

Forskning

Grise skal hjælpe forskere til at forstå ALS

De første grise i verden klonet efter ny og nemmere teknik er produceret i Foulum ved Viborg

Af Thomas Koed Doktor

I juni i år blev der i Danmark lavet et gennembrud i grundforskningen: So nr. 1327 på Dansk JordbrugsForskning, Forskningscenter Foulum fædede med tre identiske grise - de første klonede grise i verden produceret med en ny og meget billigere og nemmere teknik. Dette lover godt for en fremtidig produktion af grise med arvelige menneskelige sygdomme, heriblandt muskelsvindsygdomme, som kan føre til en bedre forståelse af disse sygdomme. Desuden vil disse klonede grise være bedre modelorganismer med henblik på senere forsøgsbehandlinger.

Teknikken, HMC (Hand-Made Cloning), er en ny kloningsteknik udviklet delvist i Danmark. HMC muliggør så at sige kloning "i hånden". Tidligere klonede man ved hjælp af meget dyre apparater, som kunne manipulere med de enkelte celler. Med en såkaldt mikromanipulator prikkede man først hul på en ægcelle og sugede cellekernen med DNA ud. Derpå indsprøjtede man en ny cellekerne, f.eks. fra en hudcelle fra et voksent individ, ind i ægcellen, som nu var klar til at dele sig og vokse sig til et levedygtigt individ, der genetisk var identisk med det voksne individ. Det var denne teknik, man anvendte til at klonе fåret Dolly i 1997.

Mikromanipulatoren og de laboratorie faciliteter, der kræves udover denne, er meget dyre, og apparatet er svært at benytte og kræver derfor veltrænede specialister.

Nemmere og billigere

Hand-Made Cloning, HMC, benytter en anden tilgang. En ægcelle er omgivet af en tyk "skal", som sædcellerne under befrugtningen skal nedbryde for at trænge ind i ægget og befrugte det. Denne skal kan fjernes med kemikalier, og ægget kan derpå med en meget tynd kniv skæres over i to. Den ene halvdel indeholder nu cellekernen med DNA, mens den anden halvdel er "tom".

Med kemikalier kan man farve cellehalvdelen sådan, at de, der indeholder en cellekerne, får én farve, mens de tomme får en anden farve. De halvdele, der indeholder en cellekerne, sorteres fra, og man har nu en række "halve" ægceller, som dog mangler cellekernen med DNA.

Da ægcellen mangler den tykke skal omkring sig, kan man ved hjælp af kemikalier og et lille skud elektricitet få den halve ægcelle til at smelte sammen med en anden celle. F.eks. en celle fra et voksent individ med en cellekerne, som indeholder DNA.

Ægcellen indeholder nu alt det, der skal til for at lave et nyt individ. Det er dog kun halvt så stort som det normale æg, og for at rette op på det smelter man det sammen med en anden tom, halv ægcelle.

HMC teknikken kræver ikke noget dyrt apparatur eller dyre laboratorium-faciliteter, og sammenkoblet med den relativt nemme fremgangsmåde er mulighederne for at lave yderligere grise med andre sygdomme derfor drastisk forbedret. Dette samt grisens gode sammenlignelighed med mennesker tyder på, at vi i fremtiden vil se mange grise med menneskelige sygdomme. Det er ikke utænkeligt, at en god del af dem vil have neuromuskulære sygdomme.

Grise ligner os

Grise er velegnet som forsøgsdyr, fordi de ligner os mennesker på en række vigtige områder. Grise er for det første på størrelse med os. Det betyder, at bevægeapparatet minder meget mere om vores, end f.eks. musens bevægeapparat gør. Behandlinger, som delvist reparerer en skadet rygmarv hos

mus, er måske netop succesfulde, fordi mus har en meget kortere rygmarg end grise og mennesker. Mus har også færre celler i musklerne, så også her har musene større chance for, at f.eks. en stamcelle-behandling virker. Det er derfor vigtigt at kunne teste behandlinger i en krop, der er på størrelse med vores egen.

Et andet vigtigt punkt, hvor grise ligner os, er omsætningen af stoffer. Grise omsætter medicin ca. lige så hurtigt, som vi gør. Dvs. at medicinen bliver i kroppen i lige så lang tid. Dette er igen med til at gøre det nemmere at teste effektiviteten af behandlinger.

Der er selvfølgelig også en række forskelle på grise og mennesker, og i denne sammenhæng er den vigtigste levetiden. Grise bliver ikke så gamle som mennesker, men denne forskel er en fordel. Aldersbetingede sygdomme viser sig hurtigere end i mennesker, og effekten af livslange behandlinger kan til en vis grad også bestemmes. Samtidig lever grisen dog så længe, at sygdomme som Alzheimers også kan nå at vise sig.

Transgene grise med ALS

På Forskningscenter Foulum laver man ikke kun klonede grise, men også ”almindelige” transgene grise. Det er således også i Foulum, at de første transgene grise med ALS kom til verden. Fire grise blev født i efteråret 2005, og et par af dem har fået symptomer på ALS, som har vist sig ved svækkelser i bagpartiet. Diagnosen skal dog først valideres, dvs. man skal være helt sikker på, at det er ALS, grisene lider af. Dette er en lang proces.

Processen bliver yderligere besværliggjort af, at grisene er på så tidlige stadier af ALS, som de er. Normalt diagnosticeres ALS hos mennesker først langt henne i sygdomsforløbet, og der er derfor ikke noget klart billede af, hvordan sygdommen ser ud tidligt i forløbet.

Det er bl.a. dette, grisene fra Foulum skal hjælpe med at afklare. Dette skal dels ske gennem vævsstudier, men endnu er ingen grise ”ofret”, dvs. ingen grise er blevet aflivet med henblik på undersøgelse af væv. Det skyldes bl.a., at grisenes muskelsvækkelse endnu ikke er blevet valideret som ALS.

Metoden, som er anvendt til at producere ALS grisene, kaldes Sperm Mediated Gene Transfer (SMGT) og går kort sagt ud på at tilføre DNA med arveegenskaberne for en form for ALS til en sædcelle og derpå inseminere en so med denne sæd. På denne måde overføres genet til grisefostre, men grisene er ikke kloner, da kullet af grise stammer fra flere sædceller, der befrugter hver sit æg. Metoden er imidlertid billigere og nemmere at udføre.

Svagheden i teknikken er, at man kun kan genskabe dominant arvelige sygdomme som f.eks. den arvelige form af ALS eller Duchennes muskeldystrofi. I tilfældet med ALS grisene har man tilført en genmanipuleret kopi af SOD1 genet (Superoxid Dismutase 1).

Søger patent på metoden

I første omgang sigtes der i Foulum på vævsstudier og generelle studier af sygdommens forløb i grisene. Håbet er, at grisene udvikler de samme symptomer, som man ser hos mennesker. Hvis det sker, er der en chance for, at en evt. behandling også vil virke både i mennesker og grise.

I øjeblikket er der ingen planer om forsøgsbehandlinger af grisene, men hvis mere effektive behandlingsmetoder end f.eks. medikamentet Riluzole dukker op, er det selvfølgelig noget, man gerne vil foretage, oplyser ph.d. studerende Lone Bruhn Madsen fra Foulum.

Ifølge Lone Bruhn Madsen er der ikke planer om at lave grise med andre neuromuskulære lidelser med SMGT teknikken. Men det er muligt, at man vil producere grise med Parkinson, som i lighed med ALS er en neurodegenerativ sygdom. Forskningscentret søger i øjeblikket patent på produktionsmetoden.

Thomas Koed Doktor er B. Sc., stud.scient. i molekylærbiologi – og medlem af Muskelsvindfondens repræsentantskab samt bestyrelsen for RehabiliteringsCenter for Muskelsvind.