



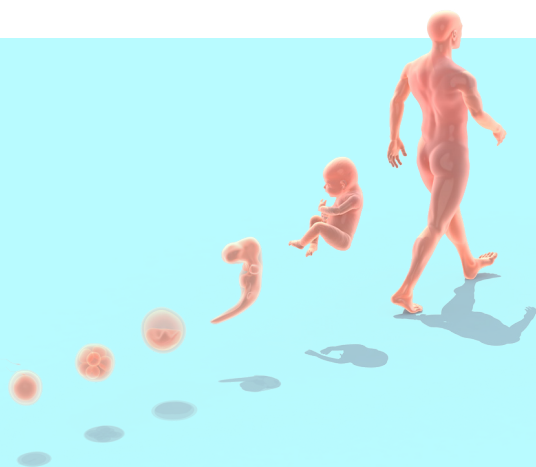
Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2012

De öppnade en värld av möjligheter

Årets Nobelpristagare har visat att livets väg inte behöver vara enkelriktad. De har upptäckt att kroppens vuxna celler kan omvandlas till stamceller och återfå sina näst intill obegränsade möjligheter.

Vad ska du bli när du blir stor? När du är ett barn ligger alla livets vägar öppna och frågan har ännu inget svar. Men under livets resa styr en lång serie val och yttre omständigheter dig i en viss riktning. Som vuxen kanske du förverkligar sin inre potential genom att bli forskare, journalist eller politiker, men troligen inte allt på samma gång.

Cellerna i våra kroppar genomgår en liknande livsresa. Stamcellerna i det tidiga embryot har var och en potential att utvecklas till vilken som helst av de celltyper som bygger upp den vuxna kroppen. Man säger att de är pluripotenta stamceller. Snart börjar cellerna utvecklas i olika riktningar och få specialiserade roller i kroppen. Några blir exempelvis nervceller som med sin avlånga form är experter på att skicka och ta emot nervsignaler, medan andra blir muskelceller som gör att vi kan röra oss, eller benceller som bygger upp vårt skelett.



Din kropp är full av möjligheter

Den befruktade äggcellen, kroppens "urstamcell", kan ge upphov till alla andra celltyper, en egenskap som kallas **totipotens** (från latin totus 'hel', 'odelad', och potentia 'förmåga', 'kraft'). Totipotensen bibehålls genom de allra första celledelningarna (då enäggtvillingar kan uppstå om ägget delas) men försvinner sedan.

Pluripotenta celler (plures 'flera') kan utvecklas till alla celltyper förutom cellerna som bygger upp fosterhinnan och moderkakan. Det tidiga embryot består till stor del av pluripotenta stamceller.

