



UPPSALA
UNIVERSITET

Hur ser framtidens botemedel ut för personer med typ 1- diabetes?

Och behovet av att forskningen fortsätter göra framsteg

Frida Ronquist

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Hur ser framtidens botemedel ut för personer med typ 1-diabetes?

Och behovet av att forskningen fortsätter göra framsteg.

Frida Ronquist

Självständigt arbete i biologi 2015

Sammanfattning

Diabetes Mellitus eller i dagligt tal ”sockersjukan” är ett samlingsnamn för ett flertal olika sjukdomar och gemensamt för samtliga varianter är att blodsockerkoncentrationen i kroppen blir högre än det normala. Fokus i den här texten ligger på typ 1-diabetes som är en autoimmun sjukdom och definieras av att immunförsvaret har angripit kroppsegna celler. Immunförsvarets B- och T-celler är konstruerade att reagera på utifrån kommande patogener och i utvecklandet av dessa celler går någonting fel. Detta gör att cellerna istället reagerar på kroppsegna proteiner eller och i det här fallet β -cellerna i bukspottskörteln. Celler som producerar hormonet insulin som är essentiellt då det stimulerar transporten av glukos in till kroppens alla celler, förutom till hjärnan. Då cellerna använder glukos som energikälla, är denna transport mycket viktig. För att kunna bota personer med typ 1-diabetes måste man återställa de förstörda β -cellerna och det finns flera olika potentiella förslag till detta. Transplantation av antingen bukspottskörteln, fragment av bukspottskörteln eller inkapslade fragment av en bukspottskörtel från gris är några exempel på alternativa behandlingsmetoder. Det bedrivs även forskning om att använda stamcellstransplantation och regenerering av β -celler som botemedel till typ 1-diabetes. Många forskare anser att den här metoden har stor potential inom framtidens botemedel mot sjukdomen. I nuläget är det inget av alternativen som används kliniskt, utan en person med sjukdomen är beroende av dagliga injektioner av exogent insulin. Men framtiden ser ljus ut och förhoppningsvis kommer det inte dröja länge innan det finns ett botemedel.

Inledning

Diabetes Mellitus är en vanligt förekommande sjukdom och med 400 miljoner drabbade världen över (Nathan 2015). I Sverige är det ungefär 2 personer om dagen som diagnostiseras med typ 1-diabetes och cirka 50 000 personer som lever med sjukdomen (www.barndiabetesfonden.se). Diabetes Mellitus innefattar ett antal olika sjukdomar där blodsockerkoncentrationen är högre än det normala i kroppen för samtliga varianter i avsaknad av hormonet insulin. Med blodsockerkoncentrationen menas glukoskoncentrationen i blodet och diabetes brukar därför kallas för ”sockersjukan” i dagligt tal. De mest förekommande diabetessjukdomarna är typ 1 och typ 2-diabetes där typ 1-diabetes klassificeras som en autoimmun sjukdom och definieras av att immunförsvaret reagerar på kroppsegna celler och proteiner. Hos en person med typ 1-diabetes angriper immunförsvaret celler placerade i bukspottskörteln, celler som producerar insulin. När alla insulinproducerande celler i bukspottskörteln har eliminerats förlorar personen förmågan att producera eget insulin (Recce *et al.* 2011). Hos en person med typ 2-diabetes är det däremot insulinreceptorerna på andra kroppsceller som slutar att reagera på insulin, kroppen kan dock fortfarande producera insulin men inte alltid i samma kvantitet som hos en frisk person (Copper & Hausman 2013). I avsaknad av insulin kommer

glukoskoncentrationen att stiga i kroppen och det beror på att insulin vars uppgift är att stimulera transporten av glukos in till kroppens celler inte längre sker när insulin är frånvarande och således ökar koncentrationen av glukos. Eftersom att glukos används som energikälla är transporten av denna substans in i cellen extremt viktig. Det gäller för all cellvävnad i hela kroppen så som muskelceller och andra organ, förutom för cellerna i hjärnan som inte är i behov av insulin för intransport av glukos. Idag behandlas personer med typ 1-diabetes dagligen med exogent insulin via injektioner, som tidigare extraherades från gris men som nu framställs med hjälp av bakterier. I dagsläget bedrivs det mycket forskning om alternativa behandlingsmetoder mot diabetes som kan leda till att personen återigen kan producera sitt eget insulin och behovet av exogent insulin minskar. Än är alla metoderna i behov av utveckling då ingen kan utföras utan risk för komplikationer samt att ingen ännu inte visat ett totalt oberoende av insulin. Det är viktigt ur två olika perspektiv att den här forskningen bedrivs. För det första, den enskilda individen och dennes livskvalité, att slippa leva ett liv beroende av exogent insulin. För det andra, ur ett samhällsperspektiv då fler och fler drabbas av typ 1-diabetes och det kan leda till stora kostnader för samhället. Därför kommer mitt fokus i den här uppsatsen att ligga på att presentera några av de olika metoderna som är aktuella just nu och som leder till ett oberoende av insulin hos personer med typ 1-diabetes. För att även få en inblick i hur det är att leva med sjukdomen i dagens samhälle och önskan om att kunna leva ett mer problemfritt och flexibelt liv, har en intervju med Jacob Ronquist gjorts som har levt med diabetes i över 37 år. Jacob har varit med under några viktiga genombrott inom diabetesutvecklingen, hur användningen av olika insulinvarianter har förändrats under åren och hur det har påverkat hans liv. Hela tiden ökar kunskapen om sjukdomen och Jacob är själv väldigt intresserad av forskningen som bedrivs och hoppas att någon gång kunna leva ett liv utan dagliga insulininjektioner.

