

Stamceller + genterapi = sant

Stamceller har en fascinerende evne til å dele seg og produsere store mengder spesialiserte celler for å reparere vev, uten at stamcellene blir brukt opp. Hvordan får de til dette?

Sissel Rogne

De årvisse Keystone-symposiene i USA lover snø, ski og det ypperste av biovitenskap. Denne kombinasjonen greide i vår å samle verdens fremste stamcelleforskere til Whistler i British Columbia for å diskutere hvordan stamceller reguleres. Hvordan kan vi styre cellenes utvikling slik at vi virkelig kan begynne å snakke om reparasjon av skadet vev?

Rollefordeling

Ved vevsskade må det gis signaler fra det skadede området for å stimulere til nydannelse av vev. Cellenes plassering i vevet kan være av stor betydning. Celler som ved celledeling ender opp på "overflaten" av vevet begynner omdannelsen til spesialiserte celler, mens de andre som ikke er i direkte kontakt med overflaten forblir stamceller og deler seg bare ved bestemte behov. På denne måten kan man hele tiden få en celledeling som sikrer en fin og tett overflate til tross for stor slitasje, slik tilfellet er for hud og innsiden av tarmer og luftveier.

Grunnforskning går nye veier

Spesielt interessante for dannelse av hud og hår er stamcellene som er plassert i bunnen av hårsekkene der håret er festet, samt de stamcellene som sitter i et område i skafte på hårsekkene og som kan vandre langsmed håret. Disse cellene blir mye brukt i forskning fordi de er lette å isolere. Det å forstå hvorledes hud og hår regenereres er viktig for å kunne lage ny hud ved for eksempel brannskader.

I Italia finnes noen av verdens fremste eksperter på hud og brannskader. De har blitt så gode til å dyrke hud i laboratoriet at de har kunnet redde pasienter med 97 prosent av

huden forbrent. Med sin ekspertise på hud, har de nå gått videre og kombinert dette med genterapi på stamceller for også å kunne hjelpe pasienter med alvorlige, arvelige sykdommer.

Huden består av flere lag med celler. Det ytterste laget består av døde hudceller. Huden er forankret til underlaget med forskjellige proteiner som danner et komplisert fiber-nettverk. Epidermolysis bullosa (EB) er en arvelig sykdom som har oppstått som følge av mutasjoner i de genene som koder for proteiner som utgjør de kompliserte festeanordningene til huden. Det finnes en rekke kjente mutasjoner i disse genene og dette er også forklaringen på at det er så mange varianter av sykdommen. Eksempelvis ved dystrofisk EB er det mutasjoner i kollagen type VII (vi har en rekke forskjellige kollagentyper som er helt avgjørende for å danne bindevev og brusk i kroppen). Ved EB løsner huden fra underlaget og det dannes store blærer. Dette gir pasientene store smerter og fører til arrdannelse som gjør at huden gradvis blir ødelagt. De mest aggressive variantene av sykdommen gir også hudkreft og meget tidlig død.

