

Notkun stofnfrumna til rannsókna og lækninga á taugasjúkdómum

Ágrip

**Ólafur Á.
Sveinsson¹**

námslæknir í
taugalækningum

**Pórarinn
Guðjónsson²**

frumulíffræðingur

**Pétur Henry
Petersen³**

taugalíffræðingur

Lengi hefur verið talið að taugafrumur manna hefðu enga eða takmarkaða hæfileika til endurnýjunar. Nánast var um kennisetningu að ræða þrátt fyrir að endurnýjun taugafrumna væri að einhverju leyti þekkt til dæmis hjá fuglum og froskum. Það var svo á miðjum tíunda áratug síðustu aldar að vísindamenn komust að því að á vissum svæðum í mannsheilanum færi fram endurnýjun taugafrumna. Í framhaldi af þessu var staðfest að taugavefur manna inniheldur stofnfrumur. eru þær taldar líkjast þeim frumum sem eru uppruni taugakerfisins í fósturþroska. Miklar væntingar eru bundnar við notkun stofnfrumna til lækninga á ýmsum sjúkdómum. Í grundvallaratriðum eru tvær megin leiðir mögulegar til að nálgast þetta markmið. Annars vegar er það ræktun stofnfrumna utan líkama sem svo eru græddar í sérhæfðu eða ósérhæfðu ástandi í sjúkling í þeim tilgangi að lækna vefjaskaða. Hins vegar eru rannsóknir á umhverfi stofnfrumna. Aukin þekking á umhverfi vefjastofnfrumna og á þáttum sem stuðla að endurnýjun og sérhæfingu þeirra gæti leitt til þess að hægt sé að örva vefjastofnfrumur sjúklingsins og efla þannig hin innlægu viðgerð-

arferli sem gera líkamanum kleift að takast á við sjúkdóma eða slys með áhrifaríkari hætti en áður.

Markmið þessarar greinar er að gefa stutt yfirlit yfir stöðu mála og framtíðarsýn hvað varðar rannsóknir á taugastofnfrumum og mögulega nýtingu þeirra til lækninga á sjúkdómum á borð við Parkinsonsjúkdóm, hreyfitaugungahrörnun og mænuskaða.

Inngangur

Það var lengi viðhorf flestra fræðimanna í taugavísindum að taugafrumur manna hefðu enga eða takmarkaða hæfileika til endurnýjunar. Nánast var um kennisetningu að ræða þrátt fyrir að endurnýjun taugafrumna hefði verið lýst hjá fuglum og froskum. Sýnt hafi verið fram á að zebrafinkur (*Taeniopygia guttata*) mynda nýjar starfrænar taugafrumur í tengslum við að læra ný sönglög á vorin (1-2). Lengi var þó haldið að hér væri um eiginleika að ræða er einungis lægri dýr byggju yfir. Það var svo á miðjum tíunda áratug síðustu aldar að vísindamenn komust að því að á vissum svæðum í mannsheilanum væri einnig um endurnýjun

Lykilorð: Stofnfrumur, stofnfrumur úr fósturvísun, taugastofnfrumur, Parkinsonsjúkdómur, mænuskaði.

ENGLISH SUMMARY

Sveinsson ÓÁ, Guðjónsson P, Petersen PH

The application of stem cells for research and treatment of neurological disorders

It has long been a common view that neurons in the human central nervous system were not capable of self renewal. But in the mid-1990s scientists discovered that certain areas of the human brain do have the ability generate new neurons, at least under certain circumstances. It was subsequently confirmed that the human central nervous system contains stem cells similar to the cells which originally give rise to the central nervous system during fetal development.

The possible use of stem cells in the treatment of various neurological disorders, holds great promise. However, much research needs to be carried out before stem cell therapy can be moved from the bench to the bedside. Now researchers are pursuing two fundamental strategies

to exploit the possible application of stem cells. One is to cultivate stem cells in vitro and to design the right differentiation profile of cells suitable for implantation. The other strategy relies on studying endogenous signals that could stimulate the patient's own stem cells and repair mechanisms.

Here we give an overview of neural stem cells and their possible future use in the treatment of neural diseases such as Parkinson's disease, Motor Neuron Disease and Spinal cord injury.

Key words: Stem cells, embryonic stem cells, neural stem cells, Parkinson's disease, spinal cord injury.