Typ 1-diabetes och insulinets betydelse

Vid typ I-diabetes angriper immunförsvaret kroppsegna celler, i det här fallet β -cellerna som finns placerade i bukspottskörteln (Knip & Siljander 2008). β -cellerna är lokaliserade i ett område i bukspottskörteln och sitter i ett kluster som heter Langerhanska öarna (Recce *et al.* 2011). Där finns det även α -celler som ansvarar för produktionen av ett annat hormon som heter glukagon. β -cellerna ansvarar istället för produktionen av insulin (Copper & Hausman 2013). Peptidhormonet insulin är essentiellt och tillsammans med glukagon reglerar de glukoskoncentrationen i blodet och arbetar antagonistiskt mot varandra i kroppen (Recce *et al.* 2011). När insulin syntetiseras i β -cellerna bildas det först en sekvens som kallas för preproinsulin. Vid transporten till det endoplasmatiska retiklet kommer en signalsekvens att klyvas bort och det bildas disulfidbindningar mellan två fragment som kallas för A och B. Nu kallas den här sekvensen för proinsulin och det som sker efter är att ytterligare en sekvens klyvs bort och först nu är hormonet i sin aktiva form insulin (Copper & Hausman 2013). Vid höga halter av glukos i blodet utsöndras insulin av β -cellerna och dess uppgift är att stimulera organ och annan vävnad så som muskelceller att ta upp glukos från blodet. Insulin tar upp glukos som finns i blodet och transporterar det in till cellerna där glukos lagras i form av glykogen och på så vis minskar koncentrationen av fritt glukos i blodet (Recce *et al.* 2011). Utan en längre period av insulin så riskeras kroppen att utsättas för toxiska nivåer av glukos. Det tillståndet kallas för hyperglykemi och innebär att glukoshalten i blodet blir allt för hög. Det motsatta kallas för hypocykemi som innebär således att glukoshalten i blodet blir för

lågt vilket en injektion av för mycket insulin kan leda till hypocykemi (Liao *et al.* 2007).

Immunförsvaret roll vid diabetes

Kroppens immunförsvaret har som uppgift att skydda kroppen mot patogener och hindra att en infektion bryter ut. Immunförsvaret kan delas upp i två olika delar, det nativa och det adaptiva försvaret (Recce *et al.* 2011). Det adaptiva immunförsvaret består av T-celler och B-celler som båda är en typ av lymfocyter, vita blodkroppar. Lymfocytcellerna bildas i benmärgen och vissa av de här cellerna kommer att transporteras till tymus där de mognar och blir T-celler. De resterande cellerna som är kvar i benmärgen utvecklas där till B-celler och kommer att exponeras för ett antigen som gör att B-cellen har förmågan att bilda antikroppar mot just det här specifika antigenet. Antigen är kroppsfrämmande fragment som kroppen behöver lära sig identifiera och eliminera. De aktiva T-cellerna binder bara till antigener som presenteras på en cells yta. Vilket oftast innebär att kroppsegna celler har tagit upp antigener från den extracellulära omgivningen och sedan presenterar de här fragmenten av proteiner eller polysackarider på cellens yta. Däremot kan B-celler känna igen och binda till antigener i den extracellulära omgivningen. När både B- och T-celler mognar genomgår de en process för att de inte ska reagera på kroppens egna proteiner om det mot förmodan händer kommer dessa B- och T-celler att begå programmerad celledöd, apoptos. Detta sker för att kroppen ska kunna skydda sig från angrepp på kroppsegnaceller (Recce *et al.* 2011). Det som händer vid en autoimmun sjukdom är att något i den här processen går fel och att B- och T-cellerna således kommer att reagera på proteiner eller polysackarider som sitter på ytan av kroppsegnaceller. Den här processen när något patogent inte finns närvarande och kroppen reagerar immunologiskt på sig själv kallas för autoimmunitet. Det som händer är att kroppen bildar autoantikroppar som istället för att reagera på patogener reagerar dessa på kroppsegna celler och kroppen tror således att det är främmande fragment. De aktiva cytotoxiska T-cellerna kommer att binda till β -cellerna i bukspottskörteln och genom att utsöndra proteiner som triggar apoptos utrotar de cytotoxiska T-cellerna. När alla β -celler är utrotade innebär det att personen inte längre är kapabel att producera insulin. Som nämnt ovan är det skadligt att gå utan insulin en längre period, det resulterar i att kroppen blir toxisk och behandlas det inte är utgången dödlig (Recce *et al.* 2011).

Historia och insulinets utveckling

Diabetes upptäcktes först i början av 1900-talet och då behandlade man sjukdomen med konstant fasta. Det var tydligt att patienterna mår bättre vid fasta men efter en period utan mat överlevde patienterna inte längre. Diabetes klassades då följaktligen som en dödlig sjukdom, vilket den även gör idag om den inte behandlas rätt. I dagsläget finns det dock flera olika varianter av behandlingar som gör att man överlever trots sjukdomen och kan leva ett relativt normalt liv. Alla med diagnosen typ 1-diabetes är beroende av dagliga injektioner av exogent insulin. Fram till 1980-talet behandlades personer som led av sjukdomen med animaliskt insulin som extraherades från bukspottskörteln från främst gris men även från kor. Insulinet renas innan användning för att minimera risken att personen ska reagera allergiskt på substansen. Sedan dess har utvecklingen gått framåt och nu används humant insulin istället. Detta är ett syntetiskt insulin som framställs genom att låta insulinproteiner växa i bakterien *Escherichia coli*. Det finns två olika varianter av insulin, en långtidsverkande samt en snabbtidsverkande som fungerar på olika sätt i kroppen. Det

som skiljer dem åt är att det långtidsverkande arbetar i kroppen under en längre tidsperiod men även långsammare och det snabbtidsverkande fungerar på motsatt sätt, båda varianterna används i dagsläget. (<http://www.diabetes.co.uk>). Doseringen av insulin samt själva injektionen sker av personen själv antingen via sprutor eller via en pump som sitter fast på kroppen. För att veta hur mycket insulin som behövs tas ett blodprov som visar glukoskoncentrationen. Antingen via ett stick i fingret och en glukoskoncentrationensmätare eller via en inopererad sensor.

