

Stamceller

– framtida terapi för Pa

Parkinsons sjukdom karakteriseras av en undergång av dopaminproducerande nervceller i substantia nigra (pars compacta), vilket leder till reducerade dopaminnivåer i hjärnan. Av detta följer de klassiska symtomen med förlångsamning (akinesi), stelhet (rigiditet), darrningar (tremor) och balansstörning. Idag vet vi emellertid att också flera andra regioner, celltyper och signalsystem i hjärnan är drabbade vid sjukdomen (t.ex. noradrenalin-, serotonin- och acetylcholin-systemen blir också påverkade) och förutom de klassiska symtomen ovan uppstår en hel rad så kallade icke-motoriska symtom (t.ex. depression, demens, psykotiska symtom, sömnstörningar, urologiska symtom, hjärt-kärl-symtom, mag-tarm-problem och smärta).

Parkinsonsjukdomen är inte, som man förut trodde, isolerad till substantia nigra utan drabbar med tiden en stor del av hjärnan.

**Text: Professor Per Odin,
ParkinsonFörbundets förtroendeläkare.
Bremerhaven**

Sedan 40 år är L-dopabehandling standardterapi vid Parkinsons sjukdom. L-dopaterapi har stora förtjänster, men också betydande svagheter. Framför allt utvecklar en majoritet av de behandlade patienterna inom 5-10 år en alltmer oregelbunden effekt av L-dopa, inklusive så kallade "on-off"-fenomen (plötslig växel mellan stelhet/orörlighet, normal rörlighet och tillstånd med dyskinesier (överrörlighet)). När sjukdomen fortskrider avtar därtill långsamt L-dopas effekt. Dessutom finns det en hel del icke-dopaminbaserade symtom som inte förbättras av L-dopa. Dessa svagheter har bara till del kompenseras genom införandet av nya farmakologiska terapier (till exempel dopaminagonister, MAO-B-hämmare, COMT-hämmare) respektive genom behandling med djupelektrostimulering. Det finns alltså ett definitivt behov av nya terapistrategier med en bredare och mer stabil effekt.

Sedan 80-talets andra hälft pågår klinisk och experimentell forskning kring transplantation av dopaminproducerande celler, med målsättningen att ersätta de celler som skadats eller dödats av sjukdomsprocessen. Cellerna hämtas från aborterade foster. På detta område är svenska forskare, bl.a. vid Lunds universitet, världsledande.

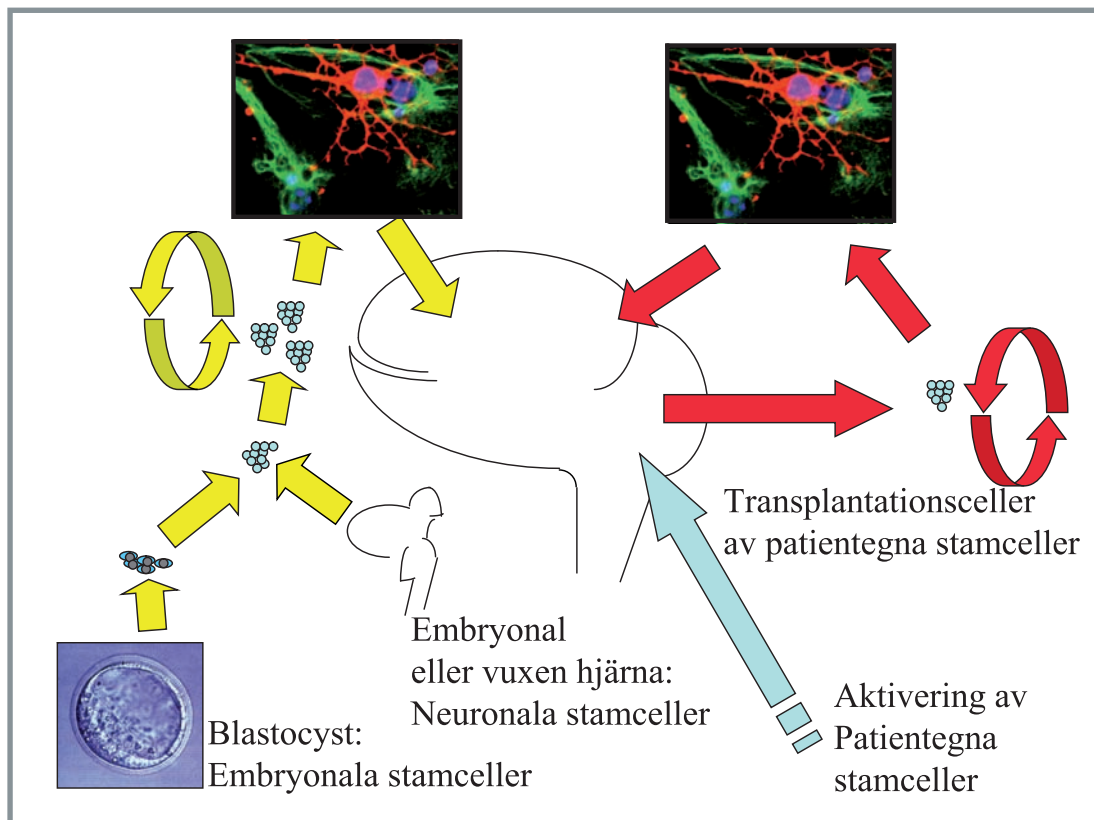
Försöken har visat att principen med transplantation av celler kan fungera. Man har visat att transplanterade celler kan överleva efter transplantation, att de kan upprätta en normal dopaminsignalöverföring och att detta leder till för-

