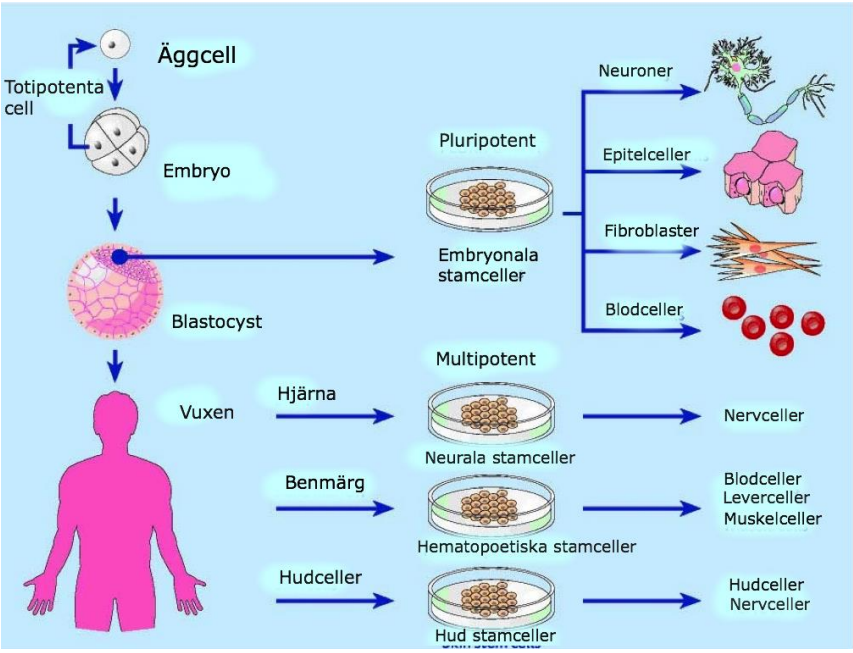
Det finns många olika typer av stamceller, men för förståelsen så beskrivs fyra typer nedan. Dessa fyra befinner sig i olika stadier och har därefter varierande funktioner i våra kroppar. I figur 2 kan man se tydligt hur de olika stamcellerna fördelar sig vid differentieringen från ett befruktat ägg. Man kan schematiskt se den starka koppling som finns mellan alla våra celler och att de faktiskt ursprungligen härstammar från det befruktade ägget.

Totipotenta stamceller
Ett befruktat ägg är totipotent, dessa celler har förmågan att ge upphov till alla cellslag för bildandet av moderkakan och den vuxna individen (Thomson *et al.* 1998).

Pluripotenta stamceller
Ungefär fem dagar efter befruktning skapas en blastocyst bestående av 50 till 100 celler som har kapaciteten att forma vävnad, moderkaka och navelsträng. ES-celler (embryonala stamceller) härstammar från det inre cellagret inom blastocysten, dessa celler är pluripotenta och har förmågan att bilda alla typer av celler i våra kroppar förutom ett fullständigt embryo (Sidhu & Kuldip 2012).

Multipotenta stamceller
Multipotenta celler är celler som kan utvecklas till flera olika celltyper t.ex. hematopoetiska stamceller blir blodceller. Pluripotenta stamceller ger upphov till multipotenta stamceller (Bull *et al.* 2004) (se Fig. 2).

Unipotenta stamceller
En unipotent stamcell kan bilda en sorts differentierad cell t.ex. stamceller i huden (Sidhu & Kuldip 2012).



Figur 2. En befruktad äggcell ger upphov till totipotenta celler. Efter några dagars delning bildas en blastocyst, cellerna som befinner sig i den inre delen av blastocysten är pluripotenta. Om embryot får utvecklas färdigt, till en vuxen individ kan man plocka multipotenta stamceller som finns i vissa vävnader som t.ex. hud och blod. Omritad efter Bull *et al* (2004).

Hur odlar man stamceller?
Att odla stamceller *in vitro* kräver balans mellan signalerna för cellöverlevnad, förökning och självförnyelse. Rent teoretiskt är ES-celler lätta att odla i stora mängder samt styra utvecklingen hos (Sidhu & Kuldip 2012). Vid tidiga försök odlades ES-celler på ett lager bindvävsceller (”hjälparceller”) så kallade MEFs (mouse embryonic fibroblast feeder cells) från mus embryon. Detta medium innehåller viktiga tillväxtfaktorer som behåller cellerna odifferentierade samt förser dem med näring för tillväxt. Denna metod har visat sig inte vara

helt felfri, då ES-celler är känsliga för xeno-kontamination (icke-mänskliga celler) vid användning av MEFs. Detta är på grund av att oönskade patogener kan överföras till de mänskliga cellerna och smitta en hel odling. Detta triggar immunförsvaret att stöta bort dessa celler och de blir då odugliga för klinisk transplantation (Rajala *et al.* 2010). Efter denna upptäckt gjordes studier på många olika typer av mänsklig vävnad, för att se om dessa kunde ersätta MEFs inom stamcellsforskningen. Ett antal olika xeno-fria medier har tillverkats sedan dess och består huvudsakligen av aminosyror, vitaminer, antioxidanter, mineraler och tillväxtfaktorer där komponenterna är syntetiska eller av mänskligt ursprung (Rajala *et al.* 2010).