Att drabbas av typ 1-diabetes

Varför man drabbas av typ 1-diabetes är ännu oklart. Varför kroppen angriper sig själv och i det här fallet de till synes friska β -cellerna vet man inte. Men det finns hypoteser som talat för att exempelvis en virusinfektion kan få sjukdomen att den bryta ut och att det är först efter virusinfektionen som kroppens immunförsvar börjar reagera på kroppsegna celler och angriper β -cellerna i bukspottskörteln (Lind *et al.* 2012). Det är först när 70-80 % av β -cellerna har angripits och eliminerats som symptomen på sjukdomen uppvisas. Symptomen vid utvecklandet av sjukdomen kan vara upplevande av extremt kissnödig med stora mängder urin och kraftig viktnedgång. Det är först när dessa tecken dyker upp man oftast upptäcker att någon drabbats av typ 1-diabetes (Knip & Siljander 2008). Många gånger är tillståndet kritiskt när man först upptäcker sjukdomen, då kroppen nästintill förlorat all sin förmåga att producera insulin. Det är då ytterst viktigt att få vård i tid innan följden blir hyperglykemi (Liao *et al.* 2007).

Olika behandlingsmetoder

I dagsläget bedrivs det mycket forskning på möjligheten att kunna bota personer med typ 1-diabetes och inte endast behandla sjukdomen. Det finns flera olika potentiella metoder redan nu som medför att personen kan bli av med sitt insulinberoende och återigen producera sitt eget insulin. Forskning som utvecklar både bättre och mer effektivt insulin bedrivs också men detta är inget som kommer omnämnas mer här. Några exempel på metoder för att bota diabetes är transplantation av bukspottskörteln som ett helt organ eller transplantation av öar från en bukspottskörtel. Med allogenisk transplantation av celler menas att vävnaden kommer från en donator av samma art men de är nödvändigtvis inte genetiskt identiska. De ovan nämnda metoderna är såldes allogenisk transplantation med vävnad eller celler från en human bukspottskörtel, den typen av vävnad kallas för allograf. Det finns ytterligare en metod som innebär transplantation av inkapslade celler i öar från en annan art exempelvis gris (Reichart *et al.* 2015). Transplantation av stamceller eller β -celler är ett annat alternativ på nya metoder som kan bota diabetes. Forskningen kanske kan anses som lite spretig men det finns såldes mycket att forska på och många olika vägar och riktningar att ta. Det gemensamma målet för forskare världen över är att få personer oberoende av exogent insulin och att befrias ifrån de dagliga injektionerna. Det finns både fördelar och nackdelar med dessa olika metoder och än krävs det mer forskning inom de olika områdena innan det blir aktuellt att använda någon av dessa metoder som klinisk behandling mot typ 1-diabetes.

Transplantation av bukspottskörteln eller fragment av bukspottskörteln

Transplantation av bukspottskörteln kan ske på två olika sätt. Antingen så transplanteras hela organet eller så transplanteras mindre fragment, så kallade öar, av bukspottskörteln. Organtransplantation av hela bukspottskörteln är en beprövad

behandlingsmetod mot typ 1-diabetes. Proceduren är generellt väldigt framgångsrik och en transplantation i ett tidigt skede i utvecklingen av sjukdomen ökar chanserna att bli av med insulinberoendet och minskar dessutom risken för andra komplikationer som kan uppkomma vid diabetes (Júnior *et al.* 2015). Den första transplantationen av en bukspottskörtel gjordes för mer än 40 år sedan och idag är det många som lever med en fullt fungerande bukspottskörtel efter en organtransplantation. Komplikationer som kan uppstå vid en operation så som en blodpropp eller allvarlig infektion i bukspottskörteln är faktorer som begränsar denna metod. Risken för tekniska komplikationerna är i dagsläget dock endast 9 %, vilket anses vara relativt lågt (Júnior *et al.* 2015). Bristen på donationsorgan är en begränsande faktor och en vanlig anledning till att den här metoden inte är vanligt förekommande (Sheik Abdulazeez 2015). Eftersom kraven på organets kvalitet är väldigt höga är det en bidragande faktor till bristen på lämpliga organ för donation. Anledningen till de höga kraven på donationsorganen beror på att överlevnaden hos mottagaren ska vara så hög som möjligt. Ett exempel på en bra donator är en ung person med ett lågt BMI, bra medicinsk historia och med en olycka som dödsorsak. Men de här kraven är det inte alla donatorer som uppfyller (Júnior *et al.* 2015). På grund dessa krav blir väntetiderna och kölistorna väldigt långa, dock är kraven nödvändiga och således inget man kan utesluta.

Den andra varianten av ö-transplantation är vävnad i mindre fragment från en bukspottskörtel, så kallade öar av celler, som transplanteras istället. Dessa öar av celler innehåller β -celler, det vill säga den celltyp som personen saknar (Júnior *et al.* 2015). Vid en transplantation av öar är ingreppet betydligt mindre jämfört med transplantation av ett helt organ och komplikationerna som kan uppstå samt riskerna som finns vid en vanlig transplantation minskar kraftigt vid transplantation av öar. Slutresultatet är detsamma för båda metoderna, ett oberoende av exogent insulin och med fullt fungerande insulinproducerande celler i bukspottskörteln (Ahearn *et al.* 2015). Dock kommer personen att vara i livslångt behov av immunosuppressiva läkemedel efter ingreppet för att behålla de transplanterade cellerna och utan immunosuppressiva läkemedel kommer individens immunförsvar att attackera de transplanterade cellerna i öarna och trots behandling är det inte säkert att de transplanterade öarna är funktionella livet ut. Det innebär att ingreppet kan behöva upprepas ett flertal gånger för att bibehålla ett insulinberoende (Khosravi-Maharlooie *et al.* 2015). Vid kronisk behandling av immunosuppressiva läkemedel riskerar personen att kroppen får en negativ toxisk reaktion och behandling med immunosuppressiva läkemedel kan ge direkta livsfarliga konsekvenser (Zhu *et al.* 2015). I en studie som gjordes mellan 1999 – 2010, där totalt 677 transplantationer av öar genomfördes på personer med typ 1-diabetes undersöktes effektiviteten samt säkerheten med metoden (Barton *et al.* 2012). Försökspersonerna delades in i tre olika grupper och transplantationen ägde rum vid tre olika tillfällen samt undersöktes vid olika tillfällen. 1999 -2002, 2003 – 2006 och 2007 – 2010 var de olika tidsintervallerna som användes i studien. Det gjordes i olika omgångar för att upptäcka skillnader som kan uppstå efter hand. Studien visar att tre år efter transplantationen har insulinberoendet försvunnit hos 27 % av personerna i den första gruppen jämfört med den mittersta gruppen där 34 % av försökspersonerna blivit av med sitt insulinberoende. I den sista gruppen som undersöktes ökade det till hela 44 %. Antalet personer som behövde få extra kompletteringar av ny vävnad eller nya celler var lägre i den senare gruppen med 48 % jämfört med 60 – 65 % under perioden 1999 – 2006. Samt att de personer som överhuvudtaget blev av med sitt

insulinberoende i den senaste gruppen även hade öar och celler som var funktionella under en längre period jämfört med de andra två grupperna (Barton *et al.* 2012). Vid en ö-transplantation är dock ett vanligt dilemma att trots att transplantationen minskar risken för hypocykemi så ökar risken för immuosuppression och trots att risken för hypocykemi minskar leder inte alltid transplantationen till fullständigt insulinberoende (Barton *et al.* 2012). Forskarna har valt att fokusera på stabiliteten av glukoskoncentrationen i blodet samt återkommande hypocykemi för att utvärdera om en ö-transplantation har genomförts med positiva resultat vilket har lett till utvecklandet av en metod som undersöker dessa faktorer hos en person som genomgått en ö-transplantation (Ryan *et al.* 2004). Men det som bromsar även för transplantation av öar är även här bristen på organ (Júnior *et al.* 2015). Då det är samma krav som vid en transplantation av hela bukspottskörteln det positiva med ö-transplantation är dock att proceduren inte är lika riskabel (Ahearn *et al.* 2015).

Transplantation av xenograf

Utöver transplantation av bukspottskörteln och öar av celler finns det ett tredje alternativ och det är transplantation av xenogeniska öar och innebär att man använder celler och vävnad från en donator som inte är av samma art utan donatorn är genetiskt olik mottagaren (Zhu *et al.* 2015). Eftersom att den begränsade faktorn är antalet lämpliga donatorer när man använder sig av humana bukspottskörtlar har det tvingat forskare att undersöka andra alternativ. Detta har lett till att man har undersökt möjligheten att använda inkapslade öar av celler från exempelvis gris (Zhu *et al.* 2015). Att använda sig av öar av celler från gris är lämpligt då deras insulin är relativt likt det humana insulinet och det saknar en formotionsförmåga som leder till resistens mot återkommande autoimmunitet (Zhu *et al.* 2015). Eftersom man tidigare använt insulin isolerat från gris vid behandling mot diabetes har forskarna valt att använda sig av celler från gris. Att använda en bukspottskörtel från en annan art som källa för insulinproducerande celler är förväntan att tillgängligheten på lämpliga organ ska öka. Detta leder till att tillgängligheten på humana organ inte längre är en begränsande faktor och således kan det leda till att fler personer kan få chansen att bli botade. Genom att kapsla in de här öarna av celler som man vill transplantera minskar risken att mottagarens immunförsvar går till attack mot de transplanterade öarna. Det blir en så kallad immunoisolation av cellerna. Inkapslingen av cellvävnaden kommer att täckas av ett semipermeabelt membran som består av polymerkedjor. Membranet tillåter ett utbyte av syrgas, näringsämnen, insulin och restprodukter. Likväl kommer membranet att skydda cellerna mot värdens immunförsvar (O'Sullivan *et al.* 2011). Utvecklandet av dessa inkapslade celler kan leda till att de öar som transplanteras överlever i mottagaren och kan producera insulin i kroppen under en längre period efter transplantationen. Cellerna kan då kontrollera glukosmetabolismen hos mottagaren och troligtvis kan man även minska eller förhoppningsvis till och med utesluta immunnedsättande läkemedel i behandlingen (Zhu *et al.* 2015).