bättringar av den kliniska symtomatologin hos många av de behandlade patienterna. I de mest lyckade fallen blev patienterna avsevärt förbättrade och kunde klara sig utan, eller med ringa mängd Parkinsonmedicin, under lång tid, i vissa fall mer än 10 år. När man försökte upprepa detta i två stora dubbel-blind placebo-kontrollerade amerikanska studier, lyckades det inte något vidare – effekten var svagare och biverkningar, framför allt dyskinesier, förekom hos en del patienter. Man har diskuterat mycket kring varför de kontrollerade studierna i USA fick sämre effekt och mer biverkningar, men orsakerna är fortfarande inte alldeles klara.

Det kan ha handlat om skillnader i patienturval, skillnader i immunsuppression, skillnad i lagring av vävnaden inför transplantation eller skillnader i hur transplantationsvävnaden preparerades. Klart är emellertid att transplantation av celler kan fungera – när den görs med rätt teknik, vid rätt tidpunkt, hos rätt patient – men tekniken behöver förbättras, så att man får en god effekt hos flertalet (helst alla) patienter.

Brist på lämplig vävnad hämmar nu den vidare utvecklingen av nervcellstransplantationerna. En av de största utmaningarna är därför, förutom förbättring av transplantationstekniken, att hitta vävnad som är bättre lämpad för transplantationsterapi än fetal vävnad från aborterade foster. Att använda abortvävnad medför etiska svårigheter,

arkinsons sjukdom?



Möjliga strategier för att använda stamceller för reparation av den Parkinsonsjuka hjärnan

Stamceller plockas ut och stimuleras att föröka sig och specialisera sig i riktning önskad celltyp i cellkultur. Därefter implanteras de i den sjuka hjärnan. Embryonala stamceller hämtas från blastocysten (mycket tidigt stadium i fosterutvecklingen). Multipotenta stamceller kan hämtas från hjärna eller andra vävnader, i foster eller hos vuxna individer.

Vidare finns det två hypotetiska möjligheter för att använda patientegna stamceller: 1. Att göra en biopsi och plocka ut stamceller som sedan förökas och specialiseras i cellkultur innan de implanteras igen. 2. Att med olika medel i patientens hjärna stimulera inneboende stamceller, så att de reparerar den egna hjärnan.

är opraktiskt och tillgången är alltför osäker/begränsad. Många olika celltyper har testats, men ingen har hittills visat sig riktigt lämplig. Här hoppas man nu på stamceller – det vill säga dopaminproducerande celler som framställts från stamceller. Vad krävs då av en stamcell som ska vara

lämplig för transplantation? Jo, den måste kunna framställa och frisätta dopamin på ett kontrollerat sätt, den måste kunna upprätta normala förbindelser med den nya värdhjärnan och resultatet måste naturligtvis bli en förbättring av Parkinsonsymtomen.

Vad är en stamcell?

En stamcell är en cell som har vissa karakteristika:

- 1) Det är en odifferentierad, d.v.s. icke-specialiserad cell;
- 2) Den kan föröka sig själv genom celledelning; och
- 3) Den kan ge upphov till olika typer av hög specialiserade mogna celler.

