

AKADEMIRAPPORT

Stamcellsforskning – framsteg, förhoppningar och farhågor

Detta dokument har producerats av Arbetsgruppen för stamcellsforskning, Kungl. Vetenskapsakademiens klass för medicinska vetenskaper. Det speglar arbetsgruppens uppfattning och skall inte ses som ett uttalande eller ställningstagande av Kungl. Vetenskapsakademien.

Stamcells forskning – framsteg, förhoppningar och farhågor

Många allvarliga sjukdomar, som till exempel Parkinsons sjukdom och diabetes, karakteriseras av förlust av celler. Stamcells forskning har fått stor uppmärksamhet och har lett till optimism om möjligheten att utveckla nya behandlingar för att ersätta döda celler.

Det finns sedan några decennier två väletablerade stamcells baserade behandlingar i kliniskt bruk som räddat många liv; benmärgstransplantation, där blodbildande stamceller från benmärgen transplanteras för att behandla vissa typer av leukemi, och hudtransplantation, där ny hud odlas fram utanför kroppen från en patients egna hudstamceller för att behandla svåra brännskador. Utöver transplantation finns också läkemedel som stimulerar kroppens egen förmåga att nybilda vissa celltyper. Ett exempel är mediciner som stimulerar nybildningen av röda blodkroppar. De är i vissa situationer ett alternativ till blodtransfusion, vilket har haft stor betydelse för bland annat vården av patienter med kronisk njursvikt med associerad blodbrist.

Stamcells forskningen har gjort stora framsteg, men har ofta varit omdiskuterad och i de flesta fall återstår fortfarande mycket forskning för att nå fram till fungerande behandlingar. Kungl. Vetenskapsakademiens klass för medicinska vetenskaper har tillsatt en arbetsgrupp som skrivit denna rapport för att bidra med vetenskaplig kompetens i frågor kring stamcells forskning.

Arbetsgruppen har identifierat tre särskilt angelägna och aktuella frågor:

behovet av forskning om mänskliga embryonala stamceller, förväntningar på utvecklingen av nya stamcells baserade behandlingar, samt så kallad stamcellsturism.

Slutsatserna kan sammanfattas i tre punkter:

- *Framställning av iPS-celler innebär ett genombrott inom stamcells forskningen som på lång sikt kan innebära att användningen av mänskliga embryonala stamceller minskar. Men det är mycket viktigt att i nuläget bedriva forskning på flera stamcellstyper parallellt. Att förhindra forskning på mänskliga embryonala stamceller vore ett stort misstag.*
- *Forskarsamhällets företrädare bör framhålla både forskningens potential och dess komplexitet. Stamcells fältet innebär många nya möjligheter till läkemedelsutveckling och behandling, men det är ofta svårt att ge en tidsram för när nya behandlingar kan komma att bli verklighet.*
- *Patientens säkerhet kommer alltid i första rummet och utvecklingen av nya behandlingsmetoder måste alltid vila på vetenskaplig grund. Detta är nödvändigt att framhålla i diskussionen kring stamceller liksom i andra sammanhang där nya forskningsrön attraherar oseriösa aktörer.*

Ordlista

Stamceller är omogna celler som har möjlighet att ge upphov till specialiserade celler, som hud- eller nervceller.

Embryonala stamceller kan odlas från det tidiga embryot. De har obegränsad delningsförmåga och möjlighet att ge upphov till kroppens alla celltyper.

Adulta stamceller finns i många organ i den vuxna kroppen. De kan ge upphov till organ-specifika celltyper, för att ersätta celler som dör.

Mesenkymala stamceller är en typ av adulta stamceller som finns i benmärgen och kan ge upphov till bland annat bindvävs celler.

Inducerat pluripotenta stamceller, iPS-celler, är nästan identiska med embryonala stamceller, men kommer inte från embryon utan från mogna celler som backats i sin utveckling.

Summary in English

An important aim of stem cell research is to develop novel therapeutic strategies to replace cells lost in different diseases. This research has gained much interest the last decade and raises many questions. The Class for medical sciences of The Royal Swedish Academy of Sciences appointed a working group, assigned to produce this report, in which some of the most common questions are discussed, such as ethical issues and the challenges for the development of new therapies.

The Working Group has identified three particularly important and timely issues: the need for research on human embryonic stem cells, expectations for the development of new stem cell-based therapies, and so called stem cell tourism.

