

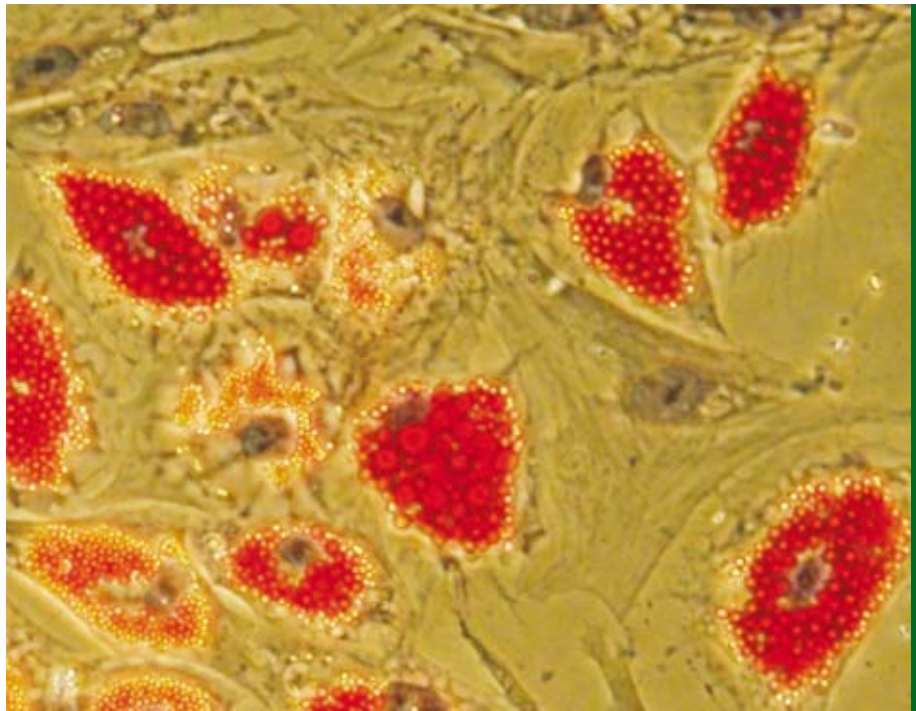
# Omprogrammering av hudceller til stamceller

To forskergrupper, en fra Japan og en fra USA, rapporterte 20. november i år at de har klart å omprogrammere hudceller fra mennesket til stamceller som kan gi opphav til mange forskjellige andre typer celler og vev. Dette oppnådde de ved hjelp av genmodifisering. De satte inn bare fire gener og viste dermed at dette var nok for å danne stamceller fra vanlige celler. Dette har stor betydning for den videre forskning og tankegang rundt stamceller og kroppens vekst- og reparasjonsprosesser.

Sissel Rogne

Stamceller har evnen til å utvikle seg til forskjellige typer celler og vev. De ser ut til å finnes i omtrent alle vev, men de er meget sjeldne. Noen stamceller har et større potensial enn andre ved at de kan utvikle seg til flere celletyper. Spesielt potente er embryonale stamceller, som finnes i det tidlige embryo. De aller første cellene i embryoet skal jo gi opphav til alle kroppens celler. De første stamcellene fra museembryo ble isolert i 1981 og fra menneskeembryo i 1998. Tilgangen til slike celler har vært svært viktig for forskning der man ønsker å studere vekst og utvikling eller reparasjon av vev (se artikkel s. 16 om årets nobelpris i medisin). Samtidig har det vært omfattende debatter om nettopp stamceller i forskning fordi mange er imot å benytte celler fra embryo og aborterte fostre.

I tillegg kommer debatten om kloning. Grunnen er at de metodene som kan benyttes til å lage individuelt tilpassede stamceller (terapeutisk kloning, figur 1 A), også kan benyttes til å klonere nye individer. Kloningen av sauen Dolly viste i 1997 at det var mulig å omprogrammere kjernen i en vanlig kroppscelle til å danne et helt nytt individ ved å plassere den i et egg. Dette er mulig fordi alle celler i kroppen med noen få unntak inneholder det samme arvematerialet, som altså har hele "oppskriften" på



Stamceller fra mennesker som har blitt differensiert til fettceller ved Institutt for medisinske basalfag ved Universitetet i Oslo. Det røde stoffet inni cellene er fettdråper. Millioner av stamceller kan hentes fra fettsugingsmateriale og kan bli til flere celletyper, som brusk, ben eller nerveceller. Foto: Philippe Collas ([www.collaslab.com](http://www.collaslab.com))

et menneske. Det er programmeringen av genene, det vil si hvilke gener som skal være aktive og ikke, som gjør cellene forskjellige.