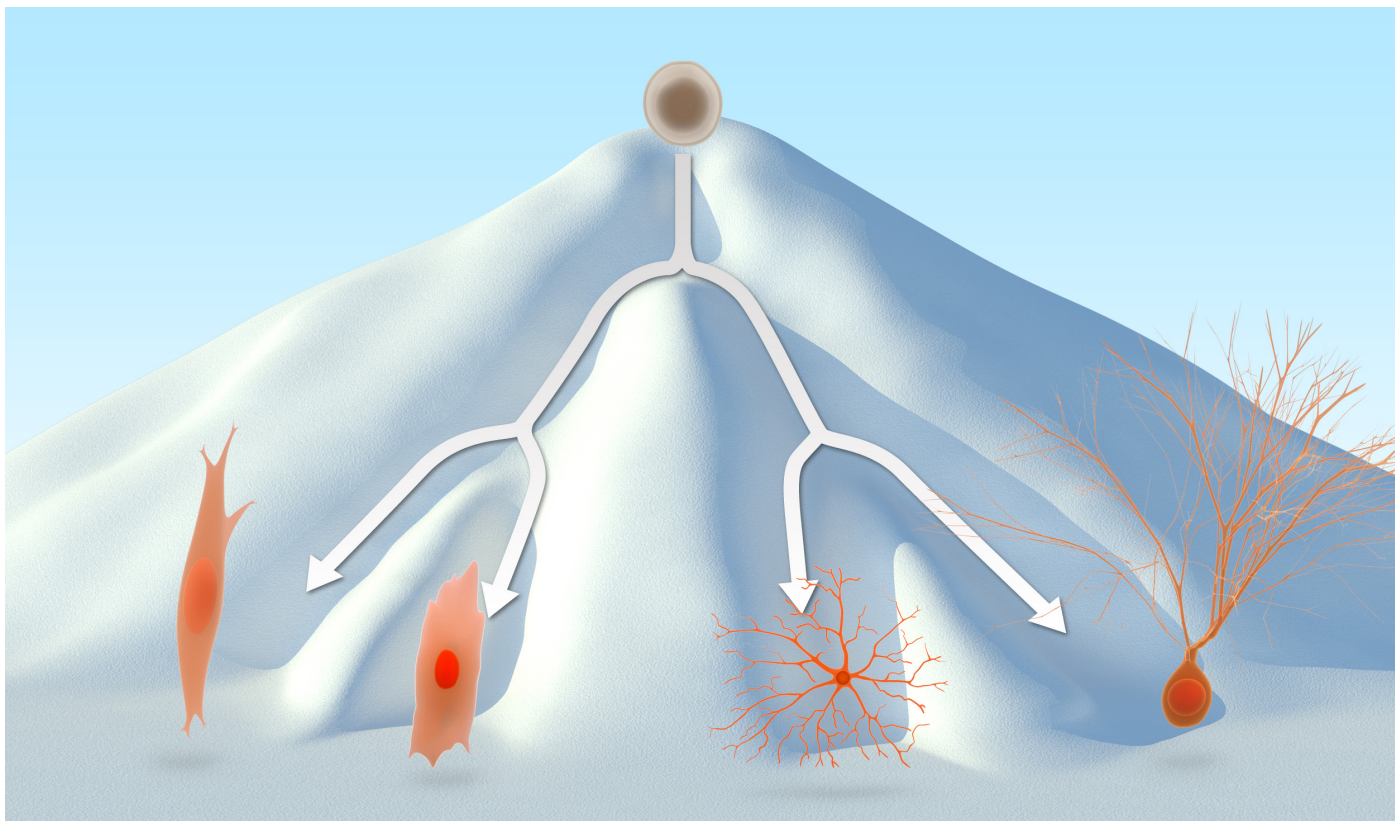
Multipotenta celler kan utvecklas till en närbesläktad familj av celltyper. I blodet hos vuxna människor finns exempelvis multipotenta stamceller som kan utvecklas till olika typer av blodceller, men inte till exempelvis nervceller.

En enkelriktad resa?

Forskarna trodde länge att livets resa alltid går i en enda riktning, även i cellernas värld. Man trodde att när en cell väl har utvecklats till en specialiserad cell med en viss uppgift i kroppen så har den för alltid förlorat de alternativa möjligheter den hade från början.

Det fanns goda skäl för denna övertygelse. Runt om i den vuxna kroppen finns visserligen mindre mängder av stamceller kvar. De är en källa till förnyelse när specialiserade celler, exempelvis blodceller, dör. Stamcellerna har en förmåga att dela sig oändligt många gånger och kan utvecklas till de mer specialiserade celler som

behöver ersättas. Men ingen hade någonsin sett en specialiserad cell återgå till sitt ursprung och bli en stamcell igen. En bra förklaring verkade vara att den genetiska information i stamcellerna, som ger dem deras speciella egenskaper, på något sätt försvinner eller blockeras när celler specialiseras.



Forskaren Conrad Hal Waddington liknade utvecklingen av människokroppen med ett landskap med toppar och dalar. Stamcellerna, som liknas vid kulor, finns på topparna och rullar under utvecklingen till specialiserade celltyper ner i olika dalar. Celler rör sig normalt inte tillbaka till toppen och blir stamceller igen eller till andra dalar och blir andra celltyper.

