



Pressmeddelande den 19 februari 2016

## **Diamyd Medicals diabetesvaccin och regenerativ medicin i synergi**

*Diamyd Medical (Nasdaq Stockholm First North, DMYD B) är största ägare i Cellaviva AB, som är Sveriges första biobank för familjesparande av och forskning på stamceller från navelsträng. I samband med att huvudägaren i Diamyd Medical, Anders Essen-Möller, valts till ny styrelseordförande i Cellaviva klargörs här hur Diamyd Medical ser på synergin mellan bolagen.*

Diamyd Medical är fokuserat inriktat på att utveckla en bot för typ 1-diabetes. Strategin är att dels med Antigen-Baserad Terapi (ABT), som t ex med diabetesvaccinet Diamyd<sup>®</sup>, stoppa det autoimmuna angreppet på insulinproducerande betaceller, dels att återställa betacellsfunktionen genom t ex transplantation med egna (autologa) mesenkymala stamceller från navelsträng.

- Patienter med typ 1-diabetes har dödarceller som tar kål på insulinproducerande celler. Om det är transplanterade öar eller cellterapi med insulin-producerande stamceller spelar igen roll - dödarcellerna gör sitt jobb. En kombinationsbehandling måste till. Det första steget är att inducera immunologisk tolerans med Antigen-Baserad Terapi. När immunologisk tolerans har uppnåtts mot t ex GAD blir nästa steg att ge insulin-producerande stamceller. Det skulle vara värdefullt att spara stamceller från navelsträng för att kunna genomföra denna form av kombinationsbehandling med egna (autologa) celler, säger professor Åke Lernmark, Lunds universitet och Diamyd Medicals rådgivare i vetenskapliga frågor.

- Diamyd Medicals intresse i Cellaviva ligger i övertygelsen om att egna stamceller kommer att få avgörande betydelse när det gäller att bota typ 1-diabetes, liksom många andra skador och sjukdomar. Vi vill genom investeringar i Cellaviva sträcka ut en hand och gemensamt med samhället stödja och föra denna forskning framåt. För att möjliggöra att egna, unga, stamceller ska kunna användas för behandling av individen själv eller kanske ett syskon erbjuder Cellaviva ett sparande av stamceller från navelsträng som en tjänst. Det är Diamyd Medicals förhoppning att detta så småningom – kanske med början för vissa riskgrupper – kan komma att bli en godkänd behandling inom svensk sjukvård, säger Anders Essen-Möller, vd för Diamyd Medical.

I det här pressmeddelandet har vi, inom det allmänt stora tillämpningsområde som stamceller kan förväntas få, begränsat oss till att analysera några frågor som gäller typ 1-diabetes:

- a) **Kan mesenkymala stamceller bota typ 1-diabetes?**
- b) **Är egna (autologa) stamceller bättre än stamceller från andra (allogena)?**
- c) **Är tidiga mesenkymala stamceller från navelsträng bättre än äldre sådana från benmärg?**
- d) **Finns det ekonomi i att spara stamceller från navelsträng där släkting har typ 1-diabetes?**

### **A. KAN MESENKYMALA STAMCELLER BOTA TYP 1-DIABETES?**

Professor Per-Ola Carlsson, Uppsala, Sverige, har visat att behandling med egna (autologa) stamceller är en lovande metod för att behålla den insulinproducerande funktionen hos betaceller i nyligen insjuknade typ 1-diabetespatienter (*Diabetes 2015*). Tjugo vuxna patienter randomiserades till antingen en aktiv grupp som fick autologa mesenkymala stamceller tagna från benmärgen, eller till en kontrollgrupp. Efter ett år visade sig betacellsfunktionen i den aktivt behandlade gruppen vara förbättrad eller bibehållen, men försämrad i kontrollgruppen. Slutsatsen efter den kliniska prövningen var att autolog behandling med mesenkymala stamceller utgör en säker och lovande strategi för att intervensera i sjukdomsprocessen och bevara betacellsfunktionen hos patienter som nyligen diagnostiserats med typ 1-diabetes.

