

Inducerbara pluripotenta stamceller - tekniken som skall kringgå stamcellsdebatten och lägga grund för mirakelmediciner

Jens Berndtsson

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Stamcellsforskning är ett ord som hos de allra flesta väcker både tankar och känslor. Många vet att stamceller på något vis kan kopplas till botandet av sjukdomar men att det också finns etiska betänkligheter kring forskandet kring dem. Under det senaste decenniet har en viss typ av stamcellsforskning fått sitt genombrott - inducerbara pluripotenta stamceller. Det som skiljer dessa från stamceller producerade på annat sätt, till exempel adulta stamceller och embryonala stamceller, är att de skapas från kroppsceller från en individ och därmed undviker behovet av embryon, aborterade foster, navelsträngar och benmärg som källa till stamceller. Inducerbara pluripotenta stamceller är också intressanta eftersom de är naturligt DNA-specifika till celldonatorn precis som adulta stamceller samtidigt som den är pluripotent, det vill säga att den kan bilda extremt många typer av celler, något som förknippas med embryonala stamceller. Dessa egenskaper gör inducerbara pluripotenta stamceller till ett stort framtidshopp inom den medicinska forskningen.

Stamcellsdebatten och iPS i ett nötskal

När Becker, Till och McCulloch 1963 påvisade existensen av stamceller anade de hur dessa skulle utgöra ett intressant forskningsområde. Men att stamcellsforskningen skulle ha exploderat till den nivå av kontroversiell potential som den har fått i dagens samhälle var nog svårt att föreställa sig. Att mänsklig stamcellsforskning berör visar sig inte minst i det att politiker förväntas ha en åsikt om ämnet. Protesterna mot den typen av stamcellsforskning är oftast desamma som i abortfrågan. Det vill säga att de sällan är av vetenskapligt slag utan snarare är ideologiska och berör när ett människoliv börjar, eller snarare när ett människoliv bör få sina mänskliga rättigheter. All biologisk forskning som sker på människor är strängt reglerad av lagar som existerar för att skydda individens rättigheter.

Stamcellsforskningsmotståndet mot mänskliga stamceller berör oftast att även embryon och foster bör ha mänskliga rättigheter och att det således är fel att förstöra dem för att utvinna stamceller. De som stödjer den mänskliga stamcellsforskningen menar dock på att embryon inte bör tilldelas mänskliga rättigheter utan att dessa bör ses som en samling celler vars öde bestäms av modern eller i fall de är i provrör, modern och fadern i samförstånd.

IPS

Eftersom adulta stamceller inte har sitt ursprung ifrån embryon brukar dessa inte innefattas av motståndet till mänsklig stamcellsforskning. Precis på samma sätt är det med inducerbara pluripotenta stamceller. Inducerbara pluripotenta stamceller (iPS) har sitt ursprung från somatiska celler vilket är vanliga celler som till exempel hud, bindväv, etc. Den senaste upptäckta metoden för att skapa sådana konstruerades av japanska forskare 2006 och innebär att man behandlar de somatiska cellerna med transkriptionsfaktorer levererade med olika typer av vektorer (direkt reprogrammering). Transkriptionsfaktorerna är proteiner som inducerar transkription i en cell. De transkriptionsfaktorer som används för iPS är faktorer som associeras med omvandlingen av en somatisk cell till en stamcell. Oct3/4, Sox2, c-Myc, och Klf4 är namnen på de transkriptionsfaktorer som användes vid de tidigaste iPS experimenten. Dessa finns naturligt i alla celler men är i vanliga fall inaktiva. Så för att uttrycka dem måste man hitta på ett sätt att antingen aktivera dem

eller på annat sätt få in dem i cellens system. De tidiga experimenten som nämnts använde sig av en retroviral vektor som klippte in aktiva Oct3/4-, Sox2-, c-Myc-, och Klf4-gener i cellerna som skulle omvandlas. Man kan undra varför man ska göra sig besvär med allt vad det innebär att skapa iPS när det finns adulta stamceller, när allt kommer omkring så undvek man stamcellsdebatten lika bra med dem som med iPS. Anledningen återfinns i iPS namn. Att en stamcell är pluripotent innebär att dess förmåga att differentiera till andra celler nästan är oändlig. Jämför man detta med adulta stamceller som är multipotenta, det vill säga kan differentiera till celler inom en linje, till exempel blodceller så ser man genast vilka praktiska fördelar iPS har över adulta stamceller. Metodutvecklingen för iPS har gått emot en anpassning för medicinskt bruk. De tidiga experimenten som beskrivits hade bland annat problem med att vektorerna kunde orsaka tumörbildningar till följd av mutationer och c-Myc-faktorn var onkogen. Vad som har gjorts för att åtgärda dessa problem och föra iPS utvecklingen åt ett håll som håller rent medicinskt är bland annat att vektorerna har blivit mindre integrerande (till exempel genom plasmider) och faktorerna har blivit fler, säkrare och i vissa fall endogena, det vill säga något som finns i cellen.

Andra typer av iPS

iPS fick sitt namn genom metoden med direkt reprogrammering, men utöver den metoden finns det andra sätt att inducera pluripotens ifrån somatiska celler.

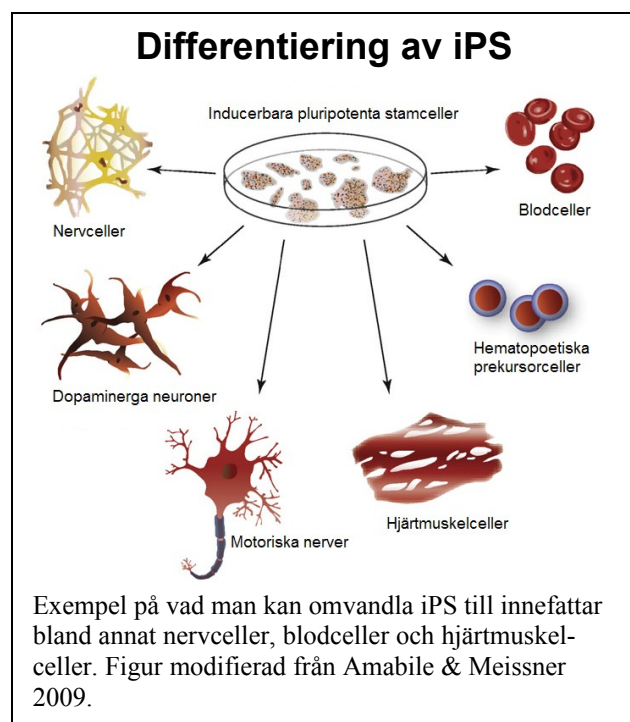
Cellkärnstransplantation (SCNT): SCNT är förmodligen mest känd som terapeutisk kloning. Den använder samma princip som kloning av djur fast istället för att föda djuret så använder man stamcellerna från embryot. Det ger DNA-specifika stamceller för celldonatorn.

Cellfusion: Den här metoden går ut på att slå ihop en embryonal stamcell med en somatisk cell och skapar en DNA-specifik tetraploid cell.

Cellkulturer: Den sista metoden att framställa iPS går ut på att under rätta förhållanden odla ursprungliga köns-celler (PGC) och av dem skapa celler som liknar embryoniska stamceller.

Stamcellers bidrag till medicinsk forskning

Stamcellsforskningen är synnerligen fascinerande på grund av stamcellers potential att differentiera till nya celler. Stamcellsforskning som hör till det medicinska området kallas för terapeutisk stamcellsforskning. Det är inte svårt att föreställa sig vad kunskapen att kunna skapa nya typer av celler kan leda till inom läkemedel och kirurgi. Den enda typen av stamcellsbaserad behandling som praktiseras på människor idag är benmärgstransplantationer. Stamcellerna till benmärgstransplantationer är av typen adulta och extraheras ofta från donatorer. Problemet med att extrahera från donatorer är dels att brist på donatorer kan uppstå men också att dessa stamceller inte alltid är kompatibla med patienten. Ett problem som iPS skulle kunna hjälpa till att lösa.

