

# Stamceller og kjønnceller viser oss hvordan genene våre skrur av og på

Dersom stamceller skal kunne brukes til behandling av sykdommer som Huntingtons sykdom og diabetes, må vi forstå hvordan genene skrur av og på i cellene våre. Ved å studere stamceller og kjønnceller kan vi forstå hvordan genene reguleres av såkalte epigenetiske mekanismer når de skal gi opphav til nye celletyper.

John Arne Dahl, Arne Klungland og Elisabeth Larsen

Det epigenetiske kodesystemet består blant annet av DNA-metylering, histonmodifikasjoner, histonvarianter og små RNA-molekyler (se tekstboks s. 16 og figur s. 17). De ulike delene av kodesystemet virker sammen. I tillegg til å skru gener av eller på i bestemte celletyper, finnes det i stamceller en helt spesiell måte å merke gener på som er viktig for utviklingen av embryoet til ulike celletyper. Disse genene har både aktiverende og hemmende merkelapper slik at de midlertidig er skrudd av, men de er klargjort for umiddelbar respons når et utviklingssignal når cellen. Dersom stamcellen får et signal om å utvikle seg til nervecelle, vil de aktiverende merkelappene dominere på gener nødvendige for nerveceller, samtidig som gener nødvendig for utvikling i andre retninger skrur permanent av. Dette epigenetiske grunnlaget for et stamcellepotensial ble nylig oppdaget i embryonale stamceller og har nå også blitt påvist i mer spesialiserte stamcelletyper som for eksempel stamceller fra beinmarg.

## Kjønnsstamceller

Ved Seksjon for molekylærmedisin ved Oslo universitetssykehus arbeider vi blant annet med kjønnsstamceller og utviklingen fra stamcelle til modne sæd- og eggceller i mus. Denne utviklingen består av flere ulike cellestadier, hvert stadium med

sine spesifikke gen skrudd på eller av. Dette gjør utvikling av kjønnceller, hvor vi kan rense celler fra hvert stadium, til et attraktivt modellsystem for studie av celletviklingen slik den skjer i kroppen. Vi, og andre, utvikler sensitive deteksjonsmetoder slik at vi kan utføre epigenetiske studier av naturlig eksisterende celletyper hvor antall celler er en begrensende faktor (John Arne Dahl og Philippe Collas, *Nature Protocols*, 2008, 3, s. 1032–1045).

## Forhåndsprogrammerte sædceller?

Utvikling av sædceller er et interessant modellsystem som representerer en grunnleggende prosess for å opprettholde liv gjennom nye generasjoner. Til tross for dette har vi i dag svært begrenset kunnskap om hvordan det epigenetiske kodesystemet opererer spesifikt ved utvikling av sædceller og celledeling for å få dannet kjønnceller (meiose). Det er kjent at DNA-metylering har en viktig rolle i å skru av gen og pakke DNA-et klart for den modne sædcellen, mens for histonmodifikasjoner og histonvarianter er det svært lite som er kjent. Vi vil derfor undersøke hvorvidt disse epigenetiske merkelappene (modifikasjonene) er arvelige over meiosen og til neste generasjon. Ved å bruke en spesiell renseteknikk kan vi hente ut homogene populasjoner av sædceller som er på ulike stadier i utviklingen mel-

## FAKTABOKS

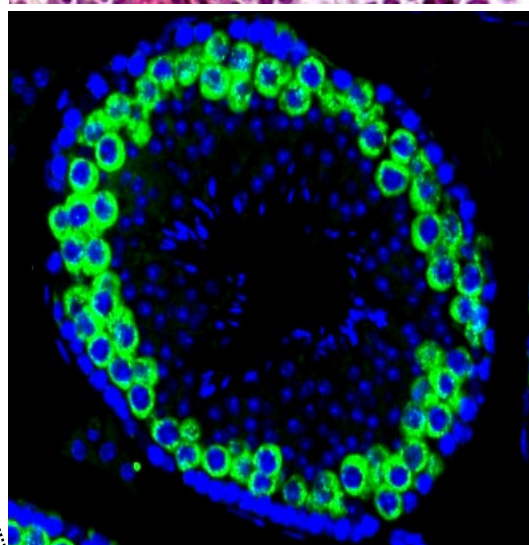
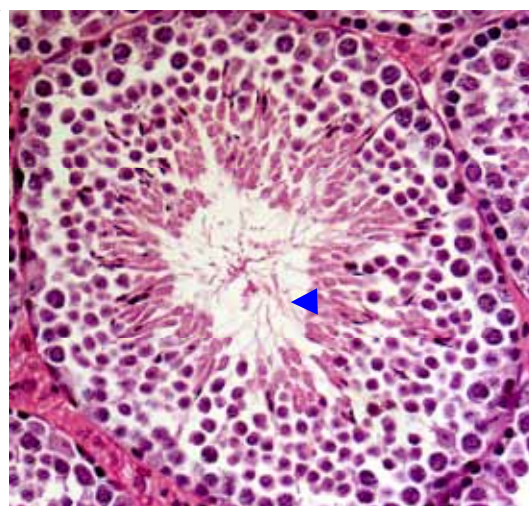
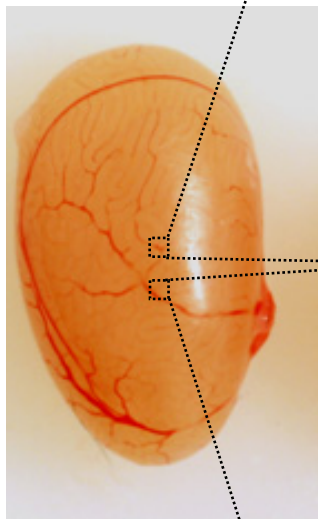
### Epigenetikk og stamceller

I menneskekroppen finnes det flere ulike typer stamceller som er spesialisert for ulike formål. Det er begrenset hvilke celler de kan utvikle seg til, og de kan være vanskelige å dyrke i laboratoriet. Embryonale stamceller (ES-celler) derimot, er superceller fra tidlig embryo som vi normalt isolerer fra museembryo ca. tre dager etter befruktning. De har ikke begynt å spesialisere seg, og de kan utvikle seg til å bli hvilken som helst av kroppens over 200 celletyper. Det er store forhåpninger til forskning på stamceller, siden de kan erstatte ødelagte celler og en gang i fremtiden kanskje hjelpe pasienter med blant annet diabetes og Huntingtons sykdom. Flere studier har vist at epigenetiske mekanismer, hovedsakelig DNA-metylering, histonmodifikasjoner og små RNA-molekyler (se tekstboks s. 16 og figur s. 17), styrer hvordan genene slås av og på.

lom kjønnsstamcelle og moden sædcelle. Kan det være slik at sædceller er epigenetisk forhåndsprogrammert for å tillate tidlig embryoutvikling etter befruktningen? Det har nylig blitt påvist at noen bestemte gener som er nødvendige for de tidligste embryostadiene, er merket slik at de er skrudd av, men ligger klare for aktivering, allerede i sædceller. Dette er blant annet gener som trengs for å opprette stamcellepotensial i de første cellene i embryoet slik at de får muligheten til å utvikle seg til hvilken som helst av alle kroppens celletyper.

### Hudceller blir stamceller

Studier av epigenetikk i embryonale stamceller (ES-celler) er noe av det mest spennende som skjer i medisinsk forskning for øyeblikket, på grunn av muligheten til å endre epigenetiske modifikasjoner i voksne celler slik at de blir stamceller igjen. For to år siden ble en hel forskningsverden overrasket over hvor enkelt det var. Et forskerteam i Japan lot hudceller fra ansiktet til en 36 år gammel kvinne gro i en skål. Ved å introdusere fire proteiner (såkalte transkripsjonsfaktorer som regulerer uttrykk av gener) klarte forskerne, i løpet av tre uker, å stille klokken tilbake i hudcellene slik at de igjen ble uspesialiserte stamceller, tilsvarende ES-cellene fra fosterstadiet for nesten 37 år siden. De fire proteinene gjorde at de epigenetiske modifikasjonene som medfører tett pakking av kromatinet i hudcellene ble endret slik at kromatinet fikk en åpen struktur slik det er i ES-celler (denne studien er omtalt i GENialt 4/2007).



*Organiseringen av utviklingen fra stamcelle til sædcelle. En testikkel inneholder en mengde rørformede strukturer der utviklingen fra stamcelle til sædcelle finner sted. Her ser vi bildet av hel testikkel (fra mus), samt snitt og ulik farging av denne. Ytterst mot veggen av dette «røret» finnes kjønnsstamcellene. Etter hvert som utviklingen går framover forflytter cellene seg mot sentrum av «røret». På det nederste bildet ser vi celler hvor det foregår celledeling for å få dannet kjønnsceller (meiose), farget med fluorescerende grønn farge. DNA-et er farget med blå fluorescerende farge. Helt innerst mot det åpne rommet i midten på det øverste bildet, ser vi sædceller med hale (blå pil peker på noen av halene). Foto: Kari Furu, Hege Wiksen og John Arne Dahl.*

### Stamceller laget fra pasienter med ulike sykdommer

De to siste årene har forskningen tatt et skritt videre ved at det er etablert stamceller fra hudceller til pasienter med en rekke ulike sykdommer, deriblant Huntingtons sykdom, diabetes og Down syndrom. Det er mulig å forandre epigenetiske modifikasjoner i hudceller fra pasienter uavhengig av alder. Blant annet har dette blitt demonstrert med en hudbit fra en tre måneder gammel baby og en hudbit fra en mann på 78 år. I vårt laboratorium har vi hudceller fra pasienter med Huntingtons sykdom som vi omprogrammerer til å bli stamceller. Huntingtons sykdom (Setesdalsrykkja) er en arvelig, nevrologisk sykdom som fører til ufrivillige kroppsbevegelser, personlighetsforandringer og

demens (les mer om Huntingtons sykdom i GENialt 2/2006). De siste årene har det foregått intensiv forskning for å finne årsaken til Huntingtons sykdom på cellenivå. Et problem er at det er vanskelig å få gode modellsystemer fra mennesker, siden de affiserte hjernecellene ikke kan isoleres slik vi enkelt kan gjøre med celler fra blod. Takket være epigenetisk omprogrammering, hvor de epigenetiske modifikasjonene fjernes, representerer stamcellene et nytt, lovende modellsystem som på sikt kan bidra til forbedret behandling for disse pasientgruppene.

### Mye forskning gjenstår

Det har i mange år vært høye forventninger til nye forskningsresultater innen

stamcelleforskning, men før cellene kan brukes på mennesker, må det vises at de er trygge. Ingen vet nøyaktig hva som skjer med hudcellene når de endres til å bli stamceller. I forsøk med dyr har det vist seg at slike omprogrammerte celler kan gi opphav til kreft. Det gjenstår derfor mye forskning før man trygt kan bruke omprogrammerte celler i behandling av pasienter. Her kan studier av kjønnsceller gi viktig informasjon ved at de forteller oss hvordan gener skrur av og på naturlig.

*Post doc. John Arne Dahl, professor Arne Klungland og forsker Elisabeth Larsen jobber alle ved Seksjon for molekylærmedisin ved Oslo universitetssykehus (Rikshospitalet).*