

## Genterapi møder stamceller i leversygdomssucces



Forskere kombinerer genterapi og stamceller for at behandle en genetisk leversygdom. Kan dette bruges til HC?

Skrevet af Dr Michael Orth den 1. januar 2012

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindeligt offentliggjort 26. december 2011

*Genterapi kunne rette stavfejl i vores DNA, mens stamceller ser lovende ud til brug ved organtransplantationer, som dermed ikke vil kræve stærk immunundertrykkende medicin. Forskere har nu kombineret de to teknikker til behandling af en genetisk leversygdom. Flere udfordringer skal dog løses før metoden kan anvendes til behandling af Huntingtons chorea.*

### Præcisionsgenterapi

Huntingtons chorea (HC) er en af mange sygdomme, der skyldes en genetisk fejl. HC opstår på grund af en fejl i den genetiske opskrift på huntingtinproteinet. Alle celler bærer denne fejl i deres genetiske materiale, og producerer som følge heraf det mutante protein.

Det ville være sund fornuft bare at gå ind i cellerne og "kirurgisk" fjerne den defekte del. Men når man tager i betragtning, hvor stort hele genomet er, i forhold til den beskedne størrelse HC-mutationen har - 6 milliarder bogstaver i forhold til blot et par dusin ekstra bogstaver i HC-genet - er det lidt som at lede efter en nål i en høstak.

De teknikker, der kræves til præstationer som dette, har udviklet sig meget i de seneste år, og det er nu muligt at udføre præcis "genetisk kirurgi" i et reagensglas - men der er stadig udfordringer, såsom de komplekse genetiske manipulationer, der er nødvendige for at opnå den ønskede forandring, om man har held til at fjerne mutationen korrekt, og risikoen for, at de genetiske "værktøjer" som efterlades, kan forårsage skade.



### Stamceller

Stamceller kan dele sig til nye stamceller, og udvikle sig til specialiserede celler, hvilket også inkluderer neuroner.

Mennesket udvikler sig fra embryonale stamceller i livmoderen, og disse stamceller kan danne alle typer væv. Men selv som voksne har vi stamceller i alle vores organer. Og vores forståelse af stamceller har forbedret sig dramatisk over de seneste par år.

Det er nu muligt for eksempel at tage en hudprøve eller plukke et hår, og overbevise stamcellerne i huden eller hårsækkene til at udvikle sig til forskellige væv ved hjælp af en særlig behandling. Disse celler kaldes **inducerbare pluripotente stamceller** eller **iPS-celler**.

Som omtalt tidligere i en HDBuzz-artikel, anvendes stamcelleteknologi allerede nu som et redskab til at studere sygdomme såsom HC, og kan i fremtiden hjælpe med at skabe nye behandlingsmuligheder. Faktisk bruges stamceller allerede til behandling af visse blodsygdomme. I teorien kunne stamceller bruges til at dyrke hele organer, eller dele af dem.

At dyrke en ny hjerne eller at reparere en hjerne ved hjælp af stamceller er i øjeblikket langt fra muligt. Eftersom HC er en genetisk sygdom, er et andet problem, at patientens egne stamceller ikke kan anvendes direkte, da de også indeholder den genetiske defekt.

## At kombinere to hellige graler

For første gang har forskere på Wellcome Trust Sanger Institute og University of Cambridge kombineret stamcelleteknologi med præcisionsgenterapi. Deres resultater blev for nylig bragt i tidsskriftet Nature.

De arbejdede på en form for leversygdom kaldet alfa-1-antitrypsin-mangel, eller alfa-1.

Alfa-1 udløses af en fejl i et enkelt par genetiske bogstaver. Som følge heraf bliver et protein, der fremstilles i leveren, og derefter normalt frigives for at beskytte kroppen mod skader, fanget i leveren, hvor det forårsager skrumpelever. Alfa-1 er en af de mest almindelige genetiske sygdomme, der påvirker omkring 1 ud af 2000 mennesker. Den eneste behandling som pt er tilgængelig, er levertransplantation - hvilket er en kæmpe operation, og medfører livslang på medicinerende for at forebygge organafstødning.