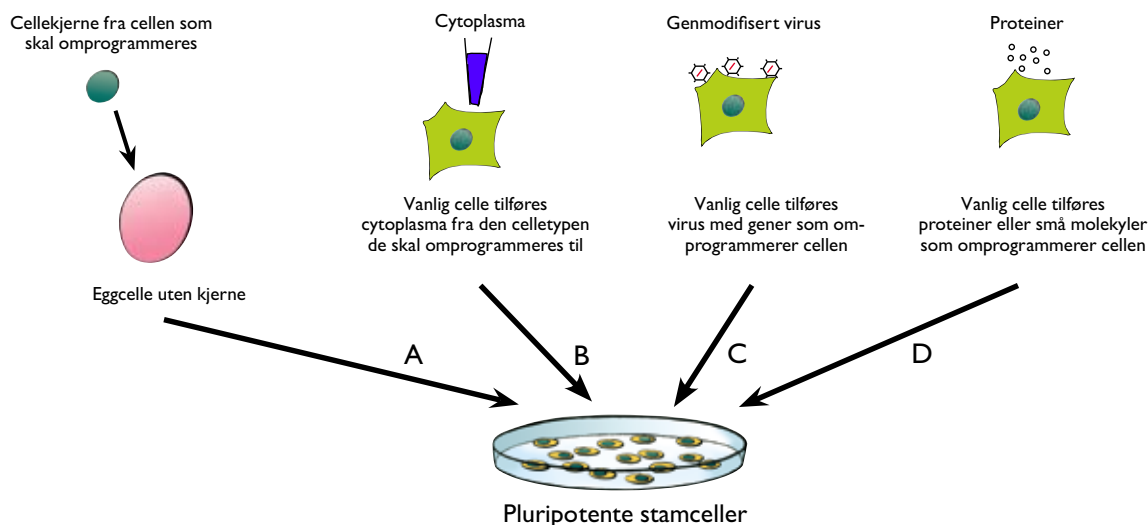
Stamcelleforskningen har ikke bare vært meget omdiskutert, men også på enkelte områder vært strengt regulert. De nye forskningsresultatene representerer ikke bare et forskningsmessig kunnskapsgjen-

nombrudd, men det blir også enklere og mindre etisk problematisk å forske på stamceller hvis de kan lages ved å omprogrammere vanlige kroppsceller direkte.

## Omprogrammering

På mange måter er resultatene som ble presentert fra gruppen i Japan, ledet av Shinya Yamanaka, de mest





Ulike måter å omprogrammere celler på. A) Arvematerialet i eggceller fjernes og erstattes med arvematerialet fra vanlige celler (metoden er også kalt "terapeutisk kloning"). B) Vanlige celler får cytoplasma (innholdet i celler der arvematerialet er fjernet) fra den celletypen de ønskes omprogrammert til (se foto s. 13). C) Genmodifiserte virus overfører utvalgte gener til cellene som skal omprogrammeres. D) Celler tilsettes spesifikke proteiner/molekyler som regulerer gener i celler (for eksempel vekstfaktorer eller transkripsjonsfaktorer) og omprogrammerer med dette cellene.

interessante, men resultatene fra James Thomsons gruppe i USA er også viktige fordi de bekrefter resultatene til Yamanaka. Begge forskergruppene har lenge vært internasjonalt ledende innen studier av hvilke gener eller faktorer som er viktige for stamcellenes egenskaper og regulering av disse.

Det er særlig 24 gener som har vært mye studert. Forskerne har gjennom systematiske studier satt inn kombinasjoner av disse 24 menneskegenene i retrovirus. Virus med et utvalg av genene i alle kombinasjoner ble så brukt til å infisere hudceller (figur 1 C) og genene endte opp i cellenes arvestoff. Denne genmodifiseringen gjør at man dermed kan studere hvorledes bestemte gener påvirker egenskapene i cellene.

Forskergruppene undersøkte og brukte litt forskjellige sett av gener og fant at fire gener utgjorde nøkkelen til omprogrammering. Disse genene koder alle for såkalte transkripsjonsfaktorer som aktiverer og inaktiverer en rekke andre gener og setter i gang en kaskade av reaksjoner som til sammen medfører så store endringer at cellene blir omprogram-

mert fra hudceller til stamceller. Stamcellene kan så utvikle seg til eksempelvis brusk-, hjertemuskel-, fett- eller nerveceller.

