

## MANNEN BAK DEN MEDISINSKE REVOLUSJONEN:

# LAGER STAM-CELLENE SELV

*Hudceller kan bli til nye øyeceller eller hjerneceller, blodceller til nye muskelceller eller hjerteceller. Uhelbredelige sykdommer er kanskje ikke lenger uhelbredelige.*

**D**et viste seg å være overraskende enkelt. Først trodde vi ikke det vi så i mikroskopet, sier professor **SHINYA YAMANAKA**.

En dag for elleve år siden gjorde Yamanaka en oppdagelse som forbløffet ikke bare ham selv, men en hel medisinsk verden. Etter flere års jobbing og mange mislykkede forsøk så han og stipendiaten **KAZUTOSHI TAKAHASHI** ved universitetet i Kyoto, at noe hadde skjedd i den lille petriskålen på laboratoriet der de jobbet. Spesialiserte, ferdigutviklede celler hadde gått tilbake til start – og blitt til noe som lignet den stamcellen de var på fosterstadiet.

### DET ER IKKE MULIG!

Da var det gått to uker siden de to forskerne hadde tatt hudceller fra halen på en mus og genmodifisert dem – slik at de uttrykte 24 nøye utvalgte gener som er med på å bestemme hvordan cellene utvikler seg. I mellomtiden var cellene blitt omdannet. Nå så de ut som embryonale stam-

celler, og de oppførte seg slik også. Alle sa at noe slikt var umulig. Ingen hadde greid å sette utviklingen i revers på denne måten.

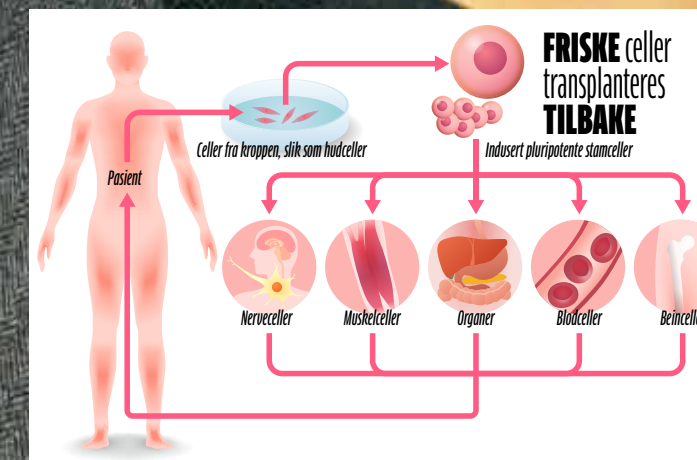
Ikke så rart at mange hadde forsøkt. Stamceller er nemlig superceller. De har evnen til å dele seg og danne nye stamceller. Og ikke minst har de evne til å spesialisere seg til de ulike celletypene som er i vevet der de oppholder seg.

### ETISK PROBLEM

Innen medisinen har særlig mye håp vært knyttet til de embryonale stamcellene. Alle cellene i kroppen vår stammer fra disse: Når eggcellen og sædcellen smelter sammen, dannes en ny celle, en zygote. Etter fem-seks dager oppstår en blastocyst, en liten ball med noen få celler inni. Dette er stamcellene. Når blastocysten fester seg i livmoren, dannes embryoet, fosteranlegget, og stamcellene begynner å lage alle de om lag 220 celletypene vi består av: muskelceller, blodceller, hjerteceller, hudceller, tarmceller, ▶

Yamanaka hylles for å ha funnet den ultimate ungdomskilden

Shinya Yamanaka vant Nobelprisen i medisinske for sitt celle-gjennombrudd.



Modne, spesialiserte celler fra kroppen kan om-programmeres til å bli umodne celler – såkalte indusert pluripotente stamceller. Det neste skrittet for forskerne i Norge blir å lage friske celler og vev fra syke og skadde og transplantere dem tilbake i pasientene.

### FAKTA OM STAMCELLER

- + Stamceller er ikke spesialisert, men deler seg og kan gi opphav til nye celletyper.
- + Etter at vi er født, har vi stamceller i alle vev. Hver dag dør tusenvis av celler. Stamcellene er ansvarlige for å produsere nye celler og på den måten reparere og vedlikeholde organene våre: 17 millioner nye celler hvert sekund, hele livet gjennom.
- + En stamcelle er en slags morcelle. Når en stamcelle deler seg, blir den ikke til to spesialiserte celler – som hudceller, nerveceller, muskelceller, blodceller. Minst én av dem er en klon av seg selv – med alle egenskapene på kjøpet. Det gjør at stamceller er selvfornyende og kan bygge vev.