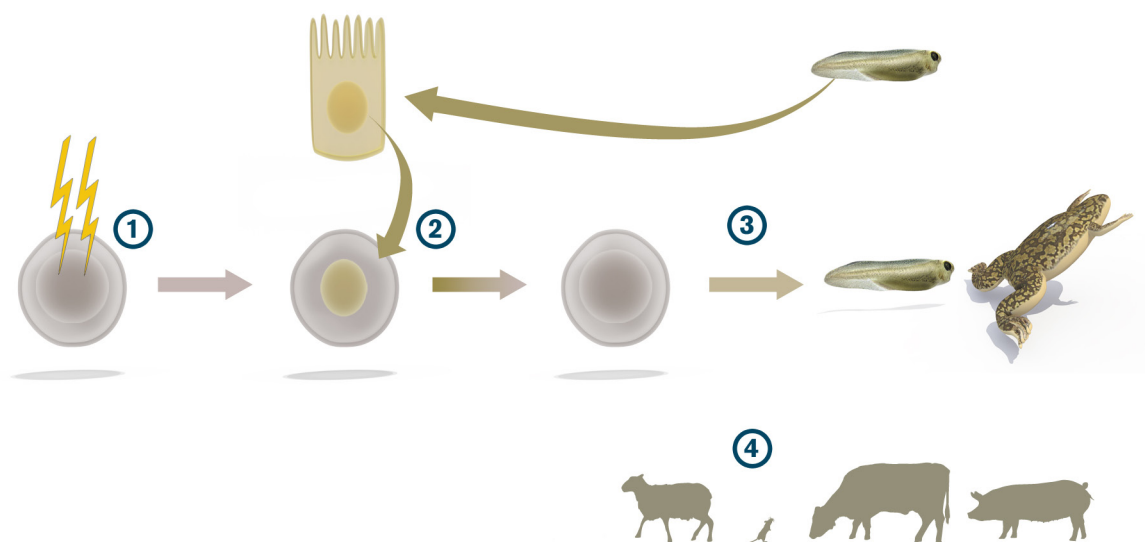
Ett grodhopp bakåt i utvecklingen

Men år 1962 rapporterade den unge embryologen John B. Gurdon nya forskningsresultat som gick tväremot teorin om livets enkelriktning. Det var inte många som först trodde honom, men faktum var att han i sitt laboratorium i Oxford hade fått celler att hoppa bakåt i utvecklingen.

John B. Gurdon misstänkte att alla celler i kroppen fortfarande innehåller all den genetiska information som krävs för att utveckla kroppens alla celler, och utvecklade ett snillrikt sätt att testa sin hypotes. I sitt experiment tömde han först ett groddägg på dess genetiska innehåll genom att förstöra cellkärnan med UV-ljus. Sedan ersatte han äggets cellkärna med cellkärnan från en specialiserad tarmcell, som han hade tagit från ett grodyngel. Om den specialiserade tarmcellens cellkärna saknade viktiga delar av arvsmassan skulle den inte kunna ge upphov till några grodyngel. Men det kunde den – John B. Gurdons manipulerade groddägg utvecklades både till sprattlande grodyngel och till vuxna grodor.

Den nya tekniken, som kallas kloning, fick till en början inte så stort genomslag i forskarvärlden. Många forskare tvivade på att resultaten stämde. Men så småningom accepterades upptäckterna och andra forskare började använda tekniken för att studera hur celler förändras när de utvecklas och specialiseras. Man lyckades också kлона en rad andra djurarter. När brittiska forskare år 1997 rapporterade födelsen av Dolly, det första klonade fåret, blev det en världsnöhet. Även grisar, kor, vargar och möss har klonats med olika varianter av John B. Gurdons teknik.