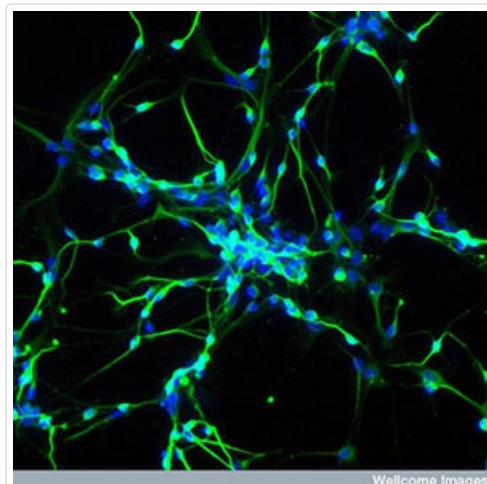
Anført af Dr. Ludovic Vallier tog forskerne en hudcelle fra en alfa-1-patient, og forvandlede den til en stamcelle. De brugte derefter et langt mere raffineret genetisk værktøj som en molekylær skalpel til at skære mutationen ud, og erstatte den med de rigtige genetiske bogstaver. Stamcellerne blev derefter behandlet, så de blev til leverceller. De udførte deres arbejde som leverceller perfekt, og producerede og frigav det sunde protein helt normalt.

Det næste skridt var at give mus en indsprøjtning med cellerne, hvor de koloniserede leveren og virkede normalt i mange uger.

Hvis dette kunne udvikles til behandling af alfa-1, kunne det være meget bedre end en transplantation, fordi brugen af patientens egne stamceller betyder, at der ikke ville være behov for at tage medicin for at hæmme immunforsvaret.

## Hvad betyder det for Huntingtons chorea?

Disse resultater giver naturligvis mest håb for mennesker



At kombinere genterapi med stamceller giver udsigt til at

med genetiske sygdomme, der rammer leveren, men de er også en vigtig efterprøvning af ideen om at kombinere stamceller og genterapi til at sammensætte behandlinger, der med tiden måske kan tilpasses til brug indenfor andre genetiske sygdomme.

behandle patienter med deres egne 'reparerede' celler - men der er stadig mange udfordringer, før det kan bruges til HC.  
Foto af: Yirui Sun, Wellcome Images

Mange spørgsmål mangler stadig at blive besvaret, før dette bliver en reel behandlingsmulighed for Huntingtons chorea.

For eksempel er det en generel risiko ved stamceller, at brugen af stamceller kan føre til dannelse af tumorer.

Hos mennesker med HC er situationen endnu mere kompliceret, fordi hjernen i modsætning til leveren for det meste består af celler, der ikke kan dele sig mere. I leveren kan man udnytte en selvfornyelsesproces, der foregår hele tiden. Hvis du introducerer nye leverceller, der ikke indeholder den genetiske mutation, kan disse celler deltage i denne proces. I hjernen foregår der så vidt vi ved ikke meget selvfornyelse, der kan udnyttes på denne måde.

I nogle HC-studier har man forsøgt at bruge embryonale stamceller som 'erstatning' for usunde neuroner i en del af hjernen, der er særlig berørt af HC, nemlig striatum. Resultaterne har været blandede, og vi er faktisk kun lige begyndt at forstå kompleksiteten ved at bruge stamceller til at erstatte tabte neuroner og genskabe forbindelserne i hjernen.

Men udover at undgå behovet for immunundertrykkende lægemidler, er det interessant at overveje, om det kan være bedre at implantere en persons egne stamceller end at modtage stamceller fra en anden.

En vigtig ekstra udfordring er, at HD er forårsaget af skadelige virkninger af et mutant protein, mens det største problem i alfa-1 skyldes et manglende protein. Det er en større udfordring at forebygge eller at reparere skaderne af det mutante proteins virkninger end at erstatte noget, der mangler.

Valliers gruppe har været i stand til forene to banebrydende videnskabelige teknikker - stamceller og præcisionsgenterapi. Men der er lang vej endnu for personer med genetiske leversygdomme, og endnu længere vej for personer med HC, før vi vil kunne bestille tid hos den genetiske kirurg.

---

*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

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

© HDBuzz 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/065>