



Gendannelse af ødelagt væv med stamceller

Møller, Eva Horn; Wen, Yanhong; Nielsen, Hanne Mørck

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2011

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Møller, E. H., Wen, Y., & Nielsen, H. M. (2011). Gendannelse af ødelagt væv med stamceller. *Lægemiddelforskning*, 2011, 13-15.

Gendannelse af ødelagt væv med stamceller

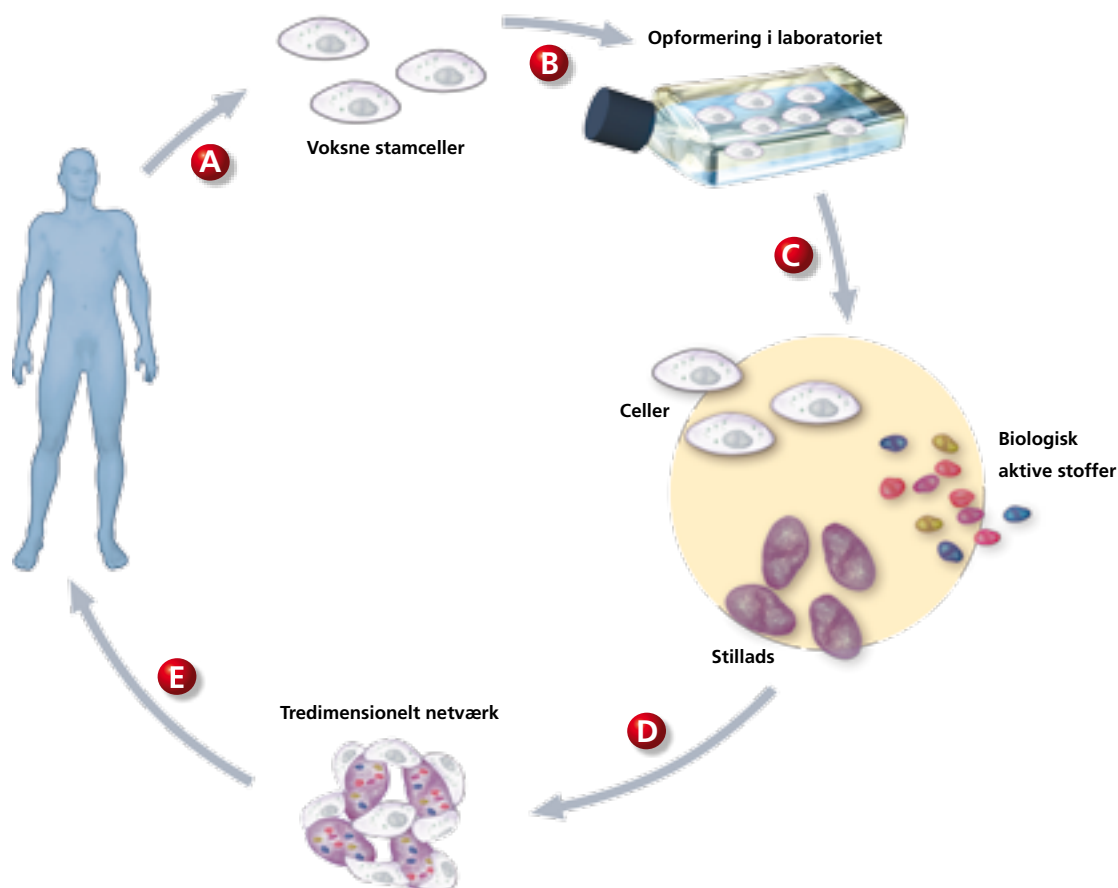
Stamcelleterapi åbner store perspektiver: Ødelagt væv som muskler, brusk, sener og knogler kan gendannes med patientens egne stamceller fra tilsvarende væv andetsteds i kroppen. Efter implantation gror cellerne på et biokompatibelt stillads af mikropartikler, som frigiver vækststimulerende stoffer, der får cellerne til at trives og forblive på det sted, hvor det nye væv skal dannes.