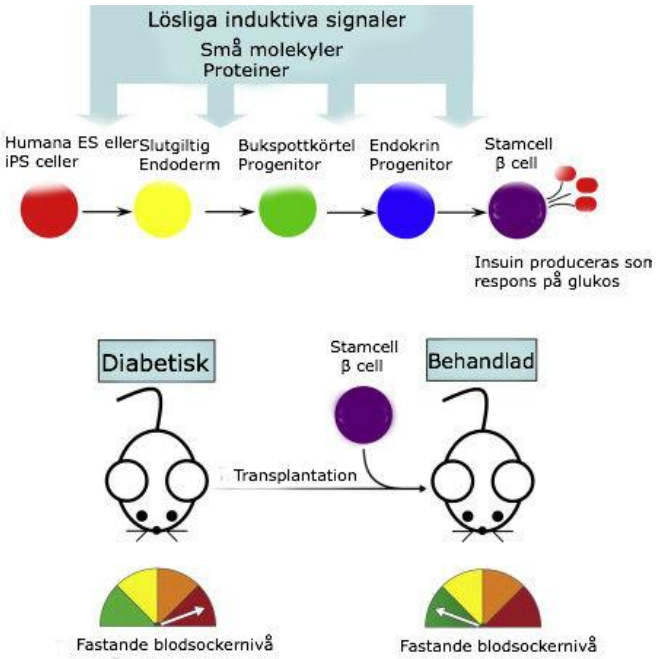
Att omprogrammera celler
År 2012 fick John Gurdon nobelpriset i medicin för sin upptäckt att mogna celler kan omprogrammeras att bli pluripotenta. Han experimenterade med grodyngel, där cellkärnan i ett befruktat ägg förstördes och ersattes med en cellkärna från grodyngels tarm. Detta modifierade ägg gav sedan upphov till en ny groda, en klon. Detta gav bevis för att man kan återskapa ett omoget pluripotent tillstånd i redan specialiserade celler (Patterson *et al* 2013).

Inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler) är då fullt differentierade celler återfår sina stamcellsliknande egenskaper (Thomson *et al.* 1998). År 2007 lyckades forskare omprogrammera somatiska celler (kroppsceller) tillbaka till en pluripotent fas med hjälp av retrovirus. Retrovirus kan genom omvänd transkription omvandla sitt enkelsträngade RNA till dubbelsträngat DNA som sedan kan inkorporeras i värdcellens kromosomala DNA. I detta experiment infekterades vuxna musfibroblaster med ett retrovirus som bar generna som kodar för fyra transkriptionsfaktorer Oct4, Sox2, Klf4 och c-Myc. I närvaro av dessa proteiner (som generna kodar för) återgår cellen till en pluripotent fas. Alternativa transkriptionsfaktorer kan användas, i andra experiment byts exempelvis transkriptionsfaktorn c-Myc ut då det är en stark cancerogen (Cooper & Hausman 2013). Förhoppningen är att kunna använda patientens egna celler för behandling av olika sjukdomstillstånd då de egna cellerna inte fungerar normalt, t.ex. vid Parkinsons sjukdom eller diabetes.

ES-celler botade diabetiska musmodeller
Vid ett tidigare försök kunde man bota diabetiska musmodeller med hjälp av ES-celler. Dessa ES-celler fick differentiera till insulinproducerande β-celler som reagerade på glukos *in vivo* och kunde skydda mössen emot streptozotocin (STZ)-inducerad hyperglykemi (Kroon *et al.* 2008). Streptozotocin inducerar diabetes mellitus hos möss efter intravenös injektion som orsakar svullnad av bukspottkörteln och degeneration av β-cellerna i de Langerhanska öarna (Akbarzadeh *et al.* 2007). Detta gav bevis för att ES-celler hade potential att bota diabetiska musmodeller, vilket skulle kunna appliceras på människor i framtiden. Nackdelen med denna studie är att cellerna inte kunde odlas i den mängd nödvändig för transplantation (Pagliuca *et al.* 2014).

Ganska nyligen kom första stora genombrottet i oktober år 2014 då Bostons Harvard University rapporterade hur de lyckats odla insulinproducerande β-celler som stimuleras att tillverka insulin i närvaro av glukos från ES-celler. Dessa celler betedde sig nästan helt identiskt som mänskliga insulinproducerande celler i bukspottkörteln och kunde odlas i stora kvantiteter. Dessa β-celler transplanterades in i diabetiska musmodeller och efter två veckor hade cellöar bildats. Dessa cellöar kände av glukoshalten i blodet och producerade insulin vilket eliminerade diabetes i de behandlade mössen (se Fig. 3). För att uppnå detta fick forskare experimentera med totalt 70 olika ämnen som finns i bukspottkörteln och testa sig fram med cirka 150 olika kombinationer för att slutligen, 15 år senare knäcka koden. Detta är

ett stort framsteg för forskning med ES-celler och i kampen mot diabetes (Pagliuca *et al.* 2014).