Det andre viktige resultatet er at forskerne viste at det er helt vanlige og spesialiserte hudceller som kan omprogrammeres, celler vi har så mange av. Forskerne i Yamanakas gruppe tok hudceller fra en 36 år gammel kvinne og bruskceller fra en 69 år gammel mann og dyrket disse cellene (fibroblastene) i laboratoriet. Thomson benyttet hudceller fra en nyfødt gutt. Dette viser at alder er ingen hindring for omprogrammeringen.

#### Usikkerhet

De to forskergruppene brukte som sagt retrovirus for å få genene inn i cellene. Det spesielle med disse retrovirusene er at de er modifisert slik at de ikke kan formere seg i vanlige celler, men de har beholdt den spesielle egenskapen at deres DNA settes inn i arvematerialet til cellen de infiserer. Dermed blir virusets arvemateriale pluss de genene som er satt inn der en del av menneskecellens arvemateriale, og man får satt inn nye gener i hudcellene. Denne metoden hadde

forskerne tidligere benyttet på mus. Både i forsøkene med muse- og menneskehudcellene ble fire spesielt utvalgte gener benyttet. Men selv om bruken av retrovirus er en relativt effektiv måte å få satt inn genene i cellene på, innebærer dette også en risiko for utvikling av kreft. Krefttrisikoen skyldes blant annet at retrovirusets arvemateriale når det innsettes også blir en del av cellens eget arvestoff. Dermed kan det innsatte DNA-et aktivere eller ødelegge gener som finnes i arvestoffet fra før.

Det at genkonstruksjonen som ble benyttet er tildels den samme i to forskergrupper, og at den ga de samme resultatene i mus (se GENiALT 2/2007) som nå i mennesker, er en bekreftelse på at resultatene er reelle og ikke skyldes tilfeldige effekter av viruset. Det er imidlertid viktig å være klar over at dette er grunnforskning der målet foreløpig er å identifisere gener som er viktige for stamcellers egenskaper, og ikke for utvikling av ny medisinsk behandling (se nedenfor) der høy fare for kreft vil være uakseptabelt.

Et annet viktig poeng er at mens kroppens stamceller har spesielt godt

utbygde beskyttelsesmekanismer for skade på arvestoffet, inneholder antakelig hudceller mange flere mutasjoner som kan gi opphav til kreft i omprogrammerte celler som er fremstilt på denne måten.

Nøyaktig hvilken funksjon de ulike genene som koder for transkripsjonsfaktorer har i omprogrammeringsprosessen, er foreløpig ikke helt klart, men noe er kjent. Minst ett av genene (*c-Myc*) er et såkalt kreftgen, et onkogen. Da forskerne transplanterte de omprogrammerte hudcellene til musene, fikk 20 % av musene kreft. Derfor er det positivt at den amerikanske forskergruppen viste at det er mulig å omprogrammere cellene også uten å bruke *c-Myc*. Helt nylig publiserte også den japanske gruppen at de har omprogrammert hudceller hos mus og menneske uten *c-Myc*.

### Reaksjoner

Bruk av stamceller fra menneskeembryoer er som sagt ikke bare etisk omstridt, men disse cellene er vanskelige å dyrke under standardiserte betingelser og kan lett danne farlig kreft når de transplanteres til mus (dette er forskning som ikke kan gjøres på mennesker). Disse cellene har derfor vært ansett for lite egnet for bruk i pasienter selv om de er nyttige i laboratoriet. Et viktig tilleggsmål med denne forskningen har derfor vært å finne kilder for stamceller som ikke er etisk omstridte og som eventuelt senere kan brukes i klinikk.

Omprogrammering av celler fra voksne individer til pluripotente eller multipotente stamceller gir en lang rekke nye muligheter uten å bruke etisk omstridte kilder. Stamceller har lenge vært oppdelt i klasser avhengig av om de kan danne absolutt alle slags typer vev, da kalles de totipotente, slik som et befruktet egg som skal kunne gi opphav til et helt nytt individ, eller pluripotente stamceller (som kan danne de fleste celletyper), eller multipotente stamceller (som kan danne flere ulike celler og vev).

