

## **Lovende dansk forskning i muskelsvind**

### **Forskere i Odense udvikler nye metoder til diagnosticering og er langt fremme med forskning i muskelstamceller**

Af Rasmus Dahl

Forskere på Det Neuromuskulære Laboratorium ved Odense Universitetshospital er langt fremme, når det drejer sig om forskning i kroppens muskelstamceller. Forskerne behersker allerede nu avancerede teknikker til at producere stamceller, og dyreforsøg har givet lovende resultater, som på længere sigt måske kan føre til en helbredende eller forhalende behandling af muskelsvind. Men der er lang vej endnu og stadig mange vanskeligheder at overvinde.

Som fundament for forskningen i muskelstamceller er arbejdet med at forbedre diagnosticering. Her er Det Neuromuskulære Laboratorium også langt i udviklingen og afprøvningen af nye og forbedrede metoder til at stille diagnoser. Laboratoriet indgår bl.a. med sin viden i limb-girdle-projektet, hvor man forsøger at få udredt og beskrevet sygdommens forløb for de mange forskellige muskelsvindsygdomme der hører under limb-girdle-gruppen.

#### **Diagnostik**

Genforskningen har, udover at give os viden om hvilke forandringer i generne der resulterer i hvilke sygdomme, også givet os en viden om hvilke proteinstoffer generne styrer produktionen af. For eksempel styrer 'duchenne-genet' proteinet dystrofin. Hvis der er fejl i det gen, så produceres der ikke (tilstrækkeligt) dystrofin i muskelcellerne. Det er omstændeligt og kostbart at finde duchenne-genfejlen hos en person, men langt enklere at finde ud af om dystrofin-proteinet findes i personens muskelceller.

Hvis man i dag skal finde ud af om en person f.eks. har Duchennes muskeldystrofi, gør man det ikke nødvendigvis ved at undersøge genet. I stedet for eller supplerende til en genprøve udtager man et lille stykke muskelvæv i en nålebiopsi. Vævsprøven tilsættes antistof til dystrofin der er markeret med et farvestof og alt efter hvilke farver der optræder på prøven kan man afgøre om dystrofin er til stede eller ej. Vævsprøver udtaget med biopsi har man benyttet i mange år, men tidligere kunne biopsierne kun sige noget om 'cellevævs-arkitekturen'. I dag er teknikken med nålebiopsier så forfinet at forskerne kan undersøge den enkelte celle i vævet.

Det var opdagelsen af genet for Duchennes muskeldystrofi (i 1986) og opdagelsen af dystrofin-proteinet (i 1990) der satte gang i denne teknik der i dag kan benyttes på en lang række muskelsygdomme. Andre muskelsvindsygdomme resulterer nemlig i manglen på andre proteinstoffer som man kan undersøge for ved tilsvarende antistoffarvning af vævsprøver.

En vigtig del af Det Neuromuskulære Laboratoriums forskning er at udvikle og afprøve disse farvningsteknikker. Selve diagnosticeringsarbejdet udføres dog ikke i laboratoriet. Når en teknik er klar til brug, tages den i anvendelse af Patologisk Institut ved Odense Universitetshospital der tager sig af undersøgelsen af prøver fra patienterne.

I dag er der ingen med muskelsvind der bliver helbredt fordi man er i stand til at stille en korrekt diagnose, men diagnoserne er alligevel vigtige fordi de er forudsætningen for at man kan lave en ordentlig forudsigtelse af muskelsygdommens forløb (prognose). Udover at det er rart at vide hvordan ens sygdom vil udvikle sig, er det også forudsætningen for at man kan forberede sig i god tid på de nødvendige behandlingstiltag. Har man f.eks. en sygdom der resulterer i kraftige muskelstramninger (kontrakturer) eller i stærkt nedsat vejrtrækningsevne, skal man måske tilbyde forebyggende behandling der kan forhale det tidspunkt, hvor symptomerne bliver alvorligt generende. Også genetisk rådgivning kan være relevant.

