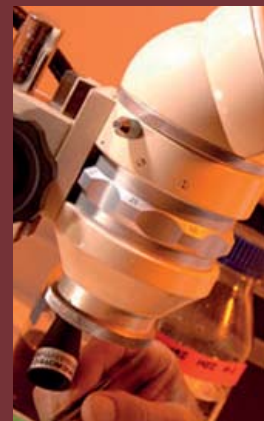


Stamcellernes fædre

Nobelprisen i fysiologi eller medicin er i 2012 blevet givet til Sir John B. Gurdon og Shinya Yamanaka for deres pionerarbejde med stamceller.



Forfattere



Ernst-Martin Füchtbauer, lektor i molekylær embryologi, Institut for Molekylærbiologi og Genetik, Aarhus Universitet



Henrik Callesen, professor i forplantningsbiologi og -teknologi hos husdyr, Institut for Husdyrvidenskab, Aarhus Universitet

Begge forfattere er aktive i forskningscentret DAGMAR med ansvar for fremstilling af genetisk modificerede henholdsvis mus og grise. Se dagmar.au.dk

Læs mere

Gurdon, J.B. (1962). The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 10:622-640.

Takahashi, K., Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126:663-676.

Biologien har ikke sin egen Nobelpris, så derfor må vi biologer sole os lidt i lyset fra Nobelprisen i fysiologi og medicin, som ofte tilfalder forskere inden for områder, vi også beskæftiger os med. Det gælder således netop for årets Nobelpris, der samtidig er et stærkt eksempel på vigtigheden af forskning, som er drevet af ren og skær nysgerrighed for at forstå naturen.

Prisen gik til Sir John B. Gurdon og Shinya Yamanaka for "opdagelsen, at modne celler kan reprogrammeres og blive pluripotente". Den medicinske begrundelse for tildelingen af prisen ligger i opdagelsens betydning for et hastigt voksende fagområde, nemlig stamceller, hvis virkelige værdi, vi hverken helt har forstået end sige set endnu.

Et fundamentalt spørgsmål

Den ene af de to prismodtagere, John Gurdon, får prisen for eksperimenter, som han har udført for mere end 50 år siden som phd-studerende. Disse eksperimenter var ren grundvidenskab, og i hans publikation fra 1962 er der ikke den mindste antydning af mulige anvendelser. John Gurdons spørgsmål var meget principielt: Når en befrugtet æg-celle udvikler sig til mange forskellige specialiserede cellyper, mister disse specialiserede celler så en del af deres gener og dermed informationen til at have andre udviklingsmuligheder? Eller beholder de alle gener og bruger kun dem, som er relevante til den celletype, de nu er – f.eks. tarm eller hud? Hvis det første var rigtigt, vil det være absolut umuligt at "gå tilbage" i celleudviklingen. Hvis det sidste derimod var tilfældet, var det altså ikke principielt umuligt, men måske vanskeligt, for en celle igen at blive mindre specialiseret eller helt uspecialiseret.

Haletudser gav svaret

Gurdon arbejdede med udvikling af frøer, og han prøvede at besvare spørgsmålet ved at transplantere cellekernen fra specialiserede celler ind i en ægcelle, hvis kerne var ødelagt ved bestråling. Som specialiseret celle valgte han fuldt differentierede tarm-epitel-

celler fra haletudser. Disse celler er nemt tilgængelige og deler sig gerne, men de bliver aldrig til andet end tarm-epitelceller. Forsøget er teknisk vanskeligt, men Gurdon formåede at få 10 normale haletudser ud af 726 transplanterede cellekerner – en succesrate på blot 1,5 %, som ikke virker umiddelbart imponerende. Han formåede dog allerede i sin første publikation igennem næsten heroiske kontrolforsøg og en skarp argumentation at konkludere, at mindst 25 % og måske endda 70 % af alle cellekerner i tarm-epitelet er i stand til at styre embryonaludviklingen. Dette anså Gurdon som bevis for, at cellerne undervejs i deres udvikling fra deres uspecialiserede form i ægget og frem til differentierede kropsceller ikke mister deres genetiske information.

Banebrydende resultat

Resultatet var banebrydende for forståelsen af celledifferentiering, men det tog omkring 10 år, før Gurdons resultater blev fuldt accepteret og set i deres generelle betydning ikke alene for frøer, men for alle dyrearter. Én medvirkende årsag var, at Gurdons forsøg og hans konklusioner blev udført på et tidspunkt, hvor der på ingen måde var samme basale forståelse af de grundliggende mekanismer for cellers differentiering – f.eks. blev DNA-sekventering først udviklet omkring 10 år efter. I første omgang blev Gurdons forskning ikke anset for at have nogen praktisk betydning, men efterhånden viste der sig flere og flere anvendelser på basis af den større forståelse af celledifferentiering. Én af de første medicinske relevanser var en bredere forståelse af kræftsygdomme, hvor såkaldt dedifferentiering, dvs. en baglæns udvikling af en celle, kan være én af årsagerne. Senere fik Gurdons forsøg større praktisk betydning også for kloning af pattedyr, og allersenest i forbindelse med stamceller.

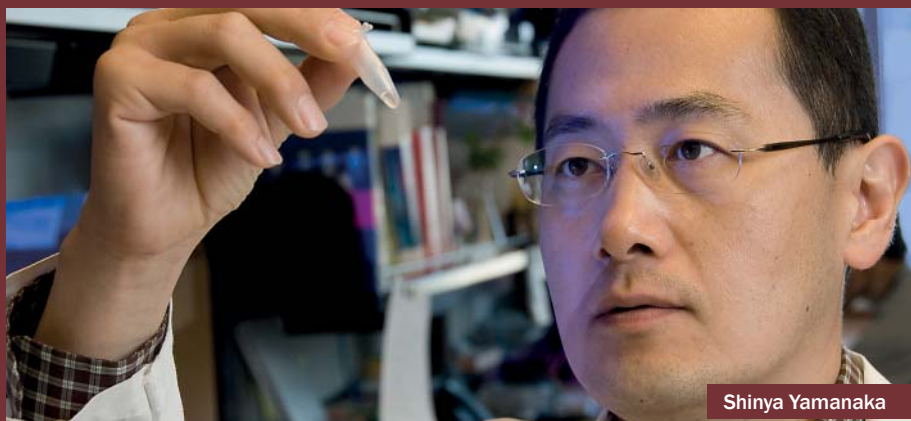
Fremprovokerede stamceller

Shinya Yamanaka fik sin del af Nobelprisen mere for en opfindelse end en opdagelse. Hans udgangspunkt var arbejde med embryonale stamceller (som gav Martin Evans Nobelprisen i 2007), altså celler, der

Artiklen kommer fra tidsskriftet *Aktuel Naturvidenskab*: aktuelnaturvidenskab.dk



Sir John B. Gurdon



Shinya Yamanaka

er i stand til at udvikles til alle celletyper (de kaldes pluripotente). Yamanaka havde den ide, at det burde være muligt at gøre differentierede kropsceller pluripotente ved at aktivere de gener, som er nødvendige for at holde stamceller pluripotente. Noget tilsvarende sker i øvrigt i kloningsprocessen, hvor det er faktorer i ægcellen, som er i stand til at dedifferentiere en kerne fra en kropscelle. Udfordringen var derfor at finde disse faktorer og "tilføje" dem direkte til en celle. Sammen med Kazutoshi Takahashi lykkedes det Yamanaka at finde fire faktorer, der tilsammen var i stand til at ændre bindevævsceller hos mus til en ny slags stamceller. Yamanaka kaldte de nye celler for "inducerede pluripotente stamceller" (iPS-celler). I modsætning til John Gurdons resultater blev Yamanakas iPS-publikation modtaget næsten euforisk, og forskning i denne retning er siden eksploderet. Allerede i 2007, ét år efter den oprindelige artikel, blev de første humane iPS-celler publiceret fra de samme forskere.

