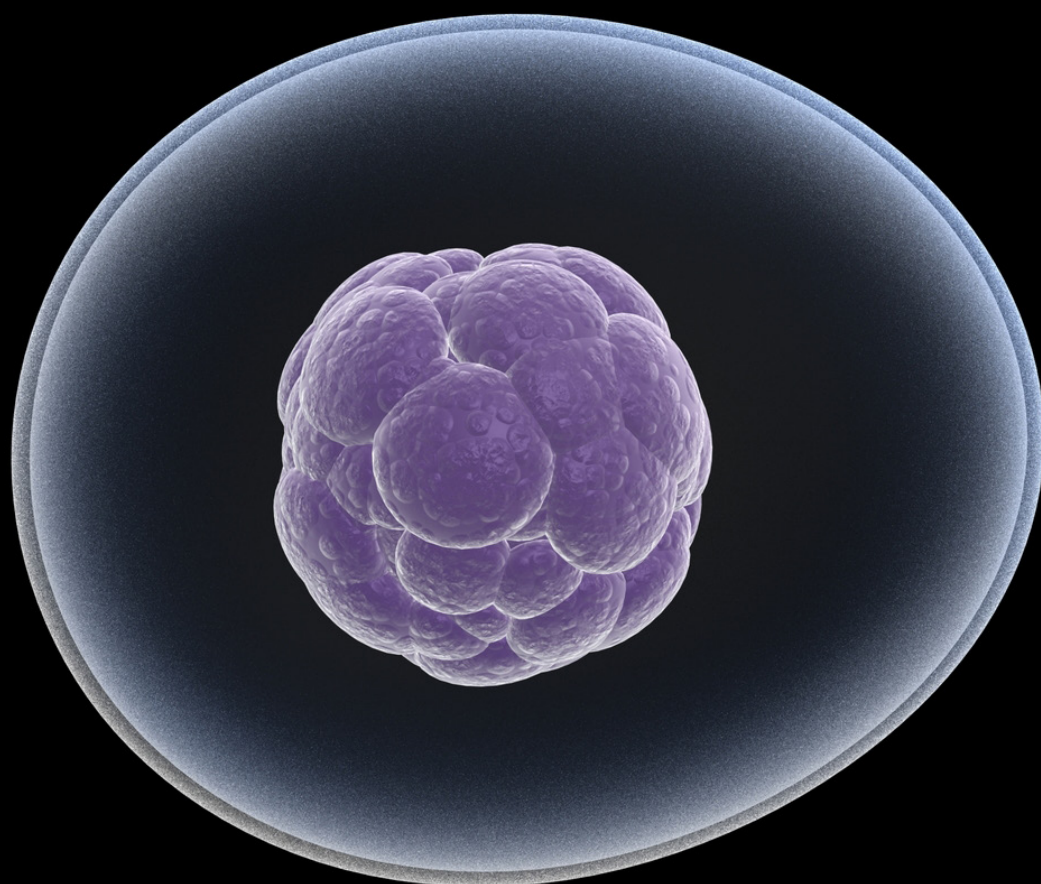


# Stamcelleforskning – i dag og i morgen

Program  
Stamcelleforskning – STAMCELLER



## Om programmet

# Program for stamcelleforskning – STAMCELLER

Program for stamcelleforskning (2013–2017) har hatt som mål å utvikle og styrke kompetansen innenfor grunnleggende og klinisk forskning på stamceller, med sikte på behandling av alvorlig og kronisk syke pasienter.

Programmet har hatt tre hovedpilarer: Støtte til prosjekter basert på åpen konkurransebasert utlysning av forskningsmidler, bevilgning til Nasjonalt senter for stamcelleforskning, og finansiering av det årlige nettverksmøtet for norsk stamcelleforskning. Programstyret har gjennom disse virkemidlene bygget opp norsk stamcelleforskning.

Programmet har hatt fire prioriterte tematiske områder:

- Forskning for bedre forståelse av basale prosesser knyttet til vekst og differensiering av stamceller.
- Karakterisering og validering av stamceller for bruk i klinikken.
- Utvikling og implementering av prosedyrer og protokoller for reparasjon av skadet vev eller organ.
- Bruk og videreutvikling av induserte pluripotente stamceller (iPS-celler).

Mer informasjon på programmets [hjemmeside](#).

## Innhold

Stamcelleforskning er viktig	1
Etikk	1
Program for stamcelleforskning 2013–2017	2
Nyttige begreper	2
Stamceller	3
Nytteverdi	5
Stamcelleforskning i Norge	10
Nasjonale miljøer for stamcelleforskning	14

Stamceller vil være viktige elementer i fremtidens medisin. Program for stamcelleforskning har vært med å bygge opp norske forskningsmiljøer. Målet har vært å bidra til at norske pasienter i fremtiden kan tilbys stamcellebasert helsehjelp og behandling i Norge som er på høyde med det som tilbys i utlandet.

### En fortsatt satsing på stamcelleforskning er viktig fordi:

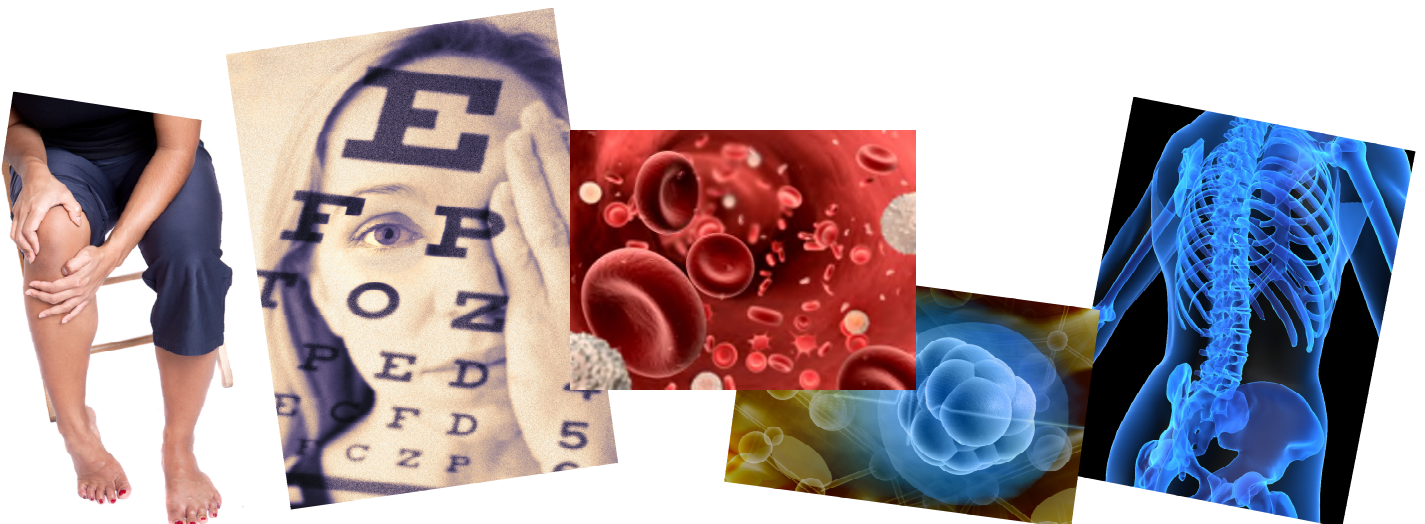
- ◆ stamcelleforskning danner grunnlaget for regenerativ medisin.
- ◆ stamceller og laboratorieprodusert vev og organer basert på humane stamceller kommer til å være viktige elementer i fremtidens medisin.
- ◆ forsvarlig bruk av stamceller i klinikken er avhengig av avanserte metoder og teknologier for utvikling og anvendelse av stamceller.
- ◆ kunnskap om humane stamceller og deres potensiale og begrensninger er nødvendig for å kunne veilede pasienter og leger som vurderer å benytte seg av stamcellebaserte behandlinger.

### Etikk

Det må utvikles nye retningslinjer og verktøy for å håndtere de etiske og juridiske sidene ved bruk av stamceller. Klinisk bruk av stamceller er ikke fri for risikomomenter.

Samtidig med den biomedisinske utviklingen dukker det også opp viktige spørsmål knyttet til:

- ◆ risikomomenter (f.eks. kreftbivirkninger)
- ◆ personvern
- ◆ eierskap av stamceller høstet fra levende individer
- ◆ laboratorieproduksjon av funksjonelt vev
- ◆ genmodifisering og genkorreksjon av stamceller



## Program for stamcelleforskning 2013-2017

- ◆ Har innvilget 12 nye prosjekter (66 mill. kroner)
- ◆ Finansierer Nasjonalt senter for stamcelleforskning (23 mill. kroner)
- ◆ Finansierer et årlig nettverksmøte for stamcelleforskere
- ◆ Midler fra Helse- og omsorgsdepartementet

Fra 1.1.2018 innlemmes programmet i helseprogrammet *God og sikker diagnostikk og behandling på alle nivåer* (BEHANDLING).

## Nyttige begreper

### Stamceller med ulikt modningspotensial

#### **Pluripotent stamcelle:**

Har potensial til å utvikle seg til hvilken som helst av de rundt 200 celletypene i kroppen, unntatt morkakens celler. ES-celler og iPS-celler er pluripotente.

#### **Multipotent stamcelle:**

Har potensial til å utvikle seg til et begrenset antall celletyper. De fleste somatiske stamceller er multipotente, og gir opphav til celletyper i det vevet eller organet de befinner seg.

#### **Unipotent stamcelle:**

Har potensial til å utvikle seg til en celletype. Enkelte somatiske stamceller er unipotente.

### Stamceller fra ulike kilder

#### **Embryonal stamcelle (ES-celle):**

Betegnelsen på de pluripotente stamcellene som finnes i svært tidlige embryonale stadier, i den såkalte blastocysten.

#### **Somatisk stamcelle:**

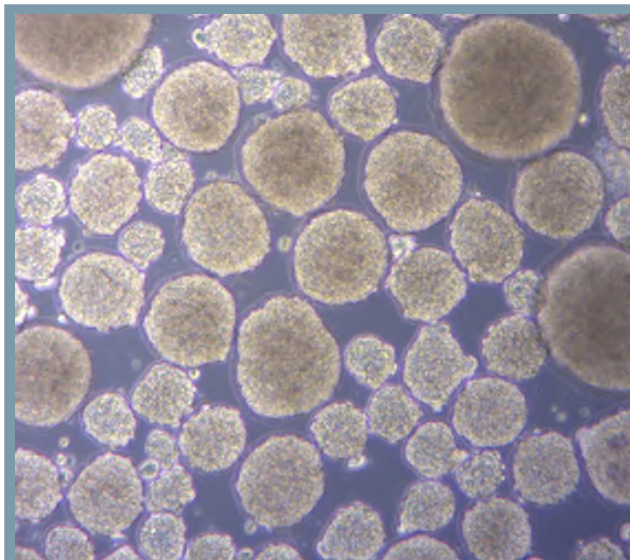
Betegnelsen på stamcellene som finnes hos fødte individer, i kroppens ulike organ.

#### **Indusert pluripotent stamcelle (iPS-celle):**

Pluripotente stamceller som er lagd i laboratoriet fra spesialiserte, modne celler, f. eks. hudceller, ved omprogrammering.

#### **Omprogrammering:**

En prosess der en moden celletype spoles tilbake til pluripotent stamcellestadium ved manipulering av cellens genuttrykk, for siden eventuelt å differensieres til en annen moden celletype.



# Stamceller

**Det er ingen tvil om at humane stamceller og laboratorieprodusert vev og organer basert på humane stamceller kommer til å være viktige elementer i fremtidens medisin.**

Stamcellebaserte teknologier åpner stadig nye muligheter for behandling av sykdommer og for økt innsikt i hvordan våre celler, organer og hele kroppen fungerer, både normalt og ved sykdom. Her vil den ekspertisen som er bygget i Norge ha en sentral rolle i vurderinger av hvilke muligheter og begrensninger som finnes ved bruk av de ulike stamcelletyper for potensiell behandling av ulike sykdommer.

Stamcellebehandling vil med stor sannsynlighet måtte skreddersys til de enkelte sykdommer og organskader, og tilpasses den enkelte pasient.

Utviklingen av godt kontrollerte kliniske studier og råd i forbindelse med stamcelle-behandlingstilbud i utlandet er områder som norske stamcelleforskere står godt rustet til å bidra med.

Samtidig med stamcellenes inntog i medisinsk forskning og behandling må det utvikles nye retningslinjer og verktøy for å håndtere de etiske og juridiske sidene ved bruk av stamceller. Her er også norske forskningsmiljø aktive. Nasjonalt senter for stamcelleforskning har tette bånd med eksperter innen medisinsk etikk, med Bioteknologirådet, og med Helsedirektoratet. Spørsmål knyttet til risikomomenter, personvern, eierskap av stamceller høstet fra levende individer, laboratorieproduksjon av funksjonelt vev, og genmodifisering og genkorreksjon av stamceller er alle brennaktuelle og krever grundig analyse parallelt med den biomedisinske utviklingen.

## Hva er stamceller?

Stamceller er umodne celler med helt spesielle egenskaper og roller i kroppen vår. De kan fornye seg selv, altså generere flere stamceller av samme slag, men også gi opphav til spesialiserte celletyper, som nerveceller, muskelceller og insulinproduserende celler. Ulike typer stamceller finnes ikke bare på embryo- og fosterstadiet, men også i kroppens vev og organer.

