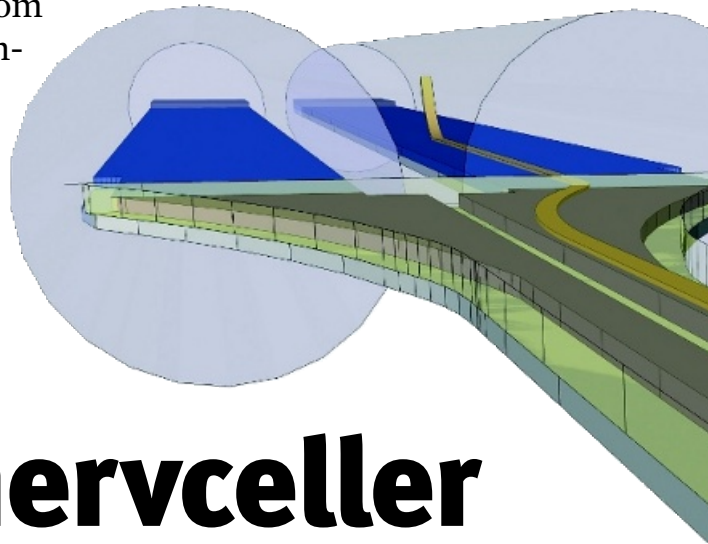


**IMPLANTAT.** Den första konstgjorda nervcellen som kommunicerar med hjälp av transmittorsubstanser kan snart vara verklighet. Efter lyckade försök med djurmodeller ökar förhoppningarna om att få fram en ny och effektiv behandlingsmetod vid bland annat hörselnedsättning, epilepsi och Parkinsons sjukdom.

TEXT & FOTO: PETER ÖRN ILLUSTRATION: DANIEL SIMON



# Konstgjorda nervceller kan snart vara verklighet

**E**lektrisk stimulering av nervceller är redan en etablerad behandlingsform. Vid så kallad deep brain stimulation (DBS) opereras elektroder in i hjärnan, och genom elektrisk stimulering kan signaler mellan nervcellerna blockeras för att exempelvis mildra skakningarna hos patienter med Parkinsons sjukdom. Koklea-implantat i örat, som används vid grav hörselskada, bygger på samma princip.

– Men direkt elektrisk stimulering av nervceller har flera svagheter, berättar Agneta Richter-Dahlfors, professor i cellulär mikrobiologi

på Swedish Medical Nanoscience Center vid Karolinska institutet.

– Eftersom olika typer av nervceller ligger tätt tillsammans så kommer alla celler i närheten av elektroden att påverkas av den elektriska stimuleringen. Det kan leda till att fel signalvägar aktiveras, förklarar Agneta Richter-Dahlfors.

**För att uppnå** en stimulering som påverkar en specifik nervcell krävs det därför en teknik som bygger på cellernas eget sätt att kommunicera. Nu har ett stort steg tagits mot att skapa en konstgjord

nervcell, som dessutom visat sig fungera med flera olika typer av transmittorsubstanser. Framstegen är ett resultat av ett samarbete mellan forskare inom organisk elektronik vid Linköpings universitet och inom fysiologi och neurovetenskap vid Karolinska institutet. Resultaten presenterades i tidskriften *Nature Materials* den 5 juni i år (*Nature Materials* 2009;8;742-6).

**Arbetet har letts** av Agneta Richter-Dahlfors och Barbara Canlon, professor vid institutionen för fysiologi och farmakologi vid Karolinska institutet, tillsammans med Magnus Berggren, professor i organisk elektronik vid institutionen för teknik och naturvetenskap vid Linköpings universitet.

– Vi har nu ett antal transmittorsubstanser som kan transporteras i vår konstgjorda nervcell, och fortsätter screena för att få fram ytterligare kandidater. Det optimala vore att lyckas med tillväxtfaktorer och andra stora proteiner, säger Agneta Richter-Dahlfors.