Lovende perspektiver

Fremstillingen af iPS-cellerne var endnu et bevis på Gurdons oprindelig opdagelse, men det stillede også

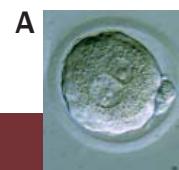
store anvendelsesmæssige muligheder i udsigt inden for arbejdet med stamceller. Sådanne celler havde man hidtil måtte fremstille ud fra celler isoleret fra det befrugtede æg (embryonet), men med iPS-celler kan det ske ud fra kropsceller. Det gør det muligt at fremstille iPS-celler fra individuelle dyr eller patienter, og hvis cellerne føres tilbage til patienten, kan man undgå, at de afstødes af immunforsvaret.

Inden for den lægevidenskabelige verden vil humane iPS-celler allerede gå i klinisk test næste år, altså kun syv år efter de første iPS-celler fra mus blev fremstillet. Dermed er vi dog langt fra i mål. For selvom iPS-cellerne er meget mere lovende for stamcelleterapi end humane embryonale stamceller, er der alligevel ukendte risici forbundet med deres terapeutiske anvendelse, ikke mindst risikoen for dannelse af tumorer. Denne risiko vil være betydelig mindre, hvis det var muligt at ændre en celled specialisering fra f.eks. en bindevævscelle til en hjerte- eller nerve-celle uden at gå via iPS-celler.

Hvem ved, måske ligger her endnu en Nobelpris og venter!

Sir John B. Gurdon with microscope.
Foto: University of Cambridge,
Gurdon Institute
Shinya Yamanaka:
Foto: Gladstone Institutes/Chris
Goodfellow

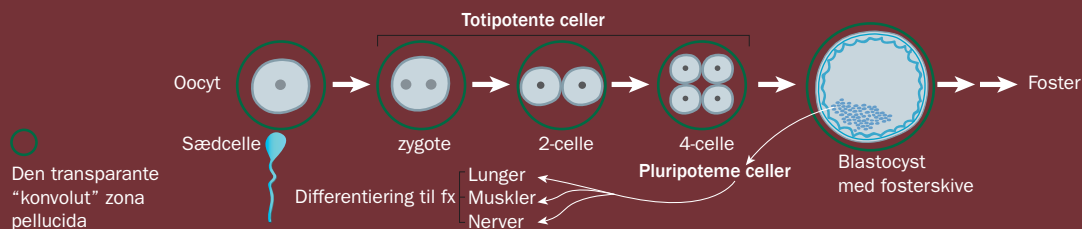
- A. Befrugtet æg (zygote) med maternal og paternal forkerne (pronukleus).
- B. 2-celle
- C. 8-celle
- D. Blastocyst



Fotos: Fabien Ectors: www.transnucleosociety.org

Foto: L. Alim Hansen

Æggets tidlige udvikling efter befrugtning



Det ubefrugtede æg (oocyt) og sædcellen danner det befrugtede æg (embryonet), som efter de første delinger når frem til 4- og 8-celle-stadiet og senere til morula-stadiet. Ved de efterfølgende delinger dannes blastocyst-stadiet, hvor der er sket en specialisering af æggets celler til den indre celle-masse ("fosterskiven") og til fosterhinde-cellerne, som danner den senere moderkage (placenta).

Æggets celler er "toti-potente" fra det befrugtede 1-celle stadium (zygote) og igennem de næste få delingsstadier, fordi alle cellerne kan udvikle sig til alle organismens celler, altså både til fosteret og til moderkagen. Derimod er cellerne i fosterskiven "pluri-potente", fordi de alene kan differentiere sig til de tre kimplag: endoderm (fx lunger og tarmkanal), mesoderm (fx muskler, blod, knogler) og ektoderm (fx nerver og hud). De kan således ikke danne moderkagen (placenta).