

Cellens liv tur och retur – En dröm som blev sann

Historien om de inducerade pluripotenta stamcellerna

Johanna Sköld

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i Biologi 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning , Uppsala Universitet

Hur skulle du reagera om du fick höra att en helt vanlig hudcell återigen kan bli en stamcell? Du skulle förmodligen sätta kaffet i halsen. Det låter för bra för att vara sant. Tanken svindlar. Tänk om det skulle vara möjligt att ta en hudcell från en patient med leukemi, programmera om denna cell till en blodstamcell, för att sedan transplantera de nya stamcellerna tillbaka till patienten och därmed bota sjukdomen. Detta kan inom en snar framtid vara verklighet. En dröm hos många forskare har gått i uppfyllelse. I år tilldelas nobelpriset i medicin till stamcellsforskningens gudfader Sir John B. Gurdon och till Shinya Yamanaka för upptäckten av de inducerade pluripotenta stamcellerna.

Slingrig väg fram till upptäckten av inducerade pluripotenta stamceller

De inducerade pluripotenta stamcellerna upptäcktes inte över en natt. Ett gediget arbete ligger bakom och många olika forskare har bidragit med viktiga framsteg som gjorde det möjligt att genomföra omprogrammeringen av en hudcell till att åter bli en stamcell. John B. Gurdon var en av dem.

En cell behåller sitt DNA intakt trots ökad specialisering

År 1962 publicerade forskaren John B. Gurdon en artikel där han ifrågasatte en då gällande

Stamcell: Omogen celltyp i kroppen som kan ge upphov till en identisk dottercell men även till en mer mogen, differentierad cell (pluripotent eller multipotent).

Totipotent stamcell: Stamcell som kan ge upphov till alla celltyper i en organism. (Till exempel den befruktade äggcellen)

Pluripotent stamcell: Mer begränsad förmåga att differentiera. Kan skapa nästan alla celltyper i en människa, förutom fostrets yttre slemhinna och moderkaka. (Till exempel embryonala stamceller)

Multipotent stamcell: Dessa celler kan bara ge upphov till ett begränsat antal celltyper. (Till exempel den hematopoetiska stamcellen som ger upphov till alla mogna celler i blodet och immunsystemet.)

Inducerad pluripotent stamcell: En mogen cell (till exempel en hudcell) som omprogrammerats till att återfå egenskaper som annars är unika för en pluripotent stamcell.

sanning. Tidigare trodde man att den genetiska informationen som behövs för att en cell ska differentieras går förlorad i cellens utveckling mot att bli specialiserad. Gurdon kunde visa genom så kallad somatisk kärnöverföring att detta inte stämde. Han testade att flytta över cellkärnan från en tarmcell tagen från ett grodyngel, till en äggcell vars egen cellkärna tagits ut. Ägget utvecklades till ett vanligt, livsdugligt grodyngel vilket visade att den genetiska informationen i den differentierade cellen var intakt.

Hans upptäckt ledde till hypotesen att det i äggets cytoplasma finns faktorer som på något sätt kan omforma den transplanterade kärnan till att återigen uttrycka gener som kan leda till formationen av en hel frisk groda. Det DNA som finns i kärnan behöver bara aktiveras på rätt sätt.

Gurdons upptäckt ledde senare till kloning av bland annat fåret Dolly. I och med hans upptäckt väcktes visionen om att kunna använda denna forskning i terapeutiskt syfte, alltså för att bota olika sjukdomar. Sedan 1980-talet, då man lyckades isolera och odla

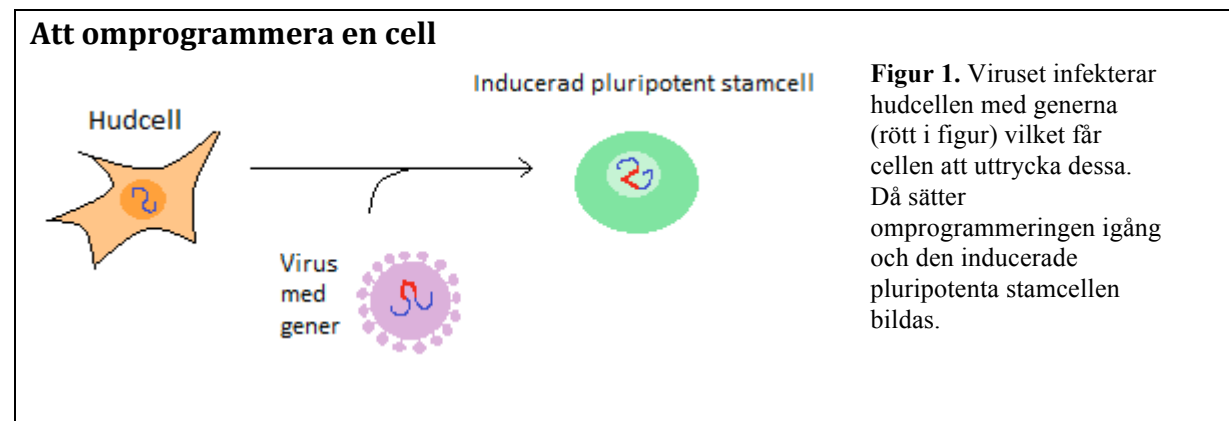
embryonala stamceller från möss i kultur för att sedan lyckas med samma bedrift på humana stamceller, har olika viktiga upptäckter avlöst varandra i en rasande fart.

Upptäckten som förändrade stamcellsforskningen

År 2006 lyckades japanen Shinya Yamanaka och hans kollegor omprogrammera en hudcell från en mus till att bli en cell med egenskaper som en pluripotent stamcell. Han kallade dessa celler för inducerade pluripotenta stamceller.

Hur skapar man en inducerad pluripotent stamcell?

Yamanakas hypotes var att om man lyckades identifiera de faktorer som bevarar pluripotens hos en stamcell, så skulle man, genom att introducera dessa faktorer till en somatisk cell (till exempel en hudcell), få denna att programmeras om till en stamcell. Omprogrammeringen visade sig vara förvånansvärd enkel. Yamanaka och hans kollegor identifierade fyra gener som nödvändiga faktorer att omprogrammera cellen med. Dessa var *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* och *c-Myc*. Generna fördes in i cellens arvs massa med hjälp av modifierade retrovirus som har förmågan att föra in sitt eget DNA i värdcellen de infekterar (figur 1). Det är denna mekanism man utnyttjar då man använder dem i omprogrammeringen. Det modifierade viruset ger dock inte upphov till sjukdom hos cellen då man tagit bort det som annars gör dem till patogener. Viruset för alltså in generna i cellen vilket leder till att dessa gener börjar uttryckas och transkriberas. Transkriptionen leder till bildandet av nya proteiner som får cellen att genomgå omprogrammeringen vilket leder till att den får egenskaper som en pluripotent stamcell. De celler som skapas liknar alltså de embryonala stamcellerna till mycket stor del. Forskare har visat att om man återintroducerar dessa celler in i ett tidigt musembryo så ger de upphov till alla vävnader och organ som behövs för att skapa en ny individ. Man har även lyckats visa att en mängd olika celltyper kan genomgå omprogrammering och bli till stamceller för att sedan omvandlas till bland annat nervceller, blodceller och hjärtmuskelceller.



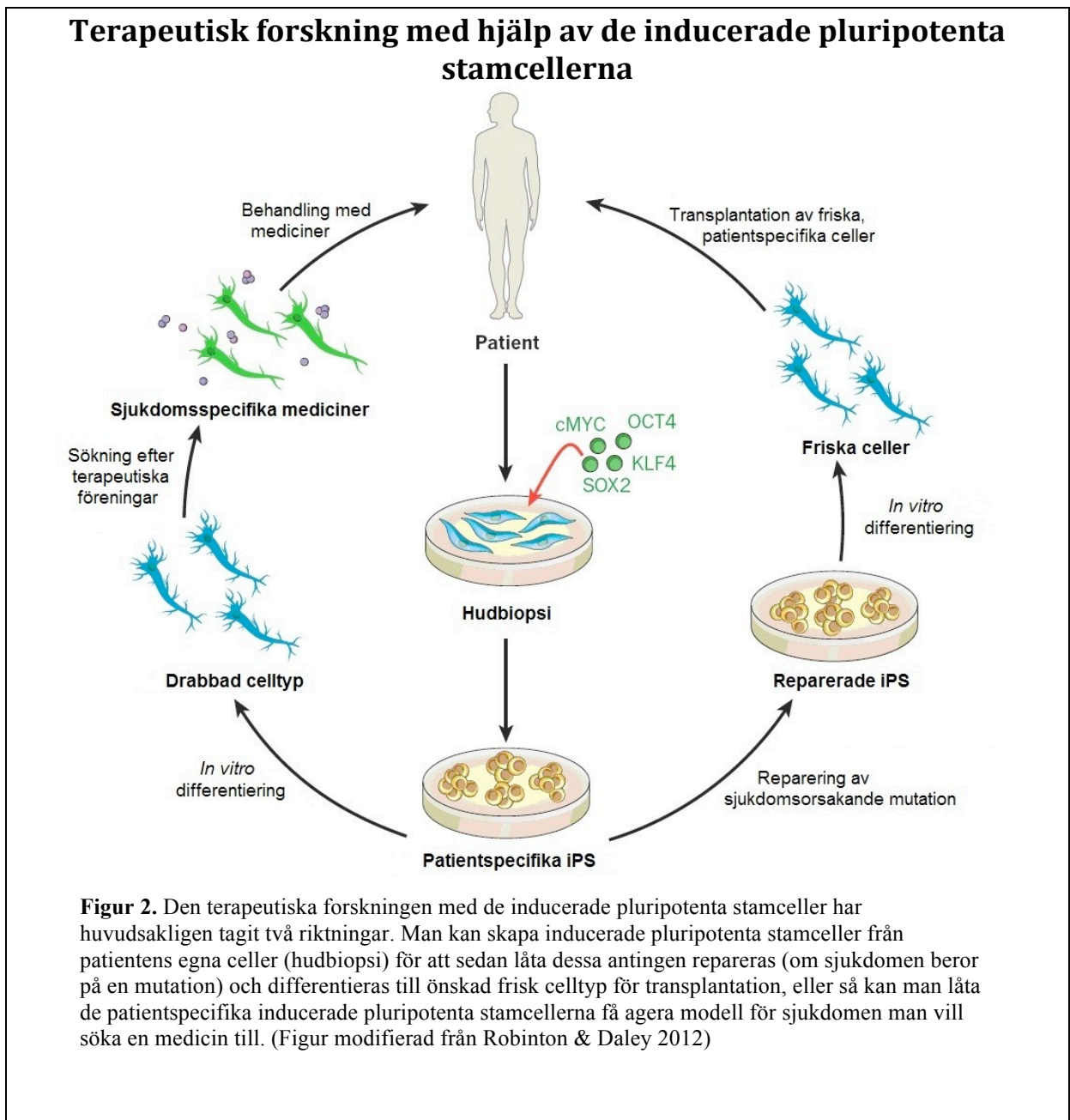
Hopp och förtvivlan – en del av forskarnas vardag

Upptäckten av de inducerade pluripotenta stamcellerna har lett till förhoppningen att den kontroversiella forskningen på embryonala stamceller kan minska. Att använda embryon anses av många etiskt fel då man utnyttjar celler som skulle kunna ge upphov till liv men nu kan man kringgå denna problematik som tidigare satt käppar i hjulet för stamcells forskning i många länder. En annan fördel med de inducerade pluripotenta stamcellerna är att de kan skapas från patientens egna celler vilket gör att man minskar problematiken med avstötning efter transplantation.

Tyvärr är forskningen på detta område inte helt utan komplikationer. Genen *c-Myc* som Yamanaka använde sig av visade sig ge upphov till tumörer. Att använda retrovirala vektorer är även det riskabelt då de kan aktivera andra gener eller ge upphov till mutationer som i sig stör och påverkar celldelningen negativt. Resultatet är även där tumörbildning. Det har dock visat sig att man kan omprogrammera celler med alternativa metoder där varken *c-Myc* eller retrovirus behövs. Dessa metoder är dock ineffektiva och inte heller färdigutvecklade för användning på patienter.

Inducerade pluripotenta stamceller som vapen i kampen mot sjukdomar

Forskningen som rör användningen av stamceller för att på olika sätt bota sjukdomar och läka skador kallas terapeutisk stamcellsforskning. Den terapeutiska forskningen med de inducerade pluripotenta stamceller har huvudsakligen tagit två riktningar; transplantation av differentierade friska celler (regenerativ medicin) och sjukdomsmodellering för framställning av läkemedel med hjälp av studier på cellerna *in vitro* (figur 2).



Regenerativ medicin

Att kunna använda stamceller för så kallad autolog transplantation (transplantation av egna celler) är ett hett forskningsområde. I idealfallet skulle celler till exempel kunna tas från en patient med en nervsjukdom, omprogrammeras till inducerade pluripotenta stamceller för att sedan differentiera till friska nervceller som genom transplantation *in vivo* skulle skapa möjlighet att bota nervsjukdomen hos patienten i fråga.

Ett flertal lyckade studier på möss och råttor har lett till att detta kan bli verklighet en dag. I en studie lyckades forskarna bota blodsjukdomen sickelcellanemi hos möss med hjälp av inducerade pluripotenta stamceller. De skapade cellerna från sjuka möss och reparerade sedan den defekt i generna som orsakar sjukdomen. Efter reparationen lät de cellerna differentiera till blodstamceller som sedan via transplantation kunde bota sjukdomen. En liknande studie visar på de inducerade pluripotenta stamcellernas möjlighet att kunna differentiera till dopaminproducerande nervceller, celler som förstörs hos patienter med Parkinsons sjukdom. Efter transplantation av cellerna in i en hjärna på en råtta visade de sig integrera med hjärnan. Denna upptäckt får forskarna att jubla.

Sjukdomsmodellering och läkemedelsframställning

Att förstå de molekylära skeenden som styr stamcellers mognad och även modellera sjukdomar är ett attraktivt forskningsområde. De inducerade pluripotenta stamcellerna används redan nu *in vitro* för att bidra med kunskap inom detta område. Dels så kan de omprogrammerade cellerna från en patient användas för att studera var det i utvecklingen skiljer sig från friska celler. De kan även användas för att testa olika läkemedel *in vitro* som sedan kan användas specifikt mot patientens sjukdom. Celler har bland annat skapats från en patient med amyotrofisk lateralskleros (ALS), en fruktansvärd sjukdom där kroppens nervceller bryts ner. Denna sjukdom har det tidigare inte funnits en bra modell för, vilket har gjort att många frågor står obesvarade. De inducerade pluripotenta stamcellerna kan dock kanske ge oss svaren.

Framtiden ser ljus ut

Gurdon och Yamanakas framgångar inom stamcellsforskning har öppnat upp för möjligheter inom terapeutisk forskning som man innan inte ens vågade drömma om. De inducerade pluripotenta stamcellerna har redan bidragit med många nya kunskaper om sjukdomar de stått modell för. Trots komplikationer med framställningen av dessa magiska celler och den höga risken för cancer efter transplantation ser forskarna ljus på de inducerade pluripotenta stamcellernas framtid. Dessa cellers potential är enorm.

Ett nytt område som uppkommit tack vare Yamanakas forskning är så kallad direkt transdifferentiering. Detta innebär att man omprogrammerar en fullt mogen cell till att bli en annan mogen celltyp, detta utan att gå vägen via stamcellen. Lyckade försök har redan gjorts i levande möss och troligtvis är detta ett område som kommer utforskas parallellt med de inducerade pluripotenta stamcellerna och få stor betydelse för regenerativ medicin. Tänk om det skulle vara möjligt med transplantationsfri cellbehandling i framtiden?

För mer information

Robinton DA, Daley GQ. 2012. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature* **481**: 295-305

Sköld J. 2012. Inducerade pluripotenta stamceller. En möjlighet för regenerativ medicin i framtiden? Självständigt arbete i biologi. Uppsala Universitet