Forskning gir oss stadig mer kunnskap om stamcellenes funksjon. Vi begynner å forstå mekanismene som driver stamceller til danning av modne celler med spesialiserte funksjoner. Denne kunnskapen er nødvendig for å lykkes med å framstille ulike celletyper i laboratoriet som kan brukes i celleterapi. Regenerativ medisin har som formål å behandle sykdommer der celler og vev er skadd, tapt eller sykt, ved transplantasjon av stamceller.

Stamceller er i utgangspunktet naturlig forekommende celler som har ansvar for produksjon av nye celler i kroppen. Det finnes to typer naturlige stamceller: Embryonale stamceller som kommer fra embryoer, og somatiske stamceller som trolig finnes i alle organer i kroppen og der gir opphav til de cellene hvert organ trenger.

Embryonale stamceller er av avgjørende betydning for vår tilblivelse fordi de er kilden til alle kroppens celler. Det var derfor en banebrytende nyhet da de for første gang ble isolert fra embryoer og dyrket i laboratoriet. Martin J. Evans, Oliver Smithies og Mario R. Capecchi fikk i 2007 Nobelprisen i medisin for å ha oppdaget ES-celler i mus

Embryonale stamceller er blitt svært viktige forskningsverktøy for å forstå hvordan de ulike celler i menneskekroppen blir til. Men deres bruk har ikke vært uten motforestillinger. Et tungtveiende poeng har vært at de må i utgangspunktet høstes fra levende embryoer, noe som enkelte mener er etisk uforsvarlig. I Norge, som i USA, kan personer som får assistert befruktning donere overskuddsembryoer til forskning, som et alternativ til at de blir kastet. Du kan lese mer om retningslinjer for bruk av embryonale stamceller på Bioteknologirådets hjemmeside ([www.bioteknologiradet.no](http://www.bioteknologiradet.no)).

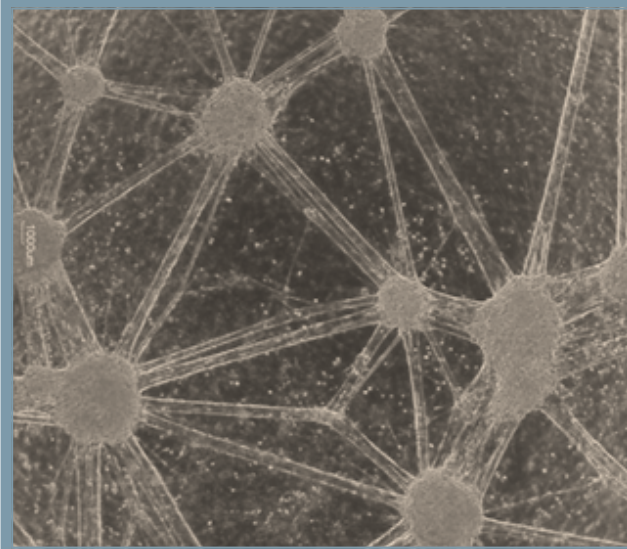
Et gjennombrudd vedrørende dette etiske problemet kom i 2006 da Shinya Yamanaka og hans forskningskolleger i Kyoto, Japan, demonstrerte at man kunne lage pluripotente stamceller i laboratoriet, uten å bruke embryoer. De oppdaget at man kunne ta en ferdig utviklet celle, for eksempel en hudcelle, og lure cellen til å miste sine særpreg som hudcelle og spole seg tilbake til stamcellestadiet. Dette hadde ingen egentlig trodd var mulig, og bare det å vise at det gikk an var så banebrytende at Yamanaka i 2012 ble tildelt Nobelprisen i medisin.

### **Vi har alle somatiske stamceller**

De organene som trenger mange nye celler i løpet av livet har veldig aktive somatiske stamceller. Vi mister for eksempel hudceller hele tiden, såpass mange at dersom disse ikke ble erstattet ville huden vår forsvinne i løpet av få uker. Det samme gjelder i tarmen. Fordi vi mister mange celler fra tarmen hver dag, er også her mange aktive somatiske stamceller.

En annen celletype som må erstattes stadig vekk er blodceller. Fordi benmarg er organet som gir opphav til blodceller, befinner de somatiske stamcellene som danner blodceller seg der – hver dag lager de nye blodceller.

Benmargstransplantasjoner foretas når en person får svikt eller avvik i blodcelleproduksjonen (for eksempel ved leukemi, der det produseres for mange hvite blodceller). Da blir pasientens defekte blodproduserende stamceller eliminert med cellegift, og så blir benmarg fra en annen person, med friske blodproduserende stamceller, transplantert inn slik at disse cellene kan overta.



# Nytteverdi

Muligheter og begrensinger  
ved bruk av stamceller

**Klinisk bruk av stamceller er komplisert , og fordelene ved stamcelletypene som potensielt kan brukes må vurderes nøye og veies opp mot ulempene.**

Vurderingsgrunnlaget vil variere avhengig av sykdommen, og må alltid ses i forhold til andre behandlingsformer med hensyn til pasientsikkerhet, effekt og kostnad. Det er derfor viktig at pasienter ikke kaster seg over stamcellebehandlingstilbud,

f.eks. fra private utenlandske stamcelleklubber, uten rådgivning fra eksperter med innsikt i feltet. Hver stamcelletype har sine fordeler og begrensninger som bestemmer i hvilken grad de kan brukes i klinikken.

**Somatiske stamceller har en rekke potensielle bruksområder, både i forbindelse med å gjenoppbygge vev og til behandling av sykdommer der betennelse er et viktig moment.**

Somatiske stamceller kan høstes fra mange organer, og brukes i stadig flere kliniske forsøk der erstatning av tapte eller syke celler er målet. To velkjente behandlinger der somatiske stamceller inngår, er benmargstransplantasjon og hudtransplantasjon. I begge tilfeller tilfører man pasientene nye stamceller – henholdsvis blodcelledannende og hudcelledannende – som kan erstatte celler som er syke eller blitt borte. Et annet eksempel er hornhinnetransplantasjon, der stamceller følger med hornhinnen som transplanteres og sørger for at nye hornhinneceller dannes etterpå.

En begrensning ved klinisk bruk av somatiske stamceller er at de kun kan lage et fåtall celletyper, og

har derfor et snevert bruksområde i tilfeller der celler skal erstattes ved celleterapi. En annen utfordring ved klinisk bruk av somatiske stamceller er å finne en donor immunologisk lik pasienten. Uten dette vil stamcellene avstøtes eller være til skade for pasienten. Ved benmargstransplantasjon har man utviklet internasjonale nettverk som gjør det lettere å finne en passende donor, men slike systemer er ikke like godt utviklet for andre stamcellekilder. En potensiell løsning er å bruke pasientens egne stamceller, fordi disse kan dyrkes opp til store antall i laboratoriet i forkant av en re-implantasjon. Her dukker det dessverre opp en annen begrensning: Hvis sykdommen som skal behandles skyldes en genfeil vil

også pasientens stamceller bære genfeilen, og de nye cellene vil bli like sykdomsutsatt som cellene de skal erstatte.

