



Per-Ola Carlsson

# Världsledande forskning inom typ 1-diabetes kan leda till bot

Vid typ 1-diabetes har vanligen 60 till 80 procent av kroppens insulinproducerande celler förstörts redan innan diagnos. Den som lever med sjukdomen blir beroende av livslång insulinbehandling. Professor Per-Ola Carlsson leder en forskargrupp som vill stoppa förlusten av egen insulinproduktion och i bästa fall ersätta de insulinproducerande cellerna med nya. Visionen är att hitta ett botemedel mot typ 1-diabetes.

Diabetes är egentligen inte en enda sjukdom utan ett samlingsnamn för flera sjukdomar. Gemensamt är ett för högt blodsocker.

Det finns två huvudtyper: typ 2 och typ 1. Majoriteten, cirka 85 procent, har typ 2-diabetes. Då kan bukspottkörteln fortfarande producera insulin, men mängden räcker inte till för kroppens behov. Känsligheten för insulin i muskel- och fettceller är nedsatt och effekten av det insulin som produceras är inte tillräcklig.

Vid typ 1-diabetes förstörs de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln så att insulinproduktionen till slut upphör. De som insjuknat blir kroniskt beroende av att tillföra insulin kontinuerligt eller flera gånger dagligen för att överleva.

– Studier har visat att livslängden vid typ 1-diabetes tidigare har varit förkortad med 10 till 18 år, särskilt för dem som debuterade tidigt i livet. Förutom risk för komplikationer och förkortad livslängd, är man tvungen att varje timme livet ut hålla koll på sitt blodsocker. Jag har under

lång tid arbetat med typ 1-diabetes och ser konsekvenserna av sjukdomen, för mig är det en viktig drivkraft att försöka bidra till utvecklingen av nya terapier, säger professor Per-Ola Carlsson.

## Lyckats hejda sjukdomen

Mycket har förstås hänt på forskningsområdet under senare år. Över hela världen arbetar forskare med olika spår för att försöka mildra och i förlängningen bota sjukdomen.

Per-Ola Carlsson är professor i medicinsk cellbiologi vid Uppsala universitet och har dubbla roller som experimentell och klinisk forskare. Professuren är unik i sitt slag eftersom den innebär en delad tjänst mellan en preklinisk institution och en klinisk institution.

– Så jag leder ett prekliniskt labb och ett kliniskt labb. I huvudsak utgår vi från cellterapi och överför experimentella spännande koncept till kliniska studier i tidig fas, vilket i förlängningen kan ge nya terapier och behandlingsstrategier.

Han leder en forskargrupp som arbetar i två huvudspår. Det ena strategin handlar om att försöka stoppa förlusten av insulinproducerande celler vid typ 1-diabetes. Vid diagnos har oftast 60 till 80 procent av den egna insulinproduktionen försvunnit.

– Om man kan hejda den fortsatta förlusten så att immunangreppet mot de insulinproducerande cellerna upphör, kan man få en betydligt mer lättbehandlad diabetes med lägre insulindoser, mindre svängande blodsocker och i förlängningen mindre risk för komplikationer.

Vid Akademiska sjukhuset pågår nu flera studier med en celltyp som heter mesenkymala stamceller, eller stromaceller som de också kallas. Det är en celltyp som finns i nästan alla kroppens organ och är immunmodulerande, vilket innebär att de kan dämpa ett överaktivt immunsystem.

De kliniska studier som görs i Uppsala är världsunika.

– Vi samarbetar med ett företag som tar fram den här typen av celler från navelsträng, cellerna får mångdubblas i odlingsskål och framställs som läkemedel. Vi började behandling på nydiagnostiserade vuxna med typ 1-diabetes och fann att de högre doserna både var säkra och att patienterna lyckades bibehålla den egna insulinproduktionen under drygt ett år.

Vid en långtidsuppföljning efter fyra år kvarstod effekten. Forskargruppen har även gjort upprepad behandling efter ett år på vissa individer för att förstärka behandlingseffekten.

– Vi har nu startat en studie på barn och ungdomar med samma behandlingskoncept och även där fått säkra och goda resultat. Vi har också gått vidare med en randomiserad placebokontrollerad studie med barn och unga mellan 12 och 21 år. Förhoppningen är att vi ska uppnå samma behandlingseffekt som hos äldre individer. Vi vet dock att sjukdomen tenderar att vara mer aggressiv hos unga. I bästa fall kan vi föra den här typen av terapi vidare till ett registrerat läkemedel som kan mildra och i den bästa av världar till och med bota sjukdomen, säger Per-Ola Carlsson.