Correspondence: Ólafur Á Sveinsson

olafur.sveinsson@karolinska.se

¹Taugalækningadeild Karolinska sjúkrahúsins.
²rannsóknastofu í stofnfrumufræðum, líffærafræði, læknaeild HÍ og blóðmeinafræðideild Landspítala,
³rannsóknastofu í taugalíffræði, líffærafræði, læknaeild HÍ.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Ólafur Sveinsson, taugadeild
Karolinska sjúkrahúsins,
171 76 Solna, Svíþjóð.

olafur.sveinsson@karolinska.se

taugafrumna að ræða (3). Eins og við var að búast ollu þessar uppgötvanir nokkru fjaðrafoki en loks var staðfest að taugavefur manna inniheldur taugastofnfrumur og að þær hefðu getu til að sérhæfast í þrjár helstu frumugerðir heilans. Í fyrsta lagi taugafrumur (neurons), boðbera taugakerfisins. Í öðru lagi stjarnfrumur (astrocytes) sem eru stoðfrumur taugakerfisins og gegna mikilvægu hlutverki í byggingu, efnaskiptum og jónajafnvægi miðtaugakerfisins. Í þriðja lagi fáhyrnur (oligodendrocytes) sem mynda mýelín, einangrunarfni miðtaugakerfisins (4-5).

Tilvist taugastofnfrumna hefur vakið vonir um að hægt sé að ná betri árangri í lækningu ýmissa taugahrörnunarsjúkdóma á borð við Parkinsonsjúkdóm, hreyfitaugungahrömun (MND) auk taugaskaða á borð við heilablóðföll og heila- og mænuskaða. Miklar væntingar hafa skapast, ekki síst vegna eðli þessara sjúkdóma og takmarkaðra meðferðarúrræðna sem standa þessum sjúklingum til boða.

Markmið þessarar greinar er að gefa yfirlit yfir stöðu mála og framtíðarsýn hvað varðar rannsóknir á taugastofnfrumum og mögulegri nýtingu þeirra til lækninga.

Stofnfrumugerðir og eiginleikar þeirra

Stofnfrumum má skipta í tvo meginflokkka eftir uppruna. Annars vegar í stofnfrumur úr fósturvís-um (embryonic stem cells, ES), og hins vegar í vefjastofnfrumur (adult stem cells, somatic stem cells, tissue stem cells). Stofnfrumur úr fósturvís-um hér eftir nefndar ES-frumur, eru ósérhæfðar frumur í rækt sem eiga uppruna sinn úr innri frumumassanum á kímblöðrustígi fósturþroskunar. Frumur innri frumumassans mynda öll þrjú kímlög fóstursins og eru þar með forverar allra frumna líkamans, þar með talið kímfrumna og annarra vefjastofnfrumna. Megineinkenni ES-frumna og það sem gerir þær frábrugðnar vefjastofnfrumum er að við rétt skilyrði hafa þær hæfni til að mynda frumugerðir allra vefja líkamans og eru auk þess ódauðlegar. Þessir eiginleikar valda því að vísindamenn binda miklar vonir við hagnýtingu ES-frumna til rannsókna og notkunar í lífverfræði, til dæmis í tengslum við vefjauppbyggingu skaddaðra vefja og einnig til lyfjarannsókna.

Vefjastofnfrumur sjá um viðhald vefja og eru áberandi í vefjum með hraða ummyndun, svo sem í beinmerg, húð og þörmum. Á síðari árum hafa vísindamenn komist að því að nánast allir vefir, þar með talinn taugavefur, innhalda ósérhæfðar frumur sem hafi hæfileika til að sérhæfast í flestar frumugerðir tiltekens vefs. Erfiðlega hefur gengið að einangra vefjastofnfrumur og rækta þær í ósér-

hæfðu ástandi utan líkama en það er nauðsynlegt svo mögulegt verði að nýta þær til vefjalækninga í náinni framtíð. Rannsóknir á ES-frumum hafa flýtt fyrir rannsóknum á vefjastofnfrumum þar sem sú þekking sem hefur fengist á ræktun ES-frumna hefur eflt grunnþekkingu á líffræði vefjastofnfrumna.

Taugastofnfrumur

Taugastofnfrumur eru vefjastofnfrumur sem finnast helst á tveimur stöðum í mannsheilanum. Annars vegar í kringum heilahólfín í subventricular zone (SVZ) og hins vegar í subgranular zone (SGZ) tannfellingi (dentate gyrus) drekans (hippocampus) (6-8). Þegar heilinn skaddast fjölga stofnfrumur sér á þessum tveimur stöðum og ferðast að vefjaskemmdinni (4). Það sem stýrir þessu frumuskríði er ekki fyllilega þekkt.

Hverjar eru ástæður þess að taugastofnfrumur finnast fyrst og fremst á tveimur ofanefndum stöðum? Í mönnum, en sérstaklega þó í lægri dýrum, er stórt holrúm á milli hliðarhólfa og lyktarklumbu (bulbus olfactorius) (9). Í gegnum holrúmið ferðast taugastofnfrumur og taugaforverafrumur sem sérhæfast í taugafrumur þegar í lyktarklumbuna er komið. Ljóst er að lyktarskynið og endurnýjun þess þjónar mikilvægum tilgangi fyrir lífveruna. Einnig má ímynda sér að mikilvægt sé að hafa stofnfrumur þar sem myndun minnis er staðsett, í drekanum. Þess má geta að nýlega hefur komið í ljós að aðrir staðir í heilanum virðast hafa einhvern hæfileika til tauganýmyndunar, sérstaklega undir sjúklegum kringumstæðum (10). Dæmi um slíka staði eru rákakjarni (striatum) og heilabörkurinn (neocortex) (11-12). Einnig hafa fundist svokallaðar forverafrumur (precursor cells) sem geta sérhæfst í taugafrumur og stjarnfrumur. Forverafrumur hafa verið einangraðar frá sjónhimnu, sjóntaug, undistúku og mænu (10). Forverafrumur hafa takmarkaða endurnýjunareiginleika og sérhæfast tiltölulega fljótt í rækt.

Vist taugastofnfrumna

Vist (niche) vefjastofnfrumna er lykilþáttur í ákvörðun um hvort stofnfrumur endurnýist eða sérhæfist. Komið hefur í ljós að fjölgun taugastofnfrumna í drekanum á sér helst stað í nálægð við æðar. Þetta hefur vakið hugmyndir um að það séu þættir úr blóðinu eða frá æðapelsfrumunum sem hafi áhrif á nýmyndun tauga (neurogenesis). Í samræmi við það hefur komið í ljós að þættir sem örva frumuskjortingu æðapels stuðla einnig að taugamyndun (neurogenesis) (13). Reyndar virðist æðapæl vera

mikilvægur þáttur í umhverfi stofnfrumna í hinum ýmsu vefjum, svo sem beinmerg, brisi og lifur (14-16).

Stjarnfrumur geta einnig haft áhrif á taugamyndun, sérstaklega stjarnfrumur frá svæðum þar sem nýmyndun tauga á sér stað. Þannig hafa stjarnfrumur frá drekanum meiri hæfni en stjarnfrumur úr mænu til að örva taugamyndun. Því virðist uppruni og mögulega gerð stjarnfrumanna skipta máli. Hið sama hefur komið í ljós varðandi stjarnfrumur sem umlykja aðra vist taugastofnfrumna, til dæmis í kringum heilahólfin í subventricular zone (17).

Notkun stofnfrumna til vefjalækninga

Meginvandamál við að byggja meðferð á vefjastofnfrumum úr taugavef er að þær frumur hafa sterka tilhneigingu til að sérhæfast sjálfkrafa í ákveðna frumugerð þó þær séu í grunninn marghæfar. Lifandi taugastofnfrumur er hægt að fá úr músum skömmu eftir dauða (postmortem) (18). Sjá má fyrir sér að það yrði hvorki áreiðanleg né örugg uppspretta í mönnum. Í kjölfarið þarf svo að fjölga frumunum áður en þær eru ígræddar. Einnig er óvíst hvort dugar að ígræða þær í miðtaugakerfið, til dæmis í mænuholið eða heilahólfin, eða hvort ígræða verði beint þangað sem taugaskaði eða taugadauði hefur átt sér stað. Einnig er óvíst hvort dugi að ígræða þær einar og sér eða hvort nauðsynlegt sé að gefa samtímis hjálparefni (adjuvant) sem glæðir ónæmiskerfið (19).

Ólíkt vefjastofnfrumum er auðveldara að halda ósérhæfðum ES-frumum í rækt með skilgreindum boðefnum og þekkingu á líffræði stofnfrumna. Til að hægt sé að græða stofnfrumur í heila þarf að tryggja að þær sérhæfist ekki yfir í frumur með óæskilega svipgerð, svo sem bein eða vöðvafrumur, og enn mikilvægara er að tryggja að frumurnar myndi ekki furðuæxli (teratome) eða aðrar æxlisfrumur. Til að geta tryggt slíkt er þörf á auknum grunnrannsóknnum sem miða að því að skilgreina þá vaxtarþætti og þá boðferla sem stýra sérhæfingu frumna í ákveðnar frumugerðir. Einnig er nauðsynlegt að skilgreina það örumhverfi (micro-environment) sem umlykur frumurnar.

Eins og minnst var á að ofan eru miklar væntingar bundnar við notkun stofnfrumna til lækninga á ýmsum taugasjúkdómum. Í grundvallaratriðum eru tvær höfuðleiðir mögulegar til að nálgast þetta markmið:

Annars vegar að rækta og sérhæfa frumur utan líkama sem í kjölfarið eru græddar í sjúklinginn. Annaðhvort er þá hægt að stýra stofnfrumum í átt að æskilegri sérhæfingu fyrir ígræðslu eða þá að

ígræða óþroskaðar frumur í vefi og reiða sig á að aðstæður í vefjum beini þroska frumnanna í rétta átt. Vísindamenn eru að prófa sig áfram í þessum tilgangi, bæði með ES-frumur og vefjastofnfrumur, en öfugt við ES-frumur þá gengur illa að rækta ósérhæfðar vefjastofnfrumur utan líkama. Hins vegar að skilgreina betur umhverfi stofnfrumna og þá vaxtarþætti, hormón, boðefni og aðra þætti sem hjálpa taugafrumum að lifa og sérhæfast. Með inngjöf slíkra hvata væri mögulegt að örva þær vefjastofnfrumur sem fyrir eru hjá sjúklingum. Með því væri reynt að efla hinn innlæga (endogenous) viðgerðarferil sem gerir líkamanum betur kleift að takast á við sjúkdóma eða slys með áhrifaríkari hætti en áður.

Fjöldi taugasjúkdóma hafa verið rannsakaðir með tilliti til mögulegrar stofnfrumumeðferðar. Hér gefst ekki ráðrúm til að tíunda allar þær rannsóknir en til að nálgast viðfangsefnið verða tekin dæmi af þremur taugasjúkdómum: Parkinsonsjúkdómi, hreyfitaugungahrörnun (MND) og mænuskaða.

Parkinsonsjúkdómur

Parkinsonsjúkdómur hefur hvað mest verið rannsakaður af taugasjúkdómum með tilliti til ígræðslu fósturvefsfrumna eða stofnfrumna. Sjúkdómurinn er að mörgu leyti hentugur fyrir stofnfrumulækningar í samanburði við aðra taugasjúkdóma því meingerð hans er vel þekkt og vefjaskemmdir eru afmarkaðri og staðbundnari en í flestum öðrum taugasjúkdómum, til dæmis hreyfitaugungahrörnun (MND) eða Alzheimersjúkdómi.

Í Parkinsonsjúkdómi deyja dópamínmyndandi taugafrumur á svæði sortuvefs (substantia nigra) heilans. Taugafrumur sortuvefsins tengjast djúphnoðrum heilans (basal ganglia), nánar tiltekið í rákakjarna (striatum), sem er samsettur úr rófukjarna (n.caudatus) og gráhýði (putamen). Í Parkinsonsjúkdómi verður frumudauði á taugafrumum sem losa boðefnið dópamín á viðtakafrumur í rákakjarna. Við það minnkar losun dópamíns sem leiðir af sér einkenni Parkinsonsjúkdómsins sem eru vel þekkt. Meginmeðferð sjúkdómsins er fólgin í uppbót með lyfinu levódópa sem líkaminn breytir í dópamín. Framan af í sjúkdómsferlinu virkar lyfið yfirleitt vel en síðar í ferlinu hefst hin erfiða togstreita milli virkni lyfsins og aukaverkana þess.

Notkun stofnfrumna til lækninga í Parkinsonsjúkdómi

Umráðan hér að ofan sýnir að þörf er á endurnýjanlegri uppsprettu frumna sem geta sérhæfst yfir

Í dópamínmyndandi taugafrumur hvort sem er utan eða innan líkama. Til þess að geta haft not af slíkri uppsprettu þurfa vísindamenn að geta skilgreint vel alla áhrifaþætti og haft tæknilega stjórn á ferlinu. Nauðsynlegt er að geta ræktað frumur, beint sérhæfingu þeirra í átt að dópamínmyndandi taugafrumum og geta grætt þær í kjölfarið í heilann. Önnur leið er að græða minna sérhæfðar dópamínmyndandi frumur og reiða sig á að þær sérhæfist enn frekar í heila sjúklingsins. Hvor leiðin sem farin er þarf örugga uppsprettu frumna. Vísindamenn hafa þegar uppgötvað fjölda af mögulegum frumugerðum til þess. Nú er unnið að því að greina hvaða frumugerðir séu æskilegastar.