John B. Gurdon visade att arvsmassan i mogna kroppsceller har samma potential som arvsmassan i äggceller – med hjälp av den kan alla kroppens celler och en ny individ skapas. Cellerna har alltså bevarat all den genetiska information som forskarna tidigare trodde hade gått förlorad. Men generna aktiveras bara om cellkärnan förstas ut med en pipett och överförs till en tom äggcell. Den vuxna cellkärnans slumrande möjligheter väcks på något sätt till liv av äggcellen. I princip borde det vara möjligt att genomföra omprogrammeringen av cellkärnan direkt i vuxna celler, men det skulle kräva mer detaljerad kunskap om de inre mekanismer som styr cellers utveckling.



John B. Gurdon förstörde cellkärnan i ett groddägg (1) och ersatte den med en cellkärna som tagits ut ur en mogen cell från ett grodyngel (2). Den modifierade äggcellen utvecklades till ett normalt grodyngel (3). I senare kärnöverföringsexperiment har man även lyckats kлона en rad olika däggdjur (4).

Livet tur och retur

Shinya Yamanaka föddes år 1962, samma år som John B. Gurdon rapporterade att hans klonade grodyngel kommit till världen. Shinya Yamanaka skulle 44 år senare hitta ett nytt recept för omprogrammering av celler, inspirerat både av John B. Gurdons upptäckter och av modern stamcellsforskning. Med det i sin hand blev han den första som kunde få intakta vuxna celler att backa i utvecklingen och förvandlas till stamceller.

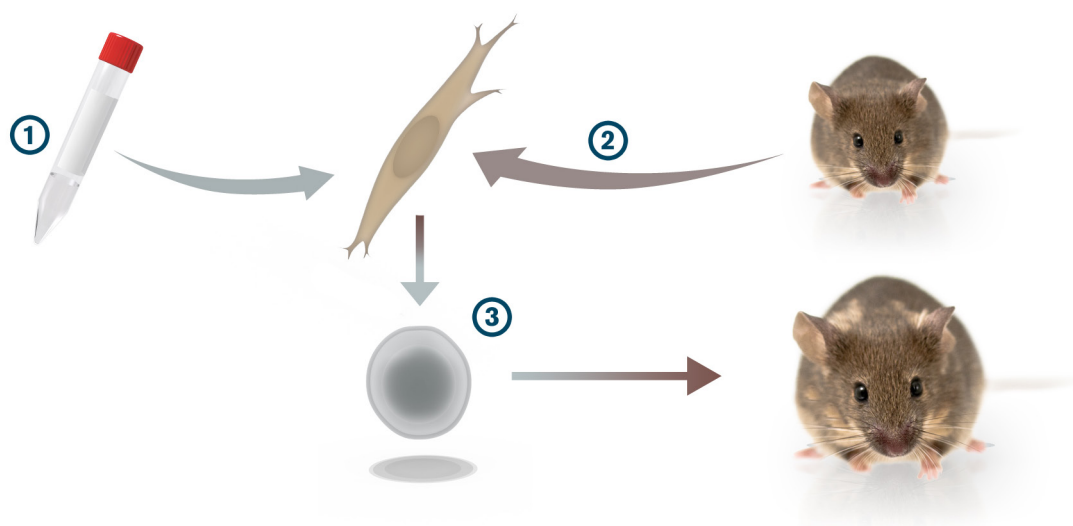
Efter att i början av sin akademiska karriär ha ägnat sig åt både kirurgi och molekylärbiologi fastnade Shinya Yamanaka för de pluripotenta stamcellernas många möjligheter. På sitt laboratorium i Nara, Japan, började han studera embryonala stamceller, pluripotenta celler som kan utvinnas från tidiga embryon. Han ville förstå hur de behåller sin pluripotens, det vill säga hur de hindras från att utvecklas till specialiserade celler.

Man kände till att pluripotenta celler kännetecknas av att en rad specifika gener är aktiva. Dessa kodar för så kallade transkriptionsfaktorer, proteiner som i sin tur styr andra gener i cellen. När Shinya Yamanaka hade lyckats identifiera ytterligare en gen som är viktig för pluripotensen hos embryonala stamceller tyckte han att han hade den kunskap han behövde. Nu var det dags att utsätta den för ett eldprov.

Istället för att studera hur stamceller hindras från att utvecklas till specialiserade celler började han nu i andra änden och försökte få specialiserade celler att resa bakåt till stamceller. Efter att ha valt ut 24 av generna som var förknippade med pluripotens förde han, gen för gen, in dem i hudceller från möss med hjälp av ett virus. Inget hände. Men när han och hans medarbetare istället förde in alla 24 generna samtidigt började några av cellerna ändra sin form och blev rundare med en större cellkärna. De förvandlades till något som var mycket likt embryonala stamceller.

Det var en banbrytande upptäckt, men Shinya Yamanaka ville ta den ett steg längre. Han upprepade experimentet gång på gång och minskade gradvis antalet gener som han förde in. Till slut landade han i ett oväntat enkelt recept: endast fyra gener räckte för att få hudcellerna att backa i utvecklingen och bli pluripotenta stamceller.

I senare experiment kunde Shinya Yamanaka bevisa att de backade cellerna, som han kallade iPS-celler (inducerat pluripotenta stamceller) verkligen var pluripotenta. När han injicerade iPS-cellerna i musembryon började de utvecklas till mer specialiserade celler som bidrog till uppbyggnaden av alla vävnader i den vuxna musen.



Shinya Yamanaka studerade gener som är viktiga för stamcellers funktion. När han förde in fyra sådana gener (1) i hudceller (2), omprogrammerades dessa till pluripotenta stamceller (3), vilka kunde utvecklas till musens alla celltyper. Han kallade dessa celler inducerat pluripotenta stamceller (iPS-celler).

En teknik med många möjligheter

Shinya Yamanaka publicerade sina resultat år 2006 och intresset i forskarvärlden var enormt. Det dröjde inte länge innan forskare runt om i världen började laborera med Shinya Yamanakas enkla grundrecept, och snart hade tekniken utvecklats på flera sätt.

Shinya Yamanaka förde exempelvis in de fyra generna med hjälp av ett så kallad retrovirus som på ett slumpmässigt sätt överför gener till cellens arvsmassa. Detta kunde resultera i att gener i arvsmassan ändrades oavsiktligt och att tumörer kunde uppstå i mössen. I dag har forskare lärt sig föra in transkriptionsfaktorerna med andra metoder, exempelvis med hjälp av RNA-molekyler, som har minimal påverkan på cellens arvsmassa. Forskare är också på god väg att lära sig omvandla specialiserade celltyper direkt till andra specialiserade celltyper. Än så länge har man, genom att tillföra ett litet antal transkriptionsfaktorer, exempelvis lyckats få hudceller att omvandlas direkt till hjärtceller i laboratoriet.

Två år efter Shinya Yamanakas genombrott lyckade han parallellt med andra forskare skapa iPS-celler från mänskliga hudceller, något som förstärkte förhoppningarna om att kunna använda iPS-celler för medicinska ändamål. I framtiden hoppas forskare kunna använda iPS-celler för att odla fram celler som kan transplanteras in i kroppen och ersätta sjuka celler. Två exempel är de dopaminproducerande celler i hjärnan som inte fungerar vid Parkinsons sjukdom och de insulinproducerande cellerna som dör vid diabetes. Eftersom iPS-celler kan odlas från patientens egna celler hoppas man på så sätt kunna undvika de avstöttningsreaktioner som ofta uppstår när celler från andra individer transplanteras. Denna forskning befinner sig i ett tidigt stadium och många problem kvarstår att lösa innan transplantation med iPS-celler kan bli verklighet. Exempelvis är två av de fyra generna i grundreceptet kända för att också vara aktiva i tumörer. Tekniken behöver utvärderas för att bland annat utesluta risken för att iPS-celler som transplanteras in i kroppen börjar dela sig okontrollerat och ge upphov till cancer.

iPS-tekniken innebär också att forskare har fått en ny obegränsad källa till stamceller. Stamcellsforskningen har i hög grad varit beroende av embryonala stamceller som framställs från embryon. Mänskliga embryon är inte enkelt tillgängliga och forskningen kring mänskliga embryonala stamceller uppfattas av vissa som etiskt problematisk. Embryonala stamceller kommer även fortsättningsvis vara av stort intresse i forskningen, men i många sammanhang kan forskare nu i stället använda iPS-celler.