Af Eva Horn Møller, Yanhong Wen og Hanne Mørck Nielsen

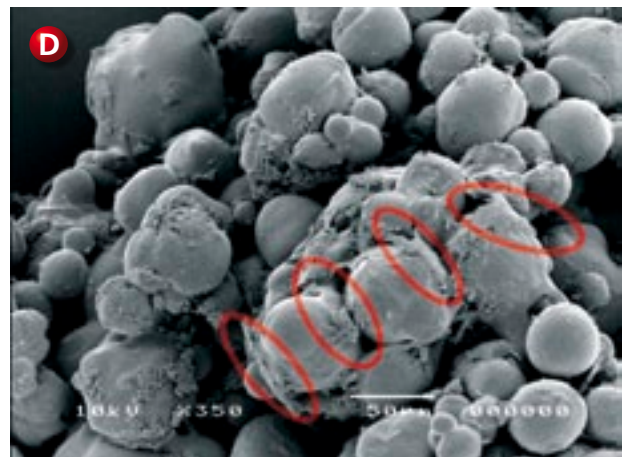
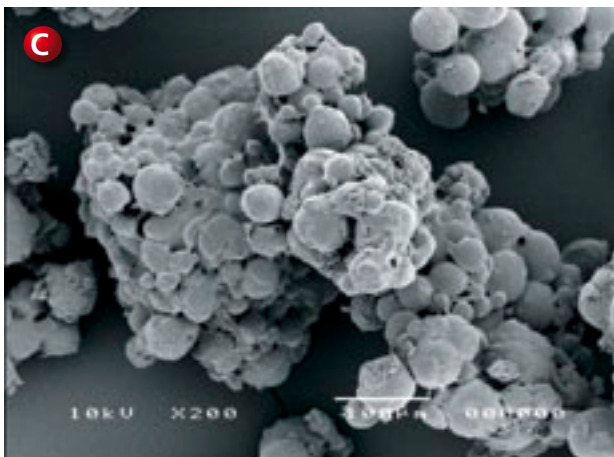
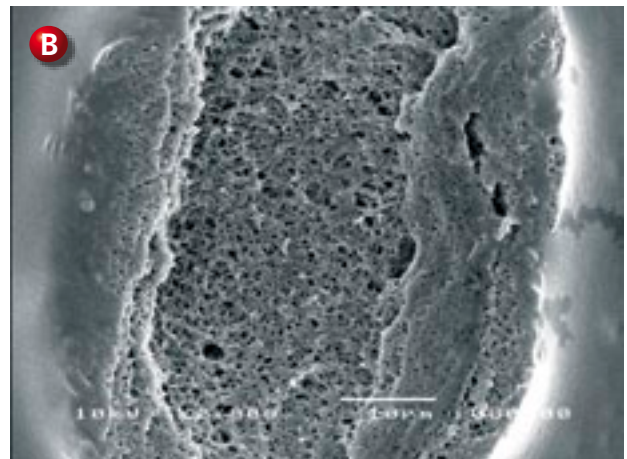
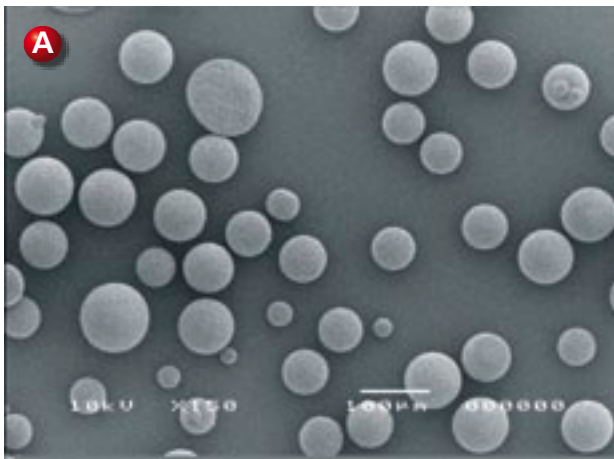
Både i Danmark og udlandet har stamcelleforskning været omgivet af en hidsig debat. Debatten har især fokuseret på

de etiske aspekter ved at anvende stamceller fra fostre, men der bliver også forsket i behandlingsformer, hvor man benytter patientens egne stamceller. Her kan man fx bruge stamceller fra brusk til at genopbygge brusken i et ødelagt knæ, som er beskadiget som følge af sport eller slidgigt, eller man kan anvende stamceller fra muskelvæv til at gendanne en skadet muskel andetsteds i kroppen.

Fosterstamceller og voksne stamceller har forskellige egenskaber. Fostre danner pluripotente stamceller, som har potentialet til at udvikle sig til en hvilken som helst celletype i kroppen. Voksne mennesker danner også stamceller i mange væv, men det er en anden type stamceller, som allerede er



Anvendelse af voksne stamceller kan foregå ved at **A** væv udtages ved en biopsi og stamceller isoleres, hvorefter **B** stamcellerne opformerer i laboratoriet. **C** Biologisk aktive faktorer kombineres med stilladset og stamceller, hvorved **D** et tredimensionelt netværk dannes, **E** og dette kan implanteres i patienten.