Hamskifte med genterapi

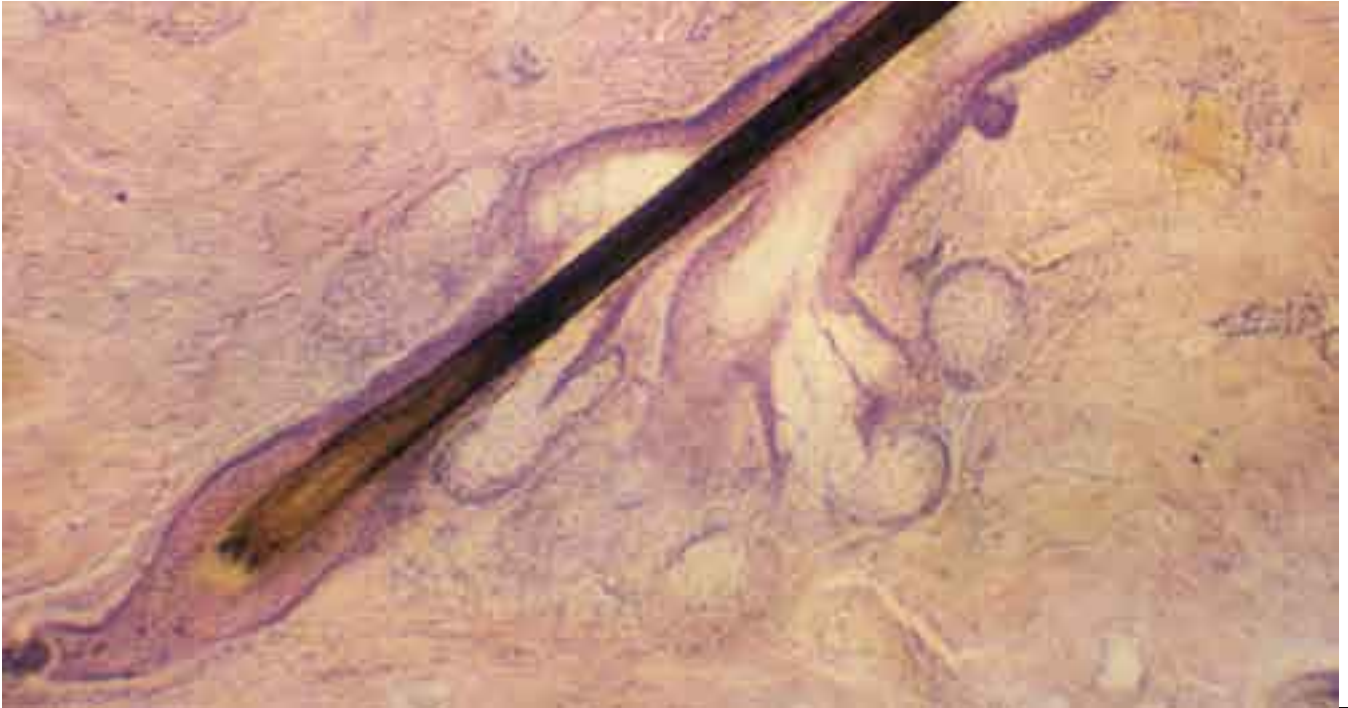
I forbindelse med Michele de Lucas forskningsgruppes arbeid med å dyrke hud til brannskadde, dyrkes de forskjellige celletypene i huden, inkludert den lille fraksjonen som inneholder stamcellene. Men de kom også i kontakt med EB-pasienter og deres problemer, og bestemte at de ville forsøke genterapi på hudstamcellene fra en pasient med alvorlig EB.

Stamceller deler seg ikke ofte, noe man må ta hensyn til ved valg av stra-

tegi for å sette inn nye gener i stamcellene. Det finnes nå en rekke modifiserte virus som kan benyttes til å overføre gener til celler. Disse infiserer også ikke-delende celler og ikke nok med det; de kan ta med seg store biter av fremmed DNA slik at man kan få introdusert hele gener. På denne måten har forskergruppen nå både satt inn de viktigste deler av kollagen-genet og laminin-genet i hudstamceller (keratinocyt). Etter å ha testet at dette virker tilfredsstillende hos mus og hund, var turen kommet til å forsøke med mennesker.

En italiensk EB-pasient ønsket å være førstemann til å forsøke den nye genterapien. En genkonstruksjon ble satt inn i hudstamceller fra pasienten og hud ble dyrket opp. Store områder på pasientens bryst var åpne sår. Her ble huden fjernet og erstattet med ny, genmodifisert hud. Det er vanskelig å få til hudutskiftninger på så store områder på grunn av problemer med å få til god blodsirkulasjon i områdene. Så var det bare å vente. Ville huden feste seg til underlaget? Ville den fornyes på vanlig måte (levetiden for hud er ca. tre måneder)?

På Keystone-møtet ble det vist bilder av pasienten etter fire måneder. På brystet var det en stor firkant med helt normal hud omkranset av irritert og rødblemme hud. Pasienten (som selv ville fremstå med navn og ansikt fordi han var en viktig del av forskningen) var strålende fornøyd og så for seg "hamskifte" på alle de mest utsatte og plagede områdene på kroppen. Hadde man forsøkt transplantasjon av hud fra en donor, ville man fått avstøtningsreaksjoner som måtte behandles med immundempende medikamenter.



Hårrot forstørret 20 ganger. I bunnen av hårsekkene finnes stamceller som er lette å isolere for forskere. Foto: Lester V. Bergman/CORBIS/Scanpix.

Muskeldystrofier og genterapi

Det finnes en rekke varianter av muskelsvinnssykdom. Felles for dem er at muskelmassen gradvis blir borte. Dette har fatale konsekvenser. Ved å genmodifisere muskelstamceller og så dyrke opp de mer spesialiserte cellene, mesoangioblastene, har en forskergruppe i Milano fått meget lovende resultater.

Mesoangioblastene har helt spesielle egenskaper. De kan invadere vev når de blir injisert i blodårene (noe som også er typisk for kreftceller). Disse cellene har en begrenset livslengde, men de kan dele seg opptil 50 ganger før de dør. I tillegg ser de ut til å vandre til de steder der muskelen gjendannes, trolig fordi det her blir en inflammasjonsreaksjon (betennelsesreaksjon) som følge av vevsskaden. Inflammasjonsprosesser utskiller proteiner som kalles cytokiner. Cytokiner ser ut til å virke som kallsignaler for disse cellene.

Under uttesting av disse cellene for en eventuell senere genterapi benyttet man mus uten skikkelig immunsystem slik at man kunne transplantere celler fra andre mus uten å få avstøtningsreaksjon. Det finnes mus med muskeldystrofier på samme måte som hos oss mennesker. Ved å ta stamceller fra muskeldystro-

fiske hannmus og sette inn en genkonstruksjon med "friske genvarianter" (gamma-, delta-, og beta-sarcoglycaner eller dystrofin) for deretter å injisere disse genmodifiserte cellene i muskeldystrofe hannmus, kunne de følge hvorledes behandlingen virket og samtidig sjekke hva som skjedde med de innsatte genmodifiserte cellene. Y-kromosomet som kun finnes i hannceller er en ypperlig markør for å se på dette. På denne måten kunne man følge de injiserte stamcellene og se at de ble en del av de svake muskelfibrene og at de gjenreiste muskelfibrenes livsviktige egenskaper i de lemmene der de ble injisert. Dermed viste man at de nye cellene hadde fått nye egenskaper som følge av de introduserte genene.

Fra mus til hund – til menneske?

Med så vellykkede innledende resultater, gikk forskerne videre til en annen dyremodell for menneskets muskeldystrofier, nemlig golden retriever-hunder med tilsvarende sykdommer. Ved å injisere stamceller med funksjonelle gener i blodårene som fører ned til bena til de svekede hundene, kunne vi se at hundens førlighet ble dramatisk bedret. Desto tidligere man begynte behandlingen, desto bedre var resultatet.

Seks måneder etter behandlingen så man med biopsier (små vevsprøver) at antall nekrotiske områder (områder med betennelsesreaksjoner) i musklene var redusert og det var en økning i antall normale muskelfibre. Dermed kan man si at man har lyktes med å vise at stamcellebehandling ved muskeldystrofier er mulig. Men man har ikke sagt noe om man vil kunne benytte denne metoden til behandling av mennesker. Før man kan si noe om dette, trengs det mye grunnleggende forskning knyttet til både dyrking av stamceller og til kontroll av deres utvikling og spesialisering, slik at det ikke oppstår bivirkninger som for eksempel kreft. Ikke minst er det viktig å få de modifiserte stamcellene til å uttrykke nok av det ønskede proteinet til å kunne avhjelpe pasientens muskelsvinn. Uten å ha kontroll med disse viktige prosessene kan man gjøre mer skade enn gagn ved en slik omfattende og ressurskrevende behandling.

Kilder:

- *Clinics in Dermatology* 2005: 23, 430-36.
- *Keystone symposia Whistler* 27.mars-1. april 2006.