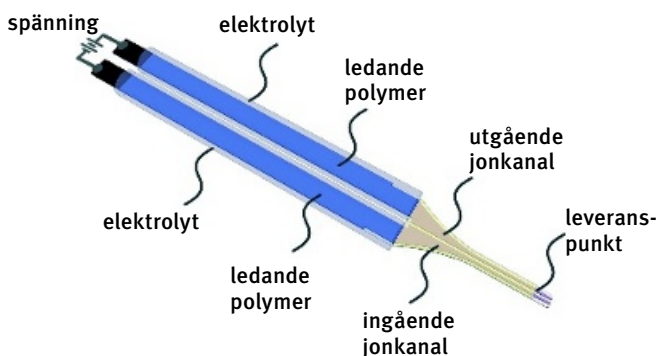
**Den nya tekniken** kombinerar elektrisk aktivitet och kemi,

precis som en verklig nervcell. I det naturliga förloppet översätts en inkommande kemisk signal i cellens dendritter till en elektrisk impuls i axonet, för att sedan resultera i frisättning av en transmittorsubstans från synapserna. I den konstgjorda nervcellen har den inkommande kemiska signalen ersatts med en elektrisk stimulering, exempelvis från ett batteri, men sedan är förloppet i grova drag identiskt.

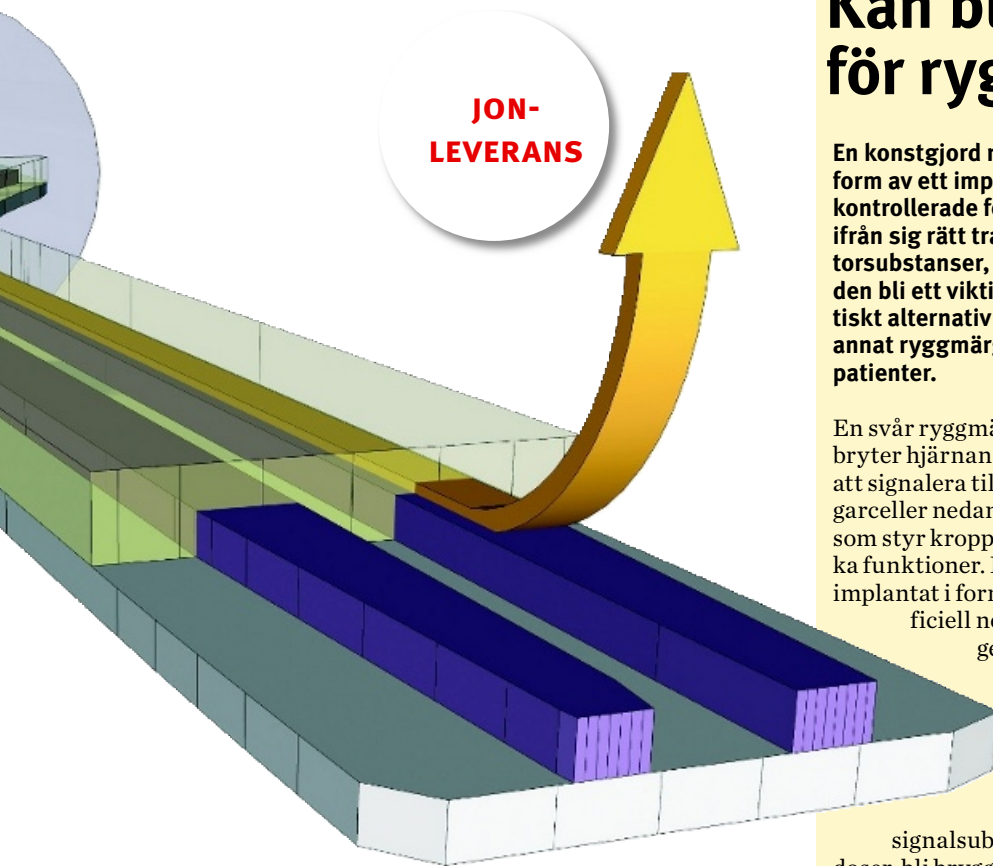
Utvecklingen av en artificiell nervcell bygger på upptäckten av att plast kan leda elektricitet, vilket belönades med Nobelpriset i kemi år 2000. Det var när Agneta Richter-Dahlfors kom i kontakt med Magnus Berggren som tanken på att utveckla en artificiell nervcell föddes.

– Jag arbetade med ett bakterietoxin som påverkade cellernas kalciumsvar, och vi förstod att vi kunde hitta en nisch – en önskan att kunna styra flödet av kalciumjoner – för ett samarbete, berättar Agneta Richter-Dahlfors.

De kunde tillsammans visa att inte bara elektroner, utan även joner kunde ledas genom plastmaterial. Därför utvecklade de en jonpump av ledande plast som kunde sty-



Den elektriska signalen (spänningen) skapar kemiska reaktioner i den ledande polymeren vilket leder till förflyttning av positiva joner. För varje elektron som tas upp av polymeren transporteras en positiv laddning ut genom jonkanalen.



## Kan bli ett genombrott för ryggmärgsskadade

En konstgjord nervcell i form av ett implantat, som i kontrollerade former ger ifrån sig rätt transmittersubstanser, kan i framtiden bli ett viktigt terapeutiskt alternativ för bland annat ryggmärgsskadade patienter.

En svår ryggmärgsskada avbryter hjärnans möjlighet att signalera till de mottagareceller nedanför skadan som styr kroppens motoriska funktioner. Då kan ett implantat i form av en artificiell nervcell, som genom att

känna av hjärnans signaler aktiveras till att utsöndra rätt signalsubstanser i rätt doser, bli bryggan som återupprättar kontakten med mottagarecellerna. Det är ett av de terapeutiska områden där implantatet med ledande plast kan bli mycket intressant.

Det tror professor Staffan Cullheim, prefekt på institutionen för neurovetenskap vid Karolinska institutet.

– Det finns i dag ingen form av elektrisk stimulering som används vid dessa typer av skador. Hur skulle en sådan fungera? För att åstadkomma gångrörelser handlar det om att en enkel signal från hjärnstammen ska tas emot längre ner i ryggmärgen, där det finns en intrikat samling med nervceller som tillsammans ansvarar för gången, säger Staffan Cullheim, och fortsätter:

– Därför är de framsteg som nu gjorts av forskare vid Karolinska institutet tillsammans med kolleger vid Linköpings universitet mycket intressanta. Kan man leda hjärnans signal förbi skadan med hjälp av den jonpump, det implantat, som beskrivits i Nature Materials och omvandla informationen till rätt transmittersubstans har vi närmat oss visionen om att skapa en artificiell nervcell. Grundstenarna finns, nu handlar det om att få ihop det genom att experter inom olika områden samarbetar. Jag är övertygad om att man kommer att klara det.

Neurotransmittorer levereras med precis elektronisk kontroll genom ledande polymer.

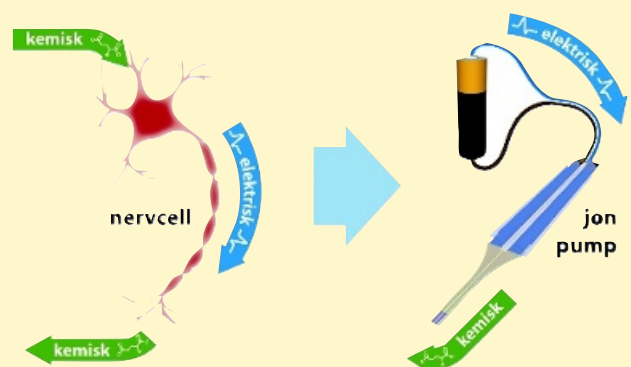
ra flödet av kalcium i cellen. Efter det att vi skickat joner genom materialet, och lyckats styra leveransen med hjälp av elektrisk spänning för att därefter studera effekten på cellnivå, gick vi vidare med transmittersubstanser. Den första som vi testade var acetylcolin. Då vi såg att det fungerade förstod vi att vi hade en teknik som borde gå att utveckla till ett implantat som på sikt kunde komma patienter till godo.

Implantatet »laddas« i förväg med transmittersubstans. I implantatet leds den ledande plasten som en lång smal elektrod genom en tub med transmittersubstansen, och när man applicerar en elektrisk spänning till elektroden (den ledande plasten) vandrar neurotransmittorerna automatiskt in i plasten och

fram till änden på implantatet där molekylerna frisätts. Frisättningen styrs av hur spänningen aktiveras, och eftersom det endast handlar om att aktivera transmittersubstansmolekyler räcker en »laddning« med 0,1 milliliter lösning oerhört länge.

Nu har ett färdigutvecklat implantat testats i djurmodeller. Implantatet är cirka 4 centimeter långt och består av två parallellt löpande och mycket tunna gummirör som omsluter den ledande plasten. I den ena änden matas implantatet med elektrisk ström från en strömkälla till en reservoar för transmittersubstans, och i den andra änden frigörs transmittersubstansen från implantatets spets. Forskaren Daniel Simon, institutionen för teknik och naturvetenskap i Linköping, har deltagit i

Peter Örn



I den konstgjorda nervcellen, jonpumpen, ersätts den inkommande kemiska signalen, som hos en verklig cell tas emot av dendriterna, med en elektrisk stimulering från en strömkälla. Förloppet i övrigt, med en påföljande elektrisk aktivitet och frisättning av transmittersubstanser, är i grova drag detsamma.

IMPLANTAT

»Hörseln är ett bra första test för att bevisa att metoden fungerar, eftersom örat är relativt lätt att arbeta med.«



Agneta Richter-Dahlfors, professor i cellulär mikrobiologi vid Karolinska institutet, har tillsammans med forskare inom organisk elektronik vid Linköpings universitet utvecklat en konstgjord nervcell som kommunicerar med hjälp av transmittorsubstanser.

Foton: Peter Örn



– Vi har hittat en substans som ger en positiv effekt på hörseln genom att rädda hårceller, och som fungerar med vår teknik. Den ska nu testas i djurmodeller, säger Barbara Canlon.



Forskaren Daniel Simon uppger att det redan utvecklats sensormekanismer, som kopplade till den artificiella nervcellen skulle kunna användas för att styra frisättningen av transmittorsubstansen från implantatet.

arbetet med att utveckla och testa implantatet. Daniel Simon liknar principen med den som används vid elektrofores, då biomolekyler med olika laddning separeras i en gel.

– Varje elektron som strömkällan levererar skapar en elektrokemisk reaktion som får en jon att röra sig genom plasten. Skickar vi in exempelvis 1 000 elektroner från vår strömkälla påverkar vi motsvarande mängd molekyler, exempelvis transmittorsubstans, att förflytta sig genom plasten och ut via spetsen på implantatet till »äkta« nervceller. Vi får på så vis en mycket exakt kontroll över mängden molekyler som frisätts. Spänningen på 20 volt avtar kraftigt under transporten i den konstgjorda nervcellen och är vid kon-

taktpunkten till mottagarcellerna endast några millivolt.

**Studier med djurmodeller** har visat att implantatet verkligen fungerar. Marsvin fick implantatet inopererat så att spetsen på implantatet låg mot det membran, runda fönstret, som utgör en öppning till hörselnäcken. I studien användes transmittorsubstansen glutamat. Glutamat är en av de viktigaste signalsubstanserna i hörselnäcken, men är i höga doser skadligt. Syftet var att se om aktivering av implantatet ledde till en hörselnedsättning.

Under ett par timmars exponering mättes hörseln vid olika frekvenser. Effekten var den förväntade: olika exponeringstid för glutamat

hade gett upphov till olika grader av hörselnedsättning.

Barbara Canlon berättar: – Den morfologiska undersökningen av hörselnäcken visade att de inre hårcellernas dendriter var svullna, vilket vi vet är en effekt av glutamat. Vi såg även att olika exponeringstid för glutamat hade gett upphov till olika grad av skador. Det här visar dels att vi med hjälp av elektrisk spänning lyckades frisätta transmittorsubstansen från implantatet, dels att vi kunde styra frisättningen genom att kontrollera mängden glutamat genom att variera den spänning som tillfördes.

– Vi valde glutamat eftersom vi ännu inte har så många olika transmittorsubstanser att arbeta med. Dessutom är det enklare att inom en rimlig

tid mäta effekten av en hörselnedsättning än tvärtom, säger Barbara Canlon.

**De djur** som i studien var kontrollgrupp, och endast exponerades för protoner genom implantatet, uppvisade inte motsvarande hörselnedsättning.

– Vi har dessutom hittat en substans som ger en positiv effekt på hörseln, och som fungerar med vår teknik. Den ska nu testas i djurmodeller och då handlar det om att rädda hårcellerna, säger Barbara Canlon.

Agneta Richter-Dahlfors: – Hörseln är ett bra första test för att bevisa att metoden fungerar, eftersom örat är relativt lätt att arbeta med. En bra funktion med denna metod är att signalsubstansen levereras helt



utan vätskeflöde. Det är viktigt då man behandlar utrymmen med begränsad volym, såsom hörselsnäcken.

De signalsubstanser som fram tills nu fungerat in vitro eller in vivo är acetylkolin, glutamat, aspartat och GABA. Hittills har bara glutamat prövats in vivo, men inget talar för att de andra substanserna inte också skulle fungera in vivo.

**En målsättning** är att även lyckas med dopamin för att få fram ett nytt behandlingsalternativ vid Parkinsons sjukdom.

Det återstår flera moment innan det finns ett färdigutvecklat implantat som kan bli användbart inom hälso- och sjukvården. Först måste implantatet bli mindre för att kunna placeras i exempelvis hjärnan. Tillverkningen av implantatet sker med lik-

nande standardiserade fotolitografiska metoder som används inom mikroelektronik för att skapa halvledarkretsar, och det finns idéer om hur implantatet ska kunna förminska ytterligare.

**För att ge rätt doser** kan implantatet programmeras att slå på och av leveransen vid bestämda tidpunkter. Men det finns planer på att skapa en sensorfunktion som kan känna av när det uppstår brist på en viss transmittorsubstans i centrala nervsystemet, liksom när en balans uppnås efter det att implantatet varit i funktion. Då skulle behandlingen bli betydligt mer individanpassad än exempelvis läkemedelsbehandling.

– Kan vi bygga in en sensorfunktion utöver själva strömkällan, som reagerar på för höga eller för låga nivå-

er av en transmittorsubstans i hjärnan, får vi en sammanhållen krets som vi sedan kan placera på den förutbestämda punkten vi vill stimulera, säger Agneta Richter-Dahlfors, och fortsätter:

– Det finns forskare som utvecklar sensorer för epileptiker, som då varnas innan själva anfallet kommer. En sådan sensor kopplad till vårt implantat skulle innebära att patienten kan få behandling innan han eller hon själv blir medveten om det annalkande epileptiska anfallet.

Enligt Daniel Simon finns det redan exempel på sensormekanismer som skulle kunna kombineras med implantatet.

– Men det är tekniker som oftast inte har nått ut på marknaden utan mest förekommer i den tekniska litteraturen, säger Daniel Simon. ■

## Ökad forskarmakt i Vetenskapsrådet

Regeringen föreslår i en proposition att forskarinflytandet i Vetenskapsrådet ska öka.

Ämnesråden bantas från elva till nio ledamöter, samtidigt som de fyra ledamöter som tillsätts av regeringen försvinner. I ämnesrådet för medicin kommer dock fortfarande två extra ledamöter att utses av regeringen, en från vårdsektorn och en från industrin.

Elektorerna som väljer forskarrepresentanter i ämnesråd och styrelse ska framöver utses av lärosätenas fakultetsnämnder, inte som i dag genom val till elektorsförsamlingar. ■

## Rågsved får patientråd

Carema inbjuder alla intresserade patienter att medverka i ett nytt patientråd vid vårdcentralen i Rågsved.

Syftet är att patienter ska kunna tycka till om vårdcentralens utbud och diskutera hur de upplever service och bemötande. Allt i syfte att utveckla och förbättra verksamheten. ■