

Stamceller og HD: fortid, nutid og fremtiden

Stemceller - hvem behøver dem? Forskere laver hjerneceller fra hudceller. Kan dette hjælpe på HD?



Skrevet af Dr Jeff Carroll

8. august 2011

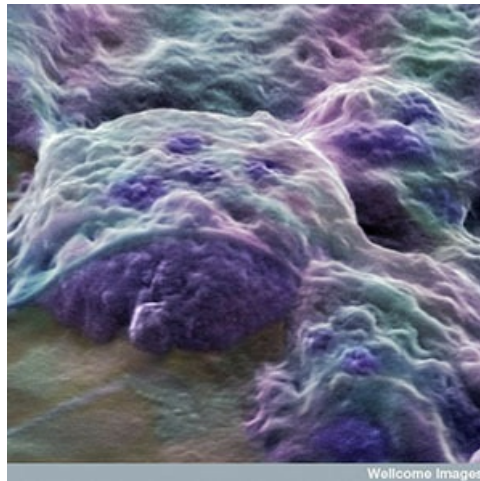
Redigeret af Professor Ed Wild

Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Alle har hørt om stamceller, men indtil videre har stamcellebehandlinger for Huntington's chorea skuffet. Forskere kan nu lave stamceller fra hudbiopsier - og endda bruge dem til at lave hjerneceller direkte. Der er stadig lang vej før stamcellebehandlinger kan tages i brug, men disse celler accelererer allerede HD-forskningen i laboratoriet.

Uerstattelige neuroner og atombomber

Huntington's chorea er en neurodegenerativ sygdom. Det betyder, at symptomerne på sygdommen opstår fordi hjerneceller, også kaldet neuroner, dør. Desværre for HD-patienter, udskiftes neuroner i hjernen generelt ikke, når de dør.



Disse embryoniske stamceller, som kommer fra et foster, kan forvandle sig til alle typer celler. Men de er svære at få fat i, og kan ikke bruges direkte til behandling af HD.

Foto af: Annie Cavanagh, Wellcome Images

Hvordan kan vi så vide det? I lang tid antog forskerne, at det var sådan det hang sammen, baseret på undersøgelser lavet i dyr, selvom det var svært at bevise i mennesker. Men i 2005 gennemførte forskere et bemærkelsesværdigt eksperiment ved hjælp af stråling

forårsaget af atombomber, hvor de viste at neuroner i den menneskelige hjerne for det meste ikke erstattes.

Fra midten af 1940'erne frem til et verdensomspændende forbud mod atomprøvesprængninger blev indført i 1963, blev hundredvis af atombomber detoneret i Jordens atmosfære. Disse bomber frigav store mængder af en særlig type af kulstof, som kan skelnes fra naturligt forekommende kulstof. Ved at måle mængden af dette kulstof i neuroner, og sammenligne den med den mængde af kulstof der findes i træer med en kendt alder, kunne forskerne tildele neuroner en 'fødselsdag'.

Forskerne fastslog, at neuroner i hjernen havde fødselsdage meget tæt på den faktiske fødselsdag på den person, de tilhørte. Så i det store og hele, er de neuroner, som du har når du dør, de samme som dem, du havde, da du blev født. Det er én af grundene til, at neurodegenerative sygdomme som HD er så ødelæggende - celler, der dør, erstattes ikke.

Stamceller og drømmen om udskiftning

Det faktum, at neuroner er så vigtige og uerstattelige, forklarer, hvorfor mange mennesker er begejstrede for **stamceller**. Stamceller er særlige celler, der har evnen til at udvikle sig til alle de forskellige typer celler, der udgør en krop, fra hudens celler til leverceller til hjernens celler.

Alle levende personer startede som en enkelt celle - et befrugtet æg. Cellen delte sig, og de nye celler blev til alle de mange typer af celler der findes i kroppen. Evnen til at kunne udvikle sig til celler af forskellige typer kaldes **pluripotens**, og blev i lang tid anset for at være et unikt træk ved stamceller.