## STAMCELLESENTERET

- + Nasjonalt senter for stamcelleforskning ble opprettet i 2009 etter vedtak i Stortinget.
- + Stamcellesenteret er en pådriver for norsk forskning på stamceller og bruk av stamceller for å forstå og behandle sykdommer.
- + Senteret er en del av et stort internasjonalt nettverk. Det er landets viktigste kunnskapssenter når det gjelder utviklingen av stamcellebasert pasientbehandling internasjonalt.

– Vi lager stamceller fra hudcellene til pasienter med ulike sykdommer, forteller Hege Fjerdingsstad. Hun var den første i Norge som gjorde dette. Fra disse stamcellene igjen lager hun og kollegene nå forskjellige celletyper, som leverceller, hjerteceller og nerveceller.

FOTO © APOLLON

► nerveceller. Et helt menneske. Stamcellene fra embryoet er fantastiske for forskerne. De kan dyrkes nær sagt i uendelige mengder i laboratoriet og i prinsippet utvikle akkurat det vevet eller det organet de kan ønske seg. Men forskningen er omdiskutert. Å bruke stamceller fra overtallige, befruktede egg etter prøverørsbehandling, er ikke uproblematisk. Eggene kunne teoretisk sett blitt til barn. Den dagen på laboratoriet for elleve år siden gikk det gradvis opp for Yamanaka at han hadde greid å løse dette etiske problemet: Musens hudceller var blitt unge igjen. Nå kunne de

utvikle seg til i prinsippet alle mulige celler, akkurat som de embryonale stamcellene. **Han kalte dem induerte pluripotente stamceller – mest kjent under forkortelsen iPS. Det skulle ikke lenger være nødvendig for forskerne å gå veien om de dyrebare stamcellene i mors liv.** Men hvilke av de 24 genene var det som hadde fått hudcellen til å bli til en stamcelle igjen? Alle, eller bare noen av dem? Forskerne var til å begynne med ikke sikre. Etter prøving og feiling de neste to månedene, fant de svaret. – Det var bare fire som skulle til, ifølge Yamanaka. Alt vi trengte var en

kombinasjon av dem. Dermed åpnet DNA-et seg og skrudde på de øvrige genene som er aktive i stamceller. – Vi gjentok det samme eksperimentet igjen og igjen. Vi fikk alltid det samme resultatet, forteller han. **KVINNE FIKK SYNET TILBAKE** Året etter greide Shinya Yamanaka å gjøre det samme med hudceller fra et menneske. Hudceller fra en 36-årig kvinne ble til uspesialiserte stamceller – slik de hadde vært på fosterstadiet nesten 37 år tidligere. I 2012 fikk han Nobelprisen i medisin for det store medisinske gjennombruddet.

Den første som ble behandlet med den nye teknologien, var en 70-årig japansk kvinne. Hun led av aldersre-



## SHINYA YAMANAKA

- + Den japanske forskeren var den første som fant ut hvordan modne celler kan omdannes direkte til såkalte induerte pluripotente stamceller – også kalt iPS-celler. Dette var et stort gjennombrudd.
- + Forventningene er store til at induerte pluripotente stamceller skal kunne brukes i behandling av mange typer sykdommer eller skader der vev og celler er ødelagt, for eksempel ved Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, hjerteinfarkt, slag, blindhet og type 1-diabetes.

latert maculadegenerasjon, en av de aller vanligste årsakene til synstap. Den gule flekken – macula – sentralt i netthinnen hennes, var svekket. Synet ble dårligere for hver måned som gikk. Yamanakas kollega, Masayo Takahashi, tok en ørliten bit hud fra armen hennes, behandlet cellene derfra slik at de uttrykte de fire pluripotensgenene. Så lot hun cellene gro under kontrollerte

betingelser i en skål på laboratoriet. I løpet av tre måneder var cellene gått tilbake til å bli stamceller, slik de hadde vært på fosterstadiet. Kvinnens syn var svekket fordi mange av pigment-epitelcellene under netthinnen var døde. De nye stamcellene ble differensiert til de nye, friske øyecellene hun trengte. De senere årene har forskere laget induerte pluripotente stamceller fra mange forskjellige celler i kroppen. – **Stamcellene er svært små i størrelse, mindre enn alle andre celler. Men potensialet deres er enormt, ifølge Yamanaka.** – Ut av en liten mengde celler fra et sted i

# DEN NORSKE PIONÉREN

*Det skulle vise seg forbausende enkelt for andre å reproducere stamcelleforskningen fra Japan. Siden er det blitt gjort mange ganger, mange steder i verden, også i Norge.*

- + Ved NASJONALT SENTER FOR STAMCELLEFORSKNING har de i dag en egen enhet som lager supercellene: Nasjonal kjernefasilitet for humane pluripotente stamceller. Forskere og klinikere over hele landet får stamceller herfra. Daglig leder HEGE BRINCKER FJERINGSTAD var i 2012 den første i Norge som laget induerte pluripotente stamceller fra hudbiopsier (dvs. uttak av et stykke vev fra en levende organisme for å undersøke det). – Her tar vi hudbiopsier fra norske pasienter med forskjellige sykdommer, og så lager vi stamceller fra hudcellene. Selve omprogrammeringen foregår i et laboratorium som er tilrettelagt spesielt for virusarbeid, påpeker Fjerdingsstad. Forskerne bruker modifiserte virus som inneholder spesifikke gener, nemlig de fire «Yamanaka-faktorene» som gjør at cellene omprogrammeres. Virus er avhengige av å leve og formere seg inne i en vertscelle. Hos de modifiserte virusene er evnen til å spre innholdet sitt til levende celler intakt. – Etter omprogrammeringen sår vi cellene ut i store petriskåler med et spesialmedium. Etter hvert vil det vokse opp mange induerte pluripotente stamceller fra hver av donorene. Disse cellene vokser i kolonier, og skiller seg fra andre celler i skålen ved at de har tydelig avgrensede kanter. Hvor mange kolonier det blir, har vi ikke fullt herredømme over. Vi kan få alt fra null til to hundre kolonier i én skål, forteller hun.

## GULLSTANDARDEN

Når koloniene har utviklet seg tilstrekkelig, er neste oppgave å karakterisere cellene. Forskerne må være

sikre på at cellene er blitt pluripotente, altså at de har fått evnen til å utvikle seg videre til alle mulige celler i kroppen. – De embryonale stamcellene vil alltid være gullstandarden vår. Vi må forvisse oss om at stamcellene vi har laget, uttrykker de samme genene som embryonale stamceller. Slik sjekker forskerne det: – Vi karakteriserer cellene ved hjelp av ulike metoder. Vi ser blant annet på gennuttrykk. Dessuten farger vi cellene med antistoffer som binder seg spesifikt til markører som uttrykkes når cellene er pluripotente. Antistoffene er koblet sammen med fluorescerende molekyler, og da kan vi, ved hjelp av et fluorescensmikroskop, detektere hva som er bundet på en celle. Så kan vi avgjøre: Den cellen er pluripotent, den er ikke pluripotent.

## LEVERCELLER OG HJERTECELLER

Hudcellene er tilbake til start. De er blitt stamceller – klare til å leveres til forskere og sykehus omkring i landet. Men Fjerdingsstad og kollegene hennes kan gjøre mer. I 2013 begynte de å lage forskjellige celletyper i kroppen fra induerte pluripotente stamceller. – Oksygen, karbondioksid, temperatur og fuktighet er avgjørende når stamcellene skal differensieres, altså utvikle seg i forskjellige retninger. Stamceller som skal bli leverceller, for eksempel, trenger andre betingelser enn de som skal bli hjerteceller, forklarer hun. Laboratoriet har flere inkubatorer, «kuvøser», som gjør det mulig å styre omdanningen fra en stamcelle til en kroppscelle. – Vi kan ha en type betingelser i det ene inkubatorskapet, helt andre betingelser i det andre skapet. Dette er med på å gjøre at vi kan få akkurat de cellene vi ønsker oss, sier hun.

# SYKDOMMENE NORSKE STAMCELLE-FORSKERE STUDERER

Blant flere sykdommer som forskere ved Stamcellesenteret studerer, er Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og ALS.

**+** Det neste skrittet for norske forskerne blir å gjøre som i Japan og flere andre land – nemlig å lage friske celler og vev fra syke og skadede og transplantere dem tilbake i pasientene: **Nye nerveceller** til dem som er rammet av hjerneslag, **nye leverceller** til dem som er syke av hepatitt, **nye hjertemuskelceller** til dem med infarkt. En diabetiker kan få **celler som produserer insulin**, en som er rammet av Parkinsons sykdom, kan få **celler som produserer dopamin**.

– Det er gjort en del teknologiske fremskritt som gjør at vi nå tror at vi kan klare det, forteller MORTEN CARSTENS MOE. Han er professor ved Universitetet i Oslo og tilknyttet Nasjonalt senter for stamcelleforskning. Til daglig jobber han som overlege ved øyeavdelingen på Oslo universitetssykehus.

At Yamanaka gjorde de aller første indu-

«Yamanakas fantastiske oppdagelse gir håp til pasienter uten håp.»

Professor Morten Carstens Moe



Yamanakas fantastiske oppdagelse gir håp til pasienter uten håp, sier Morten Carstens Moe.

serte pluripotente stamcellene om til nettopp øyeceller, er ikke tilfeldig mener Moe. – En stor fordel med øyet er at dette er selve vinduet mot hjernen. Vi kan se rett inn på sentralnervesystemet, som består av hjernen og ryggmargen, og også av netthinnen inni øyet. Disse strukturene kan vi visualisere og måle svært nøyaktig. En annen stor fordel er at transplanterte celler ser ut til å overleve bedre i øyet enn i andre deler av sentralnervesystemet.