Sýnt hefur verið fram á að hægt er að mynda dópamínmyndandi taugafrumur utan líkama frá stofnfrumum af mismunandi uppruna: ES-frumum, stofnfrumum einangruðum úr beinmerg eða fósturheila (20-22). Mikil framþróun hefur átt stað á þessu sviði á síðustu árum og hafa klínískar rannsóknir á dýrum sýnt fram á nokkurn árangur með ígræðslu dópamínmyndandi taugafrumna úr ES-frumum (20, 23). Í einni slíkri rannsókn sérhæfðust ígræddar ES-frumur ekki aðeins í dópamínfrumur heldur var einnig um klíníska framför að ræða (23). Samfara því fengu um fimmtungur tilraunadýranna furðuæxli sem er óviðunandi aukaverkun. Í kjölfarið birtist önnur rannsókn þar sem undirbúningur frumnanna fyrir ígræðslu var með öðrum hætti og þar mynduðust ekki furðuæxli og klínískur árangur náðist einnig (24).

Hvað varðar taugastofnfrumur hefur ein rannsókn farið fram þar sem taugastofnfrumur Parkinsonsjúklings voru einangraðar með sýnatöku úr heila og þeim fjölgað utan líkama í nokkra mánuði og um 15% þeirra sérhæfðist í dópamínmyndandi frumur. Í kjölfarið voru þær frumur ígræddar í gráhyði sjúklingsins sem leiddi af sér töluverðan klínískan bata og einnig kom fram með jáeindaskönnun að dópamíntaugafrumurnar lifðu (25). Það er hins vegar ljóst að þörf er á frekari rannsóknum áður en farið verður að beita ígræðslu stofnfrumna gegn Parkinsonsjúkdómi.

Örvun taugastofnfrumna sjúklings með ytri þáttum án ígræðslu

Þegar ljóst var að taugavefur innihéldi vefjastofnfrumur fóru vísindamenn að leita leiða til að kveikja á innlægum viðgerðarferlum miðtaugakerfisins án frumuígræðslu. Er sú aðferð minna þróuð en frumuígræðslan. Aðferðirnar þurfa þó alls ekki að útiloka hvora aðra enda er ein möguleg ástæða virkni frumuígræðslu einmitt sú að hún feli í sér örvun á innlægum viðgerðaferlum heilans.

Ýmsar vísbendingar eru fyrir því að hefðbundinn skaði, ekki síst í hæggingum hrörnunarsjúkdómum örvi ekki nægjanlega innlæga viðgerðarferla heilans auk þess sem virkjun taugastofnfrumna fyrir umhverfisboðum verði að gerast innan ákveðins tíma. Því geti þurft utanaðkomandi stuðning á formi vaxtarþátta á réttum tíma til að koma í veg fyrir frekari skaða og þróun tiltekins sjúkdóms. Að tvennu leyti væri æskilegri leið að geta örvað innbyggða viðgerðarferla heilans með hjálp vaxtarþátta en að notast við frumuígræðslu. Í fyrsta lagi eru lítil sem engin siðferðileg vandmál tengd virkjun innlægra vefjastofnfrumna og í öðru lagi er minni hætt á ónæmisfræðilegri höfnun.

Margir mismunandi vaxtarþættir hafa verið kannaðir í þeim tilgangi að örva taugastofnfrumur heilans. Dr. James Fallon og félagar sýndu fram á áhrif transforming growth factor- (TGF- α) í rottuheilum. TGF- α er prótein sem finnst frá fyrstu stigum fósturþroska og er mikilvægt í viðgerðarferlum margra líffæra á borð við lifur og húð. Þessar rannsóknir gefa til kynna að viðgerðarferlar séu ekki nægjanlega vel örvaðir í hæggingum hrörnunarsjúkdómum eins og Parkinsonsjúkdómi og gjöf TGF- α gæti ýtt undir vakningu þeirra. Með því að gefa efnið í heilbrigðan rottuheila fara frumur á SVZ-svæðinu að fjölga sér en hverfa eftir nokkra daga. Ef TGF- α er gefið í rottuheila sem hefur verið skaðaður með 6-hydroxydópamíni sem veldur skaða í sorturákakjarna heilans þá gerist eftirfarandi – eftir fjölgunartíma ferðast taugaforverafrumurnar að vefjaskaðanum þar sem þær sérhæfast yfir í dópamínmyndandi taugafrumur. Þær rottur sem gefið er TGF- α ná marktækum bata eftir skaða af 6-hydroxydópamín í samanburði við viðmiðunarhóp sem lýsir verndandi áhrifum vaxtarþáttarins. Óvíst er þó hvort stofnfrumurnar taka stað dauðra dópamínmyndandi taugafrumna eða hvort um trópísk áhrif sé að ræða (26).

