

Reprogrammering af modne celler til neuroner

Jens D. Mikkelsen, Mikkel A. Rasmussen, Morten Meyer & Gitte M. Knudsen

STATUSARTIKEL

Dansk Selskab for
Neurovidenskab

Neurovidenskaben har altid været hæmmet af manglende muligheder for at studere patofysiologien i levende neuroner fra patienter. Dette problem kunne imidlertid være tæt på en løsning. Ny forskning har nemlig vist, at modne humane celler, f.eks. fibroblaster, kan reprogrammeres til et embryonalt pluripotent stamcellestadium og efterfølgende differentieres til neuroner, der er genetisk identiske med donorcellen. Gennembruddet opstod med identifikationen af fire gener, som er aktive alene i embryonale stamceller [1]. Ved overførsel af disse gener til modne celler i kultur tilegner cellerne sig egenskaber som embryonale stamceller. Teknikken beskrives som reprogrammering af somatiske celler, og de resulterende stamceller kaldes inducerede pluripotente stamceller (iPS-celler). Ved efterfølgende differentiering ved brug af standardiserede protokoller kan man i princippet producere hvilken som helst specialiseret celletype, herunder neuroner, som det ses i **Figur 1** [2].

Foreløbig er de iPS-differentierede neuroner karakteriseret ved deres indhold af neuronspecifikke

proteiner, herunder de ionkanaler og andre membranproteiner, som er nødvendig for depolarisering. Dokumentation for, at de differentierede celler kan kommunikere med hinanden, mangler dog stadig.

De frembragte neuroner er »personlige«, idet de er skabt ud fra det enkelte individs eget genetiske materiale. Denne revolutionerende teknik gør, at det er muligt at studere neuronale fænotyper fra patienter med hjernesygdomme. Det interessante er nemlig, at de patientspecifikke neuroner udviser relevante patologiske karakteristika. For eksempel udtrykker de programmerede neuroner fra patienter med Alzheimers sygdom en større koncentration af β -amyloid [3], og neuroner fra patienter med skizofreni udtrykker en række skizofrenirelaterede gener [4].

Denne forskning åbner for en række meget interessante nye anvendelsesmuligheder. Først og fremmest muliggør den studier af molekylære sygdomsmekanismer i humane neuroner i kultur. Teknikken giver også mulighed for at teste nye lægemidler direkte på neuroner, der er derivet fra den enkelte patient, og herved at teste effekten af nye lægemidler på patientens egne celler in vitro, inden patienten selv får behandlingen.

KORRESPONDANCE: Jens D. Mikkelsen, Neurobiologisk Forskningsenhed, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: Jens_mikkelsen@dadlnet.dk

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-72.
2. Rasmussen MA, Hall VJ, Carter TF et al. Directed differentiation of porcine epiblast-derived neural progenitor cells into neurons and glia. *Stem Cell Res* 2011;7:124-36.
3. Qiang L, Fujita R, Yamashita T et al. Directed conversion of Alzheimer's disease patient skin fibroblasts into functional neurons. *Cell* 2011;146:359-71.
4. Brennand KJ, Simone A, Jou J et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011;473:221-5.

FIGUR 1

En kultur af celler fra en gris, som er reprogrammeret til en neuronal fænotype. De grønne celler er immunfarvet for den neuronale markør β -tubulin 3.

