

# Innehåll

|                  |  |     |
|------------------|--|-----|
|                  | Förord.....  | 7   |
| <b>KAPITEL 1</b> | Vad är stamceller? .....                                   | 9   |
| <b>KAPITEL 2</b> | Embryonala stamceller .....                                | 33  |
| <b>KAPITEL 3</b> | Patientspecifika pluripotenta stamceller .....             | 53  |
| <b>KAPITEL 4</b> | Potentiella behandlingar med pluripotenta stamceller ..... | 71  |
| <b>KAPITEL 5</b> | Vävnadsspecifika stamceller.....                           | 99  |
| <b>KAPITEL 6</b> | Dagens behandlingar med vävnadsspecifika stamceller .....  | 121 |
| <b>KAPITEL 7</b> | Realistiska och orealistiska förväntningar .....           | 143 |
|                  | Ordlista .....   | 159 |
|                  | Vidare läsning .....                                       | 170 |
|                  | Illustrationer .....                                       | 174 |
|                  | Register .....   | 176 |

# Vad är stamceller?

Det är ett bittert faktum att vi alla åldras och så småningom ska dö. Vi ägnar större delen av våra liv åt att försöka förtränga detta faktum – och får hjälp i vår strävan av världens religioner, av vilka de flesta förser oss med en tro på att vårt medvetna jag lever vidare också när våra kroppar och hjärnor brutits ned. Men även om de flesta av oss försöker att inte tänka på döden, är vi mycket angelägna om att undvika alla former av handikapp. Obotliga tillstånd såsom cerebral pares, olyckor som resulterar i allvarliga skador såsom blindhet eller förlamning och den beroendeställning som ofta blir följderna av åldersrelaterade sjukdomar såsom Alzheimers sjukdom, stroke, hjärtsvikt och cancer, är någonting de flesta av oss uppfattar som mycket skrämmande. Det gäller i synnerhet dem av oss som sett en nära vän eller familjemedlem drabbas, eller som vårdar någon som drabbats. Vi längtar efter mirakel, ett botemedel som i ett enda slag gör slut på den drabbades lidande och återställer henne eller honom till sitt forna jag.

Denna längtan har bara blivit större i takt med att sjukvården blivit allt bättre på att förebygga uppkomsten av – och den medicinska forskningen blivit allt bättre på att bota – många av de sjukdomar som uppstår i tidigare skeden av livet. I världens rika länder kan en majoritet av befolkningen numera se

fram emot ett långt och friskt liv med få medicinska problem – något som gör att vi uppfattar det som än mer tragiskt när någon i vår närhet trots allt drabbas av allvarlig sjukdom.

De flesta människor sätter värde på stamcells forskning eftersom de tror att den kommer att generera nya och effektiva botemedel mot sjukdomstillstånd som vi i dag betraktar som obotliga. Det är huvudförklaringen till att det i dag satsas mycket stora summor pengar på stamcells forskning. För en del forskare utgör också möjligheterna att utveckla nya läkemedel en stark drivkraft, men forskare har ofta ett mer begränsat syfte med sin forskning – de vill till exempel kartlägga och förstå ett visst biologiskt fenomen. Detta är ett av många exempel på hur olika föreställningarna om stamcells forskningen kan se ut. När vi beaktar att stamcellsbiologi också är av intresse för bioingenjörer, politiker, investerare och desperata patienter och dessutom är förknippad med en hel rad etiska, juridiska och religiösa frågor blir det uppenbart att forskningsområdet väcker intresse utöver det vanliga.

## Vad är en stamcell?

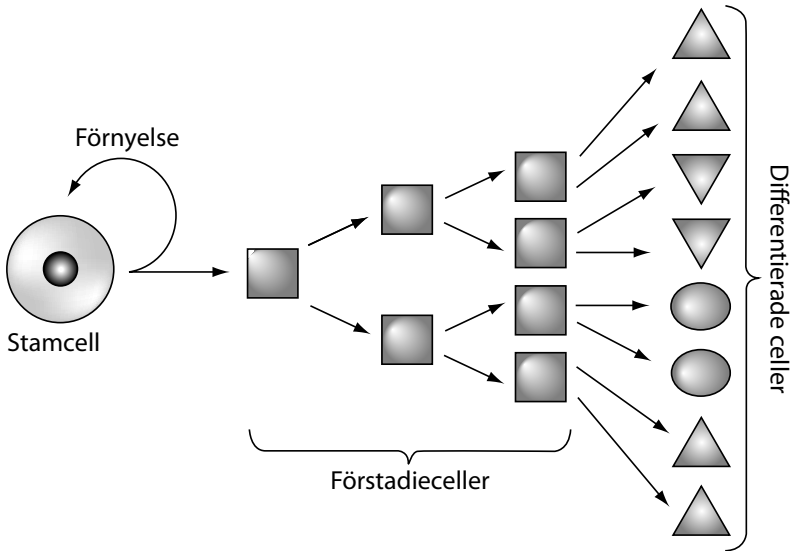
En *stamcell* är en cell som både kan reproducera sig själv och generera nya celler av olika funktionstyp. För att lättare förstå vad detta innebär ska vi börja med att undersöka beskaftenheten hos celler. Celler utgör de grundläggande strukturella enheterna hos alla djur och växter. Varje cell har en cellkärna som innehåller cellens genetiska material (DNA) och *cytoplasma* som är en komplex blandning av proteiner och andra mo-

lektyler som utför olika slags biokemiska och mekaniska uppgifter. Människokroppen innehåller ungefär 210 olika sorters celler. De flesta av dessa celler är det vi kallar för *differentierade* celler – specialiserade celler som fyller en särskild funktion och som ser ut på ett visst sätt när man betraktar dem i mikroskop. Celler i levern (*hepatocyter*), hjärtmuskeln (*kardiomyocyter*) och hjärnan (*neuroner*) är välkända exempel på differentierade celler. Vilken differentieringstyp en cell tillhör beror på vilka av cellkärnans *gener* som är aktiva. Varje gen kodar för ett särskilt protein, och den repertoar av gener som är aktiva, och därmed de protein som produceras, definierar celltypen. Begreppet *genuttryck* används för att beskriva de aktiva genernas produktion av proteiner. *Genomet* är den fullständiga uppsättningen gener i cellkärnan och vid en första uppskattning är genomet detsamma för varje cell i kroppen. En odifferentierad cell är en cell vars *genuttryck* saknar uppenbar specialisering och som ger ett generaliserat intryck när man tittar på den i mikroskop. Att det inte ser ut att finnas någon tydlig specialisering innebär emellertid inte att det inte finns någon. De flesta odifferentierade celler är specialiserade till viss del, särskilt i fråga om vilka olika celltyper de kan utvecklas till. Odifferentierade celler återfinns i *embryot*, där de med tiden utvecklas till olika typer av differentierade celler. De återfinns också i vissa cancerformer där deras förmåga till ohämmad tillväxt i stället blir ett problem. Odifferentierade celler är ibland, men långt ifrån alltid, stamceller.

Det råder någorlunda konsensus kring den definition av stamceller vi formulerar ovan. Den omfattar endast två egen-

skaper: stamceller är celler som kan reproducera sig själva men också generera nya dotterceller som utvecklas till differentierade celler (se bild 1). Exempel på differentierade celler som utvecklas från stamceller är hudceller, blodceller och de celler som täcker insidan av tarmen. Huden kan tjäna som exempel. Det yttre hudlagret, epidermis, består av en celltyp som kallas för keratinocyter. Varje dag slits det allra översta lagret av celler i epidermis bort. Hudvävnaden fortsätter dock att fungera tack vare att det hela tiden skapas nya celler i det nedersta cellagret. Detta basala hudlager innehåller epidermis stamceller. När de delar sig stannar ungefär hälften av dottercellerna kvar i det basala lagret som stamceller, medan resten av cellerna delar sig ytterligare några gånger innan de går vidare i mognadsprocessen som ska göra dem till keratinocyter. I takt med att de mognar rör de sig uppåt genom de cellager som utgör epidermis. Denna process innebär att de aktiverar nya gener och producerar proteiner, däribland stora mängder av det fibrösa proteinet keratin som ger huden dess karakteristiska styrka, smidighet och ogenomtränglighet. Så småningom dör de epidermala cellerna och blir då till hornceller som till största del består av keratin. Det är dessa döda hudceller som ständigt slits bort från vårt yttre hudlager.

Epidermis är ett exempel på *förnybar vävnad*, det vill säga vävnad vars celler under organismens hela livstid ständigt förnyas genom celledning. Utan stamceller skulle förnybar vävnad inte kunna existera; de stamceller vi vet allra mest om är just de som ansvarar för vävnadsförnyelse. De kallas ofta för *vävnadsspecifika stamceller* för att understryka det faktum att



1. Stamcell. Stamcellen förnyar sig själv och genererar differentierade dotterceller. En typisk vävnadsspecifik stamcell kommer att generera dotterceller i form av förstadiaceller eller progenitorceller som delar sig ett ändligt antal gånger innan differentieringen. Ofta, men inte alltid, genererar stamcellen mer än ett slags differentierad cell.

varje typ av stamcell ansvarar för att skapa celler uteslutande av sin egen specifika sort.

Strukturen hos en förnybar vävnad innehåller alltid någon form av mikromiljö – en så kallad nisch – som är gynnsam för stamcellens funktion och överlevnad. Epidermis stamceller är till exempel förknippade med utskott (papiller) i hudens

baslager (dermis); stamcellerna i tarmen är förknippade med granulerade celler, de så kallade Paneths celler, som återfinns i mikroskopiskt små gropar i tarmen (så kallade kryptor); och blodbildande (hematopoetiska) stamceller återfinns i benmärgen tillsammans med benceller och blodkärl.

Stamceller är inte de enda celler i kroppen som delar sig. Embryon, unga organismer och förnybar vävnad hos vuxna individer innehåller också andra sorters celler som delar sig, men endast under en begränsad tid och utvecklas till en annan celltyp efter ett fåtal celdelningar. Sådana celler kallas för *progenitorceller*.

Det är de egenskaper som kännetecknar förnybar vävnad som har legat till grund för den ursprungliga stamcellsdefinitionen: förmågan till självförnyelse och förmågan att generera differentierade dotterceller. Men i dag är embryonala stamceller (ES-celler) den kanske mest kända typen av stamceller. En ES-cell är i någon mening själva innebilden för en stamcell. Det är kring denna typ av stamceller som de etiska kontroverserna kretsar och det är vanligtvis denna typ av stamceller lekmän syftar på när de talar om ”stamcells forskning”. Det kan därför te sig ironiskt att embryonala stamceller inte förekommer naturligt. De är ett fenomen som skapats av människan och som bara existerar i *cellkultur*, det vill säga när man i laboratorier odlar fram celler i flaskor med artificiellt framställd näringslösning, i inkubatorer där temperatur såväl som syre- och koldioxid-koncentration kontrolleras. Celler som odlas fram i kultur benämns ofta med den latinska termen *in vitro* (på svenska ”i glas” eftersom de behållare man ursprung-

ligen använde var av glas) och skiljs därmed från det som sker *in vivo* (det vill säga ”i den levande kroppen”).

ES-celler uppfyller dock de krav som definitionen ovan ställer: de är odifferentierade celler som kan dela sig oändligt och därutöver producera funktionella differentierade celler, troligen av samtliga de celltyper som normalt återfinns i kroppen. ES-celler härstammar från celler som finns i det tidiga embryot. Skälet till att motsvarande celler *in vivo* inte fullt ut betraktas som stamceller är att de under normal embryoutveckling snart utvecklas till andra typer av celler. Till skillnad från de stamceller i hudens baslager vi beskrivit ovan förblir de således inte oförändrade i mer än några dagar. När de odlas *in vitro* däremot utgör de stamceller i egentlig mening eftersom de antingen kan förbli oförändrade i flera år, eller styras att utvecklas till olika funktionella celltyper. För att undvika missförstånd är det klokt att alltid tydligt skilja mellan vävnadsspecifika stamceller (såsom dem i epidermis) och *pluripotenta* stamceller som innefattar två snarlika typer av stamceller: embryonala stamceller och så kallade *inducerat pluripotenta stamceller* (iPS-celler).

Termen *pluripotent* kommer att användas ofta i boken. Den syftar på förmågan att generera samtliga de celltyper som normalt förekommer i kroppen. Vävnadsspecifika stamceller är inte pluripotenta eftersom de bara kan generera celler av en specifik vävnadstyp. När vävnaden i fråga innehåller flera olika celltyper (såsom är fallet med till exempel blod) beskrivs vävnadsspecifika stamceller ibland som multipotenta medan de, när vävnaden bara innehåller en celltyp (såsom är fallet



med de spermiegenererande stamcellerna i testiklarna), beskrivs som unipotenta.

En annan term man ofta stöter på i etikdebatter och på webbsidor är *adult stamceller*. Detta är inte en biologisk utan snarare en politisk term. Den syftar på allt som skulle kunna betraktas som en stamcell men som inte är en embryonal stamcell. Såväl vävnadsspecifika stamceller som iPS-celler räknas således in i begreppet adulta stamceller, trots att de tydligt skiljer sig åt i fråga om egenskaper och trots att iPS-celler i själva verket är mycket snarlika ES-celler. Därutöver räknas flera olika typer av slarvigt definierade celler som odlats fram i kultur som ”adult stamceller” trots att de kan härstamma såväl ur delar av moderkakan, som ur navelsträngsblod eller ha hämtats från såväl unga som vuxna individer.

Filosofiskt lagda läsare kommer kanske att ha lagt märke till att den definition av stamceller jag presenterar här, som också är allmänt accepterad bland biomedicinska forskare, snarare definierar ett beteende än ett inneboende tillstånd. Med andra ord kan vi inte definiera en stamcell utifrån vad den är utan endast genom att observera vad den gör. Det här är inte bara en filosofisk utan också en rent praktisk fråga. Många forskare har försökt hitta gener vars genuttryck kännetecknar alla typer av stamceller, men ingen har hittills lyckats, utom i den triviala bemärkelsen att man konstaterat att de gener som krävs för cellöverlevnad och celledelning med nödvändighet är aktiva i stamceller. De gener som man vet ansvarar för ES-cellernas pluripotenta beteende är normalt inte aktiva i vävnadsspecifika stamceller. Vi får således acceptera det faktum att stamcel-

ler endast kan definieras utifrån sitt beteende och att den mest kända typen av stamcell, den embryonala stamcellen, är en av människan skapad artefakt snarare än ett naturligt fenomen.

## Vävnadsodling

Som framgår av redogörelsen ovan är vävnadsodling, eller med ett annat begrepp cellodling, en teknik av absolut central betydelse för stamcellsbiologin och vi ska därför här kort redogöra för dess grundläggande principer. Vävnadsodling innebär att man odlar celler utanför kroppen, i provrör, skålar eller flaskor som fyllts med artificiella odlingsmedia.

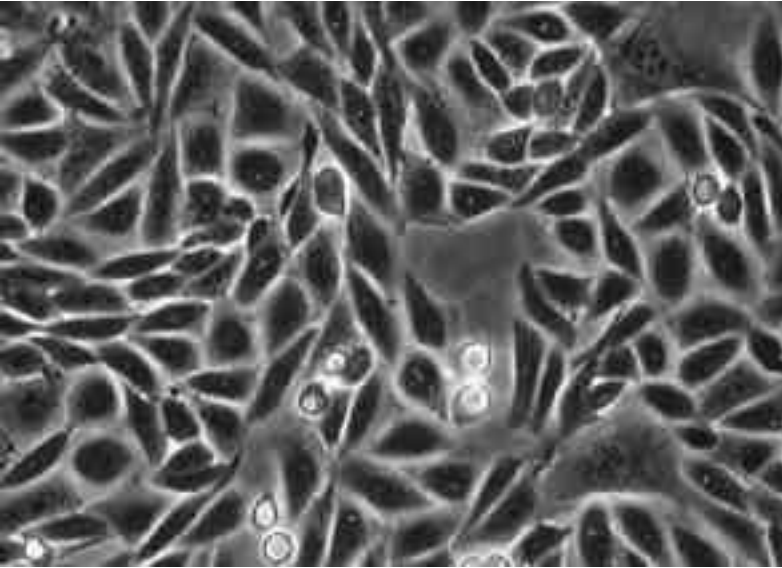
De enkla metoder man först använde sig av för att hålla djurceller vid liv *in vitro* introducerades av embryologer under den senare delen av 1800-talet och vidareutvecklades sedan av i synnerhet Alexis Carrel, en fransk forskare som under det tidiga 1900-talet arbetade vid Rockefeller Institute for Medical Research i New York (som senare blev Rockefeller University). Men vävnadsodling som teknik fick inte någon bredare spridning förrän under 1950-talet, när de komplexa odlingsmedier som krävdes för odlingen blev kommersiellt tillgängliga och det samtidigt blev enklare att förhindra föroreningar av mikroorganismer med hjälp av antibiotika, som nyligen hade gjorts tillgängliga på marknaden.

Celler i kroppen delar sig huvudsakligen inte och återfinns i kroppens vävnader, vanligen som kolonier bestående av flera olika celltyper som lever i direkt anslutning till varandra och till blodkärl och nerver. När små bitar vävnad placeras i väv-

nadskultur, kommer vissa celler, men inte andra, att migrera och börja växa utanför vävnadsbitarna. Vävnadsodling är därmed till sin natur en selektiv process. Celler i kultur odlas vanligen på ytor av plast, där de förökar sig och formar ett enkelt cellager (ett så kallat monolayer). När cellskiktet täcker hela ytan, kommer det vanligtvis att sluta växa. För att cellerna ska fortsätta växa skapar man subkulturer genom att behandla cellerna med ett enzym (trypsin) som gör att de släpper från plasten och går i suspension. När de svävar fritt i odlingsmediet kan cellerna sedan spädas ut i färskt odlingsmedium och fördelas i skålar eller flaskor där de återigen fäster vid plasten så att tillväxtcykeln kan börja på nytt. Varje sådan subkultur kallas för en *passage*. Alla manipulationer av cellerna måste utföras i särskilda dragbänkar med steril lufttillförsel för att förhindra att bakterier eller svampsporer förorenar kärnen. Mikroorganismer trivs och frodas i odlingsmedier eftersom de är så rika på näring, och om organismerna lyckas ta sig in i kulturen växer de snabbt i antal och tar över. Odlingskärlen förvaras vanligtvis i inkubatorer som håller 37°C (kroppstemperaturen hos däggdjur) och en koldioxidkoncentration på 5 procent (en nivå som motsvarar normal vävnadsmiljö).

