

Prekursorceller omvandlas till stamceller med ny metod

Möjligheten att nyttja neuronala stamceller för olika kliniska tillämpningar har nu tagit ett stort steg framåt. Problemet har tidigare varit att de eftertrakta- de multipotenta stamcellerna är få och svåra att isolera och odla. Nu visar Toru Kondo och Martin Raff vid University College i London att de celler som utgör förstadiet till oligodendrocyter med rätt stimulans kan omvandlas till stamcells- lika celler och ge upphov till både nerv- celler och astrocyter.

Forskarna använde oligodendrocyt- prekursorceller, så kallade OPCs, från synnerven hos råttor. Oligodendrocyt- ternas uppgift i hjärnan är att klä in nervcellernas axon med myelin så att nervimpulserna snabbt kan ledas ge- nom nervcellen. Till skillnad från vanli- ga stamceller kan de mer differentiera- de prekursorcellerna enkelt odlas in vit- ro. Med rätt miljöbetingelser, vilket här innebär att cellerna odlas i medium till- satt med olika tillväxtfaktorer i en viss

ordning, kunde cellerna fås att först gå ett steg tillbaka i utvecklingen och om- vandlas till stamcellsliknande celler. Därefter kunde de på så vis skapa- de stamcellerna bilda astrocyter och nerv- celler.

De nya fynden skapar nya möjlighe- ter att i framtiden använda en patients egna celler för terapi. Tidigare har stam- cellsterapi handlat om att använda em- bryonala celler från aborterade foster vilket är etiskt känsligt. Om nu istället prekursorceller kan användas blir situa- tionen en annan. Oligodendrocytpre- kursorceller kan isoleras i stor mängd från avlidna, men framför allt är det möjligt att ta sådana celler från en pati- ent för att odla upp och modifiera celler- na utanför kroppen. Därefter kan de framodlade nervcellerna återföras till patienten. Eftersom cellerna är kropps- egna undviker man de avstöttningsreak- tioner som annars är ett stort problem vid cellterapi.

De lovande försöken har hittills bara utförts in vitro. För att studera om de ny- bildade differentierade neuronerna verk- ligen fungerar som vanliga nervceller arbetar forskarna nu med att utveckla en musmodell där möss med neurodegene- rativ sjukdom ska transplanteras med nybildade nervceller.

Stamceller är också intressanta för användning utanför hjärnan. Nyligen rapporterades att CNS-stamceller kun- de bilda alla möjliga slags celler, som blodceller, muskelceller och levercel- ler.

– Vi skulle vilja se om våra stam- cellslika celler också kan ge upphov till icke-neuronala celler och vilka faktorer som påverkar deras differentiering, sä- ger Toru Kondo.

*Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se*

Science 2000; 289: 1754-7.

Kolesterolupptag styrs av rexinoider

Miljontals människor i västvärlden försöker idag av hälsoskäl minska sitt kolesterolintag. De läkemedel, statiner, som finns kan visserligen hämma krop- pens egen produktion av kolesterol, men upptag från födan har hittills inte kunnat påverkas.

Nu visar forskare vid Southwestern Medical Center vid universitetet i Tex- as att en grupp molekyler som kallas re- xinoider avgör hur kolesterol från ma- ten tas upp av kroppen. Gruppen har i möss hittat kontrollmekanismerna både för hur överflödscholesterol bryts ned i levern och hur kolesterol tas upp i tar- men.

Genom att använda en syntetisk rex- inoid kallad LG268 kunde forskarna på- verka hur retinoid X-receptorn, RXR, binder andra proteiner och i förläng- ningen styr kolesterolmetabolismen. LG268 binder RXR som sedan i sin tur bildar heterodimerer med andra recep- torer.

Försöken visade att möss som fick LG268 i farmakologiska doser kunde äta tio gånger mer kolesterol än normalt utan att kolesterol lagrades i levern. Re- dan tidigare visste man att RXR binder lever X-receptorn, LXR, och att de till- sammans ger ökad gallsyreproduktion. Det var därför inte konstigt att agonis- ten LG268 hade samma effekt.

Det underliga var att när forskarna

FOTO: PRESSENS BILD



Chips och pommes frites minskar knappast kolosterolintaget.

gjorde om försöket med möss som sak- nade LXR blev resultatet inte, som för- väntat, att deras lever fylldes med kole- sterol. Istället visade det sig att dessa möss totalt saknade kolesterol både i le- vern och i blodet. Resultaten förbrylla- de forskarna, tills man insåg att man kommit en ny metabolisk väg på spåren.

LG268 visade sig nämligen också kunna uppreglera produktionen av ett

protein som sitter som en pump i tarm- enterocytens membran. Proteinets, som kallas ABC1, pumpade raskt ut allt ko- lesterol ur upptagscellerna så att netto- upptaget från tarmen blev noll.

Intressant nog ökade också celler i perifer vävnad sitt uttryck av ABC1. Det gällde exempelvis makrofager som annars rensar blodet från kolesterol. Om blodet innehåller höga halter kole- sterol kan de kolesterolstinnna makrofa- gerna anrikas i kärlen och bilda artero- skleroida plack.

– Den nya verkningsmekanismen öppnar för nya sätt att påverka artero- skleros i framtiden, säger David Mang- elsdorf, farmakolog och biokemist som lett studien.

Tyvär har den lovande rexinoidago- nisten en allvarlig avigsida.

– Haken är att LG268 inducerar bild- ning av triglycerider och det befrämjar ju inte hälsan direkt. Vi är mest intres- serade av att använda drogen för att för- stå hur kolesterolmetabolismen funge- rar, så en eventuell produktmodifiering överlåter vi med varm hand åt läkeme- delsindustrin, säger David Mangels- dorf.

*Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se*

Science 2000; 289: 1524-9.