Figur 3. Små molekyler och proteiner inducerar humana ES-celler att differentiera till slutgiltiga β-celler. Här kan man se en mössens blodsockernivåer efter fastande med och utan transplantation. Blodsockernivån är betydligt lägre hos musen som transplanterats med insulinproducerande β-celler. Omritad efter Pagliuca *et al*. (2014).

Hur gick de tillväga?

Pagliucas metod innefattar ett sju-stegs protokoll (S1-7) som förklarar stegvis hur insulinproducerande β-celler odlas ursprungligen från ES-celler. Dessa celler transplanterades in i diabetiska musmodeller och motverkade sjukdomen inom 40 dagar. Sju stegs protokollet beskriver stegvis hur mogna insulinproducerande cellöar i bukspottkörteln produceras då ES-celler fått differentiera till endoderm (S1), sedan primitiva magkanalen (S2), senare tarmen (S3), bukspottkörtelns endoderm (S4), endokrina föregångare (S5), omogna β-celler (S6) och mogna β-celler (S7). Fokus ligger främst på differentiering *in vivo* till mogna β-celler (Rezania *et al.* 2014).

I stora drag förklarar protokollet hur vitamin C tillförs ES-cellerna vid ett tidigt differentieringsstadium, vilket resulterar i produktion av β-celltranskriptionsfaktorerna $PDX1^{+}$ (pancreatic and duodenal homeobox 1 också känt som insulin promoter factor 1) och $NKX6.1^{+}$ (homeobox protein Nkx-6.1) som styr utveckling av β-celler och bukspottkörtel utveckling. Differentiering sker med hjälp av exponering av reagenter som GDFs (growth differentiation factors) som ALK5 inhibitorer (typ I receptorer tillhörande TGF-β superfamily (transformation growth factor beta superfamily)), BMP receptor inhibitorer (bone morphogenetic protein receptorer, medlemmar i TGF-β superfamily) och sköldkörtel hormonet T3 (triiodothyronine) som orsakar kaskadeffekter av olika genuttryck i cellerna. Vidare experiment påvisade även signifikant Ca^{2+} respons som tidigare nämnts, vilket är en viktig drivkraft i β-cellers funktion och reglering (Rezania *et al.* 2014).

De kunde på så sätt odla omkring 300 miljoner insulinproducerande celler per sats, vilket är revolutionerande inom diabetes- och stamcellsforskning. Detta möjliggör cellterapi där cellerna kan transplanteras till patienten, vilket man tidigare inte har haft möjlighet till. Detta blir givetvis också en mer långvarig behandling i jämförelse med det som finns tillgängligt idag (Pagliuca *et al*. 2014).

Risken med odlade celler

Signifikanta framsteg har kunnat göras med hjälp av mänskliga ES-celler, men lika viktigt som det är för de odlade cellerna att producera insulin är det även att kunna stoppa insulinsekretion vid låga blodsockerkoncentrationer (hypoglykemi) (Hanley 2014). Därför är det viktigt att ha förståelse för de processer som sker *in vivo*, hur de insulinproducerande cellerna regleras för att upprätthålla de rätta blodsockernivåerna i kroppen. En annan viktig faktor att ta hänsyn till är riskerna att drabbas av cancer och tumörer vid behandling eller tillämpningar av stamceller. Studier gjorda av Kroon *et al.* på möss visade att 5 % löpte större risk att drabbas av tumörer efter transplantation, då cellerna inte slutade att dela på sig. Eftersom en del av de transplanterade cellerna inte differentierar till det önskade slutgiltiga steget och att de fortsätter att dela på sig. På grund av detta krävs det fortfarande mer arbete och förståelse för vad som styr dessa signaler *in vivo* innan mänskliga försök är säkra. Tyvärr tar dessa studier väldigt lång tid, det kan ta mellan fem till tio år att undersöka och analysera sådana försök (Kroon *et al.* 2008).

Cellsignalering

Mycket av den forskning som sker med stamceller idag är baserad på experiment utförda *in vitro*. Med tiden har vi lärt oss att behärska teknikerna i hur den pluripotenta fasen kan upprätthållas eller hur vi kan inducera pluripotens i redan differentierade celler. Fastän vi har en större förståelse inom dessa områden, finns det däremot mindre kunskap om signalerna som sker *in vivo*. Vi har också lite kännedom om riskerna med användningen av manipulerade stamceller t.ex. risken att de utvecklas till cancer och tumörer då de inte slutar att dela sig (Greenow& Clarke 2012). Enligt studien av Kroon *et al.* från 2008 styrks betydelsen av cellsignaleringar och vikten av mer forskning inom området (Coombs 2009).

Kalcium signalering

För att djupare förstå hur cellerna samspelar och kommunicerar i kroppen har en mängd olika experiment utförts. På så sätt kan vi öka vår kunskap om vad som sker *in vivo* när glukosen i maten vi äter omvandlas och signalerar till närliggande celler att utsöndra insulin. Glukosberoende signalering i de Langerhanska öarna möjliggörs med hjälp av många olika komplexa system. Först fosforyleras glukosen av enzymet glykokinase, för att senare omvandlas till pyruvat via glykolysen och oxideras inne i mitokondrien via citronsyracykeln. Glukos katabolism generar ATP som konsekvent stänger ATP-känsliga kalium (K^+) kanaler (K_{ATP}) (Rutter& Hodson 2013). Depolarisation i plasmamembranet genererar aktionspotentialer som öppnar spänningskänsliga K^+ kanaler. Detta resulterar i intracellulärt Ca^{2+} inflöde genom spänningskänsliga Ca^{2+} kanaler som stimulerar insulin utsöndring. Depolarisationen övergår snabbt till en repolarisering av cellmembranet, K^+ utflöde och ursprungsspänningen återställs. Denna glukosstimulering påvisade alltså en nära koppling mellan intracellulär Ca^{2+} signalering och β-cellers funktion i de Langerhanska öarna (Mohammed *et al.* 2009).

Parakrin cell-cellsignalering
De Langerhanska öarna kan jämföras med mikro-organ som huvudsakligen består av β-celler och α-celler. Mindre vanliga δ-celler, ε-celler och fler hormonproducerande celler finns men inte i lika stor omfattning. Dessa celler utsöndrar olika hormoner som är diffunderbara signalmolekyler vilka genom bindning till receptorer påverkar närliggande celler. Dessa signalmolekyler tros ha betydelse i processer nödvändiga för cellöverlevnad samt hormondistribution i kroppen (Rutter & Hodson 2013).

En unik parakrin signalering sker mellan α-celler och β-celler i de Langerhanska öarna. Vid höjning av glukosnivåer utsöndrar α-cellerna acetylkolin (ACh) en neurotransmittor, en parakrin signal som får β-cellerna att utsöndra insulin. ACh återställer även β-cellernas känslighet till höjning av glukoskoncentrationer i blodet. *In vivo* fluktuerar halten av glukos och insulin ständigt, ACh lagras i α-celler och regleras av glukosnivåer vilket stimulerar frisättning. Denna interaktion möjliggörs på grund av hur β-cellerna är nära associerade med α-cellerna i de Langerhanska öarna. Cirka 64 % av cellerna i de Langerhanska öarna är β-celler och en stor andel av resterande celler är α-celler. Det är mycket sannolikt att dessa endokrina celler befinner sig i närheten av varandra så parakrina interaktioner kan ske (Rodriguez-Diaz *et al.* 2011).

Framtida behandlingsmetoder
Efter transplantation av donerade celler eller odlade celler på laboratorier är det viktigt att kunna skydda cellerna från kroppens autoimmuna respons. Idag får patienten äta immunhämmande mediciner för att skydda de insulinproducerande β-cellerna efter transplantation. Trots det är behandlingen fortfarande tillfällig då cellernas funktion minskar efter två år. Utan transplantation av flera celler återgår patienten till totalt beroende av insulintillförsel på nytt. Cellterapi skulle kunna ge betydligt mer effektiv och långvarig behandling om man kunde lista ut ett sätt att skydda cellerna från angrepp efter transplantation. Även om vi kan odla fullt funktionella insulinproducerande celler, måste de få sköta sitt jobb väl i kroppen. Immunoskyddande kapslar anses vara den effektivaste metoden hittills. Olika typer av mjuka, permeabla överdrag har utvecklats för att skydda dessa celler från angrepp. De ska skyddas samt kunna känna av glukosnivåer och tillåta insulinsekretion. De ska även kunna vara nedbrytbara i kroppen efter celldöd så kapslarna inte behöver plockas ut ur kroppen. Studier nyligen gjorda på dessa kapslar inplanterade i människor visar lovande resultat då inga hälsoproblem har rapporterats. Företaget Novocell har hittills lyckats framställa en kapsel med ett 25-50 mikrometer tjockt lager av polyetylenglykol (en polymer) som även används i kosmetika. Man förutspår att stamcellsterapi kommer att erbjudas i kombination med immunoskyddande kapslar (Coombs 2009).

Ett annat alternativ är ett skyddande hydrogel som resulterar i tusentals enskilda bollar med celler, men ifrågasätts av säkerhetsskäl om borttagning måste ske. Immunoskyddande kapslar kan heller inte motverka risken att implantatet omsluts av ärrvävnad, vilket är kroppens försvar mot främmande objekt. Om detta sker kan det hota framkomligheten av näringsämnen och syre till cellerna (Ledford 2014).

Diskussion
Diabetes är en sjukdom som påverkar livet för miljoner av människor i världen dagligen. Det är en sjukdom som har funnits länge och som vi fortfarande inte lyckats finna någon bot för. Framtidsutsikten kring hur många fler människor som kommer att drabbas inom de närmaste

tio åren statistiskt är inte positivt. Mycket tid, resurser och forskning läggs på denna viktiga fråga då diabetes drabbar människor av alla slags etnicitet, kön och ålder (Danaei *et al.* 2011).

ES-celler tros kunna spela en viktig roll inom regenerativ medicin (reparera skadad vävnad eller döda organ genom att tillförse friska celler till patienten). En rad olika stamcellsbehandlingar används kliniskt redan t.ex. hematopoetisk stamcellstransplantation, då stamceller från blodet eller benmärgen tas från en frisk individ och transplanteras till den sjuka individen. Dessa stamceller bildar friska blodkroppar. Denna behandling används på leukemipatienter och har gett framgångsrika resultat (Gratwahl & Niederwieser 2014). Tyvärr finns det ingen motsvarande behandling (där β-celler kan bytas ut) för diabetespatienter som är godkänd ännu. Inte förrän man kan kontrollera kroppens immunförsvar som attackerar de insulinproducerande cellerna (Aguayo-Mazzucato 2010). Senaste nytt är att San Diegos Viacyte (ledande företag inom regenerativmedicin) erbjuder de första FDA godkända ES-cellerna för kliniska försök på diabetespatienter. Men ännu är det enbart kliniska försök. Det finns fortfarande stora förhoppningar att ES-cellforskning kan bli en långvarig behandling eller eventuellt botemedel mot diabetes (Jonzon & Dunder 2014).

För och nackdelar med stamceller

De banbrytande nyheterna att forskare från på Harvard University lyckades odla hundra miljontals insulinproducerande β-celler från ES-celler innebär att nya dörrar kan öppnas. Fördelen är att man kan erbjuda behandling till betydligt fler människor i jämförelse med donationer. De kan nu odla kring 300 miljoner celler per sats, och det krävs ungefär 500 miljoner för att vara tillräckligt för en transplantation. 300 miljoner är betydligt bättre än vad man tidigare kunnat odla. Dessa celler skulle kunna ersätta de förstörda cellerna med friska och eventuellt eliminera diabetes fullständigt. Vid transplantation kan man ge en mer långvarig behandlingsmöjlighet då vissa individer tillfrisknar helt (Pagliuca *et al.* 2014).

Nackdelen är att de odlade stamcellerna innebär en ökad risk för tumörer. Man måste med säkerhet kunna fastställa att dessa β-celler inte orsakar tumörer men även se till att cellerna överlever tillräckligt länge. Hittills vet man inte om cellerna kommer att överleva en vecka, månad eller en livstid. Cellerna behöver också skyddas från angrepp efter transplantation, då mediciner som hämmar immunförsvaret inte är det optimala. Man har heller inte lyckats framställa färdigt funktionella immunoskyddande kapslar, dock pågår många försök. Antingen med några få celler i en mikrokapsel eller i ett stort membran med miljontals celler. Det är fortfarande mycket jobb kvar innan detta kan finnas tillgängligt för patienter (Rajala *et al*. 2014).

Trots framgångarna med ES-celler sedan de först upptäcktes år 1998, med sju-stegs protokollet och botade diabetiska musmodeller är det fortfarande en bit kvar längs vägen. ES-celler blir även genetiskt instabila efter en längre tids delning i kultur (Chee-Gee *et al.* 2005). β-celler är även svåra att isolera, de växer sakta och är en utmaning att få stora mängder utav (Nature News 2008). En annan stor utmaning är att genera differentierade celler som agerar naturligt *in vivo* (Pagliuca *et al.* 2014). Utmaningarna är många, men för människor med livshotande komplikationer att stabilisera sin blodsockernivå, kan mogna β-celler erbjuda förbättringar och befria dem från dagliga insulininjektioner. Vissa patienter väljer hellre att äta immunhämmande mediciner (Ledford 2014).

Framtidsutsikter de närmaste tio åren

Utan ökad förståelse och mer forskning kommer vi aldrig kunna knäcka koden och bota de 370 miljoner diabetiker som bara beräknas öka. Vi är idag på god väg, med många nya spännande upptäckter. Om stamcellsforskningen kommer att bli den slutgiltiga lösningen är

svårt att säga. Om vi lyckas finna ett botemedel de närmaste tio åren kommer det antagligen inte enbart bero på stamcellsforskningen. Men till och med om det inte finns ett botemedel inom de närmsta tio åren kommer vi vara betydligt närmare mållinjen. Min personliga uppfattning är att diabetes är en sjukdom som berör många, oavsett om man själv är drabbad eller inte.