Tidigt i fosterutvecklingen är stamcellerna mycket flexibla och kan ge upphov till vilka som helst av kroppens alla celltyper – man talar om totipotenta eller pluripotenta celler. Hit hör de så kallade embryonala stamcellerna. Senare i fosterutvecklingen och hos den vuxna individen blir cellerna lite mer begränsade i sin kapacitet att föröka sig respektive att bilda andra celler. Man talar om multipotenta celler.

Normal utveckling av substantia nigra

Umdere gångna 10-15 åren har mycket energi lagts ner på att förstå hur man kan styra utvecklingen av stamceller i den riktning man vill, till exempel till dopaminproducerande nervceller. Här har man kommit rätt långt på vägen, inte minst genom att studera hur den normala utvecklingen av dessa celler, i fostret, äger rum. Vilka möjliga typer av stamceller finns det då som ägnar sig för transplantation? I det följande beskrivs 3 olika huvudtyper.

Framställning av dopaminneuron från mänsklig embryonal ventral mesencephalon (Neuronala Stamceller, NSC)

En möjlig källa för stamceller för produktion av dopamin-nervceller är ventral mesencephalon hos foster. Ventral mesencephalon är den region där majoriteten av dopamin-nervceller normalt bildas och utvecklar sig. Bäst resultat har man om man hämtar ut dessa celler i tidig utvecklingsfas – när de just har "fötts". Det är denna strategi som man använt i de första transplantationsstudierna i Lund och andra centra.

En svårighet var hittills att man för varje foster får relativt få celler som överlever hela transplantationsproceduren. En strategi i stamcellsforskningen är därför att använda celler från ventral mesencephalon och försöka producera större mängder dopamin-nervceller från dessa i cellkultur. Hittills har det varit nödvändigt att använda flera foster för att kunna behandla en enda patient.

I framtiden hoppas man, om denna forskningslinje har framgång, att många patienter ska kunna behandlas med celler från ett enda foster. För närvarande är man på ett stadium då man ungefär fördubblat effektiviteten – det vill säga att man hypotetiskt behöver ungefär hälften så många foster för behandling av en patient, jämfört med när de

kliniska studierna började. Fördelen med den här typen av, inte alldeles omogna, celler är att det är relativt säkra – framför allt finns det ingen risk att de utvecklar tumörer. En nackdel är att de inte förökar sig så lätt – mängden av dopamin-nervceller som kan bildas är relativt begränsad.

Framställning av dopamin-nervceller från andra hjärnregioner (från foster eller vuxna individer)

En annan forskningslinje bygger på att man använder stamceller från andra hjärnregioner eller till och med andra organ för framställning av dopamin-nervceller. Det handlar till exempel om stamceller från benmärg eller hud. Detta försöker man nu med såväl fostervävnad som vävnad från vuxna individer. Härvid måste man i cellkultur kemiskt styra utvecklingen av cellerna i riktning dopamin-nervceller.

Också den här forskningen har kommit relativt långt och man menar sig nu få fram dopamin-celler från flera typer av sådana främmande stamceller. Ännu återstår det att se om sådana celler kan producera och frisätta dopamin, och om de är funktionsdugliga efter transplantation. Framför allt måste man undersöka om de fungerar också på lång sikt, vilket vore förutsättning för en terapi.

Fördelen med den här typen av stamceller är att de kunde hämtas från mer lättillgänglig vävnad. Kanske kunde det räcka med en enkel biopsi från en vuxen individ. Potentiellt kunde man till och med tänka sig att man gjorde en autolog transplantation – dvs att man använde stamceller från patienten själv. Därigenom kunde man sannolikt undvika avstötningsreaktioner. Nackdelen med den här typen av celler är att de är relativt ovilliga att föröka sig och att styrningen av deras utveckling kan vara mycket komplicerad.

Framställning av dopamin-nervceller från embryonala stamceller (ESC)

Embryonala stamceller är antagligen den celltyp som har störst potential för produktion av celler för transplantation. Embryonala stamceller kan i princip föröka sig oändligt och de kan utveckla sig till varje annan celltyp. Å andra sidan måste deras utveckling styras noga. Om man utan förbehandling implanterar dessa celler i hjärnan utvecklar sig i många fall en typ av tumörer, så kallade teratom.

Forskningen kring embryonala stamceller är mycket intensiv. Med embryonala stamceller från försöksdjur som utgångspunkt kan man nu producera betydande mängder dopamin-nervceller. Man har också visat att dessa celler kan överleva transplantation och ha anti-Parkinson-effekt hos försöksdjur med experimentell Parkinson (mus och apa). Nu återstår det att åstadkomma motsvarande med mänskliga celler, att visa att dessa också kan producera stora mängder dopamin-nervceller, att också dessa celler kan överleva och integrera sig i en ny hjärna efter transplantation, producera dopamin och ha önskade effekter.

Ännu finns det en rad saker att lösa före embryonala stamceller kan användas för terapi:

1. Framför allt måste man komma till rätta med risken för tumörutveckling. En celltyp som ska användas för nervcellstransplantation får naturligtvis inte ha någon risk att orsaka tumörer. Till del kan man undvika tumörutveckling genom att låta cellerna mogna i cellkultur innan de transplanteras.

2. Vidare måste transplantationstekniken anpassas till stamcellsproducerade celler.

3. Man arbetar parallellt med metoder för att undvika avstötning av de transplanterade cellerna – sannolikt blir immunsuppression nödvändig.

4. Det finns också etiska aspekter att ta hänsyn till: användandet av mänskliga embryonala stamceller är inte helt okontroversiellt, utan i vissa länder belagt med betydande restriktioner.

Kan patientens egna hjärnstamceller användas för reparation?

Fascinerande forskningsresultat har visat att det finns stamceller och en nyproduktion av nervceller också hos vuxna individer. Den här nervcellsnybildningen är relativt begränsad och sannolikt otillräcklig för att kompensera cellbortfallet vid en neurodegenerativ sjukdom som Parkinsons sjukdom.

Flera forskare arbetar nu med att utveckla teknik för att stimulera de patientegna stamcellerna så att dessa blir mer effektiva vad gäller att kunna producera nya celler, att vandra in i skadade områden och att kunna reparera i samband med sjukdomsprocesser som Parkinsons sjukdom. Så kunde man hypotetiskt hjälpa hjärnan att reparera sig själv. Detta är svåra projekt, men med enorma potentialer.

Andra användningar av stamceller i Parkinsonforskningen

Forskningen kring stamceller har lett till en kraftigt förbättrad förståelse för dopamincellernas normala utveckling och funktion.

Stamceller kommer också till användning i försök som strävar mot en bättre förståelse av orsaker och mekanismer bakom Parkinsons sjukdom, liksom vid utveckling av nya terapier. Bland annat får stamceller en allt viktigare roll vid utveckling av nya läkemedel, där de kan bidra till att minska behovet av djurförsök.

Sammanfattning

Stamcellsforskningen har redan haft en enorm betydelse för förståelsen av cellbiologin kring dopaminnervceller och andra celler i hjärnan.

Det finns en mycket god möjlighet att stamceller i framtiden kan bli en pålitlig källa för celler för transplantation och reparation i den Parkinsonsjuka hjärnan. Först måste vi emellertid lära oss hur vi från stamceller utvecklar mer effektiva dopaminnervceller och framför allt celler som är ofarliga, med avseende på tumörutveckling.

Som antytt i början av denna artikel kan det också hända att det inte är tillräckligt att ersätta dopaminnervceller för att få full effekt, utan att man också måste implantera andra celler och reparera andra hjärnstrukturer för att få en fullständig effekt vid Parkinsons sjukdom. Sannolikt måste reparation och celltransplantation kombineras med åtgärder som stoppar själva sjukdomsprogressen, om man definitivt ska kunna häva sjukdomen.

Vilka tidsperspektiv det här handlar om är som alltid svårt att veta. Man kan bara konstatera att under de drygt 15 år som gått sedan de första avgörande upptäckterna kring stamceller i nervsystemet, har forskningsutvecklingen gått rasande fort.

VART TOG LIVET VÄGEN?

av Elilsabeth Sandberg

Vanan gör människan blind

Vardagen lunkar på som den alltid har gjort.

Allt skall göras fort och lätt

Man måste ju så mycket

Åren flyter iväg utan att vi reflekterar

Så en dag händer något som kullkastar allt.

Inget blir i fortsättningen som förut.

Med vemod vänder man sig om och frågar:

-Var är den som jag valt att leva tillsammans med?

Vill han fortfarande?

Var är barnen som fyllde huset med glam och stöj?

Var är livet? Vart tog det vägen?