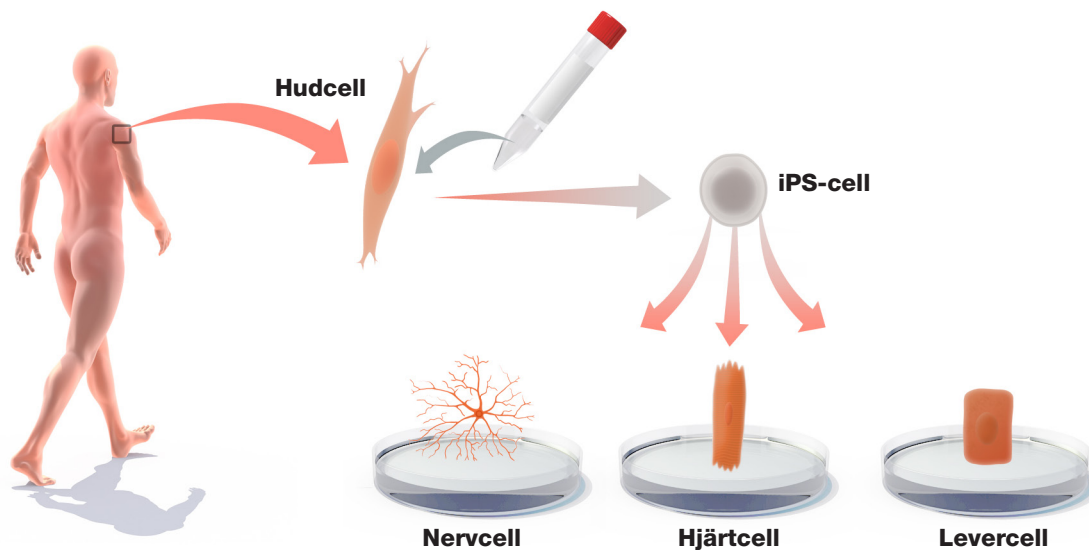
Sjukdomar i en skål

Ett annat användningsområde, som redan är verklighet, handlar om att använda iPS-celler för lära sig mer om sjukdomar. Många sjukdomar beror på att en viss celltyp i kroppen inte fungerar som den ska. Men de exakta orsakerna är ofta svåra att studera eftersom cellerna finns på svårtillgängliga platser i kroppen, som hjärnan eller hjärtat.

Med iPS-tekniken kan forskare odla fram kopior av de sjuka cellerna i kroppen – allt som behövs är ett hudprov från patienten och Shinya Yamanakas recept för omprogrammering. Hudcellerna omprogrammeras först till iPS-celler som sedan får utvecklas till den celltyp man vill studera. De odlade cellerna har precis samma



gener och mutationer som cellerna i patientens kropp. Metoden är därför särskilt användbar för att studera sjukdomar där orsaken är genetisk. Forskare använder idag detta tillvägagångssätt för att studera cellers funktion vid en lång rad sjukdomar, exempelvis de muskelstyrande nervceller som förtvinar vid Amyotrofisk lateralskleros (ALS) och de hjärnceller som dör vid Alzheimers sjukdom. På samma sätt kan tekniken användas för att studera effekten av olika läkemedel på de sjuka cellerna.