Upptäckter så som John Gurdon's experiment lägger grunden för forskningen med iPS-celler och ES-celler idag. Framsteg vad det gäller odling av insulinproducerande β-celler och omprogrammering av iPS-celler. John Gurdon's forskning bevisade att differentierade celler kan omprogrammeras till andra differentierade celler utan att behöva genomgå den pluripotenta fasen. Förhoppningarna är att kunna ersätta ES-celler med iPS-celler i framtiden (Patterson *et al* 2013).

Andra behandlingsmetoder

Stamcellsforskningen utgör en liten del av det stora hela. Redan nu i december 2014 publicerade Mullard en artikel i Nature Biotechnology där företaget Intarcia funnit en injektionsfri behandling som enbart behöver tillsättas en eller två gånger per år för patienter med typ 2-diabetes. Denna mini-pump införs under huden, knappt större än en tändsticka kallad ITCA 650 och bär på ett tidigare godkänt läkemedel exenatide (GLP-1 (glukagon lik peptid-1 agonist)). De två första placebo-kontrollerna i fas tre är redan godkända. ITCA 650 reducerade i HbA_{1c} värden 1.4- 1.7 % lägre i jämförelse med placebogruppen efter 39 veckor. I en annan studie där patienterna hade ett högre HbA_{1c} värde redan vid start, kunde man påvisa en minskning i HbA_{1c} på 3.4 % i jämförelse med placebogruppen. Aldrig tidigare har ett läkemedel åstadkommit en 3.4 % HbA_{1c} värdeminskning i patienter. Om ITCA 650 fortsätter att ge så lovande resultat kommer det bli en stark konkurrent till företag som erbjuder traditionella behandlingar till diabetespatienter då det finns en stor ekonomisk marknad. Det förutspås att ITCA 650 kommer säljas till ett värde av 800 miljoner dollar år 2023 (Mullard 2014). Dock nämns det ingenting i artikeln att detta kan användas för typ 1-diabetiker.

Slutsats

Efter ökad kunskap från artiklar, böcker och reviews under arbetets gång, förstår jag mer hur stamcellsforskningen bidrar till diabetesforskningen. Mer forskning kan även ge svar på varför sjukdomen uppstår i första hand och hur man kan förebygga risken att drabbas. Inklusive vilka faktorer som samspelar för att hålla människor friska. Det är fortfarande en lång väg kvar, särskilt med hänsyn till att alla läkemedel och behandlingar måste godkännas innan de kan finnas ute på marknaden. Drömscenariot skulle vara att kunna förhindra fler fall och givetvis att finna ett botemedel till alla som redan är drabbade. Jag känner mig hoppfull över att diabetes som påverkar så många liv inte kommer att vara en obotlig sjukdom i framtiden.

Tack

Ett stort tack till Martin Svenda som handlett mig under hela detta arbete. Även ett stort tack till William Ondusye och Moa Axelsson för värdefulla kommentarer under kursen. Sist men inte minst ett stort tack till min kära mor för allt stöd under arbetets gång.

Referenser

Agardh CD. 2014. Nationalencyklopedin. WWW-dokument: http://www.ne.se.ezproxy.its.uu.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/diabetes. Hämtad 2014-11-12.

Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Wier S. 2010. Stem cell therapy for type 1 diabetes. Nature Endocrinology **6**: 139-148.

Ajanki T. 2013. Diabetesportalen. WWW-dokument 2013-12-04: http://diabetesportalen.se/foerdjupning/diabetes-olika-sjukdomar-med-likheter-och-saerdrag/en-vaerldsomspaennande-epidemi/. Hämtad 2014-11-12.

Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR et al. 2007. Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry **22**: 60-64.

Bull C, Eriksson PS. Bioscience explained. Vad är stamceller? 2014. WWW-dokument: http://www.bioscience-explained.org/SEvol2_1/pdf/stamcellsve.pdf. Hämtad 2014-11-24.

Calafiore R, Montanucci P, Basta G. 2014. Stem cells for pancreatic B-cell replacement in diabetes mellitus: actual perspectives. Current Opinion in Organ Transplantation **2**: 162-168.

Collombat P, Hecksher-Sørensen J, Krull J, Berger J, Riedel D, Herrera PL, Serup P, Mansouri A. 2007. Embryonic endocrine pancreas and mature B cells acquire A and PP cell phenotypes upon Arx misexpression. Journal of Clinical Investigation **4**: 961-970.

Coombs A. 2009. Diabetes stem cell treatment looks to cell capsules. Nature Reports Stem Cells, doi 10.1038/stemcells.2009.78.

Cooper GM, Hausman RE. 2013. Cell Death and Cell Renewal. I: Hausman, Robert E. (red.). The cell: a molecular approach, ss 707-709. Sinauer Associates, Sunderland, MA.

D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. 2006. Production of pancreatic hormone–expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. Nature Biotechnology **11**: 1392-1401.

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. 2011. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. Lancet **378**: 31-40.

De Herder, Wouter W. 2014. Heroes in Endocrinology: Nobel Prizes. Endocrine Connections **3**: 94-104.

Diabetesförbundet. Insulinets historia. WWW-dokument 2012-01-18: http://www.diabetes.se/sv/Diabetes/Om-diabetes/Insulinets-historia/. Hämtad 2014-11-12.

Diabetes Research Institute. What is diabetes? WWW-dokument: http://www.diabetesresearch.org/what-is-diabetes. Hämtad 2014-12-09

Donnelly A, Johar S, O'Brien T, Tuan RS. 2010. Welcome to stem cell research & therapy. Stem Cell Research & Therapy, doi:10.1186/scrt1.

Ellis. 2013. Anatomy of the pancreas and the spleen. Surgery-Oxford International Edition **31**: 263-266.

Geloneze B, Oliveira M, Vasques AC, Novaes FS, Pareja JC, Tambascia MA. 2014. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes. Metabolism **7**: 922-929.

Gratwohl A, Niederwieser D. 2014. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. Current Problems in Dermatology **43**: 81-90.

Greenow K, Clarke A. 2012. Controlling the stem cell compartment and regeneration in vivo: the role of pluripotency pathways. Physiological Reviews **92**: 75-99.

Hanley N. 2014. Closing in on pancreatic beta cells. Nature Biotechnology **32**: 1100-1102.

Husseiny MI, Kaye A, Zebadua E, Kandeel F, Ferreri K. 2014. Tissue-specific methylation of human insulin gene and PCR assay for monitoring beta cell death. PLOS One, doi 10.1371/journal.pone.0094591.

Jonzon B, Dunder K. 2014. Läkemedelsboken 2014. WWW-dokument: http://www.lakemedelsboken.se/u19_rgv_godkannlakemed_2013fm10.html. Hämtad 2014-11-24.

Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazer S, Young H, Smart NG, Cunningham J, Aqulnick AD, D'Amour KA, Carpenter MK, Baetge EE. 2008. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nature Biotechnology **4**: 443-452.

Ledford H. 2008. Cell regeneration brings hope for diabetics. Nature News, doi 10.1038/news.2008.525.

Ledford H. 2014. Stem-cell success poses immunity challenge for diabetes. Nature **514**: 281-281.

Liew C, Moore H, Ruban L, Shah N, Cosgrove K, Dunne M, Andrews P. 2005. Human embryonic stem cells: possibilities for human cell transplantation. Annals of Medicine **7:** 521-532.

Little RR, Rohlfing CL. 2013. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. Clinica Chimica Acta, doi 10.1016/j.cca.2012.12.026.

Liu Y, Yang R, He Z, Gao W. 2013. Generation of functional organs from stem cells. Cell Regeneration **1**:1.

McCall, AL, Farhy LS. 2013. Treating type 1 diabetes: from strategies for insulin delivery to dual hormonal control. Minerva Endocrinologica **2**: 145-63.

Mohammed JS, Wang Y, Harvat TA, Oberholzer J, Eddington DT. 2009. Microfluidic device for multimodal characterization of pancreatic islets. Lab on a Chip **1**: 97-106.

Mullard A. 2014. Once-yearly device takes on daily and weekly diabetes drugs. Nature Biotechnology **32**: 1178-1178.

Nussey S, Whitehead S. The endocrine pancreas. 2001. WWW-dokument 2014-06-15: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK30/. Hämtad 2014-12-01.

Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, Peterson QP, Greiner D, Melton DA. 2014. Generation of functional human pancreatic B cells in vitro. Cell **159**: 428-439.

Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. 2014. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice **2**: 161-175.

Rajala K, Lindroos B, Hussein SM, Lappalainen RS, Pekkanen-Mattila M, Inzunza J, Rozell B, Miettinen S, Narkilahti S, Kerkelä E, Aalto-Setälä K, Otonkoski T, Suuronen R, Hovatta O, Skottman H. 2010. A defined and xeno-free culture method enabling the establishment of clinical-grade human embryonic, induced pluripotent and adipose stem cells. PLOS One, doi 10.1371/journal.pone.0010246.

Rezania A, Bruin JE, Riedel MJ, Mojibian M, Asadi A, Xu J, Gauvin R, Narayan K, Karanu F, O'Neil JJ, Ao Z, Warnock GL, Kieffer TJ. 2012. Maturation of human embryonic stem cell–derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. Diabetes **61**: 2016-2029.

Rezania A, Bruin JE, Arora P, Rubin A, Batushansky I, Asadi A, O'Dwyer S, Quiskamp N, Mojibian M, Albrecht T, Yang YH, Johnson JD, Kieffer TJ. 2014. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. Nature Biotechnology **32**: 1121-1133.