Cellodlingar kan också förvaras i flytande kväve (-196°C). Försiktiga nedfrysnings- och upptiningstekniker gör det möjligt att lagra celler vid denna temperatur under obestämd tid för att sedan väcka dem till liv och återuppta odlingen.

Vissa sorters celler trivs i vävnadsodling medan andra inte gör det. De flesta vävnadsbitar (explantat) som sätts i odling genererar en framväxt av celler som kallas för *fibroblaster*,



2. Cellor som växer i vävnadsodling (äggceller från kinesisk dvärghamster). Varje mörk fläck utgör en cell.

vilka kännetecknas av en oregelbunden stjärnform och av att de växer till synes slumpmässigt utspridda. De antas likna de celler man normalt finner i dermis (det nedre hudlagret), men man vet egentligen inte var dessa fibroblaster har sitt ursprung eller hur många av kroppens olika celltyper som framodlade fibroblaster egentligen representerar. Det är även möjligt att odla fram den andra huvudtypen av morfologisk cell, så kallade *epitelceller*. Epitelceller, som keratinocyterna i epidermis är

ett exempel på, binder till varandra och bildar ett cellskikt som normalt avsöndrar ett extracellulärt lager, basalmembranet, under detta skikt. Epitelets yttre (övre) och inre (undre) yta är olika (man säger att cellerna är polariserade) och i epitel-skiktet är de alla orienterade i samma riktning. De flesta av våra funktionella vävnader består av epitel, exempelvis hudens epidermis, slemhinnorna i tarmen, fortplantnings- och andningsorganen, levern och samtliga körtelorgan.

Vävnadsodling har varit till stor nytta inom flera olika områden, den har till exempel inneburit att man kunnat odla fram celler på ett sätt som lämpat sig för experiment men också tjänat praktiska syften såsom industriell produktion av vacciner och de olika hormoner och *tillväxtfaktorer* som i viss utsträckning används i behandlingar. Vävnadsodling är emellertid förknippad med två egenskaper som kan skapa problem och som är särskilt viktiga att beakta i stamcellsforskningens kontext. För det första innebär det faktum att vävnadsodlingens miljö präglas av snabb tillväxt att urvalsprocessen förstärks. Om det uppstår en mutation i en av cellerna som ger den ett tillväxtmässigt övertag i förhållande till de andra cellerna, kommer denna cells dotterceller snart att ta över och utgöra i princip hela odlingen. Det innebär att all vävnadsodling blir ett slags övning i accelererad evolution – de celler man får efter ett visst antal passager kommer ofrånkomligen att skilja sig från dem man från början satte i odling. För det andra kan cellernas egenskaper förändras i odling även utan mutationer och urval. Celler måste anpassa sig efter de villkor som råder i livsmiljön och de näringsämnen, tillväxtfaktorer, hormoner och fysiska

underlag som kännetecknar vävnadsodling kan fundamentalt förändra genuttrycket hos cellerna och få dem att anta egenskaper som markant skiljer sig från dem som kännetecknade dem *in vivo*. Som vi tidigare nämnt är det i själva verket så att embryonala stamceller inte fullt ut motsvarar någon av de celltyper som normalt återfinns i embryot och det råder bred enighet om att de pluripotenta celler som ibland isoleras från fullvuxna organismer också är artefakter av vävnadsodling.

Frågan om cellodlingsartefakter aktualiserar en annan viktig fråga som vi ska återkomma till ett stort antal gånger i boken, nämligen den om de vitt skilda föreställningar och uppfattningar som återfinns hos den brokiga skara yrkesmänniskor som arbetar inom stamcellsforskningen. För forskare i biologi, som strävar efter att förstå naturen, blir en framodlad cellpopulation som i något avseende förändrats sedan den levde inuti kroppen en artefakt och därmed mindre intressant än sin motsvarighet *in vivo*. För forskare inom bioteknik och biomedicin däremot, vars mål är att skapa användbara produkter, är intresset i stället inriktat på att hitta potentiella fördelar. Då kan avvikande eller onaturliga egenskaper rentav vara till nytta. För forskare inom bioteknik och biomedicin handlar intresset således om vad cellerna kan förmås att göra; huruvida de hör hemma i den naturliga världen eller inte är av sekundär betydelse. Allmänheten har överlag lättare att identifiera sig med den inställning som råder inom biotekniken och biomedicinen än med den som råder inom biologin. Eftersom merparten av forskningen på stamcellsområdet utförts inom ramen för den biologiska forskningen präglas emellertid dagordningen av ett

biologiskt perspektiv, vilket ibland resulterar i prioriteringar som framstår som märkliga i allmänhetens ögon.

## Cellterapi

Skälet till att stamcellsforskningen ses som en källa till nya botemedel är att tekniken skapar möjligheter till så kallad cellterapi, som innebär att man tillverkar nya celler för att ersätta sådana som dött och sedan placerar de färdigutvecklade och funktionella cellerna på den plats i kroppen där de behövs, till exempel genom att sätta in nya hjärtmuskelceller i ett sviktande hjärta eller nya nervceller på precis rätt plats i en hjärna som drabbats av stroke. Om gamla, skadade eller döende celler kan ersättas med unga, växande och funktionsdugliga celler skulle vi kunna läka organskador och bota de drabbade och förlänga deras liv. Stamceller betraktas som nyckeln till cellterapi eftersom de utgör källan till de nya celler som behövs för transplantation. De flesta av de differentierade celltyper som kroppen rymmer produceras vanligtvis av vävnadsspecifika stamceller medan embryonala stamceller under rätt förutsättningar troligtvis kan producera samtliga kroppens celltyper.

Det låter onekligen lockande och många företag och kliniker som erbjuder "stamcellsterapi" tvekar inte att redogöra precis så enkelt för ämnet på sina hemsidor. Men i realiteten är cellterapi behäftad med stora problem. Det första består i att många av kroppens viktigaste celltyper inte delar sig när individen väl nått vuxen ålder. När de nått sitt färdigutvecklade stadium under den embryonala fasen förblir de oförändrade

med endast minimal cellomsättning i långa perioder, ibland till och med under resten av individens liv. Förutsättningen för att man ska kunna generera tillräckligt med celler för transplantation är att de celler som lämpar sig för den aktuella cellterapi går att expandera. Med andra ord måste ett fåtal celler i odling kunna föröka sig till en stor population som lämpar sig för transplantation. De flesta av de celltyper som skulle kunna vara användbara inom cellterapi delar sig överhuvudtaget inte i cellodling, och om de delar sig förlorar de snabbt de egenskaper som gör dem användbara. Så är till exempel fallet med leverceller (hepatocyter) och de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln (beta-celler). Det innebär att mycket lite av den cellterapi som i dag utförs med lyckat resultat använder sig av cellpopulationer som expanderats i kultur innan transplantationen. Den bygger i stället på att man transplanterar celler direkt, från en person till en annan. En anledning till att benmärgstransplantation för tillfället utgör den viktigaste formen av stamcellsterapi är att det går att skörda tillräckliga mängder benmärg (och de hematopoetiska stamceller den innehåller) från levande donatorer. Andra typer av cellterapi, såsom transplantation av bukspottkörtelns cellöar eller av hepatocyter, bygger vanligtvis på celler från avlidna donatorer, vilket starkt begränsar tillgången på celler och nyttan med de metoder som används.

Nästa stora problem vi ställs inför inom cellterapi handlar om immunitet. Människan, och alla andra ryggradsdjur, har ett mycket komplicerat immunförsvar som utvecklats för att skydda oss mot infektioner; celler från inkräktande mik-



roorganismer identifieras som främmande partiklar och förstörs. Systemet gör emellertid också att våra kroppar stöter bort celler och vävnad som transplanterats från andra individer. De transplanterade cellerna eller vävnadsdelarna identifieras hos mottagaren som "icke egna" av en population vita blodceller som kallas för *T-lymfocyter*. De bekämpar de främmande cellerna med hjälp av giftiga ämnen som kallas för *cytokiner*, bland vilka vi finner interferoner (som också är aktiva i kroppens försvar mot virusinfektioner) och tumörnekrosfaktorer (som ibland också avsöndras av tumörer och som förklarar många av deras skadliga systemiska effekter). T-lymfocyterna kan identifiera nästan alla nya molekyler som normalt inte påträffas i kroppen, men merparten av immunförsvaret riktar sig mot en familj av ytmolekyler som går under namnet HLA(*human leukocyte antigen*)-faktorer. De är så kallade glykoproteiner som består dels av protein som kodats av HLA-generna och dels av kolhydrater. HLA-generna har en enorm variation mellan olika individer.