En ofte brukt kilde til somatiske stamceller er bindevev, for eksempel i fettputer eller benmarg, der stamcellene er lette å høste. Somatiske stamceller som finnes i bindevev kalles mesenchymale stamceller.

Mesenchymale stamceller har vist seg å ha flere gunstige virkninger på andre celler. De frigjør stoffer som er betennelsesdempende, som kan hjelpe andre celler til å overleve etter en transplantasjon, eller som stimulerer andre somatiske stamceller til å dele seg. Av denne grunn er mesenchymale stamceller nå brukt

i mange kliniske forsøk der betennelse spiller en sentral rolle i sykdomsprosessen – for eksempel ved organskader (betennelse kan være en nyttig reparasjonsprosess) eller ved autoimmune sykdommer slik som multipel sklerose.

Dessverre viser det seg at mesenchymale stamceller som implanteres i slike forsøk sjeldent overlever lenger enn et par uker, slik at effekten er kortvarig. På den andre siden kan dette betraktes som en fordel, fordi eventuelle bivirkninger også vil være forbigående.

Mesenchymale stamceller brukes også som en beskyttelse for andre celler som implanteres.

**Embryonale stamceller og iPS-celler kan, i motsetning til somatiske stamceller, brukes til å erstatte alle celletyper i kroppen, noe som åpner for mange muligheter for celleterapi.**

Dette store potensialet har også en ulempe: Det er en klar risiko for at disse pluripotente stamcelletypene kan gi opphav til andre celletyper enn ønsket – til og med kreftceller. Derfor er foreløpig relativt få kliniske forsøk igangsatt med disse stamcelletyper. Det kreves streng kontroll over hvordan stamcellene oppfører seg før man kan gå videre med kliniske studier. Det første

kliniske forsøket med iPS-celler ble faktisk stoppet i en tidlig fase på grunn av bekymring for pasientsikkerheten.

Derfor pågår forskningen for fullt for å utvikle måter å kontrollere embryonale stamceller og iPS-celler på slik at de trygt kan brukes til celleterapi.

### Hva gjør en stamcelle pluripotent?

Embryonale stamceller er spesielle fordi de har evne til å danne samtlige av kroppens celletyper. Denne evnen heter pluripotensialitet, og henger sammen med uttrykket av spesielle pluripotensgener. Men hvordan disse pluripotensgener reguleres er dårlig forstått.

**Adam Filipczyk** (Nasjonalt senter for stamcelleforskning, Oslo universitetssykehus) har i samarbeid med utenlandske kolleger utviklet metoder som gjør det mulig å følge nivået av pluripotensgenuttrykk hos levende celler i sanntid. Dette åpner helt nye muligheter for kartlegging av dynamikken hos pluripotensgener og for å forstå hvordan en celle blir til en pluripotent stamcelle, noe som vil være ekstremt nyttig for anvendelsen av stamceller i fremtiden.



I Japan, for eksempel, finnes det nå en nasjonal plan for etablering av en iPS-cellebank som kan dekke fremtidige behov for celleterapi til den japanske befolkningen.

Utover potensiell bruk innen celleterapi, gir iPS-celler oss en enestående mulighet til å forstå årsaker og mekanismer ved genetiske sykdommer som er vanskelig å undersøke hos pasienter eller på andre måter.

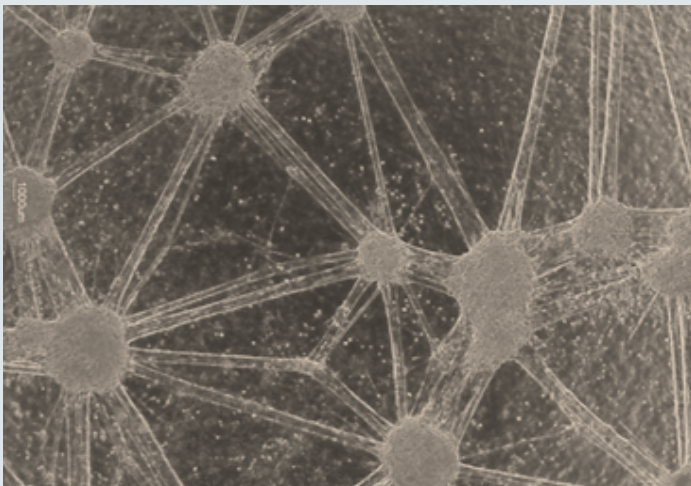
iPS-celler kan framstilles fra et hvilket som helst individ. Fordi iPS-celler fra pasienter bærer med seg pasientens gener og genfeil, og fordi de kan utvikles videre til en hvilken som helst celletype, kan man lage de cellene som rammes av sykdommen i store mengder slik at sykdomsmekanismene kan studeres i laboratoriet.

Cellene som produseres av pasient-avledede iPS-celler vil bære med seg sykdomsgenene, og man kan da studere hvordan disse genene gir opphav til sykdommen i cellene. Dette har åpnet helt nye muligheter for å forstå sykdomsprosesser og utvikle nye medisiner, særlig når det gjelder de mange sykdommene som ellers er vanskelig å forske på. I tillegg finnes det nå nye metoder som kan brukes til å reparere genfeil i iPS-celler, slik at man kan produsere friske celler som potensielt kan brukes til å erstatte syke celler hos pasienten. Fordi de kommer fra pasienten selv slipper man også å bekymre seg for at kroppen vil avstøte dem, noe som kan skje når celler eller organer blir transplantert fra en person til en annen.

### **På jakt etter en forklaring på hvorfor ALS (amyotrof lateral sklerose) er en dødelig sykdom.**

ALS er en fryktet neurologisk sykdom der de motoriske nervecellene som styrer kroppens muskler blir ødelagt og forsvinner. Dette gir en nesten total paralyse og som oftest et dødelig utfall innen kort tid, selv om enkelte (for eksempel Stephen Hawking) klarer å leve slik i mange år. Fordi ALS er sjelden og de motoriske nervecellene som rammes er vanskelig å utforske hos pasientene, er årsaken til sykdommen fortsatt en gåte. Bruk av iPS-celler laget fra ALS-pasienter kan gi en løsning.

**Joel Glover** (Nasjonalt senter for stamcelleforskning og Universitetet i Oslo) og **Trygve Holmøy** (Akershus universitetssykehus) samarbeider på et prosjekt der de lager iPS-celler fra norske ALS pasienter, for så å utvikle disse til motoriske nerveceller, som rammes av den samme genfeilen som pasienten. Fordi de motoriske nervecellene kan dyrkes i nærmest uendelig antall, kan forskerne studere sykdommen i laboratoriet på måter som ellers ville være umulige. Sammen med utenlandske kolleger tar Glover, Holmøy og forsker **Alexandra Aizenstadt** sikte på å finne en forklaring på hvorfor de motoriske nervecellene dør.



*Ved Nasjonalt senter for stamcelleforskning og Akershus universitetssykehus dyrker forskerne motoriske nerveceller. Disse cellene skal hjelpe forskerne å finne svar på ALS-gåten.*

Dette er et stort forskningsfelt internasjonalt, der også Norge henger godt med. Hittil er iPS-celler framstilt fra over 100 norske pasienter med kjente genfeil, og Nasjonal kjernefasilitet for humane pluripotente stamceller lager iPS-celler fra rundt 25

nye pasienter hvert år. Sykdommene som er representert i denne virksomheten inkluderer diabetes, øyesykdommer, metabolske sykdommer og neurologiske sykdommer slik som ALS (amyotrof lateral sklerose), ataksi, dystoni og schizofreni.

## Laboratorieproduert vev og mini-organer

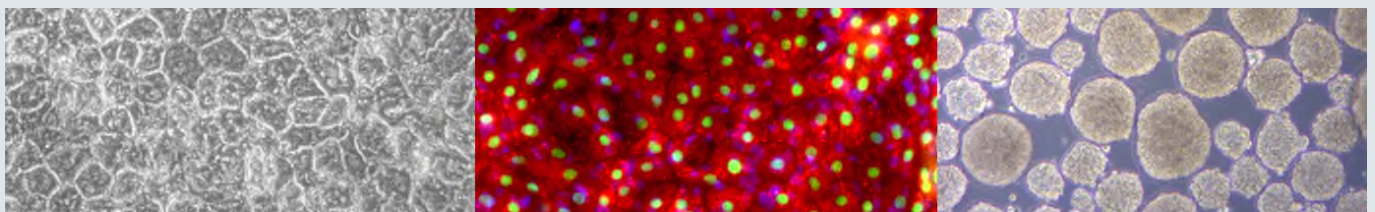
Både embryonale stamceller, iPS-celler og andre typer stamceller brukes i dag til å lage små utgaver av menneskelige organer, såkalte "mini-organer" eller "organoider". Organoider kan brukes til å undersøke i større detalj hvordan celler jobber sammen til å skape et organ, og for å teste med større pålitelighet hvordan medisiner og toksiner virker inn på ulike organer. Dette gjør at man kan utføre slike tester på humant vev, istedenfor å bruke forsøksdyr.

Embryonale stamceller og iPS-celler gir forskere helt nye muligheter til å lage de ulike cellene som hvert organ består av. Allerede få år etter at iPS-cellene ble oppdaget, ble det internasjonalt publisert bruk av disse cellene til å lage sykdomsmodeller, for eksempel motoriske nerveceller for å studere ALS (2009) eller teste medisinrespons ved psykiatriske sykdommer, f.eks. Litium-respons ved manisk depressiv lidelse (2015). Samtidig har også de første rapportene kommet om pågående kliniske studier hvor cellene brukes til å erstatte tapte organfunksjoner, f.eks. iPS-avledet netthinne ved makuladegenerasjon eller iPS-

avledede insulinproduserende celler ved diabetes, men her skal presiseres at disse studiene er helt i startgroppen.

Veien fra en pluripotent stamcelle til en ferdig utviklet organ-spesifikk celle går via mellomstadier av såkalte "progenitorceller". Når progenitorceller settes sammen i en klump i en petriskål, har de evne til å organisere seg til små vevsbiter som har en form og indre struktur som ligner på det man ser i tilsvarende organ. Disse mini-organer, eller "organoider" kan brukes til å forstå hvordan humant vev blir til, og til å teste nye medisiner på en måte som ligner mer betingelsene i menneskekroppen enn er tilfelle for testing på enkelte cellyper eller i dyr. Dessuten antas de i fremtiden å kunne brukes til å reparere organskader.

Dette er begynnelsen på en revolusjon innen biomedisin, og Norge er absolutt med i utviklingen. Ulike teknologier, slik som bioreaktor-teknologi og 3D-celleprinting, kan brukes til å lage humant vev og



Bildene viser hvordan mini-organer kan se ut i mikroskopet. Her har **Gareth Sullivan** ved Nasjonalt senter for stamcelleforskning, produsert leverprogenitorceller som har dannet små vevsbiter (mini-organ).

mini-organer i laboratoriet. Begge teknologier er etablert i Norge. Norge var faktisk det første landet i Skandinavia til å få 3D-celleprintere, og det finnes nå 3D-celleprintingsfasiliteter både i Oslo og Bergen.

Med 3D-celleprinting kan man plassere stamceller, progenitorceller og ferdig differensierte celler akkurat der man vil, slik at strukturen til et organ kan etterlignes så nøyte som mulig. Det kan til og med lages mini-organer av ulike typer – hjerte, lunge, tarm – i nærhet til hverandre, slik at interaksjonen mellom dem kan studeres i laboratoriet på måter som er mye lettere enn å studere organinteraksjoner hos levende

mennesker. Nylig ble det etablert et Senter for fremragende forskning ved Universitetet i Oslo som har dette som mål, og ved NTNU er det etablert et senter innen Digitalt Liv Norge-programmet fokusert på 3D vevsmodeller. I USA har laboratorie-framstilte organer med enkel struktur allerede blitt implantert i mennesker som et alternativ til organtransplantasjon.

Med den raske utviklingen på dette området er det spådd økende utprøving av laboratorie-produsert vev og organdeler i pasienter innen relativt få år – et viktig fremskritt gitt den store mangelen på donororganer på verdensbasis.

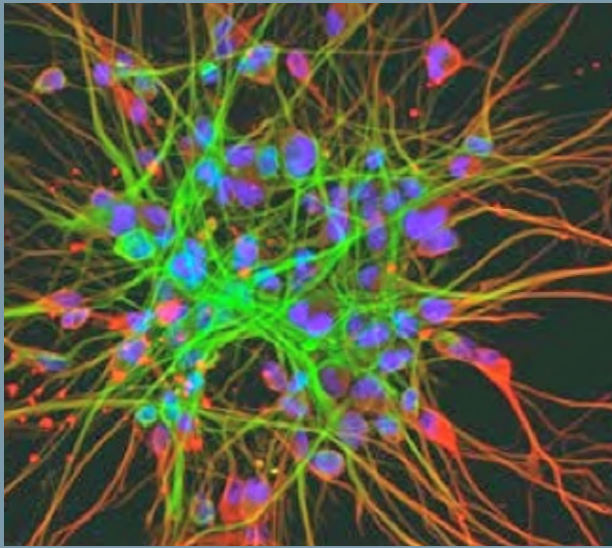
### Teknologier for lagning av nye organer

Mange sykdommer eller skader må behandles med vevs- eller organtransplantasjon, men mangelen på donororganer er et stort internasjonalt problem. Store fremskritt har skjedd når det gjelder å lage ulike kroppsceller fra stamceller i laboratoriet. Dette åpner muligheten for å kunne konstruere komplisert vev og til og med organer som kan brukes til transplantasjon eller til å teste ut nye medisiner. For å kunne gjennomføre dette trengs spesielle teknologier.