The conclusions can be summarized in three points:

- *Production of iPS cells is a breakthrough in stem cell research which in the long term may decrease the use of human embryonic stem cells. But it is very important at this stage to conduct research in multiple stem cell types in parallel. Preventing research on human embryonic stem cells would be a major mistake.*
- *Representatives of the scientific community should emphasize both the potential and complexity of research. The stem cell field presents many new opportunities for drug development and therapy, but it is often difficult to give a time frame for when new treatments may become a reality.*
- *Patient safety always comes first, and the development of new therapies must always be based on scientific grounds. This is necessary to point out in the discussion of stem cells as well as in other contexts where new research attracts rogue actors.*

Behovet av forskning om mänskliga embryonala stamceller

Kring millennieskiftet pågick en intensiv debatt i många länder om etiken kring forskning på mänskliga embryonala stamceller. Eftersom de har förmågan att dela sig ett till synes obegränsat antal gånger och kan ge upphov till kroppens alla celltyper är de värdefulla för grundläggande vetenskapliga studier, läkemedelsutveckling, och potentiellt som en källa till celler för transplantation. Embryonala stamceller kan bara odlas från embryon inom några få dagar efter befruktningen. Tekniken etablerades först med musceller, vilket var ett framsteg som haft enorm betydelse för medicinsk forskning och som belönades med Nobelpriset i medicin eller fysiologi 2007. Möjligheten att odla embryonala stamceller från mänskliga embryon beskrevs första gången 1998. Detta revolutionerade möjligheten att studera mänskliga celler.

Embryonala stamceller odlas från embryon som har tillkommit vid provrörsbefruktning, men som har bedömts inte kunna ge upphov till ett foster. Vissa grupper, till exempel katolska kyrkan, anser att sådana studier av mänskliga embryon är svåra att försvara ur etisk synpunkt, trots det stora värdet för medicinsk forskning. Ett argument har varit att mänskliga embryonala stamceller inte är unika utan att man i stället kan studera och utveckla stamceller som finns i flera vuxna organ, så kallade adulta stamceller. Men det är tydligt att embryonala och adulta stamceller är olika, och bara embryonala stamceller har en obegränsad delningsförmåga och möjlighet att ge upphov till kroppens alla celltyper. Detta har lett till en acceptans och satsning på forskning kring mänskliga embryonala stamceller i många länder, inklusive Sverige.

Frågan om behovet av mänskliga embryonala stamceller har aktualiserats igen de senaste åren efter det att ett oväntat språng togs i stamcellsforskningen. En japansk grupp under ledning av Shinya Yamanaka visade 2006 att det var möjligt att få mogna celler att omvandlas till celler mycket lika embryonala stamceller. Genom att tillföra specifika gener går det att få celler att förlora sina specialiserade egenskaper och backa i sin utveckling till ett tillstånd som är nästan identiskt med de tidigaste embryonala cellerna. Denna teknik har mycket snabbt fått stor spridning och används idag över hela världen i forskning och läkemedelsutveckling. Det finns också förhoppningar att tekniken i framtiden skall kunna användas för att tillverka celler för transplantationsbehandlingar. Tekniken kallas reprogrammering och resultatet inducerat pluripotenta stamceller (iPS-celler). Shinya Yamanaka har tilldelats årets Nobelpris i medicin eller fysiologi för upptäckten att mogna celler kan backas i utvecklingen till iPS-celler. Han delar priset med John Gurdon, som i banbrytande studier i grodor flyttade kärnor från mogna celler till äggceller och kunde visa att utvecklingen kan backas. Senare forskning visade att det fungerar också på däggdjur, och det första exemplet presenterades 1997; det klonade fåret Dolly.

Möjligheten att omprogrammera vuxna celler till celler som är mycket lika embryonala stamceller har väckt frågan om det nu räcker att studera iPS-celler, och om man därför helt kan undvika de etiskt mer laddade mänskliga embryonala stamcellerna. Men även om iPS-celler innebär en enorm landvinning som snabbt har fått stor spridning så är de inte helt identiska med embryonala stamceller. Arbetsgruppen anser därför att det fortfarande är mycket viktigt att studera dessa stamcellstyper parallellt, en uppfattning som delas av de flesta forskare i fältet. Studierna korsbefruktar varandra och det är dessutom ännu omöjligt att bedöma vilken celltyp som är mest lämplig i eventuella framtida behandlingar, då båda typerna har sina för- och nackdelar. Till exempel ökar vissa metoder för framställning av iPS-celler risken för tumörer. Trots att det finns gott hopp om att vi i framtiden ska kunna undvika denna risk krävs ytterligare forskning, och det vore ett misstag att i nuläget sluta med forskning på mänskliga embryonala stamceller.

Sammantaget anser vi att möjligheten att etablera och studera mänskliga embryonala stamceller har så högt vetenskapligt värde att det är fortsatt motiverat trots möjligheten att framställa iPS-celler.