Här kan det vara på sin plats att nämna att forskare i biomedicin, när de talar om en "gen", vanligtvis syftar på normalversionen av genen, vilken kodar för ett visst protein med en viss funktion. När evolutionsbiologer, psykologer och lekmän talar om en "gen" däremot, syftar de ofta på någon av de varianter av en viss gen som kan förekomma hos olika människor och som resulterar i vissa skillnader i utseende, personlighet och beteende. Biologerna benämner dessa olika varianter *alleler*. HLA-systemet består av två kluster med gener, ABC och DR, som vart och ett innehåller någon av många möjliga kombinationer

av alleler. Det totala antalet möjliga kombinationer av dessa alleler är mycket stort, vilket är förklaringen till att en vävnads-*transplantation* från en individ till en annan (en så kallad *allolog transplantation* eller *allogransplantation*), vanligtvis ger upphov till en avstötningsreaktion hos värdens T-lymfocyter. Kliniskt kontrolleras sådana reaktioner med hjälp av läkemedel som hämmar kroppens immunförsvar (så kallade immunsuppressiva läkemedel). Ju mindre kompatibiliteten mellan HLA-allelerna i transplantatet respektive värdens är, desto större blir svårigheterna att kontrollera reaktionerna. Att fastställa graden av HLA-kompatibilitet är grunden för vävnadstypning, som är av mycket stor vikt vid såväl organtransplantation som de sorters cellterapi som för tillfället praktiseras.

Sedan 1950-talet har man vetat att vävnadstransplantationer från en enäggstvilling till en annan tolereras av mottagaren. Det har sin förklaring i att enäggstvillingar uppstår till följd av att det tidiga embryot spontant delar sig i två delar. Enäggstvillingar har därmed exakt samma uppsättning alleler i HLA-generna och alla andra gener som kan tänkas vara inblandade i avstötningen av ett transplantat. Detsamma gäller när vävnad transplanteras från en del av kroppen till en annan hos samma individ (en så kallad *autolog transplantation* eller *autotransplantation*).

Att använda immunsuppressiva läkemedel för att hindra avstötningen av allogransplantat är inte problemfritt. Användningen av sådana läkemedel är ofta förknippad med biverkningar i form av olika typer av organskador och eftersom läkemedlen ger nedsatt immunförsvar blir transplanterade patienter också mer mottagliga för infektioner. Även mindre in-

fektioner kan hos patienter som tar immunsuppressiva läkemedel utvecklas och bli betydligt allvarligare än vad de vore för en individ med ett fullt fungerande immunförsvar. Visionen om att en dag kunna producera cell-, vävnads- och organtransplantat som inte kräver immunsuppressiva läkemedel är en helig graal inom stamcellsforskningen och förklaringen till varför frågan om patientspecifika cellkulturer, som diskuteras vidare i kapitel 3, är så viktig.

Ett tredje mycket stort problem med cellterapi handlar om själva insättningen. Vanligtvis injiceras cellerna som en suspension i det område av kroppen som behöver repareras. I fallet benmärgstransplantationer kan cellerna injiceras direkt in i blodomloppet eftersom de hematopoetiska stamcellerna (HS-celler), som utgör den centrala komponenten i transplantatet, kan röra sig fritt i blodet och etablera sig i särskilda nischer i världens benmärg. Fasta organ bjuder större problem. I experimentell cellterapi på hjärta och ryggmärg injiceras cellerna som en suspension i den skadade kroppsregionen. Djurexperiment visar dock att merparten av cellerna dör strax efter injektionen och att det fortfarande är långt kvar till målet: integrerad och funktionell tredimensionell strukturering av celler.

Cellterapi är således för tillfället behäftad med flera allvarliga problem, kanske allra främst svårigheterna med att få fram tillräckliga mängder av de celltyper som behövs, problemet med immunitet och avstötning samt de problem som rör hur man effektivt levererar cellerna. Dessa problem skapar stora utmaningar för forskarvärlden men kommer i sin tid att lösas. Stamcellernas betydelse har sin förklaring i att de erbjü-

der potentiella lösningar på åtminstone de första två problemen. Problemet med den bristande tillgången på celler kommer att kunna lösas eftersom pluripotenta stamceller (ES-celler och iPS-celler) har förmågan att föröka sig obegränsat antal gånger i kultur och sedan utvecklas till alla de celltyper som normalt finns i kroppen. Problemen med immunitet och avstötning kommer att kunna lösas antingen genom att man skapar cellbanker som säkerställer att det finns material med en någorlunda god HLA-kompatibilitet med varje individ, eller genom att man tillämpar någon av metoderna för att framställa patientspecifika iPS-celler, det vill säga pluripotenta stamceller som producerats av patienten och därför överensstämmer perfekt och inte riskerar att sätta igång en avstötningsprocess hos henne eller honom. Det tredje problemet, som rör hur man effektivast levererar cellerna, är inte främst ett problem för stamcellsforskningen utan snarare för forskningen inom bioteknik och biomedicin. I fråga om detta problem ligger nyckeln till framgång i att ytterligare förfina cellodlingen, så att man kan odla cellerna i särskilda tredimensionella former eller vävnadsstrukturer, vilka sedan kan transplanteras som en integrerad helhet snarare än att injiceras som individuella celler.