Ved Nasjonalt senter for stamcelleforskning og Oslo universitetssykehus jobber **Gareth Sullivan, Hanne Scholz** og **Stefan Krauss** (Oslo universitetssykehus, Universitetet i Oslo) med ulike måter å lage 3-dimensjonalt vev fra stamceller. Sullivan tar sikte på å lage levervev, Scholz tar sikte på å lage insulinproduserende celler i bukspyttkjertelen, og Krauss leder et nytt Senter for fremragende forskning der små organoider av lever, bukspyttkjertel og fettvev settes sammen på en liten brikke slik at effekten av medisiner kan testes i en situasjon som etterligner kroppens fysiologi. En sentral teknologi her er 3D-celleprinting, etablert ved Nasjonalt senter for stamcelleforskning.



*3D-celleprinting er en ny metode som nå er etablert ved Nasjonalt senter for stamcelleforskning. Dette er en viktig teknologi blant annet for å teste ut effekten av medisiner. I fremtiden ser forskerne for seg at det vil være mulig å printe ut hele, komplekse organer som kan brukes til transplantasjon.*



# Stamcelleforskning i Norge

**Fra en relativ beskjeden start tidlig på 2000-tallet har Norge utviklet flere regionale stamcelleforskningsmiljø, og disse har vokst og blitt stadig mer slagkraftige.**

Det er aktive stamcelleforskningsmiljøer flere steder i landet, inkludert Bergen, Oslo, Trondheim og Tromsø. Både i Bergen og Oslo er det etablert store tverrfaglige sentre som spenner fra grunnforskning til klinisk forskning.

I Oslo finner du Nasjonalt senter for stamcelleforskning ([www.stemcellnorway.org](http://www.stemcellnorway.org)). Senteret er tilknyttet Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo og har 14 forskningsgrupper.

Bergen Stem Cell Consortium (BSCC, <https://helsebergen.no/fag-og-forskning/forskning/bergen-stem-cell-consortium-bscc>) er etablert ved Haukeland sykehus

og Universitetet i Bergen, og har ni forskningsgrupper.

Sentrene inkluderer viktige utstyrsenheter og teknologiplattformer. I Oslo gir Nasjonal kjernefasilitet for humane pluripotente stamceller norske og utenlandske stamcelleforskere mulighet til å få laget iPS-celler fra friske og syke mennesker under standardiserte forhold.

De norske stamcelleforskerne opererer ikke alene, men er del av et stort internasjonalt nettverk med kolleger både i Skandinavia, resten av Europa, USA og Asia.

## Kan stamceller i fremtiden kurere diabetes?

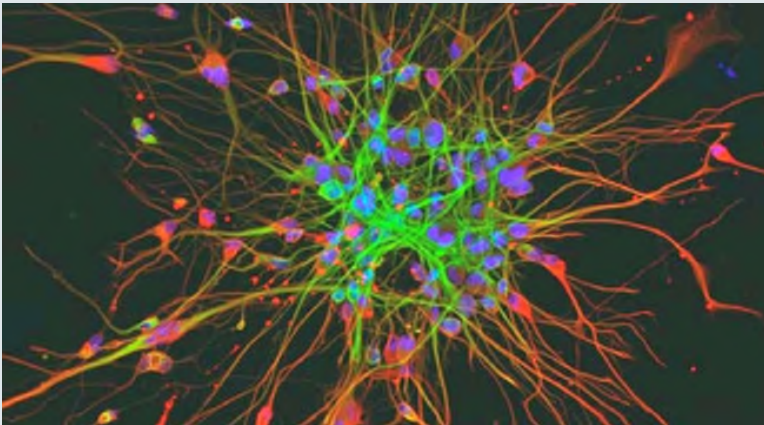
Ved **Helge Ræders** forskningsgruppe ved Universitetet i Bergen (Klinisk institutt 2, Medisinsk Fakultet), jobber forskerne med å erstatte dagens insulininjeksjoner og blodsuktermålinger med stamcellebasert celleterapi til pasienter med insulin-krevende diabetes.

Forskerne i Helge Ræders gruppe omprogrammerer diabetespasienters egne hudceller til iPS-celler som videre styres til å bli insulinproduserende celler. Disse cellene blir så sammenlignet med insulinproduserende celler fra organdonorer, for å ytterligere forbedre protokollene for å lage insulinproduserende celler i laboratoriet. Målet er at disse kunstig tillagede cellene skal oppføre seg som kroppens egne insulinproduserende celler, dvs. sende ut riktig mengde insulin i forhold til blodsukkeret.

### Kan den dødeligste formen for hjernesvulst helbredes?

Glioblastom er dødelig fordi kreftcellene trenger seg inn i omkringliggende hjernevev slik at selv etter svulsten fjernes og behandles med cellegift og stråling vil noen kreftceller ligge igjen og danne en ny svulst. Gjennomsnittlig overlevelsestid etter at en svulst oppdages er under 2 år.

Et forskningsteam ledet av **Iver Langmoen** og **Einar Vik-Mo** (Nasjonalt senter for stamcelleforskning, Oslo universitetssykehus) har studert kreftstamcellene som gir opphav til glioblastom på molekylnivå, og basert på denne kunnskapen har de i samarbeid med kreftforskere ved Radiumhospitalet klart å vaksinere glioblastompasienter mot sine egne kreftceller. De første kliniske resultater viser en klar bedring i overlevelsestid, og gir håp om at bedre vaksiner i fremtiden vil kunne eliminere glioblastom ved bruk av kroppens eget immunforsvar.



*Iver Langmoen og Einar Vik-Mo ved Nasjonalt senter for stamcelleforskning, har laget en vaksine som beskytter kreftpasienter mot sine egne kreftceller. Bildet viser differensiering av glioblastomstamceller til ulike kreftcelletyper.*

### Lovende metode for behandling av prostatakreft med stamceller

Ved **Karl-Henning Kallands** forskningsgruppe ved Universitetet i Bergen (Klinisk institutt 2, Medisinsk Fakultet) benytter de seg av programmert differensiering av immunceller for å behandle prostatakreft med spredning. De har nå utviklet dendrittisk cellebasert cryoimmunterapi som behandlingsform.