Stamceller er meget svære at finde. Historisk set, var det eneste sted, hvor forskerne kunne finde dem, i den oprindelige kilde til alle celler - nemlig fostre (embryoer) på meget tidlige udviklingsstadier. En lille masse af celler i det voksende embryo kunne isoleres og dyrkes i et laboratorium. Disse celler er de "embryonale stamceller", der har forårsaget kontroverser og begejstring over hele verden. Embryonale stamceller kan kun fås fra enten afbrudte graviditeter, eller ubrugte frosne fostre fra par som har været i fertilitetsbehandling.

Stamcellernes unikke evne til at kunne blive til andre celletyper gjorde at det var meget vigtigt at undersøge dem, på trods af vanskelighederne med at skaffe dem. Det, mange mennesker drømte om var, at vi ville kunne reparere beskadiget væv, hvis vi kunne forstå hvordan celler forvandler sig fra den ene celletype til en anden, eller 'differentierer'. Hvis dette var muligt, kunne vi erstatte døende bugspytkirtelceller og helbrede sukkersyge, eller reparere brud på rygmarven og genoprette bevægelsesevnen for folk med lammelser. På samme måde håber folk, at vi kunne bruge neuroner lavet af stamceller til at erstatte døende neuroner i hjernen hos patienter med sygdomme som Huntington's chorea.

Udfordringen med at erstatte hjerneceller

Det er en neurons job at "tale" med andre neuroner ved hjælp af elektriske signaler. Denne kommunikation er nøglen til alle de bemærkelsesværdige ting hjerner gør. For eksempel begynder trangen til at flytte din finger som et elektrisk signal i en neuron i hjernen nær toppen af dit hoved. Signalet når ned til en neuron i din rygmarv, som derefter sender et andet signal hele vejen til musklerne i din finger. Til sidst frigives en sky af kemikalier fra enden af den neuron, der startede i rygmarven, hvilket medfører at en muskel i din finger trækker sig sammen.

Signalerne brvæger sig over store afstande her. Kun to neuroner er direkte involveret i denne bevægelse fra hjernen til spidsen af din finger. Men cellerne er virkelig små, så hvordan kan de dække så lange afstande?

Der vokser ekstremt lange 'udløbere' ud fra neuronerne. Disse kaldes axoner, og fungerer som elektriske ledninger der kan sende og modtage signaler. Axoner kan være ekstremt lange: giraffer har axoner, som er 4,5 meter!

For at reparere skader i hjernen, er vi nødt til at tage hensyn til disse udløbere, og alle de forskellige forbindelser mellem neuronerne, samt hjernecellerne selv. At reparere hjernen handler ikke bare om at sætte flere celler ind - det svære er at forbinde cellerne i de rigtige mønstre.

En simpel fingerbevægelse involverer et par enkelte celler forbundet i en linje. Men nogle specialiserede neuroner i hjernen har hundredtusindvis af forbindelser med andre neuroner. Hvis forbindelserne er forkerte kan det betyde at hele netværket ikke vil fungere ordentligt.

Stamcelleforsøg inden for Huntington's chorea

I håbet om, at neuronerne selv ved hvordan de skal danne nye forbindelser, har forskerne forsøgt at injicere umodne menneskelige neuroner fra fostervæv direkte ind i de syge områder af Huntington's chorea-patienters hjerner.

Resultaterne fra disse forsøg har været blandede. I et studie, hvor fem patienter blev behandlet, oplevede tre at deres symptomer blev stabiliseret eller endog forbedret. Men de positive resultater varede ikke ved - sygdommen indhentede dem, og deres tilstand begyndte at forværres igen.

»At reparere hjernen handler ikke bare om at sætte flere celler ind - det svære er at forbinde cellerne i de rigtige mønstre.«

Hvorfor gav behandlingen skuffende resultater? Formentlig af flere grunde, hvoraf den den vigtigste er, at cellerne simpelthen ikke vidste hvilke forbindelser de skulle danne. Derudover var de injicerede celler ikke altid helt raske, og HD-hjernen de blev sat ind i

havde også problemer i forvejen, der kan have gjort det vanskeligt for cellerne at overleve. Desuden var de indsprøjtede celler genetisk forskellige fra den hjerne, de endte i, hvilket kan få hjernens immunsystem til at angribe eller 'afvise' cellerne.