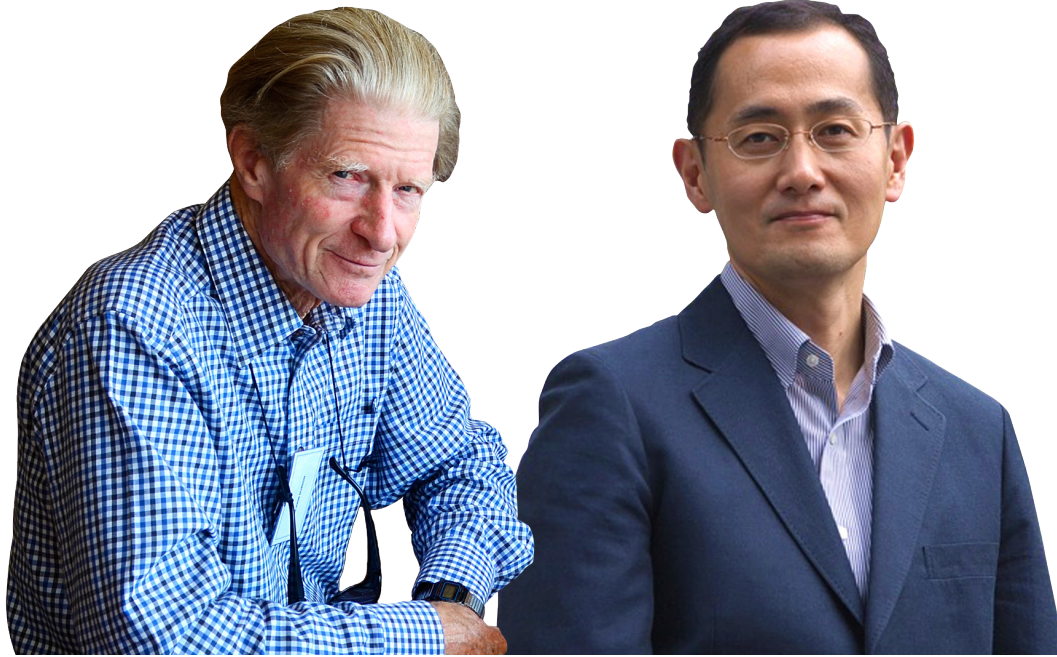


iPS-celler kan framställas från hudceller som hämtas från patienter genom ett enkelt hudprov. Från dessa celler kan till exempel nervceller, hjärtceller och leverceller odlas fram, vilka kan användas för att hitta orsaken till patientens sjukdom eller att testa effekten av läkemedel.

Resan har bara börjat

Gurdons och Yamanakas upptäckter har visat att specialiserade celler under vissa förhållanden kan byta färdriktning. De förändringar som deras arvs massa genomgår under den normala utvecklingen är inte oåterkalleliga. Vi har fått en ny bild av cellers och organismers utveckling.

John B. Gurdon, med sina manipulerade grodceller, och Shinya Yamanaka, med sina iPS-celler, har visat att varje cell i våra kroppar bär på möjligheten att utvecklas till vilken annan cell som helst. Men de möjliga medicinska tillämpningarna av denna insikt återstår fortfarande till stor del att utforska. Med Nobelpristagarnas upptäckter som startskott har världens forskare gett sig av på en lång upptäcktsresa med målet att ta reda på våra cellers sanna potential.



Sir John B. Gurdon (f. 1933)

Forskargruppledare vid The Gurdon Institute i Cambridge. Tidigare bland annat professor i zoologi vid Cambridge-universitetet och master (föreståndare) för Magdalene College i Cambridge.

Shinya Yamanaka (f. 1962)

Professor vid Kyoto-universitetet där han leder Centrum för iPS-forskning och användning. Han är även verksam som senior forskare vid Gladstone Institutes i San Francisco.

Text: Ola Danielsson, medicinjournalist

Illustrationer och Layout: Mattias Karlén

Redaktionskommittén för årets populärvetenskapliga presentation av Nobelpriset i fysiologi eller medicin har utgjorts av följande vetenskapliga rådgivare, professorer vid Karolinska Institutet: Göran K Hansson, medicin, Nobelförsamlingens sekreterare; Urban Lendahl, genetik, Nobelkommitténs ordförande. Jonas Frisé, stamcells forskning. Thomas Perlmann, molekylär utvecklingsbiologi.

© 2012 Nobelkommittén för fysiologi eller medicin, Karolinska Institutet

Nobelpriset® och Nobelmedaljen® är Nobelstiftelsens registrerade varumärken