HDBuzz

Forskningsnyheder om Huntingtons Sygdom På hverdagssprog Skrevet af forskere. Til det globale HS-fællesskab

Spændende fremskridt med "inducerede" stamceller

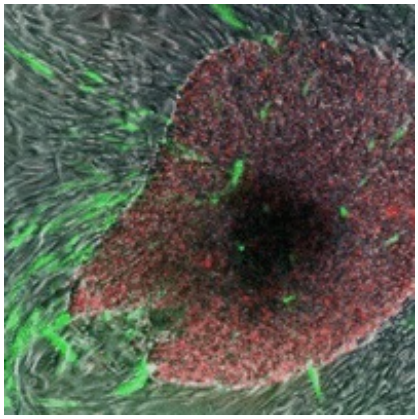
Stamceller fra HS-patienter er blevet vigtige arbejdsværktøjer for forskere - og deres HS-mutation kan "repareres"

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 19. juli 2012
Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen
Oprindelig offentliggjort 6. juli 2012

Stamceller er en kilde til stor begejstring for patienter, der lider af sygdomme forårsaget af celledød i kroppen - som Huntingtons Sygdom. Men det er mere kompliceret end som så at bruge disse kraftfulde celler til at hjælpe HS-patienter. Nu har to nye studier gjort det muligt for forskere at anvende avancerede stamceller som arbejdsredskab, og vist at det er muligt - i celler i en petriskål - at rette den mutation, der forårsager HS.

Lidt om stamcellebehandling

Alle mennesker starter som et enkelt befrugtet æg, der gentagne gange deler sig for at danne de cirka 50 trillioner celler der findes i et voksent menneske. Hver celle har sine egne egenskaber - muskelceller fungerer meget forskelligt fra hudceller, og så videre. De særlige egenskaber ved hver celletype bestemmer hvilke funktioner cellen kan udføre.



I mange år mente forskere, at kun en meget speciel celletype - en såkaldt **stamcelle** - var i stand til at dele sig og give ophav til forskellige typer af celler i kroppen. Den mest indlysende kilde til disse celler var tidlige embryoner, idet det her her disse celler normalt findes.

Men selvom disse ‘embryonale stamceller’ var meget anvendelige - de tillod fx forskerne at dyrke nye celler såsom hjerneceller i laboratoriet - var brugen af dem etisk og juridisk set problematisk, fordi det krævede destruktion af embryoner.

‘Inducerede pluripotente stamceller’ i grøn og rød, som gror ud fra hudceller der omgiver dem
Foto af: PNAS

I 2006 blev alt hvad vi vidste om stamceller ændret, da Shinya Yamanaka opdagede, at **alle** voksne celler kunne ‘omprogrammeres’ til stamceller. Pludselig var der ingen grund til at ødelægge embryoner for at skabe stamceller - vi kunne bare tage en lille hudprøve og omprogrammere cellerne i huden til at blive til stamceller. Forskerne er blevet temmelig gode til, ud fra stamceller, at danne neuroner, muskelceller og andre vigtige celletyper, der er beskadigede i forskellige sygdomme.

Disse omprogrammerede celler kaldes **inducerede pluripotente stamceller** eller **iPS-celler**.

Vores tidligere artikel om stamceller omhandlede det spændende og vanskelige ved stamcelleforskning indenfor Huntingtons Sygdom.

Stamceller fra HS-patienter

I en artikel, der netop er blevet udgivet i tidsskriftet med det lidt underlige navn ‘Cell Stem Cell’, lavede og studerede en gruppe forskere disse **inducerede pluripotente stamceller** fra HS-patienter. Forskerne var nysgerrige efter at se, om stamceller fra HS-patienter ville opføre sig anderledes end dem fra mennesker, der ikke bærer mutationen.

Forskergruppen så på, hvordan cellerne opførte sig i laboratoriet. Flere årtiers arbejde har antydet, at celler fra HS-patienter er unormale, men ingen har nogensinde været i stand til at studere stamceller på dette detaljeniveau før, fordi de har været så vanskelige at skaffe.

Det viser sig, at de nye stamcellelinjer, skabt ved hjælp af prøver fra patienter med Huntingtons Sygdom, **ikke** opførte sig anderledes end stamceller fra folk uden HS. De væsentligste forskelle var, hvordan cellerne tændte og slukkede gener, og hvordan de fremstillede energi.

Disse cellulære symptomer svarer stort set til de observationer, forskerne har gjort i andre typer celler med mutationen, der giver Huntingtons Sygdom, hvilket tyder på, at disse nye stamceller vil være et rigtigt nyttigt værktøj til at forstå, hvordan mutationen ændrer cellers funktion på en måde, der i sidste ende fører til at de dør hos mennesker med HS.

Hvad er så pointen med dette? Hvad kan patienter med Huntingtons Sygdom forvente af disse nye cellelinjer? Det vigtigste HS-patient-stamcellerne kan bidrage med er, at de kan udgøre en **model** for forskere, der studerer sygdommen.

Forestil dig, at du er et medicinalfirma, der mener, at dit nye stof kan hjælpe celler, der har mutationen for Huntingtons Sygdom med at klare sig bedre og forblive raske længere. Nu, takket være disse nye stamceller, kan du teste dit stof i hjerneceller fra ægte HS-patienter, snarere end i celler fra en mus eller en orm. Forhåbentlig vil dette give langt mere præcise resultater - og hjælpe os til kun at teste virkeligt effektive lægemidler i mennesker.

Celleudskiftning?

En drøm for mange forskere og mennesker, der lever med Huntingtons Sygdom, er, at vi en dag vil kunne erstatte tabte celler med nye - det ville give os mulighed for at standse, eller måske endda forbedre, symptomerne på degenerative sygdomme.

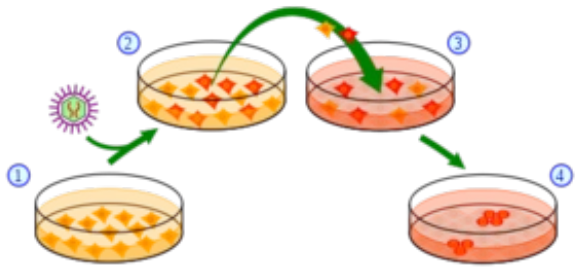
At dyrke nye celler til at erstatte de tabte i en sygdom kaldes **celleerstatningsterapi**, og det er en af grundene til al spændingen omkring stamceller. Nogle forskere mener, at man ved at transplantere

stamceller til de beskadigede dele af hjernen hos HS-patienter vil kunne erstatte de celler, der dør i løbet af sygdommen.

Men der er vigtige videnskabelige udfordringer der skal løses, før celleerstatningsterapi vil kunne fungere. Det første spørgsmål er, hvilke celler man gerne vil putte ind i folks hjerner? Naturligvis vil vi gerne erstatte de døende hjerneceller med flere hjerneceller, ikke hudceller eller muskelceller. Så hvor får vi flere hjerneceller fra, og hvordan kan vi sikre, at de 'matcher' patienten genetisk?

Det er her de nye "inducerede" stamceller kommer ind i billedet - for første gang nogensinde vil man teoretisk set kunne tage en hudprøve fra en HS-patient, omprogrammere cellerne til at blive til stamceller eller neuroner, og injicere disse stamceller i patientens egen hjerne. Hvis det virkede, ville det være en fantastisk mulighed, fordi cellerne ville matche patienten genetisk.

Nye eksperimenter med rotter antyder, at stamceller injiceret på denne måde kan danne nye hjerneceller, der lader til at integrere sig i hjernen og hjælpe rotter med at overvinde hjerneskade.



Overblik over processen med at lave IPS-celler fra hudceller. (1) Hudcellerne dyrkes i en petriskål og behandles (2) med gener nødvendige for at omprogrammere dem til stamceller. (3) Et lille antal af de behandlede celler tager imod beskeden om at blive inducerede pluripotente stamceller (4).

Korrigering af HS-mutationen

Skarpsindige læsere har måske bemærket et problem her - den mutation, der forårsager HS, findes i hver eneste celle i vores krop, herunder vores hudceller og eventuelle stamceller, vi laver af dem. Så selvom vi tackler de tekniske udfordringer ved at indføre stamceller i hjernen, så står vi stadig med nye neuroner, der har den samme mutation, som forårsager HS!