På nuværende tidspunkt ved vi simpelthen ikke, hvordan vi skal fortælle nye neuroner hvordan de skal koble sig sammen og skabe forbindelser i voksne hjerner. På grund af disse vanskeligheder, er det usandsynligt at udskiftning af celler i den voksne hjerne bliver en udbredt behandlingsform for HD i den nærmeste fremtid.

Så er stamceller ubrugelige indenfor HD?

Disse vanskeligheder betyder **ikke**, at brugen af stamceller er irrelevant for HD.

For forskere er problemer som dette en udfordring og en mulighed for at løse et mysterium. Vi er nødt til at arbejde med stamceller for at prøve at forstå problemet med at skabe de rigtige forbindelser, med det langsigtede mål at erstatte celler i hjernen.

Ved hjælp af forsøgsdyr kan vi gøre dette og forsøge at lære om mulighederne for at genskabe forbindelser mellem cellerne. En dag kan dette arbejde føre til teknologi, der vil gøre det muligt at foretage en sikker og præcis udskiftning af celler i hjernen.

Så selvom vi ikke kan bruge stamceller til behandling af Huntington's chorea endnu, er stamceller vigtige lige nu for at **hjælpe os til at forstå og studere** HD.

Udfordringen i at studere levende celler

Vi har masser af gode ideer til, hvordan HD-mutationen skader neuroner, men der er masser af ting, vi stadig ikke ved med sikkerhed. Og forståelse af problemet er et vigtigt skridt på vejen til at løse det.

Men det er virkelig svært at forske i menneskelige neuroner. Levende menneskelige hjerneceller er meget svære at få fat i - de fleste levende mennesker bruger jo stadig deres hjerner! Og neuroner kan ikke dele sig, så forskerne kan ikke engang tage et par neuroner og dyrke flere.

Selv hvis vi havde en kilde af voksne menneskeneuroner, såsom vævsprøver fra hjernekirurgi, hader neuroner at blive fjernet fra hjernen, så de vokser ikke godt i laboratoriet.

Vi **kan** dyrke neuroner taget fra unge mus eller rotter, men selv de er vanskelige at holde i live. Det er desuden vigtigt at være opmærksom på, at der er enorme forskelle mellem gnavere og mennesker, især i den måde deres hjerneceller arbejder på.

På grund af disse vanskeligheder, er mange af de celler, der anvendes til at studere Huntington's chorea i laboratoriet, tumorceller taget fra forskellige kræftformer. De vokser godt i laboratoriet og er nemme at håndtere. Ved hjælp af disse celler bevæger forskningen

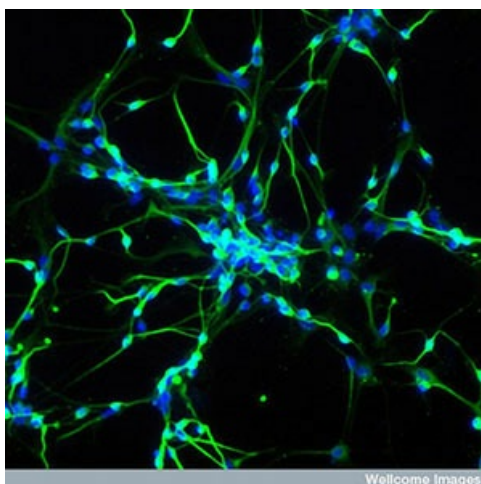
sig hurtigere, men HD er selvfølgelig ikke kræft, og vi kan måske blive vildledt ved at studere celler, der er så forskellige fra de sårbare celler i HD.

Stamceller som modeller for humane sygdomme

Stamceller kan tilskyndes til at udvikle sig til alle slags celler i kroppen ved at behandle dem med forskellige kemikalier kaldet "vækstfaktorer". Vi bliver bedre og bedre til at forstå de procedurer og opskrifter der behøves til at få stamceller til at dele sig til forskellige celletyper.

Faktisk viser det sig, en af de nemmeste ting få stamceller til at gøre, er at forvandle sig til neuroner. Stamceller synes at 'ønske' at blive til neuroner. Neuroner lavet af stamceller kan bruges til at forsøge at forstå, hvad der går galt inden for Huntington's chorea, og prøve at løse det.

Det er indenfor dette område - grundlæggende laboratoriearbejde for at studere, hvad der går galt i celler med HD-mutationen - at stamceller har potentiale, lige nu, til at revolutionere HD-forskning.