## Regenerativ medicin

Det andra huvudspåret bygger på experimentella studier och går ut på att försöka ersätta

förlorade celler vid typ 1-diabetes med nya genom transplantation av insulinproducerande celler.

Att transplantera insulinproducerande celler från organdonatorer är idag klinisk rutin, men kräver att mottagaren får livslång behandling med immundämpande läkemedel. Utmaningen är att hitta en väg att kunna transplantera insulinproducerande celler utan att samtidigt behöva ge dessa läkemedel. Det skulle i förlängningen innebära att alla individer med typ 1-diabetes skulle vara lämpade för sådan botande behandling.

– Tillsammans med ett amerikanskt företag har vi nu ett färdigt koncept som vi vill överföra till en första klinisk prövning i människa. Genom att släcka respektive överuttryckta gener som kodar för proteiner på de insulinproducerande cellernas yta, har man i experimentella studier kunnat transplantera insulinproducerande celler från såväl organdonatorer som stamceller, utan att de upptäcks av immunförsvaret hos mottagaren.

Den här typen av translation eller överföring till de första studierna i människa är komplicerad och omgärdad av omfattande regler och ansökningar innan protokollen slutligen blir godkända.

– Det krävs oerhört mycket förarbete innan man kan gå vidare till en studie i tidig fas med ett nytt läkemedel, särskilt då det är en genmodifierad cellprodukt. Så en stor del av arbetet har skett innan själva studien kan starta.

## Kort om forskaren

**Namn:** Per-Ola Carlsson

**Profession:** Överläkare i endokrinologi och diabetologi.

**Titel och placering:** Professor och överläkare vid endokrin- och diabetessektionen, Akademiska sjukhuset.

**Drivkraft och motivation:** Att finna vägar till förbättrad behandling och förhoppningsvis bot av typ 1-diabetes.



*Om man kan hejda den fortsatta förlusten så att immunangreppet mot de insulinproducerande cellerna upphör, kan man få en betydligt mer lättbehandlad diabetes med lägre insulindoser, mindre svängande blodsocker och i förlängningen mindre risk för komplikationer.*

---

Per-Ola Carlsson menar att arbetet underlättas av en välfungerande och stödjande forskningsinfrastruktur i Uppsala.

– Vi har fantastiska resurser och en bra infrastruktur med dedikerade forskningssjuksköterskor på kliniken. Sedan har vi förstås ett väldigt gott stöd av Uppsala Clinical Research Center, UCR. Det är ett icke-vinstdrivande forskningscentrum och en bred resurs för den kliniska forskningen, både regionalt, nationellt och internationellt.

Drygt en tredjedel av sin tid arbetar Per-Ola Carlsson som överläkare på Akademiska sjukhuset.

– Det är en förutsättning för att man ska kunna göra relevant, translationell forskning och för att hela tiden vara uppdaterad på ny medicinteknik och nya terapier.

### **Lovande forskning och framtid**

Några av de viktigaste framgångsfaktorerna, menar han, är tydlighet i målen och att skapa relevant kompetens i alla delar av den translationella forskningen; dels att förstå experimentell forskning, dels att kunna överföra kunskapen till kliniska studier och i slutänden till patienterna. Men det gäller också att vara insatt i de regulatoriska frågorna för att lyckas med ansökningar.

Om han får drömma om ett verkligt veten-

skapligt genombrott är det förstås en bot för sjukdomen typ 1-diabetes genom transplantation. Kan man hitta en strategi att kunna transplantera celler mellan individer utan att behöva använda immundämpande läkemedel öppnas dessutom terapimöjligheter för en rad andra sjukdomar.

Inom ramen för den kliniska studien vid Akademiska sjukhuset, där nu patienter med typ 1-diabetes för första gången ska erbjudas transplantation med genmodifierade, hypo-immuna insulinproducerande celler, används Langerhanska öar som isoleras vid Rudbeck-laboratoriet.

– Lyckas vi transplantera och få cellerna att överleva utan immundämpande läkemedel kommer vi att planera för en uppföljning där i stället stamcellsframtagna insulinproducerande celler används. Det ger möjlighet till massframställning av genmodifierade insulinproducerande celler, vilket skulle göra att i förlängningen inte bara ett fåtal individer med sjukdomen kan erbjudas behandling, utan att det kan bli en botande behandling för typ 1-diabetes. Forskningen är väldigt lovande och jag ser en spännande framtid, säger Per-Ola Carlsson.

Text: Eva Nordin  
Foto: Staffan Claesson