Den ideelle løsning på dette problem ville være, hvis vi kunne “fikse” stamceller fra HS-patienter ved at fjerne den mutation, der forårsager HS, mens cellerne gror i laboratoriet. Der er nogle helt nye teknikker til at gøre netop dette - vi har tidligere omtalt en metode, der kaldes **zinkfinger-nukleaser**. Men disse metoder er stadig nye, og sandsynligvis mange år væk fra at kunne anvendes i HS-patienter.

En gruppe forskere under ledelse af Lisa Ellerby ved Buck Institute for Research on Aging, har set på en anden tilgang til dette problem. At lave præcise ændringer i stamcellers gener, mens de vokser i en petriskål, er meget, meget lettere end at ændre på levende menneskers DNA. Faktisk bliver den fremgangsmåde rutinemæssigt anvendt til fremstilling af genetisk modificerede mus, der bruges til at studere biologi og medicin i laboratorier verden over.

Ellerbys gruppe lavede et meget simpelt eksperiment - de gav stamceller fra en Huntingtons Sygdom-patient en smule ekstra DNA, der fortalte hvordan man laver et normalt, snarere end mutant, HS-gen.

Metodens effektivitet er meget ringe: ud af 5 millioner behandlede celler, lykkedes det kun for to celler at bruge det ekstra DNA til at lave den rigtige korrektion. Men ved at bruge en lysende markør til at mærke de celler, der rent faktisk foretog korrektionen, kunne de isoleres og dyrkes.

Dette enkle genetiske trick gjorde Ellerby og hendes gruppe i stand til at lave en forbløffende række sammenligninger. De kunne stille spørgsmål såsom hvad forskellen er mellem en celle med en HS-mutation, og den nøjagtig samme celle hvor mutationen er blevet korrigeret. Hendes hold så ligesom som stamcellekonsortiet, på flere årtiers arbejde med HS i celler, og undersøgte hvad der skete med HS-celler, som blev ‘repareret’. Denne analyse viste, at nogle af abnormaliteterne i HS-celler kan korrigeres ved at reparere HS-mutationen.

Er problemet så løst?

Dette giver vigtige oplysninger til forskere som studerer Huntingtons Sygdom. Men det kan være lige så vigtigt for arbejdet med at løse problemet med behandling: hvordan får vi nye celler til at være egnede til at erstatte tabte celler i HS?

Nu hvor vi vender tilbage til dette problem, kan vi se, at det nu er muligt i teorien at omprogrammere hudceller fra en HS-patient i stamceller. Disse stamceller kan derefter genetisk 'korrigeres', så den mutation, der forårsager HS, fjernes fra deres genom. Implantation af disse genetisk modificerede celler ville i teorien tillade nye neuroner, fri for HS-mutationen, at vokse i patienters hjerner.

Her på HDBuzz er vi glade for de hastige fremskridt indenfor arbejdet med stamceller, og mulighederne for HS-behandlinger. Men vi mener også, at udviklingen af disse bemærkelsesværdige metoder til brug ved behandling af HS vil være en meget lang og vanskelig proces - som nok i virkeligheden vil være meget sværere end at udvikle end traditionel medicin.

At indføre genetisk modificerede celler i hjernen på levende patienter er meget risikabelt, og skal udføres med stor forsigtighed. Der er sandsynligvis mange år med stadig mere avancerede laboratorieforsøg der venter, før denne behandlingsmetode vil kunne bruges i stor skala i mennesker.

Lige umiddelbart vil disse vigtige fremskridt indenfor iPS-celler dog sandsynligvis være meget nyttige redskaber til at forstå Huntingtons Sygdom og strømline udviklingen af nye lægemidler. I mellemtiden bevæger stamceller som behandlingsform sig langsomt gennem udviklingsprocessen for behandlinger til HS. Efterhånden som andre behandlingsformer med forventet kortere udviklingstider studeres, er det vigtigt at begynde udviklingen af disse mere tidskrævende, men meget lovende, teknologier.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Stamceller celler, der kan dele sig og blive til andre typer celler

Genom betegnelse for alle de gener, som indeholder det komplette sæt instruktioner til at skabe en person eller anden organisme

© HDBuzz 2011-2015. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net
Dannet 1. oktober 2015 — Downloaded fra http://da.hdbuzz.net/088