Doktor Jianxia Hu, Qingdao, Kina, rapporterade positiva resultat från en studie där nyinsjuknade typ 1-diabetespatienter behandlats med mesenkymala stamceller från navelsträngsvävnad som kallas Whartons jelly (*Endocrine Journal, 2013*). Tjugonio patienter randomiserades till en aktiv grupp eller till en kontrollgrupp. Två

år efter behandlingen visade både HbA1c och C-peptid signifikant bättre värden i den aktiva gruppen jämfört både med innan de fick behandling och jämfört med kontrollgruppen efter behandling. Man drog slutsatsen att transplantat av mesenkymala stamceller från Whartons jelly kan återställa betacellsfunktion under en längre tidsperiod och att detta kan bli en effektiv metod att behandla typ 1-diabetes.

Docent Ilona Kalaszczynska, Warszawa, Polen, beskriver betydelsen av mesenkymala stamceller från Whartons jelly i en review-artikel och noterar att stamceller generellt kan differentiera inte bara till celler med mesodermalt ursprung såsom ben, brosk, fett, kardiomyocyter, muskelfibrer och njurtubuliceller utan kan också ändra utvecklingsriktning och differentiera till celler med ektodermalt ursprung, såsom nervceller, och endodermalt ursprung, såsom leverceller och pankreatiska celler (*Biomed Res Int, 2015*). De flesta av nedanstående referenser är hämtade från Kalaszczynskas gedigna review där en mängd information sammanställts från olika forskare.

## **B. ÄR KROPPSEGNA (AUTOLOGA) MESENKYMALA STAMCELLER BÄTTRE ÄN MESENKYMALA STAMCELLER FRÅN ANDRA (ALLOGENA)?**

Även om Weiss (*Stem Cells, 2008*), rapporterar att mesenkymala stamceller från Whartons jelly bör kunna användas vid allogena transplantationer utan föregående HLA-matching, så kvarstår frågeställningen huruvida detta också gäller efter det att differentiering skett till vävnadsspecifika celler för användning i regenerativ terapi. Huang (*Circulation, 2014*) rapporterade ökad immunogenicitet hos mesenkymala stamceller härledda från benmärg, vid endotel och myogen differentiering med ett skifte i uttryck av transplantationmsantigenerna MHC-I och MHC-II.

Ingham (*Journal of Tissue Engineering, 2014*), rapporterade att i prekliniska studier där stamceller använts i terapeutiskt syfte involverande organ- eller vävnadsåterväxt, krävdes mesenkymala stamceller som differentierats till vävnadsspecifika celler. Dock har sådan differentiering rapporterats leda till förlust av både immunodämpande egenskaper och fördelaktigt immunologiskt status, vilket kan bli ett bekymmer vid kliniska applikationer.. Se ytterligare referenser nedan.

Technau (*Cytotherapy 2011*). Stamceller härledda ur fettvävnad visar både immunogena och immunodämpande egenskaper efter kondrogen differentiering.

Chen (*Stem Cells, 2007*). Kondrogen differentiering förändrar de immunodämpande egenskaperna hos mesenkymala stamceller härledda från benmärg och effekten beror delvis på det uppregerade uttrycket av B7-molekyler.

## **C. ÄR MESENKYMALA STAMCELLER FRÅN NAVELSTRÄNG BÄTTRE ÄN MESENKYMALA STAMCELLER FRÅN BENMÄRG?**

Song Wu (*Nature, 2016*), visade att miljöfaktorer orsakar 70-90% av mutationerna vid cancer, vilket innebär att mesenkymala stamceller från navelsträng, som inte hunnit dela sig så många gånger, är att föredra framför äldre benmärgsstamceller vid stamcellsbehandling.

Kalaszczynska et al drar slutsatsen att det faktum att adulta mesenkymala stamceller bevaras livsvarigt i kroppen gör dem extra känsliga för cellulär skada, vilket kan leda till celledöd, åldrande eller förlust av regenerativ förmåga och i extrema fall till neoplastisk transformation. Däremot är neonatala mesenkymala stamceller, till exempel från Whartons jelly, i sitt korta prenatala liv förskonade från dessa åldrande faktorer. Den kliniska innebörden av oxidativ stress, längd på telomerer, DNA-skador och sjukdom ger sammantaget en försämrad terapeutisk förmåga hos mesenkymala stamceller som isolerats från åldrade patienter. Detta gör i sin tur Whartons jelly till en ideal källa för mesenchymala stamceller och ett lovande behandlingsverktyg i regenerativ medicin (*Biomed Res Int, 2015*).

Ting, (*Stem Cells and Development, 2014*), rapporterade att yngre mesenkymala stamceller har bättre myogen potential och transplanatationsegenskaper än mesenkymala stamceller från benmärg.

Bustos (*The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2014*), rapporterade att mesenkymala stamceller från äldre benmärg saknar antiinflammatorisk effekt vilket indikerar en åldersrelaterad minskning av immunomodulerande aktivitet.

Förhöjda nivåer av fria fettsyror i obesa individer kan leda till irreversibla förändringar i mesenkymala stamceller från benmärg och fettvävnad (Park, *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2013).

Exponering av inomkroppsliga (t ex inflammatoriska mediatorer) och yttre faktorer såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) under en livstid kan i hög grad påverka viabiliteten eller plasticiteten hos adulta mesenkymala stamceller, till skillnad från mesenkymala stamceller härledda från Whartons jelly (Muller, *Cell biology International*, 2011).

Fan (*Rejuvenation Research*, 2010), visade att den regenerativa förmågan i mesenkymala stamceller från barn mellan ett och fem år överträffar samma förmåga i mesenkymala stamceller från 50-70-åringar.

Hermann (*Cytherapy*, 2010), rapporterade att till skillnad från mesenkymala stamceller från unga individer så kan mesenkymala stamceller från äldre personer inte differentieras till neuroektodermala celler. Detta innebär att stamceller härledda från adult benmärg är olämplig för autolog cellbehandling vid neurologiska sjukdomar hos äldre patienter.

Stenderup (*Bone*, 2003); Huang (*Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2005) och Stolzing (*Mechanisms of Ageing and Development*, 2008), rapporterade var och en för sig att åldern på donerad vävnad påverkar ett flertal egenskaper hos mesenkymala stamceller. Medan äldre mesenkymala stamceller kan ha ansamlade cellulära skador som kan leda till celdöd, åldrande, förlust av regenerativ funktion och neoplastisk transformation, är neonatala mesenchymala stamceller, såsom de från Whartons jelly, skonade från åldersfaktorer.

#### **D. FINNS DET EKONOMI I ATT SPARA NAVELSTRÄNG DÄR SLÄKTING HAR TYP 1-DIABETES?**

Stamceller från navelsträng kan komma att användas för behandling av allt fler sjukdomar och skador. Låt oss emellertid här bara betrakta typ 1-diabetes. Låt oss också anta att Diamyd Medicals utvecklings-approach är riktig, dvs att man med stamceller från navelsträng tillsammans med Antigen-Baserad Terapi (ABT) kommer att kunna bota typ 1-diabetes. Finns det då ekonomi i att spara stamceller från navelsträng där t ex pappan har typ 1-diabetes?

Risken att ett barn får typ 1-diabetes i Sverige är cirka 1,5 procent. Om en mamma har typ 1-diabetes är risken att barnet får sjukdomen cirka tre procent. Om en pappa har typ 1-diabetes ökar risken till cirka fem procent. I en familj med två barn där ett barn får typ 1-diabetes så är risken åtta procent att även det andra barnet insjuknar (Åke Lernmark, muntlig kommunikation). Om en pappa med typ 1-diabetes får två barn blir då risken att minst ett av dem får typ 1-diabetes cirka tio procent. Då syskon har minst 25 procent och som mest 100 procent gemensamma transplantationsantigener –dvs antigener som kan orsaka avstötning av främmande vävnad – och då stamceller i sig har immunomodulerande verkan, antas i detta exempel att stamceller från navelsträng i första hand sparas från ett barn per familj.