Stamceller kan bruges til at dyrke neuroner i laboratoriet. Disse neuroner er gode redskaber til at studere sygdomme som HD.

Foto af: Yirui Sun, Wellcome Images

At studere HD i den type celler der dør i sygdommen, gør forskningsresultaterne langt mere troværdige - især når cellerne er af menneskelig oprindelse. For nylig er mange store HD-laboratorier begyndt at arbejde med neuroner lavet af stamceller til bedre at forstå sygdommen.

Og så ændrede alting sig

Alt hvad vi vidste om stamceller ændrede sig i 2006. To japanske forskere, Kazutoshi Takahashi og Shinya Yamanaka, rapporterede at de havde været i stand til at forvandle almindelige hudceller til stamceller. De regnede ud hvordan man 're-programmerer'

almindelige celler taget fra en hudprøve fra en voksen mus til celler, der var umulige at skelne fra rigtige embryonale stamceller. De kaldte disse nye celler **inducerede pluripotente stamceller** eller **IPS-celler**.

Med dette enkelte studie, havde tanken om, at stamceller kun kunne fås fra fostre, ændret sig væsentligt i løbet af natten. Pludselig kunne vi forestille os at behandle mennesker med stamceller lavet af deres egen krop - med deres eget DNA - ved fremtidens behandlinger i stedet for ved hjælp af stamceller fra embryoner.

Selvfølgelig vil problemet med at få cellerne til at danne de rigtige forbindelser stadig være der, når det handler om stamcellebehandling. Men IPS-celler vil i det mindste kunne løse problemerne med at anskaffelsen af celler og den genetiske forskel mellem de injicerede celler og hjernen.

Så ændrede det sig igen

Lige som videnskabsfolk var at vænne sig til tanken om, at stamceller kan være meget lettere at skaffe, end de nogensinde havde forestillet sig, blev alt forandret igen. I 2010 gjorde en gruppe af forskere på Stanford Universitet noget måske endnu mere bemærkelsesværdigt.

Snarere end at starte med voksne celler, gøre dem til stamceller og derefter forvandle de stamceller til en anden celletype, besluttede de sig for at fjerne mellemløbet.

De viste, at de kunne omdanne hudceller **direkte** til neuroner. Begyndende med en hudbiopsi, kunne de dyrke celler i en skål, tilsætte en cocktail af kemikalier og gener til at omprogrammere dem, og de hudceller blev så til neuroner - de uerstattelige hjerneceller, hvis tab ligger til grund for så mange sygdomme, herunder HD.

Forskere har troet i årtier, at når en celle 'forpligter' til at være én type eller den anden, kan denne afgørelse ikke ændres. Det er nu klart, at denne grundlæggende antagelse er forkert.

Omdannelsen af celler og HD

Disse bemærkelsesværdige fremskridt - evnen til at få pluripotente stamceller fra voksne patienter, og evnen til direkte at omprogrammere voksne celler - har forvandlet biologien som felt.

Ting, der virkede som science fiction for fem år siden er pludselig mulige. Uanset hvad fremtiden bringer, kan forskerne i hvert fald nu studere neurodegenerative sygdomme i menneskelige neuroner, dyrket fra virkelige menneskelige patienter.

Men selv med disse nye kilder til neuroner, står vi stadig tilbage med det problem, at blot at sprøjte dem ind i hjernen på patienter sandsynligvis ikke er en effektiv måde at erstatte de neuroner på, der dør i sygdommen. Vi må finde en måde at genskabe de rette forbindelser

mellem dem, der er afgørende for en velfungerende hjerne. Det er noget, Huntington's chorea-forskere arbejder på, og det er tættere på end nogensinde før - men stadig langt væk.

I mellemtiden er IPS-celle-revolutionen lige begyndt at indgå i vores forståelse af Huntington's chorea. Efterhånden som disse teknikker bliver mere etablerede, vil IPS-cellerne blive vigtige redskaber i jagten på effektive behandlinger.

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

ORDLISTE

Neurodegenerativ En sygdom forårsaget af fremadskridende funktionssvigt og død af hjerneceller (neuroner)

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

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

Chorea Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

© HDBuzz 2011-2020. 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 28. oktober 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/041>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.