



Shinya Yamanaka



John B. Gurdon

Nóbelsverðlaun í læknisfræði 2012

Stofnfrumur og öfug frumusérhæfing

Magnús Karl Magnússon

Höfundur er prófessor í lyfja- og eiturefnafræði og forstöðumaður rannsóknarstofu í lyfja- og eiturefnafræði, lækna-deild Háskóla Íslands.

magnuskm@hi.is



Sænska nóbelsverðlaunanevndin við Karólínsku stofnunina tilkynnti verðlaunahafa sína 2012 í ágúst síðastliðnum. Það voru vísindamennirnir John B. Gurdon við Cambridge-háskóla og Shinya Yamanaka við Kyoto-háskóla fyrir uppgötvanir á eðli stofnfrumna og hvernig má umbreyta þroskuðum vefjafrumum í marghæfar (*pluripotent*) stofnfrumur.

Það liðu 44 ár á milli þeirra grundvallaruppgötvana sem verðlaunin eru veitt fyrir en þær tengja órofa sögu stofnfrumurannsókna sem í dag eru að breyta grundvallarskilningi okkar á eðli frumna og frumuþroskunar. Jafnframt færa þessar rannsóknir okkur nýjar leiðir til að skilja sjúkdóma og auka möguleika nýrra tegunda stofnfrumulækninga.

Í þroskunarfræði hefur frumusérhæfing löngum verið talin einstefnubraut. Stofnfrumur viðhalda getu vefja til endurnýjunar út æviskeið lífveru, þær gefa af sér svokallaðar forverafrumur, sem fjölga sér og sérhæfast í mismunandi frumur

viðkomandi vefja. Þannig höfum við einstefnubraut frumusérhæfingar þar sem frumufjölgun er tengd aukinni frumusérhæfingu. En árið 1962 vörpuðu rannsóknir John B. Gurdons nýju og óvæntu ljósi á frumusérhæfingu þar sem frumusérhæfingu var snúið við í froskum. Á þessum tíma var orðið ljóst að í vefjum væru ósérhæfðar frumur og í þessum frumum líkt og öðrum lægju allar erfðaupplýsingar í kjarna. En spurningin sem Gurdon, sem þá var doktorsnemi í Oxford, spurði var einföld: Tapar kjarni sérhæfðar vefjafrumu endanlega eiginleikum stofnfrumu þegar hún ferðast niður þroskunarferli sérhæfingar? Með öðrum orðum: getur kjarni sérhæfðar frumu ferðast aftur á bak og tekið á sig eðli stofnfrumukjarnans? Á þessum tíma var nýbúið að þróa aðferðir til að flytja kjarna milli frumna. Með þetta tól í farteskinu einangraði Gurdon kjarna úr fullþroska frumu í meltingarvegi frosks og flutti inn í eggfrumu þar sem búið var að fjarlægja kjarnann. Þetta voru erfiðar tilraunir og eftir að hafa framkvæmt 726 slíka kjarnaflutninga fylgdist hann með afdrifum eggfrumnanna. Kjörnum slíka sérhæfðra meltingarfrumna var ekki auðsnúið aftur þannig að þeir tækju á sig eðli hinna óþroskuðu eggfrumukjarna. En Gurdon tókst að sýna fram á að hægt var að snúa við ferlinu, alls þroskuðust 10 froskar úr þessum eggjum, eða tæplega 1,5%.¹ Þetta var tímamótatilraun, tekist hafði að klóna froskinn og snúa við eðli sérhæfðar frumu með kjarnaflutningi. Lengi vel voru niðurstöður Gurdons taldar tengjast sérstökum eiginleikum froska. Það var ekki fyrir en

1996 að tókst klóna Dollý,² en aðferðir Ian Wilmut's í þeirri frægu tilraun voru mjög áþekkar aðferðum Gurdons frá 1962.

Shinya Yamanaka var á árunum upp úr 2000 einn margra vísindamanna sem voru að reyna að skilja eðli fósturstofnfrumna, sérstaklega hvaða þættir stjórnuðu tjáningu þeirra gena sem greindu fósturstofnfrumuna frá sérhæfðum frumum. Fósturstofnfruma í rækt getur viðhaldið ósérhæfðum eiginleikum sínum en við réttar aðstæður sérhæfst í allar frumugerðir. Á þessum tíma var búið sýna fram á í mörgum tilraunadrymum að flutningur kjarna sérhæfðar frumu í stofnfrumu gat leitt til afsérhæfingar kjarnans, líkt og Gurdon hafði sýnt fram á fyrir 40 árum. Þannig virtist ljóst að stofnfruman inniheldi þau efni sem gætu stýrt kjarnanum aftur á bak í gegnum það sem kalla mætti öfuga frumusérhæfingu. Yamanaka og samstarfsmaður hans, Kazutoshi Takahashi, ákváðu að beina sjónum að svokölluðum umritunarþáttum (*transcription factors*). Umritunarþættir stjórna tjáningu gena frumunnar. Með nákvæmri kortlagningu tókst Yamanaka að skilgreina 20 mis- munandi umritunarþætti sem ein- kenndu fósturstofnfrumur músa. Nú hófst flókið tilraunaferli. Að flytja gen á milli frumna er ekki erfitt, en að flytja 20 mis- munandi gen samtímis er ekki heiglum hent. Eftir tímafrekt og flókið nákvæmnis- verk tókst þeim að sýna fram á að með flutningi á fjórum þessara þátta, Oct3/4, Sox2, Klf4 og c-Myc, mátti endurforrita músafrumu. Fullþroskuð bandvefsfruma breytti eðli sínu, tók upp eðli fósturstofn-

frumu. Fruman var kölluð iPS-fruma (*induced pluripotent stem cell*).³ Niðurstöðurnar vöktu strax geysilega athygli. Með þessari aðferð tókst að snúa við þroskunarferli sérhæfðra frumna. Skömmu síðar tókst þeim að endurtaka leikinn með mannsfrumur.⁴

Þó einungis séu liðin 6 ár frá uppgötvunum Yamanaka hafa þær þegar breytt rannsóknunum í læknisfræði. Nú er mögulegt að útbúa klæðskerasniðnar frumur úr sjúklingum með eiginleika fósturstofnfrumu. Þessar fósturstofnfrumulíku frumur má nýta til að skilja sjúkdómaþróun og þær nýtast við lyfjaþróun. En stóra spurningin er hvort slíkar frumur geti í náginni framtíð nýst til stofnfrumulækninga. Það mun vart gerast á allra næstu árum. Allir eru þó sammála um að uppgötvanir Gurdons og Yamanakas hafa gerbreytt skilningi okkar á eðli stofnfrumna og hann mun á endanum leiða til framfara í stofnfrumulækningum.

Heimildir

1. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol* 1962; 10: 622-40.
2. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996; 380: 64-6.
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-76.
4. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-72.

Priðja norræna þingið um ofnæmis-
lækningar verður haldið á Hótel
Reykjavík Natura, 23.-25. maí 2013.

Upplýsingar um dagskrá og skráningu eru á vefsíðu ráðstefnunnar:
www.congress.is/nfa2013/