Förväntningar på utvecklingen av nya stamcellsbaserade behandlingar

När stamcellsforskning först fick stor uppmärksamhet kring millennieskiftet väcktes stora förhoppningar om helt nya behandlingar för allvarliga sjukdomar. I dag uttrycks ibland en besvikelse över att förhoppningarna ännu inte har infriats. Men det är viktigt att understryka att utveckling av medicinska behandlingar oftast tar mycket lång tid. Att ta fram ett nytt läkemedel uppskattas ta ca 20 år. En viktig anledning till att det tar så lång tid är den grundliga utvärdering av risker och säkerhet som är en nödvändig del i utvecklingsarbetet. Det är mycket svårt att förutsäga framstegen i olika forskningsfält eller utvecklingen av nya medicinska behandlingar. Det har nämnts förhoppningar i olika sammanhang att snart sagt alla sjukdomar skulle kunna behandlas med stamceller, vilket är helt orealistiskt.

Det har skett enorma vetenskapliga landvinningar inom stamcellsområdet det senaste decenniet vilket har lett till en mycket bättre förståelse av stamcellernas möjligheter. Även stamcellsforskningens begränsningar har blivit tydligare, och forskningen har till exempel visat att blodstamceller eller navelsträngsceller inte enkelt kan ge upphov till kliniskt intressanta celltyper på det sätt som de tidiga

studierna tycktes visa. En del utmaningar har också visat sig vara större än man anat, till exempel att generera den typ av bukspottkörtel-celler som förloras vid typ 1-diabetes.

Andra forskningslinjer har varit mycket framgångsrika. Svensk forskning har exempelvis varit ledande i att utveckla metoder att ta fram den typ av nervceller som förloras vid Parkinsons sjukdom. Utvecklandet av iPS-celler (se ovan) är ett jättekiv inom medicinsk forskning, som redan på några få år har kommit att få snabb spridning och användning internationellt. Möjligheten att göra iPS-celler från patienter med olika sjukdomar har gett helt nya möjligheter att studera sjukdomsmekanismer och försöka utveckla nya behandlingar. Flera nya potentiella behandlingar har redan börjat utvärderas i patienter. Bland annat var Sverige först med studier som talade för att transplantation av så kallade mesenkymala stamceller (se ordlista) till patienter som ska genomgå benmärgstransplantation kan ha en livräddande effekt genom att hämma avstötningsreaktioner. Uppföljande studier pågår nu i flera länder.

Arbetsgruppen betonar forskarsamhällets viktiga uppgift att lyfta fram komplexiteten i forskning och utveckling av nya medicinska behandlingar. Det gäller naturligtvis också den lovande stamcellsforskningen.

Stamcellsturism

Utöver de stamcellsbaseade cellterapi som används i klinisk rutin idag (benmärgs- och hudtransplantation), utförs på vissa ställen stamcellsbaseade behandlingar av en lång rad sjukdomar utan vetenskaplig dokumentation av nytta eller risker. Patienter erbjuds resa till länder där detta är tillåtet, vilket har gett upphov till termen stamcellsturism. Det är lätt att förstå patienter och anhöriga som lockas av löften om lindring eller bot av mycket svåra eller dödliga sjukdomar.

Det är mycket viktigt att väga nytta mot risker för nya behandlingar, och att utvärdering av dem vilar på vetenskaplig grund. De behandlingar som erbjuds kommersiellt för svåra sjukdomar har ofta som gemensam nämnare att vare sig den potentiella nyttan eller risken för patienten har utvärderats. Oberoende forskare har i några fall gjort uppföljningar av patienter som har genomgått sådana behandlingar och funnit allvarliga bieffekter men ingen nytta för patienterna. Ett exempel är ett fall där ett barn utvecklade en tumör från transplanterade celler.

Utveckling av nya medicinska behandlingar måste alltid vila på vetenskaplig grund för att försäkra sig om att patienter inte kommer till skada och för att maximera möjligheten att kunna lindra eller bota sjukdomar. Kungl. Vetenskapsakademien stöder de riktlinjer som framtagits av den internationella stamcellsorganisationen ISSCR.

Arbetsgruppen för stamcellsforskning, Kungl. Vetenskapsakademiens klass för medicinska vetenskaper

Jonas Frisé	Professor i stamcellsforskning, Karolinska Institutet
Olle Lindvall	Professor i neurologi, Lunds universitet
Thomas Perlmann	Professor i molekylär utvecklingsbiologi, Karolinska Institutet
Lena Claesson-Welsh	Professor i medicinsk biokemi, Uppsala universitet