## **Stamceller**

Teknikken med at lave farvningsprøver af muskelcellevæv kan bruges til andet end at stille diagnoser. Man kan blandt andet se om der er skade på muskelcellerne, og man kan se om skadede muskelceller er ved at blive gendannet. Hermed kan forskerne få viden om de processer der foregår i muskelcellevæv når det er normalt eller når det er sygt og skadet. Og man kan undersøge hvordan raske menneskers muskler 'reparerer' sig selv når de er gået i stykker. Hvis man er i stand til at aflure naturen teknikken, begynder det virkelig at ligne en forhalende eller måske endda helbredende behandling af muskelsvind. – Men der er lang vej igen.

Hvis en i øvrigt rask person overanstrenger sig voldsomt, f.eks. ved at løbe et maratonløb, ødelægges en masse muskelceller. Hvide blodlegemer sørger for at fjerne affaldsstofferne fra de ødelagte celler gennem blodet, og samtidig sker der en gendannelse af nye brugbare (modne) muskelceller som erstatning for de ødelagte. I princippet burde den samme mekanisme fungere hos et menneske med muskelsvind, men et eller andet sted går der noget galt.

Hos det raske menneske sker reparationen af det ødelagte væv ved at nogle celler i musklerne deler sig til nye celler der modner og bliver til funktionsduelige muskelceller. Disse celler kaldes satellit- eller stamceller.

Stamceller er celler der har den egenskab at de kan dele sig og blive til funktionsdygtige (modne) celler. Og nogen stamceller har endda den egenskab at de kan blive til mange forskellige typer celler. Den mest ultimative stamcelle er det befrugtede æg der kan forårsage en meget lang serie af celledelinger der til sidst resulterer i et færdigt menneske med milliarder af forskellige celler. Over hele verden forskes der i øjeblikket intenst i stamceller og i hvordan man kan udnytte dem.

På Det Neuromuskulære Laboratorium koncentrerer man sig om muskelstamceller. Og der er mange spørgsmål der skal besvares før forskningen kan få en praktisk anvendelse for mennesker f.eks. med muskelsvind.

Hvad er det der sætter processen med stamcelledeling i gang? Man kan se at der er stamceller mange forskellige steder i muskelvævet. Men når vævet bliver skadet bevæger stamcellerne sig hen til det skadede område og starter produktionen af modne muskelceller på det rigtige sted. En teori er at det er de hvide blodlegemer der udsender stoffer, der hidkalder og starter stamcellerne.

Hvorfor virker processen ikke ordentligt hos mennesker med muskelsvind? Man kan forestille sig at stamcellerne af en eller anden grund ikke bliver hidkaldt og startet rigtigt, men man kan også forestille sig at hos mennesker med muskelsvind er det stamcellerne der ikke fungerer efter hensigten. Ved en del muskelsygdomme ved man at muskelcellevæv erstattes af binde- og fedtvæv. Er det fordi stamcellerne her deler sig til modne fedt- og bindevævsceller? Og hvorfor gør de det? Forsøg har i alt fald vist at man kunstigt kan provokere muskelstamceller til at fremstille fedtvæv i stedet for nyt muskelvæv. Det taler for at det ikke er i "hidkaldemekanismen", men i stamcelledelingen at problemet ligger.

## **Forsøg med behandling**

Der er lang vej igen før stamcelleforskningen kan resultere i en behandling af muskelsvind, men forsøg med mus har givet lovende resultater. I et forsøg ødelagde man knoglemarven (der producerer røde blodlegemer) på nogle hunmus. Derefter indsprøjtede man raske knoglemarvsstamceller fra hanmus i blodbanen på de syge hunmus. I løbet af et stykke tid kunne man konstatere at hanmusenes knoglemarvsstamceller selv fandt frem til de rigtige steder i hunmusene og begyndte at dele sig til rask og velfungerende knoglemarv. Det var hvad man havde håbet ville ske. Men derudover skete der det at nogle af hanmusenes knoglemarvsstamceller delte sig til muskelceller i hunmusene. Det kunne man konstatere fordi

man prøvede at kønsbestemme de nye muskelceller i hunmusene. Det var hanmusenes muskelceller.

Forsøget her gav forskerne to vigtige oplysninger: For det første at stamceller fra en rask mus (individ) selv finder frem til det rigtige sted i den syge organisme og starter en produktion af raske og modne celler. Og for det andet at stamceller fra voksne individer åbenbart har den egenskab at de kan dele sig til mere end én type celler. Senere har mange andre forsøg bekræftet den konklusion.

Før man kan benytte stamceller til en egentlig behandling af mennesker med muskelsvind, er der en række problemer der skal løses. For det første skal man kunne fremstille raske stamceller i så stort et antal at de kan bruges til behandlingen, og det er slet ikke så enkelt.

For det andet er det stamcellernes natur at dele sig til modne celler, men disse modne celler har ikke stamcellernes 'reparations-egenskaber'. Udfordringen er at kunne lave stamceller i stort tal og holde dem på stamcellestadiet indtil man skal bruge dem i en behandling. Det Neuromuskulære Laboratorium er allerede meget langt med at løse disse problemer.

For det tredje skal man have afdækket mekanismerne omkring muskelskader der skyldes arvelige sygdomme – og det gælder de fleste muskelsvindsygdomme. Hvordan snor man sig uden om den genetisk programmerede effekt at stamcellemekanismen ikke fungerer ordentligt? Her ligger langt den største og den sværeste opgave for forskningen.

## Perspektiver

For ti år siden var der store forhåbninger til at forskernes viden om gener kunne føre til en genterapi hvor man kunne kurere sygdomme ved at gensplejse syge gener til at blive raske og dermed fjerne årsagen til sygdommen. Endnu kan man kun behandle ganske få sygdomme med genterapi fordi man ved de fleste sygdomme har store vanskeligheder med at få transporteret 'reparationsmaterialet' ind i de syge gener. Der forskes stadig intenst i genterapier, og på Det Neuromuskulære Laboratorium følger man denne forskning nøje.

Stamcelleforskningen er allerede forbi transportproblemerne i og med at man har fundet ud af at stamcellerne selv kan transportere sig til de skadede steder i kroppen når de indsprøjtes i blodet. Men også her ser det ud til at de skadede geners betydning udgør den største udfordring.

Men det er vilkårene for al grundforskning. For hvert svar man synes at finde, rejser der sig ti nye spørgsmål der skal besvares.

Hvis (eller når) det lykkes forskerne at beherske stamcelleteknikken, skulle det være muligt ikke bare at kunne forhale udviklingen af en muskelsvindsygdom hos børn, men også hos voksne mennesker. Ja måske kan både børn og voksne med en fremskreden muskelsvindsygdom gøres raske ligesom man kan vokse sammen når man har skåret sig eller har fået en alvorlig forbrænding.

Og så skal det selvfølgelig også med at stamcelleforskningen ikke bare handler om muskelsvind, men om en lang række forskellige sygdomme der forårsager skader på cellerne i vores krop.

*Muskelsvindfonden har forpligtet sig til at støtte oprettelsen af et forskningsprofessorat ved Det Neuromuskulære Laboratorium i Odense med op til 300.000 kr. over en femårig periode.*

Billede Nr.	Fotograf	Billedtekst
1A + 1B	Inge Ravn	Overlæge, dr. med. Henrik Daa Schrøder leder Det Neuromuskulære Laboratorium
2	Henrik Daa Schrøder	Computerredigeret billede fra Duchenne-biopsi.

		Stamcellen, der er farvet rød, krummer sig om overfladen på en skadet muskelfiber der er ved at gendannes.
3	Henrik Daa Schrøder	Computerredigeret billede fra Duchenne-biopsi. Blåfarvede muskeldannende stamceller ligger i en ring omkring en skadet muskelfiber der er ved at gendannes.
4	Henrik Daa Schrøder	Biopsi-snit fra et barn med kongenit dystrofi. En delkomponent af et overfladeprotein er til stede i normalt omfang og ses som en rødbrun ring omkring muskelfibre.