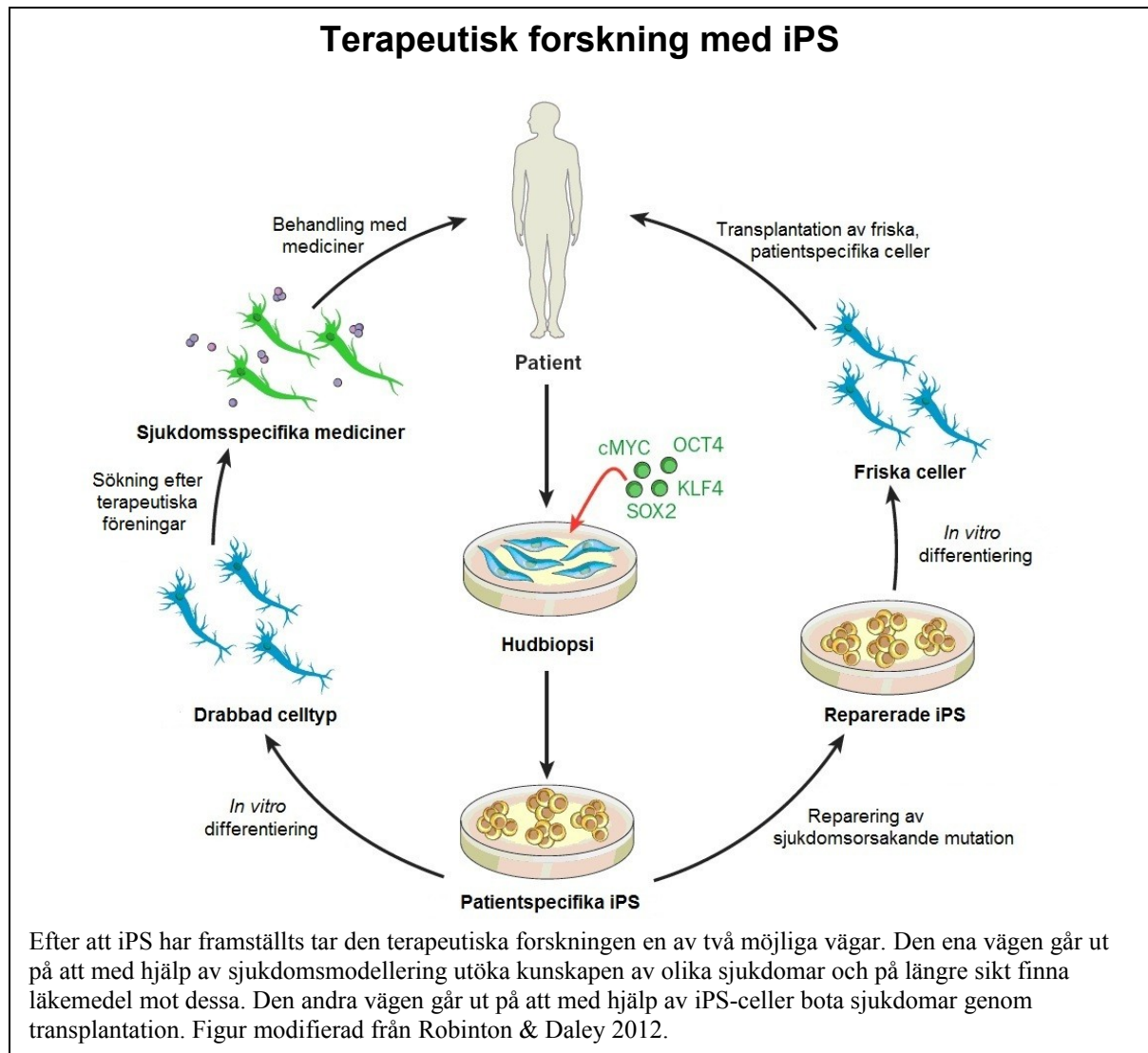


Tvådelat vägval för terapeutisk stamcells forskning med iPS.

Den terapeutiska forskningen med iPS i huvudrollen har tagit två vägar. Den ena behandlar transplantation av differentierade iPS, den andra kretsar kring sjukdomsmodellering och framställandet av läkemedel.

Sjukdomsmodellering och läkemedelsframställning

Den vanligaste terapeutiska forskningen med iPS är olika typer av sjukdomsmodelleringar. Med sjukdomsmodellering menas att iPS skapas från en sjuk patient. Dessa iPS differentieras sedan till den celltyp som sjukdomen associeras med varvid dessa celler sedan kan undersökas för att utöka kunskapen av sjukdomen. Vidareutvecklingen av sjukdomsmodellering går ut på att med hjälp av kunskapen man får av sjukdomen lyckas framställa läkemedel som är specifika för patienten och dennes sjukdom så att de medicinbiverkningar som finns blir så små som möjligt. Ett bra exempel på sjukdomsmodellering som skett med hjälp av iPS är forskning på Riley-Day syndromet. Riley-Day syndromet, även kallat familjär dysautonomi är en genetisk sjukdom orsakas av en mutation. Med hjälp av iPS-modellering kunde forskare ta reda på att mutationen berodde på ett splicingsfel och att skapandet av nervceller och nervcellers migration inte var full funktionella. På läkemedelsfronten kom man fram till att ett växthormon, kinetin, kunde minska splicingsfelet.



Transplantationsvägen har gett lovande resultat mot Parkinsons och sickelcellanemi i försök på möss

Förutom sjukdomsmodelleringen som har varit det största forskningsområdet för applicerbar iPS-forskning på senaste, har det tidigare nämnts att transplantationer av iPS är ett möjlig terapeutiskt användningsområde. Som vi också tidigare nämnde är benmärgstransplantationer den idag enda terapeutiska behandlingen som praktiseras. Detta har dock inte hindrat forskningen på iPS att ske inom transplantationsområdet. De två bästa exemplen på sådan forskning är den på sjukdomarna Parkinsons och sickelcellanemi. Två sjukdomar som i allra högsta grad drabbar och orsakar människor livet. Teorin bakom transplantationsvägen är att efter man extraherat iPS, reparerar dem och sedan transplantera in dem igen. I de två nämnda fallen utfördes experiment på möss, eftersom själva metoden potentiellt kan vara för farlig för att användas på människor. Men de positiva resultaten ger oss ändå en bra bild över hur användbara iPS-celler kan bli när metoderna förbättras så att även människor kan ta del av dem.

Nature is a treasure box of creativity - Shinya Yamanaka, upptäckare av iPS.

Mycket av det som har sagts om iPS kan ge en tvetydig helhetsbild över begreppet iPS. Å ena sidan är iPS pluripotenta, DNA-specifika, undviker stamcellsdebatten och kan bota sjukdomar på möss. Å andra sidan finns det vissa problem med skapandet av dem, som till exempel onkogen transkriptionsfaktorer, och att deras funktionalitet på människor hitintills inte har visats i praktiska exempel. Men vad som är viktigt att komma ihåg när man bedömer iPS är att teknologin är ny. Än har inte alla problem med iPS fått en slutgiltig lösning men potentialen finns där, och forskare över hela världen jobbar med att lösa dem och på så vis anpassa iPS till den terapeutiska stamcellsforskningen för människor mer och mer.

Mer information

Berndtsson J. 2012. En kartläggning över gårdagens, dagens och morgondagens stamcellsforskning och inducerbara pluripotenta stamcellers roll i den. Självständigt arbete i biologi. Uppsala Universitet.