

Yttrande från Gentekniknämnden

Datum: 2023-02-15

Dnr: 4.1.1-2023-006

Mottagare

Läkemedelsverket, Enheten för effekt och säkerhet

Att: Dariush Mokhtari

Ert datum: 2023-01-29

Ert Dnr: 5.1-2023-7782

Ansökan om att få genomföra en klinisk fas 1 prövning av genetiskt modifierade celler (UP426) för transplantation vid diabetes typ 1

Yttrande

Nämnden bedömer risken för att den virusvektor och de genetiskt modifierade cellerna som planeras att användas i den kliniska prövningen skulle påverka miljön negativt är försumbar. Nämnden har inga invändningar mot att den kliniska prövningen genomförs.

Bakgrund

Uppsala akademiska sjukhus har ansökt om att få genomföra en klinisk fas-1 prövning där genetiskt modifierade celler transplanteras till två patienter med diabetes typ 1.

Vid diabetes typ 1 riktas ett felaktigt immunsvaret mot insulinproducerande celler i bukspottskörteln. Det resulterar i att för lite insulin utsöndras som kan reglera nivåerna av socker i blodet. Sjukdomen kräver livslång ersättningsbehandling med insulin. Vid komplicerade fall förekommer det att patienten via transplantation får en ny bukspottskörtel, eller enbart de kluster av celler i bukspottskörteln som känner av sockernivåer och utsöndrar insulin. Båda formerna av transplantation föregås av immunhämmande behandling för att transplantatet inte ska stötas bort. Med den immunhämmande behandlingen följer risker till exempel en hög infektionskänslighet och försämrad njurfunktion. Det innebär att för de flesta patienter med diabetes typ 1 är livslånga injektioner med insulin att föredra.

I den kliniska prövningen är planen att transplantera insulinproducerande celler till två patienter med diabetes typ 1, utan att det föregås av immunhämmande behandling. Istället har cellerna modifierats genetiskt för att inte stötas bort av patienternas immunsystem. De modifieringar som gjorts är dels att två gener (*B2M* och *CIITA*) stängts av med genomredigering (CRISPR/Cas12b). CRISPR/Cas-komplexet förs in i cellerna med hjälp av elektroporering. När dessa två gener inte längre uttrycks försvinner de proteiner (*human leukocyte antigen*, *HLA*) på cellytan som är den främsta anledningen till att ett transplantat stöts bort. Cellerna har även modifierats med en gen som kodar för yt-proteinet CD47, som transporteras in i cellerna med en virusvektor. CD47 signalerar till mottagarens immunsystem att det inte ska attackera cellen.

Postadress

c/o Vetenskapsrådet, Box 1035
11 64 Stockholm

Webb/E-post:

www.genteknik.se
genteknik@genteknik.se

Telefonnummer:

08-546 44 081

Övervägande

Enligt direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön är en organism varje biologisk enhet som kan föröka sig eller överföra genetiskt material.

Den virusvektor som används för att föra in genen för CD47 är ett lentivirus som modifierats så att det är självinaktiverande, och inte kan replikera (föröka sig) och orsaka sjukdom hos människor eller andra organismer i miljön. De genetiskt modifierade cellerna överlever endast *in vivo* (inuti kroppen) och inte i miljön vid eventuell spridning.

Etisk bedömning

Gentekniknämnden anser att det är viktigt att nya behandlingar för patienter med diabetes typ 1 utvecklas. Risken för att de genetiskt modifierade cellerna, eller virusvektorn ska sprida sig och påverka miljön negativt är försumbar. I ansökan beskrivs hur prövningen kommer att genomföras av sjukvårds- och säkerhetsutbildad personal i en kontrollerad klinisk miljö. Vidare beskrivs åtgärder för att säkerställa säker transport, förvaring och hantering av avfall. Gentekniknämnden, utifrån sitt uppdrag, ser därför inga oacceptabla risker med den kliniska prövningen.

Beslut i detta ärende har fattats av ledamöterna Céline Holmberg, Malin Larsson, Josef Fransson, Stina Larsson, Andrea Andersson Tay, Magnus Oscarsson, Katarina Luhr, Madeleine Hayenhjelm, Christina Dixelius, Gabriella Lindgren, Stefan Jansson, Martin Weih, Lars Åhrlund-Richter och tjänstgörande ersättare Marie-Louise Hänel Sandström och Jakob Olofsgård. Medverkade på mötet gjorde också ersättare Staffan Eklöf, Maria Eriksson, Sven-Ove Hansson, Jens Sundström och från kansliet Annelie Carlsbecker och Mia Olsson.

.....
Céline Holmberg, vice ordförande

.....
Mia Olsson, föredragande