A Billede af mikropartikler optaget med et scanning-elektron-mikroskop. **B** Her ses et tværsnit af en mikropartikel. Den indre porøse struktur tillader diffusion af næringsstoffer. **C** Mikropartikler og celler klumper sig sammen til et større tredimensionelt netværk, hvorpå cellerne kan gro og danne nyt væv. **D** Nærbillede af stilladset. De røde cirkler markerer steder, hvor celler vokser og deler sig mellem mikropartiklerne. Med tiden danner cellerne nyt væv, mens mikropartiklerne nedbrydes og forsvinder.

delvist udviklede, hvilket betyder, at deres endelige celle-type er bestemt. Voksne stamceller kan således danne nye og færdigudviklede celler, men kun af deres egen slags; fx kan muskelstamceller kun blive til muskelceller, men ikke til bruskceller, blodceller eller nerveceller. Voksne stamceller er en fællesbetegnelse for alle typer stamceller, der findes i børn og voksne – eksempelvis i knoglemarven, i blodet og i muskler – og disse stamceller kan fungere som reservedels-celler for kroppen.

Sammenlignet med pluripotente fosterstamceller er voksne stamcellers udviklingspotentiale begrænset, men til gengæld er der en langt mindre risiko for, at de deler sig ukontrolleret og skaber uhensigtsmæssig cellevækst eller kræft. På sigt vil man kunne udtage sundt væv fra patienten, opformere stamcellerne fra vævet og genimplantere dem i det defekte væv, som herved kan gendannes. Denne form for stamcelle-terapi rummer et meget stort potentiale, men også store udfordringer for forskere fra forskellige fagdiscipliner.

Mikropartikler fungerer som stillads

Mange celler vokser bedst på en overflade, og efter en im-plantation gror og udvikler stamcellerne sig bedst, når man lader dem vokse på et stillads af fx mikropartikler, som er lokaliseret på behandlingsstedet. Optimalt kan mikropartiklerne indeholde vækststimulerende faktorer eller andre biologisk aktive stoffer, som kan sørge for, at cellerne trives og forbliver dér, hvor de er implanteret. Design og formuleringen af mikropartiklerne er vigtig for at kontrollere afgiften og dermed for virkningen af de vækststimulerende faktorer. Det Farmaceutiske Fakultet på KU er med til at udvikle egnede mikropartikler i et forskningssamarbejde med Herlev Hospital, Glostrup Hospital, Aarhus Universitetshospital og Coloplast A/S med støtte fra Højteknologifonden. Formålet med forskningen er at forbedre mulighederne for stamcelle-terapi ved hjælp af farmaceutisk designede stilladser. Tidlige forsøg har vist, at kugleformede mikropartikler er gode til at understøtte stamcellerne, så de modnes og formerer sig.

Kuglerne fungerer som et stabilt, men porøst underlag, der tillader diffusion af næringsstoffer, og samtidig kan de langsomt over måneder frigive biologiske faktorer, som hjælper cellerne med at gro fast og trives.

Mikropartiklerne fremstilles af en langsomt nedbrydelig polymer, som bl.a. består af mælkesyre. Regenerationen af væv er langsom proces – fra en måned og op til et år – og derfor er det vigtigt, at det vækstaktiverende stillads nedbrydes langsomt. Under vævsgendannelsen skal mikropartiklerne dog gradvist blive nedbrudt og forsvinde, så terapien til sidst kun efterlader det regenererede og fuldt funktionsdygtige væv.

Kontrolleret afgift af vækstfaktorer

For at optimere de nyimplanterede stamcellers overlevelse og vækst er der arbejdet med at tilsætte biologisk aktive molekyler til mikropartiklerne. Det kan fx være vækstfaktorer eller andre faktorer, der hjælper med at danne et biologisk polymernetværk, som fastholder stamcellerne efter injektion, så de ikke flytter sig fra injektionsstedet og bevæger sig rundt i kroppen.

Mikropartiklerne er porøse, hvilket er vigtigt for flowet af næringsstoffer igennem dem og dermed for væksten af cellerne, men porøsiteten udgør en stor udfordring med hensyn til at indlejre biologisk aktive stoffer, som skal frigives over måneder. Det er dette dilemma, som skal løses via et avanceret design af partiklerne. En lovende metode er at formulere nanopartikler med kontrolleret afgift af fx vækstfaktorer og indbygge disse nanopartikler i komposit-mikropartikler.