Forskerne er i gang med utprøvende behandling mot metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft. Dette er et tilbud til pasienter når standardbehandlingen har sviktet. Så langt har 15 av 20 planlagte pasienter fått behandling. Evaluering av behandlingen pågår fortløpende.

Videre utvikling av terapien vil dra nytte av pågående fremskritt i programmering av genuttrykket i dendrittiske celler for å oppnå ytterligere effektivt immunangrep på kreftceller.



*Sammen med forskningsgruppen til Karl-Henning Kalland er Dr. Duke Bahn og den urologiske gruppen ved Haukeland, i gang med stamcellebasert behandling av pasienter med prostatakreft.*

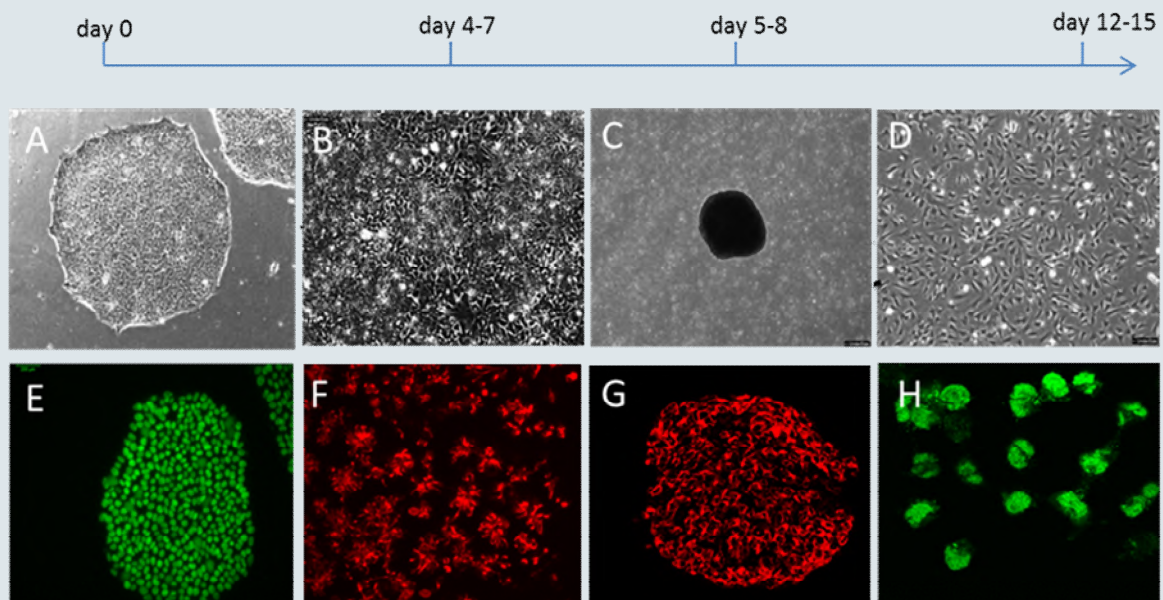
## Jakten på nye behandlingsformer mot Akutt Myelogen Leukemi (AML)

Akutt Myelogen Leukemi (AML) er en svært aggressiv kreftform, hvor unormale hvite blodceller vokser raskt og akkumuleres i beinmargshulen. AML er den vanligste formen for akutt leukemi hos voksne. Forekomsten øker med alderen og prognosen for eldre pasienter er fortsatt dyster. For å overvinne disse problemene kreves en bedre forståelse av AML.

Ved forskningsgruppen til **Lorena Arranz** ved Universitetet i Tromsø tester de ut om spesifikke endringer i mikromiljøet som regulerer blodstamcellenes normale funksjon, kan påvirke utvikling av AML. Så langt har de funnet endringer som påvirker sykdomsutviklingen i mus. Nå samler de inn pasientprøver for å verifisere disse resultatene. Prosjektet vil både gi innsikt i de grunnleggende prosessene som regulerer blodstamcellers funksjon/dysfunksjon, og gi kunnskap om tidlige markører for pasientdiagnose og -prognose. Kunnskapen fra prosjektet kan brukes i søket etter nye behandlingsformer mot AML.

## Bruk av stamceller for å forstå mitokondrierelaterte sykdommer

Ved **Laurence Bindoffs** forskningsgruppe ved Universitetet i Bergen (Klinisk institutt 1, Medisinsk Fakultet), bruker de iPS-celler for å lage nerveceller som brukes i sykdomsmodellering. Gruppen er spesielt interessert i å forstå neurodegenerative sykdommer hvor særlig mitokondriene (cellenes energifabrikk) er involvert, f.eks. POLG sykdom.



*Laurence Bindoff og kollegaer omdanner iPS-celler (A og E) via nevrosfærer (C og G) til neuronale progenitorceller (D og H). Disse cellene brukes i sykdomsmodellering for å forstå neurodegenerative sykdommer som for eksempel POLG sykdom.*

## Får nytt kjevebein - uten transplantasjon.

Ved **Kamal Mustafas** forskningsgruppe ved Universitetet i Bergen (Institutt for Klinisk Odontologi, Medisinsk Fakultet) har de brukt mesenchymale stamceller til å fylle kjevebeinsdefekter og dermed bokstavelig talt gi smilet tilbake til pasienten.

Doktogradstipendiat Cecilie Gudveig Gjerde har laget helt nytt bein av stamceller i underkjeven på 11 pasienter som har deltatt i en pilotstudie. Gruppen har nylig mottatt nye midler fra EU for å utvide dette forsøket og inkludere 150 pasienter i et multisenter studie hvor 10 kliniske sentre i Europa vil delta.

Gruppen jobber også med å utvikle 3D printede personifiserte rammer for beinregenerasjon, som skal passe nøyaktig inn i beindefekten til pasientene. De studerer interaksjonen mellom dette rammeverket og stamcellene ved hjelp av en dynamisk bioreaktor, og i ulike dyremodeller. De har i tillegg utviklet en modell basert på minigriser, der grisens stamceller brukes til å regenerere beindefekter både i kjevebein og i forfot. Sammen med Ortopedisk avdeling, Haukeland Sykehus planlegges det en pilotstudie der det skal brukes stamceller i frakturer som ikke vil gro etter standard behandling.



*Kamal Mustafa sammen med deler av gruppen og med den nyutviklede bioreaktoren til venstre. Den gir dynamiske dyrkingsforhold til stamcelle kulturene og det kan tilføres mekanisk belastning for å ligne mest mulig virkelige forhold.*

## Nasjonale miljøer for stamcelleforskning

Her finner du en oversikt over de sentrale stamcellemiljøene i Norge med en beskrivelse av de viktigste forskningsområdene de jobber med.



### Oslo

#### ◆ **Forskning med humane embryonale stamceller:**

- ◆ Differensiering av hES celler til leverceller for studier av leverutvikling, leversykdommer og toksiner som affiserer leveren.
- ◆ Differensiering av hES celler til serotonerge nerveceller med sikte på screening av medikamenter.
- ◆ CRISPR/Cas9 genrevidering av hES celler for introduisering av ulike rapporterkonstrukter (fluorescerende proteiner, kalsiumprober, lysfølsomme ionekanaler).
- ◆ CRISPR/Cas9 genrevidering av hES celler for utslåing av proteiner involvert i hjerneplastisitet.

#### **Forskning med humane iPS-celler:**

- ◆ iPS-celler fra pasienter med nevrologiske sykdommer, til studier av sykdomsmekanismer (SCA, dystoni, ALS, mitokondria-sykdommer, OXR1 mutasjon).
- ◆ iPS-celler fra pasienter med psykiatriske sykdommer (schizofreni, bipolar disorder), til studier av sykdomsmekanismer .
- ◆ iPS-celler fra pasienter med øyesykdommer, til studier av sykdomsmekanismer.
- ◆ iPS celler fra pasienter med blodsykdommer, til studier av sykdomsmekanismer.
- ◆ iPS celler fra pasienter med lipodystrofi (fettfordelings sykdom), til studier av sykdomsmekanismer.



## Oslo

### **Bruk av mesenchymale stamceller som beskyttende celler ved implantering av insulin-produserende celler.**

- ◆ Karakterisering og bekjempelse av kreftstamceller (glioblastoma).
- ◆ Karakterisering av humane nevrale stamceller og muligheter for behandling av nevrologiske sykdommer (Parkinsons sykdom).
- ◆ Stamceller fra øyet til behandling av ulike øyesykdommer og skader.

### **Forskning på grunnleggende mekanismer som gjør at stamceller er pluripotente og hvordan hES celler fungerer hos embryoet:**

- ◆ Studier av epigenetiske mekanismer som regulerer ekspresjon av zygotiske gener i det tidlige embryoet.
- ◆ Studier av molekylære mekanismer som regulerer pluripotensialitet.
- ◆ Studier av serotonin-medierte signalveier i humane ES celler for å forstå serotonins rolle i reguleringen av celler i det tidlige embryoet.

### **3D celleprinting og regenerativ medisin**

- ◆ Produksjon av 3D humane lever, bukspyttkjertel og fettvev organoider for studier av integrerte organ interaksjoner og medikament testing (Senter for fremragende forskning "Organ-on-a-Chip").
- ◆ Produksjon av 3D humant hjernevev og mini-hjerner for studier av funksjon i nevrale kretser.
- ◆ Produksjon av 3D humane pankreatiske øyeceller for transplantasjon i diabetes pasienter.

### **Forskning med humane somatiske stamceller:**

- ◆ Mesenchymale stamceller til studier av bruskdannelse.
- ◆ Mesenchymale stamceller til in vitro produksjon av blodårer.
- ◆ Mesenchymale stamceller til studier av sårheling (strålingskader hos kreftpasienter, fistulae hos bukkopererte).
- ◆ Mesenchymale stamceller til gjenoppbygging av brystvev.
- ◆ Bruk av mesenchymale stamceller til demping av betennelsesreaksjoner.
- ◆ Blodannende (hematopoietiske) stamceller til studier av blodcellenes differensiering og studier av blodsykdommer.
- ◆ Mesenchymale stamceller til studier av hvordan gener reguleres under celledifferensiering og 3D-chromatindynamikk.

## Tromsø

- ◆ Studier av mesenchymale stamcellers betydning for blodkreft i musemodeller og kliniske materialer.

## Trondheim

- ◆ Studier av DNA reparasjonsenzymmer i reguleringen av stamcelle proliferasjon og differensiering.
- ◆ Studier av stamceller i beinvev i forbindelse med kreft-indusert benskjørhet.
- ◆ Studier av DNA glykosylaser i reguleringen av nevrale stamceller.

## Trondheim

- ◆ Studier av sykdomsmekanismer for pasienter med sjeldne neurodegenerative sykdommer (OXR1 og UCHL1).
- ◆ Studier av sykdomsmekanismer for pasienter med X-bundet immunodefekt.
- ◆ iPSC fra pasienter med sjeldne arvelige neurodegenerative sykdommer (UCHL1, OXR1).
- ◆ iPSC fra pasienter med X-linked intellectual disability.

## Bergen

- ◆ Studier av sykdomsmodeller for mitokondriesykdom (POLG-sykdommer) gjennom iPS-avledede nevroner og hjertemuskelceller. Mitochondrial Medicine & Neurogenetics (MMN) group.
- ◆ Reparasjon av kjevebeinsdefekter med mesenchymale beinceller. The bone regeneration group.
- ◆ Programmert differensiering til dendrittceller til bruk i kryoimmunoterapi ved prostatakrefte. The cryo-immunotherapy in prostate cancer group.
- ◆ Studier av sykdomsmodeller for diabetes (monogene former) gjennom iPS-avledede insulinproduserende celler. Diabetes Stamcellegruppen.
- ◆ Studier av kreftrisiko ved stamcellebehandling med utgangspunkt i iPSC-celler. Diabetes Stamcellegruppen.
- ◆ Studier av fettceller med utgangspunkt i iPS-celler med henblikk på dannelse av brunt fettvev. Fettstamcellegruppen.
- ◆ Studier av vekstfaktorer i platelysater.
- ◆ Studier av hematopoietiske stamceller ved kronisk myelogen leukemi.
- ◆ Stamcellebehandling ved multippel sklerose.
- ◆ Studier av medikamentell respons i iPS-baserte nevronmodeller for stemningslidelser og psykoser.

## Kontaktinformasjon

Har du spørsmål om forskningen som utføres ved de sentrale stamcellemiljøene i Norge, kan du kontakte Nasjonalt senter for stamcelleforskning eller Bergen Stem Cell Consortium. Klikk på navnet under for å komme til nettsidene med mer informasjon.

[Nasjonalt senter for stamcelleforskning](#)

[Bergen Stem Cell Consortium](#)





**Norges forskningsråd**

Drammensveien 288  
Postboks 564  
NO-1327 Lysaker

Telefon: +47 22 03 70 00  
post@forskningsradet.no  
www.forskningsradet.no

Utgiver:

© Norges forskningsråd  
Stamcelleforskning – STAMCELLER  
www.forskningsradet.no/stamceller

November 2017  
ISBN 978-82-12-03651-2 (pdf)

Design: Melkeveien Designkontor AS  
Foto: Shutterstock