Rodriguez-Diaz R, Dando R, Jacques-Silva CM, Fachado A, Molina J, Abdulreda HM, Ricordi C, Roper SD, Berggren P Caicedo A. 2011. Alpha cells secrete acetylcholine as a

non-neuronal paracrine signal priming beta cell function in humans. Nature Medicine **7**: 888-892.
Rutter GA, Hodson DJ. 2013. Minireview: Intraislet regulation of insulin secretion in humans. Molecular Endocrinology **12**: 1984-1995.
Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman SM, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. 2011. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care **6**: 61-99.
Schiesser J, and Wells JM. 2014. Generation of B cells from human pluripotent stem cells: Are we there yet? Annals of the New York Academy of Sciences **1311**: 124-137.
Seino Y, Nanjo K, Naoko T, Takashi K, Atsunori K, Eiichi A et al. 2010. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus: clinical diagnosis of diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation **5**: 212-228.
Sidhu KS, Kuldip S. 2012. Stem cells, definition, classification and sources. I: Sidhu KS, Chayosumrit M, Lie K (red.). Frontiers in pluripotent stem cells research and therapeutic potentials, ss. 3-15. Bentham Science Publishers, Dubai, ARE.
Stanekzai, Jamil, Esma R. Isenovic, Shaker A. 2012. Treatment options for diabetes: potential role of stem cells. Diabetes Research and Clinical Practice **3**: 361-368.
Tam N, Zhang C, Lin J, Wu C, Deng R, Liao B, Hu S, Wang D, Zhu X, Wu L. 2014. Simultaneous pancreas and kidney transplantation for liver transplant recipients with diabetes and uremia. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology **39**: 399-404.
The Pancreas Center. The pancreas and its functions WWW-dokument: http://www.columbiasurgery.org/ed_cancer.html. Hämtad 2014-12-15.
Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S, Waknitz M, Swiergiel J, Marshall V, Jones J. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science **282**: 1145-1147.
Wild S, Gojka R, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care **5**: 1047-1053.

Stamceller en bättre behandlingsmetod i kampen mot diabetes: etisk bilaga

Cassandra Kestran

Självständigt arbete i biologi 2014

Huvudsaklig etisk frågeställning

Min uppsats huvudsakliga etiska frågeställning är etiken bakom användandet av embryonala stamceller i diabetesforskning. Alla har vi ett ansvar, antingen som privatperson gentemot våra medmänniskor eller som yrkesman ute i arbetslivet. Ibland kan det vara tufft att urskilja vad som är rätt eller fel och förstå vilket ansvar vi som individer har gentemot samhället, naturen eller framtida generationer. Stamcellsforskning har länge ansetts kunna erbjuda möjligheter att bota olika sjukdomar som diabetes, Parkinson och Alzheimers. Det har alltid varit ett hett ämne att debattera och reflektera kring både inom religion, forskningsvärlden, samhället och hos den enskilda individen.

I vårt samhälle finns det tydliga normer, regler om förbjudna ting där lite utrymme finns för undantag. Vi värnar också om mänskliga rättigheter, men när det handlar om embryonala stamceller blir det inte längre tydligt. Kränker vi fostrets rättighet till ett liv?

Metod

Redan på 1800-talet diskuterades det faktum att det fanns celler som agerade som livets byggstenar och kunde producera andra typer av celler. Det var inte förrän år 1968 den första benmärgstransplantationen utfördes på två syskon med svåra brister i immunförsvaret med lyckade resultat (Gratwahl & Niederwieser 2014).

En motivering till ökad acceptans kring embryonal stamcellsforskning är att inga nervceller hinner bildas, då kan ingen smärta kännas vid borttagning av cellerna. Samtidigt kan man överväga etiken bakom att plocka bort stamcellerna då de annars hade blivit ett barn. Ett liv. Idag kan man istället inducera pluripotenta celler att producera andra celltyper. Dessutom är risken att kroppen stöter ut dessa celler mindre då de bär på individens egna DNA. Detta är relativt ny forskning och innebär att dilemmat med embryonal stamcellsforskning eventuellt kan undvikas i framtiden och bör undvikas så fort det är genomförbart. I embryonalforskning utsätts embryot för risken för vår nytta. Vi alla har ett ansvar, men främst forskare som står på labbet, har utbildningen och kompetensen att dra slutsatser. Vårt ansvar som forskare sträcker sig så långt det går, det är vår skyldighet till oss själva och vårt samhälle. I slutändan vill vi alla samma sak, göra världen till en bättre plats.

Forskningsetik

Informationen i min uppsats grundar sig på fakta från tillförlitliga orginalartiklar, tidskrifter och myndigheter. Basfakta består av källor så som böcker och reviewartiklar för att skapa en bred överblick inom ämnet.

Huvudsaken är att man visar omsorg och tar sitt ansvar som medmänniska, trots abstrakta principer. Det är viktigt att värna om empati och moral, dessa kvalitéer och det som bidrar till ett bättre samhälle. Jag har försökt ifrågasätta och upplysa komplexiteten i min frågeställning om lidandet är värt detta ändamål. De centrala moraliska problemen inom mitt ämne är det faktum att man experimenterar med liv, trots att ingen exakt kan definiera vad liv är.

Referenser

Gratwohl A, Niederwieser D. 2014. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. Current Problems in Dermatology **43**: 81-90.