Komposit med indbyggede nanopartikler

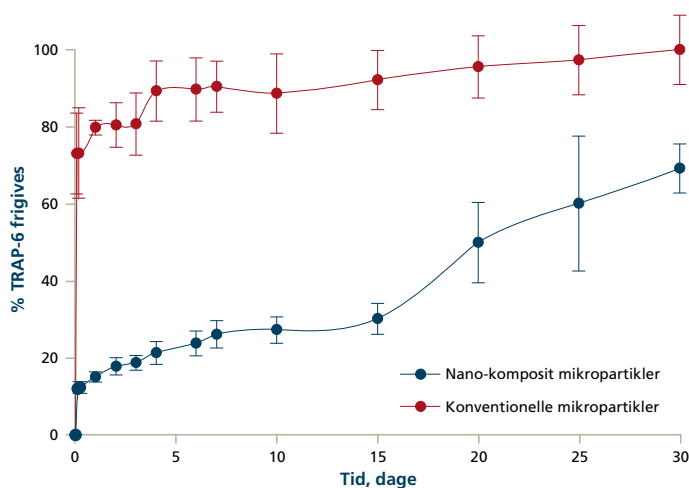
Undervejs i forskningsarbejdet er der således udviklet komposit-mikropartikler med indlejrede nanopartikler, hvorfra biologiske faktorer frigives langsomt og kontrolleret. Vore samarbejdspartnere har derpå udført laboratorieforsøg med vævsgendannelse, som viser, at komposit-mikropartiklerne har en god udløsningsprofil. Komposit-mikropartiklerne vil nu blive yderligere undersøgt med forskellige typer biologiske faktorer, som kan fremme gendannelsen af ødelagt væv ved stamcelleterapi.

Der er stadig lang vej, før man kan lave de første kliniske forsøg med mennesker med stilladser af komposit-mikropartikler med kontrolleret frigivelse af indlejrede vækstfaktorer. Men allerede nu viser resultater i laboratorier verden rundt, at stamcelleterapi med voksne stamceller har potentialet til at blive enkel og bivirkningsfri vej til behandlinger, som kan kurere eller lette tilværelsen for mange patienter. Formuleringsoptimerede partikler vil gøre potentialet for anvendelse endnu større.

FREMSTILLING AF KOMPOSIT-MIKROPARTIKLER

Nanopartikler med de ønskede karakteristika kan fremstilles ved fx dobbeltemulsions-metoden gennem hvilken det aktive stof indlejres i partiklerne. Ved denne teknik inkorporeres det hydrofile, biologisk aktive stof i en vandig fase, som emulgeres i en oliefase. Derpå overføres blandingen til endnu en vandfase, der indeholder et grænsefladeaktivt stof, som fuldender dannelsen af nanopartiklerne. Efter frysetørring er nanopartiklerne klar til indlejring i komposit-mikropartiklerne.

Nanopartiklerne opløses nu i en opløsning, som indeholder den polymer, der skal anvendes til stilladset, og komposit-mikropartiklerne dannes ved at spraye opløsningen til et andet flydende medium og dernæst tørre partiklerne. Karakteristika af både nanopartiklerne og stilladspartiklerne er afhængig af metode og proces, som varieres afhængigt af, hvilke biologisk aktive stoffer, som skal indlejres i nanopartiklerne.



Biologisk aktive stoffer som vækstfaktorer fremmer dannelsen af nyt væv. Frigivelse skal helst ske gennem hele vækstperioden, som kan vare flere måneder. En meget langsom og kontrolleret frigivelse af biologisk aktive stoffer kan opnås ved en ny formulering, som kaldes komposit-mikropartikler. Her frigives stofferne fra nanopartikler, som er indbygget i mikropartiklerne. TRAP-6 er et eksempel på et peptid, der kan indbygges i nano-komposit mikropartiklerne.

NUTIDENS STAMCELLETERAPI – OG FREMTIDENS

Stamcelleterapi med voksne stamceller bruges i dag eksperimentelt til at behandle alvorlige sygdomme som leukæmi og hjertelidelser og desuden til vævsgendannelse af fx hornhinder.

Potentialet for fremtidig anvendelse af stamcelleterapi illustreres ved rapporter om genetablering af luftrøret i cancerpatienter og behandling af lammelser i centralnervesystemet.

Ph.d. Eva Horn Møller er lektor på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi
Yanhong Wen er ph.d.-studerende på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi
Ph.d. Hanne Mørck Nielsen er lektor på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi