

Genterapi för ersättning av hjärnans förlorade nervceller

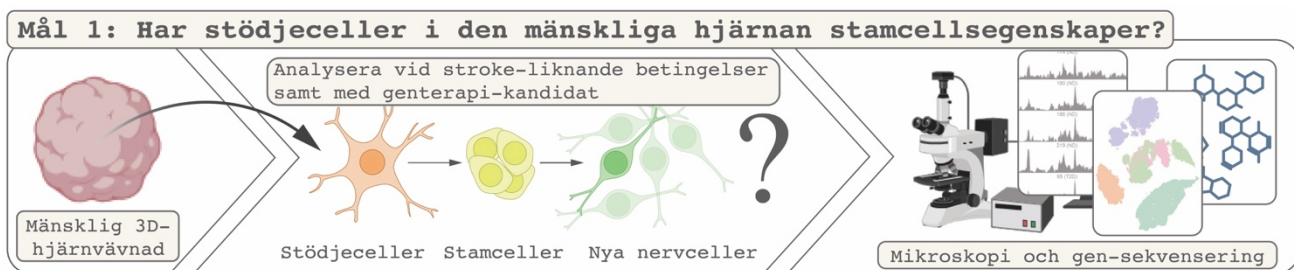
Tänk om hjärnans egna stödjeceller kunde användas som en källa för att tillverka nya ersättnings-nervceller efter hjärnskada och sjukdom? Det är den långsiktiga visionen med detta projekt. Mer specifikt är målet att utveckla en genterapi som stimulerar stödjeceller (astrocyter) att bilda nya nervceller inuti den levande hjärnan, en vision som bygger vidare på vår banbrytande tidigare forskning.

Introduktion

När nervceller dör vid en stroke kan hjärnan i praktiken inte ersätta dem. Den kan till viss del anpassa sig genom att koppla om befintliga nervceller, men förmågan att bilda helt nya nervceller efter skada är extremt begränsad eller obefintlig. Därför behövs nya metoder som kan hjälpa hjärnan att ersätta förlorade nervceller.

Vi har upptäckt att hjärnans vanligaste celltyp – stödjeceller som kallas astrocyter – har inneboende stamcellsegenskaper hos möss. Efter en stroke-liknande skada kan mus-astrocyter börja bilda nya nervceller inuti hjärnan, något som tidigare inte var känt. Vi fann också att denna nervcellsnybildande förmåga kunde aktiveras i friska möss genom att stänga av en specifik gen. Sedan dess har jag utvecklat avancerad genteknologi för att styra cellers mognad med hög precision. Om mänskliga astrocyter har samma potential skulle det kunna öppna för en helt ny typ av regenerativ behandling, där stödjeceller i den levande hjärnan rekryteras för att ersätta förlorade nervceller. Men ännu vet ingen om våra egna astrocyter har samma förmåga som mössens.

Min forskargrupp har därför inlett ett samarbete med två andra grupper för att besvara frågan och utveckla en prototyp för en nervcellsnybildande behandling. Tillsammans med docent Johanne Egge Rinholm vid Oslo universitet använder vi avancerade 3D-cellkulturer av mänskliga hjärnceller, så kallade organoider, för att kartlägga mänskliga astrocyters nervcellsnybildande potential (**Mål 1**). Tillsammans med professor Samir EL Andaloussi vid Karolinska Institutet utvecklar vi en genterapi som stimulerar astrocyter att aktivera denna förmåga, först i den levande mushjärnan (**Mål 2**) och därefter i mänsklig 3D-cellkultur (**Mål 3**). Om projektet lyckas kommer vi att ha tagit fram en prototyp för en ny regenerativ behandling för stroke och andra hjärnsjukdomar eller skador. Eftersom arbetet sker vid Karolinskas ATMP-Centrum för cell- och genterapi, där EL Andaloussi är forsknings- och utvecklingschef, finns goda förutsättningar att på sikt föra resultaten vidare mot kliniska prövningar.



Figur 1. Projektet består av flera kompletterande delar. I den delstudie som Neuro Stockholm ombuds stödja (Mål 1) undersöker vi om mänskliga stödjeceller i hjärnan kan aktiveras till att bilda nya nervceller. För att resultaten ska bli relevanta för strokepatienter i Sverige använder vi ett brett urval av mänskliga hjärncellmodeller som bättre speglar patientgruppens biologiska mångfald.

Projektets mål

Mål 1 (med stöd från Neuro Stockholm): Kan den mänskliga hjärnans stödjeceller stimuleras att tillverka nya nervceller precis som hos möss?

Vi kommer att använda Rinholms 3D-celldodlingar av mänsklig hjärnvävnad för att undersöka om även mänskliga astrocyter, liksom astrocyter hos möss, kan fungera som hjärnstamceller. Genom att utsätta cellerna för liknande signaler och genetiska förändringar som tidigare har fått mus-astrocyter att bilda nya nervceller, kan vi kartlägga om och hur denna förmåga finns hos människa. Med stöd från Neuro Stockholm kan vi använda en bredare och mer representativ uppsättning mänskliga cellmodeller, vilket stärker projektets relevans för den mångfald av människor som drabbas av stroke i Sverige.

Mål 2: Utveckling av en genterapi för att aktivera stödjecellers nervcellsnybildande förmåga i den levande mushjärnan

En stor utmaning är att effektivt aktivera och styra astrocyters nervcellsnybildande förmåga i större delar av hjärnan. Därför ska vi utveckla en ny genterapi som kombinerar konstruerade extracellulära vesiklar för leverans till celler med vår CRISPR- och maskininlärningsbaserade teknik för precis styrning av cellidentitet¹. Målet är att aktivera astrocyternas stamcellsprogram i stor skala i mushjärnan.

Mål 3: Applicering av nervcellsnybildande genterapi på mänskliga astrocyter. Slutligen ska vi kombinera dessa två spår och testa strategin i mänskliga hjärnorganoider. Med konstruerade extracellulära vesiklar och CRISPR-baserad flergenskontroll ska vi försöka aktivera ett stamcellsliknande program i mänskliga astrocyter – ett viktigt första test i mänskliga hjärnceller.

Betydelse och samhällsnytta

Stroke är den näst vanligaste dödsorsaken i världen. Men även för dem som överlever saknas idag behandlingar som kan ersätta förlorade nervceller. I detta projekt vill vi kombinera hjärnorganoider, syntetisk biologi och extracellulära vesiklar för att aktivera hjärnans egna celler att bilda nya nervceller. På sikt kan detta lägga grunden för regenerativa genterapier som främjar återhämtning efter stroke.

Genomförbarhet

Jag är biträdande lektor vid Karolinska Institutet och verksam vid Karolinska ATMP-Centrum för cell- och genterapi, en stark translationell miljö för att föra cell- och genterapier mot klinisk användning. Projektet förenar för första gången flera kompletterande forskningsgenombrott: vår upptäckt att mus-astrocyter har inneboende stamcellsegenskaper, min Stanford-utvecklade genteknologi för precis styrning av stamcellers utveckling. EL Andaloussis teknologi för leverans till upp till en tredjedel av hjärnans celler, inklusive astrocyter, i möss och primater, och Rinholms 3D-celldodlingar där mänskliga astrocyter kan studeras under realistiska betingelser.

Mitt arbete stöds av ett etableringsbidrag från Vetenskapsrådet och bidrag från K-ATMP Center; EL Andaloussis stöds av VR, ERC och Evox Therapeutics; Rinholms stöds av Oslo Universitet, Norwegian Regional Health Authority samt Unifor. Godkänd etisk ansökan finns.

Hur Neuro Stockholms bidrag kommer till nytta

Stroke kan drabba alla, men dagens cellmodeller speglar inte alltid hela patientgruppen. Donatorns kön och bakgrund är ofta dåligt dokumenterade, och många vanligt använda cellinjer kommer från män och personer med vit/europeisk bakgrund. Det kan göra att viktiga biologiska skillnader missas. Neuro Stockholms bidrag gör det möjligt för oss att använda mänskliga stamceller från en mer varierad grupp donatorer för Mål 1. Därmed kan vi undersöka om stödjecellers förmåga att bilda nya nervceller skiljer sig mellan individer och lägga grunden för att framtida strokebehandlingar bygger på resultat som reflekterar hela den faktiska patientgruppen.