Stamceller som alternativ metod

På grund av de olika problemen med de ovanstående behandlingsmetoderna har forskarna varit tvungna att leta efter ytterligare alternativ och det har blivit både aktuellt och väldigt populärt att undersöka möjligheten att generera nya β -celler från stamceller. Stamceller identifierades först 1963 av Becker, McCulloch och Till (Becker *et al.* 2014). Två olika egenskaper definierar en stamcell. För det första möjligheten att förnya sig själv genom celldelning och samtidigt förbli odifferentierad och för det andra, möjligheten att utveckla sig till många olika sorters specialiserade

celler som en respons på rätt signal och det är de här egenskaperna som gör stamceller unika. Stamceller kan delas in i två undergrupper, embryonala stamceller och adulta stamceller. Embryonala stamceller är pluripotenta vilket innebär att de kan bilda celler från alla tre groddbladen och är oftast isolerade från embryon på 4 till 5 dagar gamla. Adulta stamceller saknar dock förmågan att vara pluripotenta och kan således inte utvecklas till vilken annan cell som helst och benämns som multipotenta då de har sina begränsningar (McCall *et al.* 2010). Embryonala stamceller isolerades från ett humant embryo av Thomson först 1998 (Thomson *et al.* 1998), innan dess extraherades stamceller från embryon av möss (McCall *et al.* 2010). Stamceller kan extraheras från många olika organ och forskare har bland annat använt sig av humana embryonala stamceller och inducerande pluripotenta stamceller (Bhonde *et al.* 2014). Andra celler som använts är humana stamceller i vävnad från moderkakan, navelsträngen, fosterhinnan, fettvävnad, vita blodceller, blodceller från moderkakan eller navelsträngen (Bhonde *et al.* 2014). Att det är möjligt att använda sig av de här cellerna beror på replikationen av differentierade β -celler från delar av bukspottskörteln och de kan de-differentiera sig till pluripotenta celler som då blir till funktionella β -celler som även kan producera flera β -celler. En sådan population av celler har man kunnat odla *in vitro* och inriktade på att producera kluster av insulinproducerande celler (Jurczyk *et al.* 2014). Man har tidigare använt sig av metoden allogenisk hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) för behandling mot en autoimmunsjukdom. De senaste 10 åren har auto-HSCT blivit en aktuell behandlingsmetod mot typ 1-diabetes. Hematopoietiska stamceller är de stamceller som ger upphov till alla olika blodceller, de utvecklas från mesodermet och lokaliseras sedan i benmärgen (Jurczyk *et al.* 2014).

Transplantation av stamceller

Det finns två framstående sätt att regenerera nya β -celler på, ett av alternativen är att tillverka β -cellerna eller insulinproducerande celler *ex vivo* och sedan transplantera in cellerna i kroppen. Det andra alternativet är *in vivo* som går ut på att regenerera nya β -celler i kroppen genom genintroduktion eller faktorer som leder till differentiering av cellerna (Kobayashi *et al.* 2009). Mesenchymala stamceller (MSC) har studerats mycket och kännetecknas av förmågan att utvecklas till flera olika celltyper, de är multipotenta celler och kan förnya sig (Katuchova *et al.* 2015). I en studie från 2015 undersöktes tre olika varianter av insulinproducerande celler från human vävnad. Celler från Wharton's Jelly, en geléliknande vävnad extraherad från navelsträngen (WJ-MSH), celler från benmärgen (BM) samt celler från en kirurgiskt avlägsnad bukspottskörtel. Alla inducerades att differentiera sig till insulinproducerande celler. I *in vitro* testades de olika cellerna genom att bland annat mäta koncentrationen av C-peptid som är en biprodukt och bildas vid syntesen av insulin. *In vivo* testades cellerna genom att transplanteras in i råttor med typ 1-diabetes, där glukoshalten i blodet mättes veckovis. Endast WJ-MSH cellerna kunde upprätta hålla en stabil insulinproduktion i råttorna efter mer än fyra veckor. De här resultaten visar att WJ-MSH cellerna är de stamceller som har en lovande framtid inom forskningen i botandet mot typ 1-diabetes (Kao *et al.* 2015). Behandlingar som ökar antalet funktionella β -celler i kroppen är kanske den bästa långvariga behandlingen mot diabetes och det sker framsteg inom det här området hela tiden (Jurczyk *et al.* 2014). Än vet inte forskarna vilka varianter av stamceller som är mest lämpade att använda för att återställa β -cellerna, eller β -cells liknande celler med en funktionell insulinproduktion. Innan metoden kan användas på riktiga patienter som ett godkänt botemedel måste framställningen av de funktionella β -cellerna vara kommersiellt

genomförbart, det ekonomiska kring proceduren av framställandet samt säkerhetsmässigt genomförbart (Bhonde *et al.* 2014).

Intervju med Jacob Ronquist som lever med typ 1-diabetes

Nedan följer en kortare intervju med Jacob Ronquist, han är 47 år gammal och lever med sjukdomen typ 1-diabetes. Jacob har en dotter som heter Emilia och även hon lever med diabetes. Hon är 9 år gammal och fick sin diagnos strax innan 2 års ålder. Syftet med intervjun är att få en inblick i hur det är att leva med diabetes i dagens samhälle samt att förstå att det finns en önskan om att någon gång kunna leva ett liv utan ett insulin beroende hos de drabbade. Även om Jacob är tveksam till om det någonsin kommer bli verklighet för honom önskar han att forskningen gör rejäla framsteg så att Emilia någon gång kan få uppleva ett liv utan sprutor.

