

»Demens« i en petriskål

LEDER

Poul Hyttel

Ugeskr Læger
2016;178:V68481

To skelsættende landvindinger inden for stamcellebiologi og molekylærbiologi har åbnet helt nye perspektiver for udforskning og behandling af neurodegenerative sygdomme. Opdagelserne er tilbageprogrammering af kropsceller til inducerede pluripotente stamceller (iPSC) og det genomiske editingsredskab CRISPR/Cas9, som i det kommende årti forhåbentlig vil blive udmøntet til glæde for patienter. Disse perspektiver uddybes på spændende vis i en artikel i dette nummer af Ugeskrift for Læger [1].

Det har længe været kendt, at embryonale stamceller (ESC) er pluripotente og kan udvikle sig til alle kroppens mere end 230 forskellige celletyper. I 2006 publicerede de japanske forskere *Takahashi & Yamanaka* deres banebrydende opdagelser af, at somatiske celler som f.eks. bindevævsceller kan tilbageprogrammeres til en tilstand, som minder om ESC [2].

Dette åbnede mulighed for, at der kunne tilvirkes pluripotente stamceller, som er patientspecifikke. *Yamanaka* modtog i 2012 Nobelprisen for opdagelsen af iPSC, som har udløst et forskningsfelt, der er i rivende udvikling. De patientspecifikke iPSC gør det muligt at etablere in vitro-modeller til studier af sygdomme, ved at de differentieres til den sygdomsramte celletype, som f.eks. nerveceller ved neurodegenerative lidelser, hvori sygdomsfænotypen kan studeres på nærmeste hold. Disse iPSC-modeller blev i første omgang udviklet til genetisk betingede lidelser, idet de sygdomsgivende mutationer bevarer deres effekt i de iPSC-deriverede nerveceller.

Det er imidlertid afgørende at have raske, iPSC-deriverede nerveceller at sammenligne de sygdomsramte nerveceller med. For få år siden blev iPSC-deriverede neuroner til dette formål fremstillet fra raske køns- og aldersmatchede kontrolpersoner, hvilket imidlertid på grund af diversitet i den genomiske baggrund var suboptimalt. I 2012 publicerede *Jinek et al* deres ligeledes banebrydende opdagelse af, at et bakterielt immunforsvarssystem (CRISPR) kombineret med en særlig DNA-kløvende nuklease (Cas9) kunne anvendes til genomisk editering af bakterie-DNA [3]. Teknologien blev siden modificeret til pattedyrceller og tjener nu til præcis editering af pattedyrgenomet. Teknologiens grundlæggende idé er, at et kort stykke såkaldt guide-RNA identificerer den præcise sekvens i genomet, som ønskes editet, og at Cas9 herefter kløver DNA, hvilket resulterer i ændring af den genomiske sekvens – en proces, som til stadighed er under forbedring. CRISPR/Cas9-systemet anvendes nu til at rette sygdomsgivende mutationer i iPSC, hvorved raske kontrolcellelinjer kan

tilvirkes på helt samme genomiske baggrund som de sygdomsramte celler. Disse teknologier fremmes bl.a. gennem Copenhagen Consortium for Designer Organisms (www.cdo.ku.dk).

Der blev i 2015 på baggrund af støtte fra Innovationsfonden etableret et nyt stamcellecenter i Danmark ved navn BrainStem (www.brainstem.dk). Centrets sigte er at tilvirke iPSC fra patienter med neurodegenerative lidelser for at etablere patientspecifikke in vitro-cellemodeller. Der er på nuværende tidspunkt etableret en lang række iPSC-linjer fra patienter med Alzheimers sygdom, frontotemporal demens og spinocerebellar ataksi. I første omgang har fokus været de genetisk betingede varianter af disse sygdomme, men de langt hyppigere sporadiske forekomster kommer ligeledes under luppen. BrainStem er allerede så langt, at sygdomsfænotyper studeres i iPSC-deriverede neuroner og deres CRISPR/Cas9-editerede kontrolcellelinjer.

Ultimativt vil iPSC også kunne blive ophav til terapeutiske cellepopulationer, som kan transplanteres tilbage til patienterne. Dette er nærliggende for f.eks. Parkinsons sygdom, hvor det er påvist, at transplantation af dopaminerge progenitorceller fra aborterede fostre kan have gavnlig effekt. Da der i tilbageprogrammeringen af kropsceller til iPSC indgår regulering af ekspressionen af cancerrelaterede gener, skal det imidlertid sikres, at iPSC-derivaterne er helt uskadelige forud for transplantation. I Japan er de første behandlinger af blindhed betinget af aldersrelateret maculadegeneration nu iværksat [4], så det er blot et spørgsmål om tid, inden verden ser de første iPSC-baserede behandlinger af Parkinsons sygdom.

LITTERATUR

- Schmidt SI, Knudsen MJ, Barnkob HB et al. Inducerede pluripotente stamceller revolutionerer forskningen i neurodegenerative sygdomme. Ugeskr Læger 2016;178:V03160226.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126:663-76.
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science 2012;337:816-21.
- www.cdb.riken.jp/en/news/2014/researches/0915_3047.html (21. jun 2016).

KORRESPONDANCE:

Poul Hyttel,
Institut for Klinisk
Veterinær- og Husdyr-
videnskab,
Københavns Universitet.
E-mail: poh@sund.ku.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk