

Upp- och nervända världen: glia gör nervceller!

Sammanfattat

- Nya nervceller bildas kontinuerligt i vissa delar av den vuxna hjärnan. De bildas från stamceller belägna i ependymlaget som bekläder centrala nervsystemets ventrikelsystem.
- Ependymceller har tidigare betraktats som relativt ointressanta gliaceller, men deras till nyligen okända potential att ge upphov till andra celler har lett till ett ifrågasättande av definitionen av glia.
- Den vuxna hjärnans inboende förmåga att generera nya celler har stimulerat mycket ny forskning med målsättningen att utveckla strategier för att stimulera nervcellsnybildning vid till exempel neurodegenerativa sjukdomar.

Vår bild av nervsystemet har förändrats radikalt de senaste åren. Längre trodde man att alla nervceller anlades under fostertiden och att det därefter inte skedde någon nybildning utan att antalet nervceller sedan minskade successivt under livet. Nu vet vi att nervceller nybildas i vissa delar av hjärnan under hela livet. De flesta studier i detta jungfruliga forskningsfält har gjorts på möss och råttor, men de senaste åren har man visat att dessa processer förekommer även hos människor.

I begynnelsen var stamcellen

Alla våra celler kommer ursprungligen från en enda cell. Den ultimata

Författare

JONAS FRISÉN

docent, leg läkare, institutionen för cell- och molekylärbiologi, Medicinska Nobelinstitutet, Karolinska institutet, Stockholm.

stamcellen är den fertiliserade oocyten som är totipotent, vilket betyder att den kan ge upphov till alla typer av celler i kroppen. En stamcell brukar definieras som en cell som kan ge upphov till flera typer av differentierade celler, det vill säga multipotent [1]. En stamcell skall även ha så kallad självförnyelsekapacitet, vilket innebär att då cellen delar sig skall åtminstone en av dottercellerna förbli en stamcell [1] (Figur 1). Detta är viktigt för att en stamcellspopulation skall kunna bibehållas under lång tid, i vissa fall över en människas hela livstid.

Då embryot växer kommer vävnader att bildas från mer specialiserade stamceller vars potential har inskränkts till de celltyper som finns i den aktuella vävnaden. I en del vävnader finns stamceller kvar hela livet. Dessa kvarstående stamceller kan generera nya celler för att ersätta celler som dör kontinuerligt. Exempel på sådana stamceller är hematopoetiska stamceller belägna i benmärgen och stamceller i tarmens kryptor som ger upphov till nya tarmepitelceller. I andra vävnader, till exempel levern, kan stamceller vara vilande under lång tid men aktiveras för att bilda nya celler vid cellförlust på grund av skada eller sjukdom.

Nya neuron och gliaceller i en gammal hjärna

De första tecknen på att det finns stamceller i den vuxna hjärnan rapporterades 1992. Genom att odla celler från den vuxna mushjärnan i olika cellodlingsmedier fann man att under vissa betingelser delade sig endast en typ av celler medan övriga hjärnceller dog. De delande cellerna, vilka krävde tillsats av tillväxtfaktorn EGF eller FGF i cellodlingsmediet, hade förmåga att bilda nervceller, astrocyter och oligodendrocyter in vitro. Cellerna uppvisade också självförnyelseförmåga, och var alltså sanna stamceller [2] (Figur 1 och 2).

Efter denna initiala upptäckt har många forskningsgrupper intresserat sig för hur nervceller bildas i den vuxna hjärnan och hur man kan tänkas påverka denna process. Vi känner idag tre regioner i den vuxna däggdjurshjärnan där neurogenes sker: hippocampus, hjärnbarken och luktbulken [3].

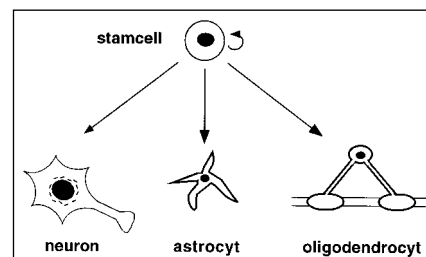
Det var länge kontroversiellt och



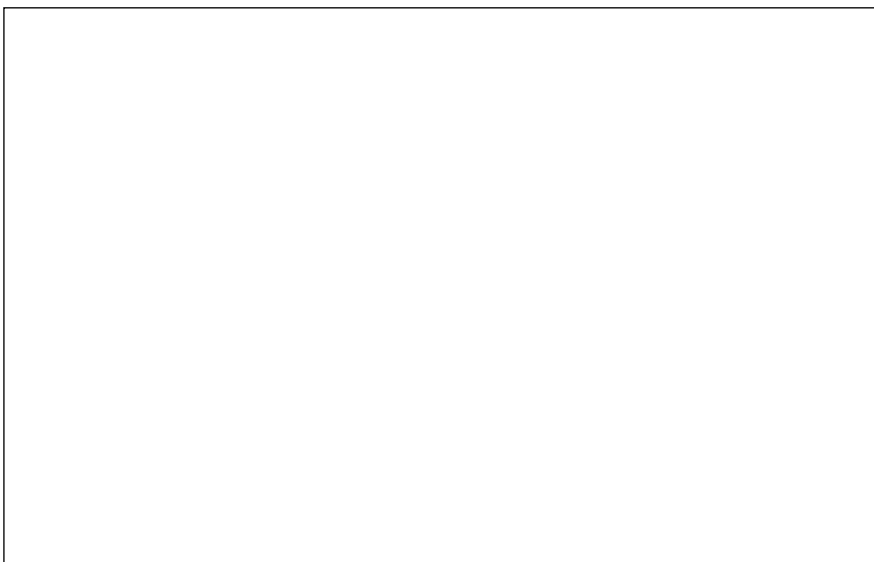
SERIE Gliaceller

omdebatterat om nervceller nybildas endast hos lägre däggdjur som möss och råttor, eller om det också sker hos apor och människor. Flera studier misslyckades med att påvisa nervcellsnybildning hos vuxna apor. Förra året publicerades dock flera studier som, med känsligare metoder, tydligt visade att neuron bildas i den vuxna apohjärnan.

Ännu viktigare var en studie som för första gången visade att nervceller också bildas kontinuerligt i den vuxna människohjärnan. Studien var resultatet av ett samarbete mellan Peter Eriksson i Göteborg och Fred Gages forskningsgrupp i San Diego. Genom att använda ett patientmaterial från en onkologisk studie kunde de påvisa en tillförd markör (BrdU), som endast inkorporeras i delande celler och som givits till vuxna



Figur 1. En stamcell kan när den delar sig ge upphov antingen till en ny stamcell eller till differentierade celltyper. Förmågan att kunna ge upphov till flera olika typer av mogna celler (multipotens) samt att kunna reproducera sig själv (självförnyelseförmåga) är kännetecknande för stamceller.



Figur 2. Bilden visar en klon av celler som har odlats fram från en enda stamcell från temporallobsvävnad från en vuxen patient. Cellerna har märkts in med antikroppar mot celltypspecifika antigen varför nervceller framstår som röda, astrocyter blå och oligodendrocyter gröna.

patienter, i nervceller i hippocampus [4]. Alltså, nervceller hade bildats efter det att markören tillförts.

Tidigare har alla studier på stamceller från den vuxna hjärnan uteslutande gjorts på vävnad från gnagare, och dessa studiers relevans för den humana hjärnan har varit oviss. Genom att odla celler från vävnad som avlägsnats vid temporallobresektion hos patienter med svår epilepsi, har man dock nyligen visat att det finns stamceller även i den vuxna människo-hjärnan (Figur 2) och att dessa är mycket snarlika dem hos möss och råttor [5].

Stamcell = gliacell = sant?

Stamceller karakteriseras av sin brist på karakteristika; de saknar specifika markörer vilket de flesta specialiserade celler har. Bristen på sätt att känna igen stamceller gör det till en stor utmaning att identifiera och karakterisera dem, och man är därför hänvisad till att identifiera cellerna utifrån deras funktion. Detta har gjort att vi inte känner till deras identitet eller lokalisering i de flesta organ, trots att vi vet att det finns stamceller i en rad vävnader.

Nyligen identifierades ependymceller som stamceller i den vuxna hjärnan och ryggmärgen [6]. Att dessa celler skulle kunna vara stamceller var en ganska oortodox tanke bara för några år sedan, eftersom ependymceller har ansetts vara högt specialiserade gliaceller vars funktion var att utgöra en barriär mellan cerebrospinalvätskan och hjärnvävnaden. En rad experiment har nu visat att ependymceller kan genomgå självförnyande celldelning och bilda neuron, astrocyter och oligodendrocyter [6]. De uppfyller därigenom kriterierna för att vara sanna stamceller.

Ependymcellers stamcellsegenska-

per testades bland annat genom att enskilda ependymceller odlades ensamma i små cellodlingsskålar. Då en enskild cell följdes kunde man se hur den delade sig och bildade en klon av celler som sedan bildade neuron, astrocyter och oligodendrocyter. I ett annat experiment användes den selektiva förekomsten av cellyteproteinet Notch 1 i ependymceller till att rena fram denna cellpopulation med antikroppar, och man kunde visa att man hade anrikat stamceller i den cellfraktionen. Genom att märka in ependymceller i hjärnan med markörer kunde man vidare in vivo visa att ependymceller ger upphov till nya neuron i den vuxna hjärnan [6].

Nyligen har ännu en cellpopulation, astrocyter belägna i anslutning till ependymlaget, föreslagits kunna ha stamcellsegenskaper [7]. Dessa celler har dock många likheter med ependymceller och det är tänkbart att de utgör en intermediär cellpopulation mellan ependymala stamceller och differentierade celler [8].

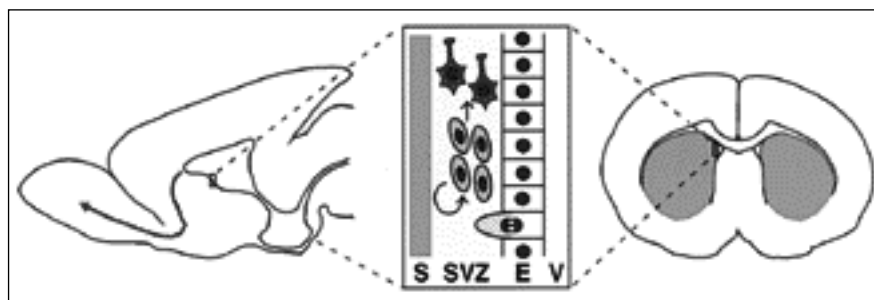
De ependymala stamcellerna, lik-

som stamceller i andra vävnader, delar sig mycket sällan. Sannolikt genomgår de oftast så kallad asymmetrisk celldelning, vilket innebär att de två olika dotterceller som bildas vid mitos antar olika skepnader; en blir stamcell och en blir en något mer specialiserad cell som kallas progenitorcell. Progenitorcellen delar sig sedan snabbt upprepade gånger, varefter det kanske femtiotal celler som bildats från en stamcellsmitos differentierar till neuron och/eller gliaceller (Figur 3).

Att ependymceller är stamceller har, tillsammans med andra data som tyder på att radiala gliaceller under utvecklingen kan generera neuron, lett till ett ifrågasättande av definitionen av gliaceller [8]. Tidigare har en gliacell definierats som en differentierad stödjecell. Uppenbarligen passar inte ependymceller och radiala gliaceller in på denna beskrivning, och bör kanske inte kallas gliaceller. Alternativt får definitionen av vad som kan kallas en gliacell bredas.

Behöver vi nya nervceller eller är de lök på laxen?

Varför bildas nya nervceller i den vuxna hjärnan, och har de någon funktion, eller är de bara en evolutionär kvarleva? Ett tämligen imponerande antal nervceller föds varje dag i den vuxna hjärnan. Omfattningen av nervcellsnybildningen är ännu inte närmare karakteriserad, men hos möss och råttor föds åtminstone flera hundra nya nervceller varje dag. Kvantifiering av antalet nervceller i gyrus dentatus i hippocampus, en av de delar av hjärnan där nervceller kontinuerligt nybildas, har visat att antalet nervceller inte bara hålls konstant genom en balans mellan förlust och nybildning, utan att nettoantalet nervceller ökar med stigande ålder hos försöksdjur [9]. Detta antyder att de nya nervcellerna kanske inte endast bildas för att uppehålla funktion utan kanske också för att integrera nya funktioner. Det är välkänt att nya nervceller bil-



Figur 3. Schematisk bild som visar hur nervceller bildas från ependymala stamceller i den vuxna rätthjärnan. Teckningen till vänster visar ett tvärsnitt av hjärnan, den högra bilden ett frontalsnitt och bilden i mitten visar ventrikelväggs struktur. När en ependymal stamcell delar sig kan den ge upphov till en progenitorcell (ljusblå, oval cell). Progenitorcellen delar sig ett flertal gånger, varefter dottercellerna differentierar till nervceller (mörkblå) som vandrar till luktbulben (indikerat med blå pil).

das före parningssäsongen hos vissa sångfåglar och att dessa nya neuronala nätverk styr sången och förändringen av melodin under olika årstider. Nybildning av nervceller har antagits ha betydelse för minneslagring. I linje med detta integreras fler nya nervceller hos försöksdjur som vistas i en berikad miljö med fler stimuli än hos djur som vistas under enklare betingelser. Omgivningen verkar dock inte främst påverka stamcellernas delningshastighet utan överlevnaden av nyfödda nervceller [10].

Men hur vet vi om de nya nervcellerna är funktionella, det vill säga om de knyter adekvata kontakter med andra nervceller och signalerar? Detta är svårt att utvärdera, men det finns flera tecken på att de nya nervcellerna verkligen är funktionella. Till exempel uttrycker de markörer för mogna neuron, de skickar ut utskott och de knyter kontakter (synapser) med andra nervceller [11]. För att verkligen förstå betydelsen av nervceller bildade i vuxenlivet kommer det att vara angeläget att i försöksdjur experimentellt blockera nybildningen och studera dess betydelse för exempelvis minnesfunktioner.

Skador väcker slumrande stamceller

Den regenerativa förmågan är låg efter skador och sjukdomar i centrala nervsystemet. Detta har länge ansetts bero på att axon inte kan växa i den vuxna hjärnan och ryggmärgen samt på att nya nervceller inte bildas. Det senare vet vi nu är fel; nya nervceller kan bildas i det vuxna centrala nervsystemet! När vi har stamceller som har möjlighet att generera nya nervceller, varför kan de inte kompensera för cellförluster vid skador och sjukdomar?

Vid en experimentell ryggmärgsskada på råttor ökar stamcellernas delningshastighet dramatiskt; inom loppet av ett dygn efter skadan delar sig stamcellerna femtiofaldigt mer än i ett oskadat djur [6]. De nya celler som bildas från stamcellerna vid skada differentierar dock till astrocyter och inte till neuron. De nyfödda astrocyterna migrerar mot skadan där de bidrar till ärrbildning [6]. Intuitivt kan det tyckas dysfunktionellt att stamcellerna ger upphov till ärrbildande astrocyter istället för neuron efter skada. Astrocyter har länge missänkts hindra axonregeneration efter skador, även om detta fortfarande är kontroversiellt. Dock torde ärrbildning vara av vikt för att skärma av skadan och för att återge den mekaniska stabiliteten till den skadade vävnaden. Ett exempel på detta kom nyligen från studier av möss i vilka två gener, GFAP och vimentin, inaktiverats genom mutationer. I dessa möss blir ärrbildningen

defekt vilket till exempel resulterar i ökade blödningar vid skadan och större mortalitet i denna grupp [12].

Vi vet ännu inte vad det är som gör att stamcellerna ger upphov till astrocyter istället för nervceller efter denna typ av traumatisk skada. Sannolikt spelar dock de cytokiner och tillväxtfaktorer som produceras lokalt vid en skada en viktig roll. Det finns tecken på att produktionen av celler från stamceller kan påverkas också vid andra typer av skador, och att nya nervceller då kan bildas till exempel vid ischemi och epilepsimodeller [13, 14].

Stamcellsterapi: anden i flaskan eller Pandoras ask?

Många neurologiska sjukdomar karakteriseras av cellförlust. Vid neurodegenerativa sjukdomar, som till exempel Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom och amyotrofisk lateralskleros, dör specifika neurongrupper, och vid multipel skleros förloras oligodendrocyter. Den nyvunna kunskapen att den vuxna människohjärnan har stamceller med en inneboende förmåga att bilda nya nervceller och stödjeceller har väckt förhoppningar om att det skall gå att utnyttja detta till att ersätta celler som förlorats vid olika sjukdomar. Hur kan då stamcellerna utnyttjas och vilka är riskerna?

Man kan tänka sig två konceptuellt olika strategier för att utnyttja stamceller till att ersätta förlorade celler. Den första innebär att man tar en biopsi från en region som innehåller stamceller från patienten, expanderar cellproduktionen in vitro, inducerar stamcellerna att bilda neuron av önskad typ, varefter dessa transplanteras tillbaka till patienten. I det andra scenariot inducerar man stamceller att bilda fler nervceller av önskad typ på plats i hjärnan utan att ta ut cellerna, till exempel genom att injicera en substans man funnit stimulerar nervcellsnybildning. Det senare alternativet är sannolikt att föredra då det skulle kunna vara mindre invasivt, men det är sannolikt en längre väg till utvecklandet av sådana metoder.

En nyckelfaktor för att kunna utveckla den här typen av behandlingsformer är att kunna styra stamcellernas produktion av nya celler. För en patient med till exempel Parkinsons sjukdom vill vi att stamcellerna skall bilda nya dopaminproducerande neuron. Hur bestämmer sig en stamcell för att generera dopaminerga nervceller? Vi måste lära oss förstå de molekylära mekanismer som styr ett sådant val för att effektivt kunna påverka det. Mycket forskning med framför allt molekylärbiologisk metodologi pågår för att förstå och lära oss manipulera stamcellernas val. Denna forskning har redan lett till att

man effektivt kan instruera en stamcell att bilda nervceller, astrocyter eller oligodendrocyter, genom att tillsätta specifika molekyler. Ännu kan vi inte effektivt styra stamceller att bilda distinkta nervcellstyper, men det är rimligt att tro att det kan göras inom några år.

Då metoder utvecklats för att stimulera stamceller att bilda nervceller av önskad typ, finns det anledning att tro att en celltransplantationsstrategi skulle kunna ha goda möjligheter att lyckas. Svenska forskare har varit pionjärer och har en ledande ställning internationellt när det gäller utvecklandet av strategier för transplantation av embryonala celler vid neurodegenerativa sjukdomar. Flera studier har visat att embryonala celler kan minska symtomen hos patienter med Parkinsons och Huntingtons sjukdom [15, 16]. Nervceller framtagna i cellkultur från stamceller skulle potentiellt kunna transplanteras på liknande sätt som embryonala celler. Det finns några uppenbara fördelar med att använda patientens egna stamceller, till exempel minimerande av infektions- och avstöttningsrisk. Användning av vävnad från aborterade foster är också etiskt kontroversiellt.

Vad gäller risker förknippade med stamcellsbaserade terapier är erfarenheterna begränsade. En risk som diskuteras är tumörbildning från odifferentierade stamceller. Detta torde framför allt vara ett bekymmer vid användande av immortaliserade cellinjer. Riskerna torde vara radikalt mindre vid användande av patientens egna celler. En annan viktig fråga är om nya nervceller som har transplanterats eller inducerats att bildas i hjärnan kan integreras funktionellt. Man kan lätt föreställa sig att patientens situation bara skulle bli sämre av att få nya nervceller som gör felaktiga kontakter. Dock har man kunnat visa att den vuxna råttthjärnan har förmåga att integrera transplanterade embryonala humana stamceller på ett till synes adekvat vis [17], vilket har väckt förhoppningar om att den mänskliga hjärnan skall vara lika mottaglig för stamcellsterapi.

Referenser

1. Morrison SJ, Shan NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell* 1997; 88: 287-98.
2. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian nervous system. *Science* 1992; 255: 1707-10.
3. Frisén J, Johansson CB, Lothian C, Lendahl U. Central nervous system stem cells in the embryo and adult. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 935-45.
4. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-7.
5. Johansson CB, Svensson M, Wahlgren L, ▶

ANNONS

- Janson AM, Frisén J. Neural stem cells in the adult human brain. *Exp Cell Res* 1999; 253: 733-6.
6. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisén J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96: 25-34.
 7. Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703-16.
 8. Barres BA. A new role for glia: generation of neurons! *Cell* 1999; 97: 667-70.
 9. Bayer SA, Yackel JW, Puri PS. Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life. *Science* 1982; 216: 890-2.
 10. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-5.
 11. Markakis EA, Gage FH. Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles. *J Comp Neurol* 1999; 406: 449-60.
 12. Pekny M, Johansson CB, Eliasson C, Stakeberg J, Wallén Å, Perlmann T et al. Abnormal reaction to central nervous system injury in mice lacking glial fibrillary protein and vimentin. *J Cell Biol* 1999; 145: 503-14.
 13. Gould E, Tanapat P. Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1997; 80: 427-36.
 14. Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci* 1998; 18: 7768-78.
 15. Björklund A, Lindvall O. Transplanterade nervceller lever och fungerar i många år. *Läkartidningen* 1999; 96: 3407-12.
 16. Olson L, Cheng H, Zetterström RH, Solomin L, Jansson L, Gimenez-Llort L et al. On CNS repair and protection strategies: novel approaches with implications for spinal cord injury and Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 1998; 26: 302-5.
 17. Fricker RA, Carpenter MK, Winkler C, Greco C, Gates MA, Björklund A. Site-specific migration and neuronal differentiation of human neural progenitor cells after transplantation in the adult rat brain. *J Neurosci* 1999; 19: 5990-6005.

Adv Immunol, Adv Parasitol, Adv Virus Res, AIDS, Am J Clin Nutr, Am J Epidemiol, Am J Hum Genet, Am J Obstet Gynecol, Am J Pathol, Am J Physiol, Am J Psychiatry, Am J Respir Cell Mol Biol, Am J Respir Crit, Am J Surg Pathol, Am Trop Med Hyg, Anesth Analg, Anesthesiology, Ann Intern Med, Ann Neurol, Ann Surg, Annu Rev Cell, Annu Rev Immunol, Annu Rev Microbiol, Annu Rev Neurosci, Annu Rev Nutr, Annu Rev Pharmacol, Arch Dermatol, Arch Gen Psychiatry, Arch Ophthalmol, Arch Phys Med Rehabil, Arterioscl Throm Vas Biol, Arthritis Rheum, Behav Brain Sci, Biol Reprod, Blood, Bone Marrow Transplant, Brain, Brain Pathol, CA Cancer J Clin, Cancer Causes Control, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, Cancer Gene Ther, Cancer Res, Cardiovasc Res, Cell, Circ Res, Circulation, Clin Exp Allergy, Clin Microbiol Rev, Clin Oral Implants Res, Clin Pharmacokinetics, Clin Pharmacol Ther, Crit Care Med, Crit Rev Food Sci Nutr, Crit Rev Toxicol, Curr Opin Cell Biol, Dev Dyn, Diabetes, Drug Dev Res, Drugs, Ear Hear, EMBO J, Endocr Rev, Epidemiology, Evol Biol, FASEB J, Fertil Steril, Gastroenterology, Gene Dev, Gut, Gynecol Oncol, Hepatology, Hum Mol Genet, Hum Reprod, Immunity, Immunol Today, Int J Androl, Invest Ophthalmol Vis Sci, J Allergy Clin Immunol, J Am Coll Cardiol, J Am Geriatr Soc, J Am Soc Nephrol, J Androl, J Biol Chem, J Biomed Mater Res, J Bone Joint Surg Am, J Bone Miner Res, J Cell Biol, J Cereb Blood Flow Metab, J Clin Invest, J Clin Oncol, J Clin Psychopharmacol, J Exp Med, J Gen Physiol, J Gerontol, J Infect Dis, J Invest Dermatol, J Investig Med, J Med Chem, J Natl Cancer Inst, J Neuro-pathol Exp Neurol, J Nucl Med, J Pediatr, J Physiol (London), J Pineal Res, J Thorac Cardiovasc Surg, J Trauma, J Vasc Surg, J Virol, JAMA, Kidney Int, Lancet, Laryngoscope, Magn Reson Med, Magnet Reson Quart, Med Decis Making, Med Res Rev, Microbiol Rev, Mol Cell Biol, Mol Cell Endocrinol, Mol Cell, Mol Endocrinol, Nature, Nat Genet, Nat Med, Neuron, N Engl J Med, Ophthalmology, Osteoporos Int, Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS), Pain, Parasitol Today, Pediatr Res, Pediatr Pharmacol Rev, Physiol Rev, Phys Ther, Prog Retin Eye Res, Psychophysiology, Radiology, Rev Physiol Biochem Pharmacol, Rheum Dis Clin North Am, Science, Stat Med, Trans R Soc Trop Med Hyg, Transplantation, Trends Biochem Sci, Trends Biotechnol, Trends Cardiovasc Med, Trends Cell Biol, Trends Genet, Trends Neurosci, Trends Pharmacol Sci.

Forskare!

Meddela Läkartidningen när Du har fått ett manuskript publicerat i en välrenommerad internationell tidskrift med hög impact-faktor. Vi kommer då att publicera Din egen sammanfattning av arbetet på vår nya nyhetssida.

Definitionen för »tidskrifter med hög impact-faktor!» är att tidskriften finns med på ISIs lista över tidskrifter som har högst impact-faktor inom respektive medicinskt ämnesområde, eller finns med på listan över de 15 tidskrifter som har högst impact-faktor oberoende av ämnesområde. En komplett förteckning finner Du på



www.kib.ki.se/info/pub/journal_se.html

Gör så här: Skriv en kort sammanfattning av arbetet (200 till 300 ord) med tonvikt på resultat och betydelse. Använd formuleringar som kan förstås av alla läkare oberoende av specialitet.