Auk vaxtarþátta bendir ýmislegt til þess að taugaboðefni á borð við dópamín skipti töluverðu máli þegar kemur að tauganýmyndun. Sýnt hefur verið fram á í músum og öpum að taugaforverafrumur sem eru staðsettar á SVZ- og SGZ-svæðum heilans hafa dópamínviðtaka og eru ítaugaðar af aðfarandi dópamínmyndandi taugum (27-28). Við skort á dópamín í tilraunamúsum minnkar frumufjölgun á tveimur ofannefndum stöðum (27). Auk þess er frumufjölgunin endurvakin með sértækum lyfjum sem örva dópamínviðtaka. Sömu niðurstöður hafa fengist í tilraunum á mannlegum viðföngum frá sama svæði (27). Í samræmi við þessar niðurstöður kemur í ljós að fækkun er á fjölgandi taugaforverafrumum á SVZ- og SGZ-svæði hjá sjúklingsum með Parkinson sjúkdóm. Þessar upplýsingar gefa til kynna að frumufjölgun

á ofanefndum stöðum gæti verið minni vegna dópamínskorts. Því til stuðnings sýndi önnur rannsókn fram á aukna frumufölgun í SVZ og rákakjarna með gjöf dópamínviðtakaörva (29).

Hreyfitaugungahrörnun (Motor neuron disease, MND)

Hreyfitaugungahrörnun (MND) er að mörgu leyti erfiðari sjúkdómur viðfangs en Parkinsonsjúkdómur. MND hefur hraðari sjúkdómsgang og ekki er til nein virk meðferð sem hægir á framgangi sjúkdómsins. Sjúkdómurinn er einnig mun víðfeðmari, leggst bæði á miðtauga- og úttaugakerfið. Það eru því jákvæðar fréttir að í nýlegum rannsóknum hefur tekist að sérhæfa ES-frumur og stofnfrumur úr fósturmiðtaugakerfi í neðri hreyfitaugafrumur (lower motor neurons) (20, 30-31). Rannsakendur við Johns Hopkins háskólann í Bandaríkjunum sýndu einnig fram á talsverðan klínískan árangur þegar ES-frumur úr mönnum var sprautað í mænuhol rottna með hreyfitaugungahrörnun (32). Var frumunum sprautað eftir að þær höfðu tjáð yfirborðssameindir sem bentu til sérhæfingar í átt að taugastofnfrumum. Rotturnar sem fengu frumurnar gátu flestar hreyft sig eftir þrjá mánuði, þó klunnalega væri, en viðmiðunarhópurinn var enn lamaður. Einnig kom í ljós við krufningu að stofnfrumurnar höfðu sérhæfst og þroskast í hreyfitaugafrumur (32). Sýnt hefur verið fram á að ES-frumur músa geta sérhæfst í hreyfitaugafrumur sem geta myndað virk tengsl (synapses) við vöðvafrumur utan líkama (33-34). Loks hefur verið sýnt fram á að kímfrumur (germ cells) sem sprautað var inn í mænuhol á rottum með vöðvataugalömun gátu flust inn í mænuna og minnkað sjúkdómseinkennin (32). Þrátt fyrir þetta er mjög óvíst að hægt verði að lækna MND með slíkum aðferðum sakir þess hve taugahrörnun er víðfeðm. Má telja það vænlegra til árangurs að reyna að skilja nákvæmlega hvað það er sem dregur taugafrumur til dauða í MND til að geta haft áhrif á það ferli beint, til dæmis með lyfjagjöf eða lífsstílsbreytingum, eða óbeint með því að styðja við þær frumur sem veikar eru fyrir. Eitt af vandamálunum við rannsóknir á MND er skortur á efniviði til rannsókna. Í því sambandi hafa vísindamenn bent á að kjarnaflutningur úr líkamsfrumu MND-sjúklings og yfir í gjafaegg þar sem búið væri að fjarlægja kjarnann gæti leitt til myndunar klæðskerassiðinna ES-frumna sem gætu leitt til mikilla framfara í rannsóknum á sjúkdómnum og prófun nýrra lyfja sem hugsanlega gætu hamlað sjúkdómsframgangi.

Mænuskaði

Ólíkt Parkinsonsjúkdómi og MND er mænuskaði gjarnan afleiðing slysa. Við mænuskaða verða margar gerðir frumna fyrir skaða og áhrifin eru víðtæk. Skaði verður bæði á hækkandi og lækkandi taugabrautum. Tap verður á taugafrumum, stjarnfrumum og afmýling á sér einnig stað. Skaðinn getur leitt af sér minnkun á mætti, skyntap og truflun á ósjálfráða taugakerfinu svo eitthvað sé nefnt. Bráðameðferð er takmörkuð. Helst eru notaðir stórir skammtar af methýlprednísólóni en notkunargildi þess hefur verið nokkuð umdeilt (35).

Eftir alvarlegan mænuskaða reynist mjög erfitt að ná fram starfhæfri endurtengingu taugafrumna í gegnum skemmdina vegna örvefjamyndunar. Mikil bót væri ef hægt væri að ná fram þó ekki væri nema einhverri hreyfigetu eða aukinni stjórn á þvagblöðru. Í mörgum tilfellum er mænan ekki alveg klofin og sumir taugungarnir eru starfhæfir að hluta en fáhyrnurnar (oligodendrocytes) eru skemmdar og það hindrar eðlilegan flutning taugaboða. Fyrir nokkrum árum var sýnt fram á klínískan árangur í tilraunadýrum með skaddaða mænu (36). Sýnt hefur verið að stofnfrumur geti fjölgað fáhyrnum í mænu nagdyra (37-38). Með því að sprauta fáhyrnum inn í mænuhol sem myndaðar hafa verið úr ES-frumum músa endurmyluðust taugaþræðirnir í mænum nagdyranna. Auk þess endurheimtu tilraunadýrin vissa hreyfigetu í samanburði við viðmiðunarhópin. Nauðsynlegar eru frekari rannsóknir í tilraunalífverum áður en hægt er að hefja rannsóknir á mönnum.

Lokaorð

Þekkingunni fleygir stöðugt fram. Landvinningar eiga sér stað á vísindasviðinu dag hvern en eins og með önnur svið vísindanna hefur viðfangsefnið tilhneigingu til að verða flóknara með stigvaxandi þekkingu. Stórstígar framfarir í taugavísindum hafa átt sér stað sem gefa ástæðu til bjartsýni en kapp er best með forsjá í þessum efnunum sem og öðrum.

Áður en farið verður að beita stofnfrumum í meðferðartilgangi gegn taugasjúkdómum þarf þrennt að koma til. Í fyrsta lagi þarf aðgang að endurnýjanlegri uppsprettu stofnfrumna. Í öðru lagi þarf að ráða yfir þekkingu og tæknilegri kunnáttu til að geta beint frumusérhæfingunni í rétta átt og komið í veg fyrir óheftar frumuskiptingar sem gætu leitt til æxlisvaxtar. Í þriðja lagi þarf að gvera hægt að ígræða frumurnar á réttan stað í taugakerfinu. Einnig er þörf á auknum rannsóknum á umhverfi stofnfrumanna því rann-

sóknir benda til að fínstjórnun á hegðun frumna sé háð nánu samspili við umhverfið. Allt eru þetta krefjandi og viðamiklir þættir sem allir eru samtvinnnaðir.

Jafnvel þótt ígræðsla taugastofnfrumna yrði ekki raunin í nánustu framtíð mun þekkingin sem þessar rannsóknir skapa geta fært okkur margt annað. Rannsóknir á stofnfrumum geta til dæmis aukið þekkingu á uppruna og meingerð sjúkdóma og gætu einnig flýtt fyrir lyfjapróun.

Áður en rannsóknir fara fram á mönnum þarf að sýna með óyggjandi hætti að árangur hafi náðst með dýratilraunum. Einnig verður að hafa í huga að árangur dýratilrauna tryggir ekki árangur þegar kemur að mönnum. Jafnvel þó að grunnrannsóknir sýni árangur verður það ávallt prófsteinninn hvort meðferðarformið geti minnkað einkenni eða aukið lífsgæði sjúklunga með þessa erfiðu og langvinnu sjúkdóma.

Pakkir

Höfundar þakka Ingvari Ólafssyni taugaskurðlækni fyrir yfirlestur og gagnlegar ábendingar.

Heimildir

- Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 2390-4.
- Barkan S, Ayali A, Nottebohm F, Barnea A. Neuronal recruitment in adult zebra finch brain during a reproductive cycle. *Dev Neurobiol* 2007; 67: 687-701.
- McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997; 276: 66-71.
- Miller RH. The promise of stem cells for neural repair. *Brain Research* 2006; 1091: 258-64.
- Guðjónsson Þ, Steingrímsson E. Eiginleikar stofnfrumna: frumusérhæfing og ný meðferðarúrræði. *Læknablaðið* 2003; 89: 43-8.
- Gage H. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287: 1433-8.
- Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993; 11: 173-89.
- Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264: 1145-8.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 2007; 315: 1243-9.
- Geraerts M, Krylyshkyna O, Debyser Z, Baekelandt V. Concise review: therapeutic strategies for Parkinson disease based on the modulation of adult neurogenesis. *Stem Cells* 2007; 25: 263-70.
- Arvidsson A, Collin T, Kirik D, et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8: 963-70.
- Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000; 405: 951-5.
- Shen Q, Goderie SK, Jin L, et al. Endothelial Cells Stimulate Self-Renewal and Expand Neurogenesis of Neural Stem Cells. *Science* 2004; 304: 1338-40.
- Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; 425: 479-94.
- Yin T, Linheng L. The stem cell niches in bone. *J Clin Invest* 2006; 116: 1195-201.

- Matsumoto K, Yoshitomi H, Rossant J, Zare KS. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science* 2001; 294: 559-63.
- Lim DA, Alvarez-Buylla A. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7526-31.
- Laywell ED, Kukekov VG, Steindler DA. Multipotent neurospheres can be derived from forebrain subependymal zone and spinal cord of adult mice after protracted postmortem intervals. *Exp Neurol* 1999; 156: 430-3.
- Chmielnicki E, Benraiss A, Economides AN, Goldman SA. Adenovirally expressed noggin and brain-derived neurotrophic factor cooperate to induce new medium spiny neurons from resident progenitor cells in the adult striatal ventricular zone. *J Neurosci* 2004; 24: 2133-42.
- Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders - how to make it work. *Nature Med* 2004; 10 (suppl.): 42-50.
- Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, et al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest* 2004; 113: 1701-10.
- Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, et al. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest* 2005; 115: 102-9.
- Björklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2344-9.
- Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002; 418: 50-6.
- Levesque MF, Neuman T. Autologous transplantation of differentiated dopaminergic neurons for Parkinson's disease: long term post-operative, clinical and functional metabolic results. *Exp Neurol* 2002; 175: 425.
- Fallon J, Reid S, Kinyamu R, et al. In vivo induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 14686-91.
- Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP, et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci* 2004; 7: 726-35.
- Freundlieb N, Francois C, Tande D, Oertel WH, Hirsch EC, Hoglinger GU. Dopaminergic substantia nigra neurons project topographically organized to the subventricular zone and stimulate precursor cell proliferation in aged primates. *J Neurosci* 2006; 26: 2321-5.
- Van Kampen JM, Hagg T, Robertson HA. Induction of neurogenesis in the adult rat subventricular zone and neostriatum following dopamine D receptor stimulation. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2377-87.
- Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, Jessell TM. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 2002; 110: 385-97.
- Li XJ, Du ZW, Zarnowska ED, et al. Specification of motoneurons from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 215-21.
- Kerr DA, Liado J, Shambloot M, et al. Human embryonic germ cell derivatives facilitate motor recovery of rats with diffuse motor neuron injury. *J Neurosci* 2003; 23: 5131-40.
- Harper JM, et al. Axonal growth of embryonic stem cell-derived motoneurons in vitro and in motoneuron-injured adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7123-8.
- Miles GB, Yohn DC, Wichterle H, et al. Functional properties of motoneurons derived from mouse embryonic stem cells. *J Neurosci* 2004; 24: 7848-58.
- Hughenoltz H, Cass DE, Dvorak MF, et al. High-dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury - only a treatment option. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 227-35. Review.
- Raisman G. Olfactory ensheathing cells- another miracle cure for spinal cord injury? *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 369-474.
- McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999; 5: 1410-2.
- Liu S, Qu Y, Stewart TJ, et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6126-31.