Hur länge har du levt med typ 1-diabetes?

- Jag fick min diagnos redan 1978 och då var jag 10 år gammal och har då levt med min diabetes i 37 år nu.

Hur behandlar du din diabetes idag?

- Idag använder jag mig av en insulinpump, men jag har tidigare tagit sprutor varje dag jag har även en sensor som hjälper mig att hålla koll på blodsockret samt att den varnar mig om jag skulle bli hög eller låg det vill säga om mitt blodsocker går upp eller ner. När jag fick min diagnos var det horribelt jämfört med hur det är idag, jag tog aldrig blodprov för att se min blodsockernivå men det gör jag idag flera gånger om dagen vilket är extremt viktigt för att veta hur mycket insulin jag måste ta. Det är verkligen en extrem skillnad då jämfört med nu. Det var först 1968 som jag började använda snabbverkande insulin, innan dess var det bara långtidsverkande som jag tog två gånger om dagen vilket resulterade i ganska rejäla dippar och väldigt ostabila blodsockernivåer. Med snabbverkande insulin kunde jag få en bättre kontroll och än om långt ifrån men ett mer normalt liv och pumpen har förbättrat detta ännu mer.

Hur tycker du att din nuvarande behandling fungerar?

- Jag anser att det fungerar bättre nu i och med pumpen än innan när jag tog sprutor, jag har fått en bättre kontroll över mina värden och jag svänger inte lika mycket i blodsocker nivåerna. Jag behöver inte äta på specifika tider som jag tidigare behövt, min vardag är mer flexibel nu och jag har fått en högre livskvalité skulle jag säga.

Att leva ett liv utan pump och prova på en alternativ behandling, är det något du skulle vilja?

- Ja, att leva ett liv utan min insulinpump är något jag väldigt gärna vill, att slippa kontrollera mitt blodsocker hela tiden, att slippa vara orolig att drabbas av andra sjukdomar. Blir jag låg är det farligt för då känner jag att jag inte kan ta hand om mig själv. Jag upplever det som att de höga värdena om mitt blodsocker blir högre än normalt är lite mindre komplicerat jämfört med om blodsockret blir för lågt. Det jobbiga med att bli låg att jag inte alltid känner det och det kan komma lite mer som en chock och att jag plötsligt upptäcker att jag blivit låg. Jag märker alltså inte att blodsockernivån är på väg ner utan jag märker det oftast först när det är för sent och min blodsockerkoncentration

redan är för låg. Dock har jag nu en sensor som hjälper mig att hålla koll och varnar mig om hur blodsockernivån ändras, den gör mig även medveten om hur kurvan svänger och åt vilket håll den är på väg. Jag känner att transplantation av stamceller som leder till att jag själv kan producera insulin är det bästa alternativet, att bli beroende av ett annat läkemedel känns inte så lockande så helst vill man bli av med behovet att alltid ”tänka” på något. Men jag vill inte testa något förens det är helt säkert att det ger en livslång produktion av insulin samt att inga andra risker finns med metoden.

Skulle du våga låta din dotter som också har typ 1-diabetes få någon annan behandling?

- Jag skulle absolut vilja eller önska att hon någon gång skulle få chansen att leva ett liv utan att vara beroende av insulin. Men jag skulle inte låta henne genomgå något av alternativen om det inte var 100 % säkert och endast om det är så att hon kan klassas som ”frisk” eller ”botad” efter behandlingen. Men det är klart att all typ av behandling som med säkerhet medför fler fördelar än nackdelar känns aktuellt. Pondera att hon skulle genomgå en operation så beror det på hur ”frisk” hon blir om jag skulle tillåta henne att genomgå den, vill såklart inte utsätta henne för onödiga risker och göra något halvdant. Oberoende av vilken behandling det är om risken för följsjukdomar minskar med mera så är det absolut intressant.

Diskussion - Varför är den här typen av forskning viktig?

Det finns många olika vägar att ta, dagens forskning spretar åt olika håll, även om det kanske mest lutar åt att stamcellsbehandling är framtidens botemedel mot typ 1-diabetes (Jurczyk *et al.* 2014). Trots att det genomförts lyckade transplantationer av båda hela organ och öar är denna metod inte ett lämpligt alternativ till botemedel. Framst för att personen är i behov av immunosuppressiva läkemedel efter en transplantation samt att bristen på organ kvarstår. Möjligtvis är transplantation av öar från gris mer aktuellt, då insulinet som produceras hos gris är relativt likt det humana insulinet (Zhu *et al.* 2015). Den här metoden behöver dock utvecklas samt att behandling av immunosuppressiva läkemedel även här är ett måste här. Genom att utnyttja transplantation av öar från gris blir bristen på organ inte ett problem, dock uppstår det etiska dilemman med att använda ett organ från ett annat djur. Så som hur uppfödningen av dessa djur ska gå till, kan man föda upp grisar enbart för att använda ett organ? Finns det någon möjlighet att utnyttja en bukspottskörtel från en gris som fötts upp inom köttindustrin? Är det överhuvudtaget rätt att använda sig av organ från ett annat djur? Problematiken med de ovan nämnda metoderna har fått forskarna att vända blickarna mot stamceller och förhoppningsvis kommer vara detta vara framtidens botemedel mot typ 1-diabetes. Stamceller är inte bara aktuella inom diabetesforskningen utan inom andra forskningsområden också och det finns betydligt mer att upptäcka inom stamcellers potential som botemedel till diverse olika sjukdomar. Positivt med stamceller är att ingreppet blir betydligt mindre jämfört med de andra varianterna av transplantationer dock är inte metoden fullt utvecklad ännu och används inte som behandlingsmetod ännu. Fler positiva aspekter är att de etiska dilemmana minskar då man använder sig av humana stamceller. Visserligen kvarstår en del frågetecken även här, så som vilka stamceller man ska använda? Är det etiskt korrekt att ta stamceller från foster? Att bristen på stamceller inte blir något problem är ytterligare något som gör stamceller så aktuella. Än har inga försök på människa

gjorts utan man har hittills bara transplanterat in dessa celler i möss eller råttor men forskare har till viss del fått diabetes symptomen att gå tillbaka, vilket är lovande även om det inte betyder att det kommer fungera liknande i människor. Att forska på alternativa botemedel mot diabetes och inte bara låta forskningen fokusera på nya sätt att behandla sjukdomen på är mycket viktigt. Inte främst ur ett samhällsperspektiv och från en ekonomisk synvinkel är det av yttersta relevans att just den här forskningen bedrivs. I Sverige betalar staten för insulin och annan utrustning som en diabetiker behöver för att behandla sin sjukdom och om fler och fler personer i Sverige diagnostiseras med den här sjukdomen kommer kostnaderna att stiga, vilket till slut kommer att bli ohållbart. Av den här anledningen tycker jag det är mycket viktigt att bedriva forskning som kan leda till att personer inte längre kommer att vara beroende av insulin, utan själva kan förse sig med insulin. Om man ställer detta mot att bara forska på utvecklandet av bättre och mer effektivt insulin så löser inte den varianten av forskning det stora problemet och kostnaderna kommer fortfarande finnas kvar. Det gäller att arbeta förebyggande så att man någon gång i framtiden kan lösa den här gåtan och bota typ 1-diabetes. Sedan är det viktigt ur den enskilda personen fall som med ett insulin oberoende får ett mer flexibelt och normalt liv med en ökad livskvalité. Även om man kanske inte riktigt är där ännu anser jag att det ser väldigt ljusst ut i framtiden angående frågan om man kan bota typ 1-diabetes. Jag tror inte att det kommer dröja allt för länge innan det är en verklighet, men vem vet, jag kanske till och med hinner få uppleva det.

Framtidens forskning

Jag anser att framtidens forskning borde fokusera på problematiken med immunförsvaret som är den bakomliggande orsaken till typ 1-diabetes, eftersom att än så länge har inga transplanterade β -celler eller β -cellslänkande insulinproducerande lyckats undvika attack från immunförsvaret. Således kommer även de här cellerna att slås ut av kroppen. Även om MSC celler har visat stor potential i att klara av att transplanteras samt att hantera immunförsvaret hos mottagaren och stabilt kunnat etablera sig (Bhonde *et al.* 2014). Vad är det som gör att de transplanterade cellerna kommer bli attackerade av immunförsvaret igen? Ändrar sig de här transplanterade β -cellerna? Det här är frågor som kommer upp och som kan utgöra möjliga riktningar för framtidens forskning. Bristen på entydiga resultat när det kommer till stamcells transplantation och regenerering av β -celler till funktionella insulinproducerande celler gör att det fortfarande är mycket som måste utvecklas och ännu är man inte framme vid mållinjen (Bhonde *et al.* 2014). Det kommer krävas mycket mer forskning innan ett giltigt botemedel finns tillgängligt för patienter med typ 1-diabetes. För att få svar på alla frågor som finns om möjliga botemedel vore det bra att lära sig mer om hur sjukdomen uppstår, det kanske är först där som forskarna kommer komma med nya upptäckter. Men i dagsläget känns det inte som en omöjlighet att det någon gång kommer gå att bota en person med typ 1-diabetes. Det är tydligt att det hittills finns många svar men många nya frågor som uppstått.

Tack

Jag vill tacka Jacob Ronquist för intervjun, jag vill även tacka Anna Rosling, Åsa Mackenzie, Åsa Konradsson som hjälpt mig under skrivprocessen och jag vill tacka mina medstudenter för hjälp under den här perioden.

Referenslista

- Ahearn AJ, Parekh JR, Posselt AM. 2015. Islet transplantation for Type 1 diabetes: where are we now? *Expert Rev Clin Immunol* 11: 59–68.
- Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, Oberholzer J, Odorico JS, Garfinkel MR, Levy M, Pattou F, Berney T, Secchi A, Messinger S, Senior PA, Maffi P, Posselt A, Stock PG, Kaufman DB, Luo X, Kandeel F, Cagliero E, Turgeon NA, Witkowski P, Naji A, O'Connell PJ, Greenbaum C, Kudva YC, Brayman KL, Aull MJ, Larsen C, Kay TWH, Fernandez LA, Vantyghem M-C, Bellin M, Shapiro AMJ. 2012. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care* 35: 1436–1445.
- Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. 2014. Pillars article: Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *J Immunol Baltim Md* 192: 4945–4947.
- Bhonde RR, Sheshadri P, Sharma S, Kumar A. 2014. Making surrogate β -cells from mesenchymal stromal cells: perspectives and future endeavors. *Int J Biochem Cell Biol* 46: 90–102.
- Copper GM, Hausman RE. 2013. *The cell - A molecular approach*, Sixth edition. Sinauer, Massachusetts.
- Júnior M, Ferreira R, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A, Júnior M, Ferreira R, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. 2015. Pancreas transplantation: review. *Einstein São Paulo* 13: 305–309.
- Jurczyk A, Bortell R, Alonso LC. 2014. Human β -cell regeneration: progress, hurdles, and controversy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21: 102–108.
- Kao S-Y, Shyu J-F, Wang H-S, Lin C-H, Su C-H, Chen T-H, Weng Z-C, Tsai P-J. 2015. Comparisons of Differentiation Potential in Human Mesenchymal Stem Cells from Wharton's Jelly, Bone Marrow, and Pancreatic Tissues. *Stem Cells Int* 2015: 306158.
- Katuchova J, Harvanova D, Spakova T, Kalanin R, Farkas D, Durny P, Rosocha J, Radonak J, Petrovic D, Siniscalco D, Qi M, Novak M, Kruzliak P. 2015. Mesenchymal stem cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pathol* 26: 95–103.
- Khosravi-Maharlooie M, Hajizadeh-Saffar E, Tahamtani Y, Basiri M, Montazeri L, Khalooghi K, Kazemi Ashtiani M, Farrokhi A, Aghdami N, Sadr Hashemi Nejad A, Larijani M-B, De Leu N, Heimberg H, Luo X, Baharvand H. 2015. Therapy of endocrine disease: Islet transplantation for type 1 diabetes: so close and yet so far away. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 173: R165–183.
- Knip M, Siljander H. 2008. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 7: 550–557.

- Kobayashi N, Yuasa T, Okitsu T. 2009. Regenerative medicine for diabetes mellitus. *Cell Transplant* 18: 491–496.
- Liao YHT, Verchere CB, Warnock GL. 2007. Adult stem or progenitor cells in treatment for type 1 diabetes: current progress. *Can J Surg J Can Chir* 50: 137–142.
- Lind K, Hühn MH, Flodström-Tullberg M. 2012. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the innate immune response to enteroviruses and its possible role in regulating type 1 diabetes: Antiviral responses and type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 168: 30–38.
- McCall MD, Toso C, Baetge EE, Shapiro AMJ. 2010. Are stem cells a cure for diabetes? *Clin Sci Lond Engl* 1979 118: 87–97.
- Nathan DM. 2015. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 314: 1052–1062.
- O’Sullivan ES, Vegas A, Anderson DG, Weir GC. 2011. Islets transplanted in immunoisolation devices: a review of the progress and the challenges that remain. *Endocr Rev* 32: 827–844.
- Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. 2011. *Campbell Biology*, Ninth edition. Pearson, San Francisco.
- Reichart B, Niemann H, Chavakis T, Denner J, Jaeckel E, Ludwig B, Marckmann G, Schnieke A, Schwinzer R, Seissler J, Tönjes RR, Klymiuk N, Wolf E, Bornstein SR. 2015. Xenotransplantation of porcine islet cells as a potential option for the treatment of type 1 diabetes in the future. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme* 47: 31–35.
- Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Shapiro AMJ, Vantyghem M-C. 2004. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 53: 955–962.
- Sheik Abdulazeez S. 2015. Diabetes treatment: A rapid review of the current and future scope of stem cell research. *Saudi Pharm J* 23: 333–340.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145–1147.
- Zhu H, Lu L, Liu X, Yu L, Lyu Y, Wang B. 2015. Treatment of diabetes with encapsulated pig islets: an update on current developments. *J Zhejiang Univ Sci B* 16: 329–343.

Word did not find any entries for your table of contents.

Hur ser framtidens botemedel ut för personer med typ 1-diabetes? Och behovet av att forskningen fortsätter göra framsteg: Etisk bilaga

Frida Ronquist

Självständigt arbete i biologi 2015

Framtida fördjupning

Inom diabetesforskningen används mycket möss och råttor när man undersöker potentiella behandlingsmetoder eller botemedel och det kan anses vara fel, att använda djur i syfte att utveckla medicin till människan. Frågan är då vart ska gränsen gå? Om inga djurförsök eller tester på levande material skulle inte ens forskning på bakterier vara tillåtet. Antingen anser jag att man inte ska få göra några djurförsök överhuvudtaget eller så accepterar man djurförsök men under strikta restriktioner. De här restriktionerna skulle kunna vara att bara utföra experiment på djur som saknar medvetande vilket skulle tillåta forskning på bakterier. Jag anser att det är bättre att ha för strikta restriktioner jämfört med det motsatta. Då vi hela tiden gör nya upptäckter och så som djurförsök gjorde förut anses horribla idag. Men av den anledningen anser jag att det är okej att testa medicin på djur men att så fort det är möjligt att börja testa på människor. För om det inte testas på människor kan vi inte heller veta om det verkligen kommer fungera eller ej. För att verkligen förstå hur sjukdomen fungerar och hur man kan bota den är det nödvändigt att börja utföra en del tester på människan. Nu är det så att många metoder inte är tillräckligt utvecklade för att kunna testas på människor men att man i största mån ska göra så få djurförsök och under så humana förhållanden som möjligt tills det går att utföra liknande test på människor.

Forskningsetik

Jag anser att jag har använt mig av pålitliga källor då jag endast tagit artiklar som publicerats på Pubmed samt Web of Science eller så har jag använt mig av kurslitteratur som använts under min studietid. Jag har presenterat den information jag har tagit till mig på ett öppet sätt och från olika perspektiv. Då jag jämför olika metoder för att bota typ 1-diabetes samt att jag redovisar både för och nackdelar med de olika metoderna. Jag har tydligt i texten angivit vilka mina referenser är och jag har tydligt visat när det är mina egna reflektioner och åsikter jag skriver om.