## Osäkra effekter av icke evidensbaserad stamcellsterapi

Utöver den stamcellsterapi vi kommer att beskriva och ge exempel på i den här boken erbjuds det i dag på flera håll även annan ”stamcellsterapi” som saknar tydlig vetenskaplig förankring. Den innebär vanligtvis autologa transplantationer av

celler från en del av kroppen till en annan eller ibland allo-transplantationer av en favoriserad cellinje till det berörda området i kroppen. Sådana behandlingar har sällan genomgått någon klinisk prövning. I boken kommer vi att referera till sådan verksamhet som *icke evidensbaserad stamcellsterapi*, även om den ibland också går under namnet ”stamcellsturism”.

### Stamcellsturism

Vi lever på gott och ont i en värld där det räcker att kunna skapa uppmärksamhet kring sig och lova mer än konkurrenterna för att tjäna pengar. Alla löften om nya botemedel mot progressiva och rörlighetshindrande sjukdomar kommer att väcka uppmärksamhet. Att det på senare år avgetts så många högljudda löften om ”stamcellsterapi”, och att dessa löften rönt mer uppmärksamhet än vad de egentligen förtjänar har sin förklaring dels i grundläggande missuppfattningar om vetenskapen bakom stamcellsterapi, dels i att kliniker och forskare på området har så skilda perspektiv och utgångspunkter, både i den etiska debatten och i det ständiga sökandet efter nya sätt att tjäna pengar. Löften av denna typ har fått tusentals människor som lider av allvarliga, plågsamma och begränsande – ofta dödliga – sjukdomar att leta efter mirakelkurer inom stamcellsterapi. Många är beredda att resa över halva jordklotet och betala mycket stora summor pengar till kliniker som erbjuder sådana mirakelbehandlingar. Varför skulle de inte göra det, kanske någon frågar sig. Det är trots allt en fråga om liv och död och om det finns en smula hopp kvar att hitta i en ny experimentell behandling är det kanske värt satsningen om alternativet är kroppsligt förfall och död. Men det mesta av det som för tillfället erbjuds är dessvärre nästan helt verkningslöst.

Stamcellsturismens tragedi har sin upprinnelse i en felskattning som är välbekant för alla medicinska statistiker. De flesta sjukdomar har en hög grad av individuell variation i sjukdomsförloppet vilket innebär att det kan

vara mycket svårt att förutsäga vad som kommer att hända en viss individ på två eller tre års sikt. Som exempel kan vi använda oss av en degenerativ och obotlig hjärnsjukdom med oförutsägbara perioder av tillfällig förbättring och perioder under vilka patienten upplever förbättring trots att nervcellsfunktionen inte i faktisk mening förbättrats. Anta att 100 patienter med denna sjukdom anmäler sig till Dr Feelgoods stamcellsterapeutiska mirakelkur. Av en ren slump kommer vissa av patienterna att uppleva en period av tillfällig förbättring strax efter det att de genomgått behandlingen. De fylls av positiva känslor; deras satsning på den nya behandlingen tycks, trots det mycket höga priset, ha lönat sig. Det är inte svårt att övertala denna grupp patienter om att skriva positiva omdömen som lovprisar Dr Feelgood och hans behandling, omdömen som snabbt letar sig in på klinikens hemsida där de lockar ännu fler patienter till kliniken. Samma slump gjorde att många andra av de 100 patienterna aldrig upplevde någon förbättring efter behandlingen eller rentav blev sämre. De skickade emellertid aldrig in några positiva omdömen och om de klagade fick de förmodligen ett artigt svar som gjorde dem uppmärksamma på det finstilla i avtalet: att behandlingen är experimentell och att kliniken aldrig kan garantera att den ger någon effekt. De fick i vilket fall som helst aldrig sina brev publicerade på klinikens hemsida. Denna process, som innefattar naturlig variation i sjukdomsförloppet samt systematiska fel i hur resultaten rapporteras, ligger till grund för hur falska bevis för behandlingens effektivitet byggs upp.

Dr Feelgood saknar förmodligen de kontakter och resurser som krävs för att delta i en klinisk prövning – med andra ord skulle han inte kunna fastställa behandlingens effektivitet med statistiskt tillförlitliga metoder ens om han ville. Han väljer i stället sannolikt att tro på det han ser med egna ögon, i synnerhet de tacksamma patienter som genomgår hans behandling och strax därefter upplever en förbättring. Sådana utvärderingsmetoder går i branschen under namnet "anekdotiska bevis". Innan man på 1940-talet började tillämpa randomiserade och kontrollerade kliniska studier byggde alla utvärderingar av effektivitet inom medicinen på sådana otillförlitliga metoder.