En av de første positive reaksjonene på forskningen fra gruppene i Japan og USA kom fra Ian Wilmut – "far" til sauen Dolly. Han har alle-

rede annonsert at han vil benytte denne metoden med omprogrammering av hudceller istedenfor en etisk kontroversiell kloningsteknikk (såkalt "terapeutisk kloning", figur 1 A), som han har søkt om å få tillatelse til å ta i bruk i Storbritannia. ("Terapeutisk kloning" er omstridt både fordi det fører til klonede embryoer og fordi metoden krever et stort antall ubefruktede egg som det med dagens teknologi er vanskelig å få tak på.)

Nyheten om de omprogrammerte cellene har også fått mange av motstanderne av forskning på stamceller fra humane embryo til å juble. De nye cellene har allerede fått lovende omtale fra president George W. Bush i USA og en lang rekke kirkeledere verden over. Dette fordi det verken brukes egg, sæd, embryo eller celler fra foster i disse forsøkene. Imidlertid er det ennå uvisst i hvilken grad slike kunstig omprogrammerte stamceller kan erstatte stamceller fra naturlige kilder også innen forskningen.

### Individuell behandling?

Forskerne hadde altså etablert stamcellelinjer fra tre forskjellige personer med forskjellig alder. Effektiviteten på omprogrammeringen var ikke høy, men heller ikke dårlig (mellom 1 av 5000 og 1 av 10 000 hudceller ble omprogrammert). Metoden var dermed såpass effektiv at det ikke er utopisk at man faktisk kan begynne å tenke på å utvikle cellelinjer fra den enkelte pasient eller pasientgrupper. Det er imidlertid helt andre faktorer som vil være vel så betydningsfulle, kontrollen av de omprogrammerte cellelinjene fra pasientene er et langt mer omfattende arbeid enn selve omprogrammeringen. Cellene skal jo "oppføre seg pent" resten av pasientens liv.

### Langt frem til ny behandling

Om en celle har muligheter til å bli til svært mange forskjellige celletyper, er kanskje ikke så viktig for behandling av sykdom som at den stabilt beholder sine bestemte og ønskede egenskaper. Kanskje er det faktisk en ulempe at cellene kan utvikle seg til en rekke forskjellige celletyper dersom man bare ønsker seg nerveceller, som for eksempel ved reparasjon av

skade på nervecellene i ryggmargen.

De omtalte resultatene viser at identifiserte gener i kombinasjon kan styre cellene til en tilstand der de har evnen til å danne mange forskjellige celletyper, men vi vet foreløpig ikke hvilke gener som har spesielle funksjoner for spesialisering og utvikling av bestemte celletyper og vev. Med slik kunnskap kan man se for seg at man fremfor å genmodifisere cellene, kan finne frem til relativt kortvarige behandlinger av celler med stoffer som styrer de aktuelle genene (figur 1 D). Man kan eksempelvis tenke seg at hudceller fra pasienter kan dyrkes i laboratorier og behandles med spesielle vekstfaktorer, eller ekstrakter fra celler (se figur 1 B) i tilstrekkelig tid til at hudcellene blir til stamceller. Disse stamcellene går så gjennom en ny behandling og blir til verdifulle andre celletyper, som nerveceller, som så kan settes tilbake i pasienten. Det gjenstår derfor svært mye arbeid i karakteriseringen av de omprogrammerte stamcellene. Blant annet må de sammenlignes med andre stamceller som normalt finnes så vel i fostre som i fødte individer slik at man kjenner mest mulig til reguleringen av disse cellenes egenskaper og om det er andre forskjeller av betydning.

Gjennombruddet med omprogrammering av vanlige kroppsceller fra mennesker har brakt oss et langt skritt videre, men det er viktig å presisere at det gjenstår en lang rekke utfordringer og kompliserte kontrollforsøk før vi kan begynne å drømme om nye behandlinger. Det er derfor ingen grunn til å tro at slike omprogrammerte celler vil erstatte forskernes behov for naturlige stamceller eller cellelinjer fra overtallige befruktede egg eller fostre i overskuelig fremtid. For det skal vel ikke veldig stor fantasi til å se at dette er meget komplekse prosesser der det kan gå fryktelig galt om man setter i gang for tidlig med behandling av pasienter.

### Kilder:

- Cell nr. 131, 2007
  - Science, 20. november 2007
  - Nature Biotechnology 30. november 2007
- (Se også GENiALT 2/2007 s. 14)