Kostnaden för att under tjugo år spara stamceller från navelsträng från ett barn i tio olika familjer där papporna har typ 1-diabetes blir cirka 400 000 kronor. Om varje familj får två barn, sparar navelsträngen från ett barn, och risken är 10 procent att minst ett barn får typ 1-diabetes, så förväntas i dessa tio familjer minst ett barn få typ 1-diabetes. Det har då kostat sjukvården 400 000 kronor för att ha stamceller i beredskap för de i denna riskgrupp som får typ 1-diabetes.

För att bota en typ 1-diabetespatient i denna riskgrupp måste också läggas ca 150 000 kronor i kostnader för Antigen-Baserad Terapi (ABT) med tex Diamyd® eller liknande (som stoppar den autoimmuna processen) samt kanske ca 300 000 kronor i kostnader i samband med intransplantation av stamcellerna (för att återställa massan av insulinproducerande celler). Det betyder att det skulle kosta kanske totalt 850 000 kronor att bota en patient med typ 1-diabetes i denna riskgrupp. Detta kan jämföras med kostnader för att i dag behandla andra allvarliga sjukdomar som ofta är mer än en miljon kronor – per år.

#### **Om Cellaviva**

Cellaviva är Sveriges första biobank för familjesparande av och forskning på stamceller från navelsträng. Stamceller från navelsträng samlas in vid barnets födelse, analyseras, fryses ned och sparas för eventuellt framtida behov. Samtliga celler i kroppen härstammar från stamceller som har unika egenskaper vilket gör dem

attraktiva ur ett medicinskt perspektiv. Verksamheten står under tillsyn av Inspektionen för Vård och Omsorg i Sverige (IVO). Läs mer på [www.cellaviva.se](http://www.cellaviva.se).

### **Om Diamyd Medical**

Diamyd Medical arbetar dedikerat för att bota autoimmun diabetes genom läkemedelsutveckling och investeringar inom stamcellsteknologi och medicinteknik.

Diamyd Medical utvecklar diabetesvaccinet Diamyd<sup>®</sup>, en Antigen-Baserad Terapi (ABT) baserad på den exklusivt inlicensierade GAD-molekylen. Bolagets inlicensierade teknologier för GABA och Gliadin har även dessa potential att bli viktiga pusselbitar i den framtida lösningen för att förhindra, behandla och bota autoimmun diabetes, liksom vissa andra autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar. För närvarande pågår sex kliniska studier med Diamyd<sup>®</sup>. Diamyd Medical är med 39% största ägare i stamcellsbolaget Cellaviva AB. Stamceller kan förväntas komma till användning inom området Personalized Regenerative Medicine (PRM), till exempel för att återskapa betacellsmassa i diabetespatienter där den autoimmuna komponenten av sjukdomen har stoppats. Diamyd Medical har också ägarandelar i medtech-bolaget Companion Medical, Inc. i San Diego, USA; samt i genterapibolaget Periphagen, Inc., Pittsburgh, USA.

Diamyd Medicals B-aktie handlas på Nasdaq Stockholm First North under kortnamnet DMYD B. Remium Nordic AB är Bolagets Certified Adviser.

### **För ytterligare information, kontakta:**

Anders Essen-Möller, vd Diamyd Medical AB

Tel: +46 70 55 10 679. E-post: [anders.essen-moller@diamyd.com](mailto:anders.essen-moller@diamyd.com)

Mathias Svahn, vd Cellaviva AB

Tel: +46 702 61 55 04. E-post: [mathias.svahn@cellaviva.se](mailto:mathias.svahn@cellaviva.se)

### **Diamyd Medical AB (publ)**

Kungsgatan 29, SE-111 56 Stockholm, Sverige. Tel: +46 8 661 00 26, Fax: +46 8 661 63 68

E-post: [info@diamyd.com](mailto:info@diamyd.com). Org. nr: 556242-3797. Hemsida: [www.diamyd.com](http://www.diamyd.com).