Moe viser til at den største gevinsten på kort sikt med det medisinske gjennombruddet er at forskerne nå har fått et enestående verktøy i laboratoriet: De kan forske på mekanismer for sykdommer og hvordan cellene reagerer på forskjellige nye medisiner.

– Oppdagelsen av de induserte pluripotente stamcellene er en revolusjon. Nå behøver vi ikke lenger bare å se på symptomer hos pasientene våre. Vi kan gå ned på cellenivå og studere hvordan sykdommen

ene pasienten. Forskerne så at det var oppstått små endringer i de nye cellene, og kunne ikke være hundre prosent sikre på at endringene ikke kunne gi en skade.

Å lage stamceller gjennom å bruke pasientens egne celler har en stor fordel. Cellene vil ikke frastøtes av pasientens immunforsvar. Dermed slipper pasienten å ta immundependende medikamenter resten av livet. Ulempen er at terapien er tidkrevende. Og den koster.

– Vi brukte nesten et helt år. Bare alle kvalitetskontrollene vi gjen-



**PARKINSONS SYKDOM**

utvikler seg, sammenligne syke celler med celler fra friske donorer. Og enda viktigere: Vi kan gjøre noe med sykdommen selv, sier Moe.

## LAGER REISEVERK MED 3D-PRINT

Forskerne vet at det å studere celler i en skål ikke gir nøyaktige svar på hvordan sykdommen virker inn på pasienten – på en hel kro-

«Stamcellene er små, mindre enn alle andre celler. Men potensialet deres er enormt.»

Shinya Yamanaka

nomførte for å være helt sikre på at cellene var slik de skulle, tok lang tid. Pasienter med hjertefeil eller leversvikt kan ikke vente så lenge. De kan dø i mellomtiden. Dessuten var det fryktelig dyrt; nesten én million dollar brukte vi bare på denne ene pasienten. Det er for mye.



**ALS**

pp. Men om de greier å lage tredimensjonalt vev fra celler, kan de etterligne det som skjer i kroppen mye bedre – og dermed også øke forståelsen av hvordan sykdom utvikler seg.

– I en petriskål på laboratoriet ligger cellene i ett lag. Slik er det jo ikke i kroppen vår. Å dytte nye celler inn i pasientens kropp, vil ofte ikke lykkes. Cellene vil ha et reisverk

## SUPERDONORER

Men Yamanaka ga seg ikke. **Disse praktiske hindringene måtte da kunne overvinnes? Løsningen ble en stamcellebank.** Forskeren er nå i full gang med å bygge opp en stor samling med induserte pluripotente stamceller. Bare noen ytterst få superdonorer får lov til å donere celler dit. Donorene er supre fordi stamcellene deres har noen sjeldne egenskaper som gjør at de i liten grad vil bli oppfattet som fremmede av immunforsvaret til pasientene som skal få dem. Forskerne lager nå mange ulike stam-

rundt seg som de trives i. Med en 3D-skriver kan vi lage dette reisverket – som vi så kan putte cellene inn i og transplantere til pasienten. For eksempel: Vi kan, i prinsippet, lage motoriske nerveceller iblandet andre nervecelletyper som finnes i ryggmargen – og i riktig forhold og avstand til hverandre, forteller leder for Nasjonalt senter for stamcelle-

cellepopulasjoner som kan brukes til å behandle et stort antall personer. Da slipper de å lage cellelinjer fra hver enkelt pasient.

– Vi har kvalitetssikret cellene og laget enorme mengder som nå ligger og venter i fryseren – grundig testet og klare til bruk, forteller Yamanaka.

Nå har forskerne laget induserte pluripotente stamceller fra to superdonorer.

– Jeg kaller dem super-superdonorer. Bare disse to kan hjelpe så mange som 30 millioner mennesker i Japan. Nå har vi funnet åtte til. Da har



**ALZHEIMERS SYKDOM**

forskning JOEL GLOVER. På Stamcellesenteret «skriver» forskerne nå ut celler som de skal holde i live. De forsøker også å bruke stamceller til å lage deler av organer eller kroppsdelar – slik som en del av leveren eller av netthinnen. Forskerne ser for seg en fremtid der de induserte pluripotente stamcellene går sammen med datateknologi og 3D-skrivere.

vi dekket store deler av befolkningen. På denne måten reduserer vi kostnadene og forkorter tiden enormt. Nå er det mulig å transplantere celler til mange pasienter samtidig.

I mars 2017 ble den første transplantasjonen av celler fra en av superdonorene gjennomført. En mann fikk nye pigment-epitelceller og reddet synet. Siden har mange pasienter fått celler de har trengt, sier Yamanaka.

AV TRINE NICKELSEN,  
APOLLON

\*\*\*\*\*