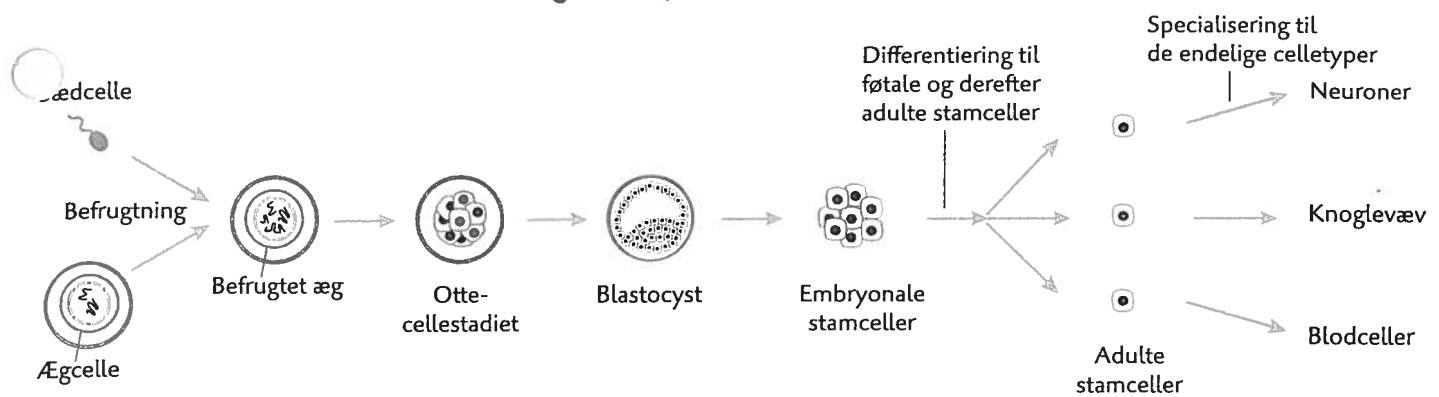




En sædcelle smelter sammen med en ægcelle, og kimen til et nyt liv er lagt. Den befrugtede ægcelle kaldes en *zygote* og indeholder arvemateriale fra moren og faren, idet halvdelen af kromosomerne kommer fra moren, og den anden halvdel af kromosomerne kommer fra faren. Zygoten deler sig og bliver til to celler, som deler sig til fire, der igen deler sig til otte celler osv. En celle bliver således i løbet af graviditeten til et fuldstændigt barn bestående af millioner af celler. Zygoten er en stamcelle, der har mulighed for at dele sig til flere stamceller, som igen deler sig til stamceller, men efterhånden også til differentierede celler, altså specialiserede celler.

*Stamceller* er karakteriseret ved at de kan forny sig selv ved celledeling, og de har endvidere potentialet til at udvikles til differentierede celler.

Dette tema handler om stamcellers udvikling og funktion i kroppen samt deres anvendelse inden for forskning og sygdomsbehandling, også kaldet *stamcelleterapi*.

## Stamcelleudvikling

Figur 2 viser en oversigt over celleudviklingen fra befrugtning til udvikling af de forskellige celler i kroppens væv.

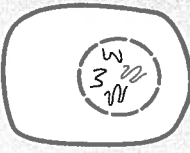
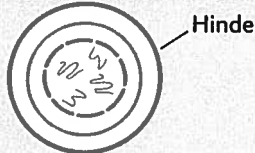
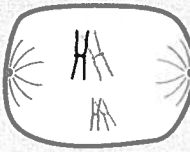
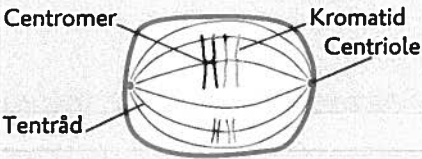
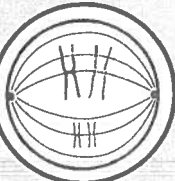
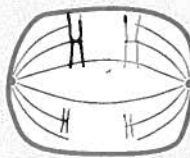
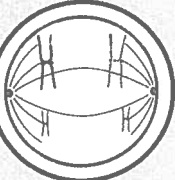
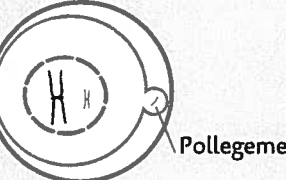
Der sker to slags celledeling i kroppen, nemlig meiose også kaldet kønscelledelingen, og mitose også kaldet vækstcelledelingen.

### Meiose

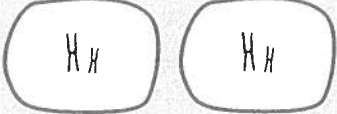
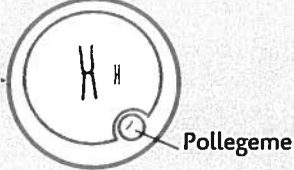
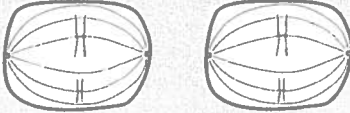
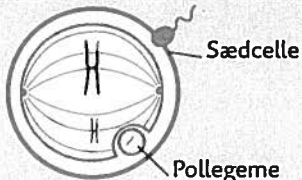
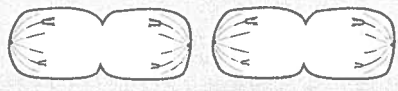
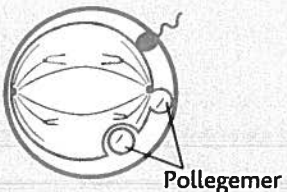
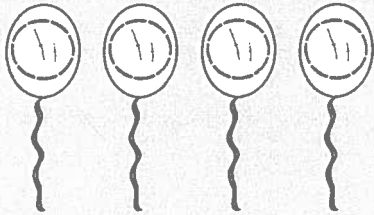
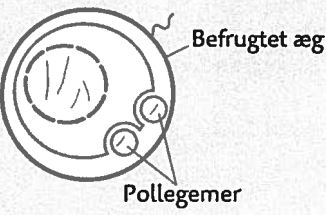
Sædceller og ægceller er resultat af kønscelledelingen, *meiosen*. Hos mænd foregår sædcelledannelsen fra puberteten og resten af livet. På figur 3, side 38, ses meiosens trin, idet processen starter med en stamcelle med 46 kromosomer. På tegningen er der for overskuelighedens skyld kun tegnet to kromosompar. Det ene kromosom i et par stammer fra personens mor og det andet kromosom stammer fra personens far. Figuren er delt op i meiosen hos en mand og en kvinde. Processen foregår i mandens sædrør i testiklerne og i kvindens æggestok og æggeleder.

Hos kvinder starter meiosen og dermed ægcelledannelsen allerede i fostertilstanden, og den afsluttes for det enkelte æg ved selve befrugtningen. Meiosen resulterer i fire forskellige sædceller med 23

Figur 2. Celleudvikling. Ved befrugtningen af en ægcelle med en sædcelle dannes den første stamcelle, zygoten. Zygoten deler sig til flere stamceller der først udvikler sig til blastocysten og sidenhen til de tre kimlag. De tre kimlag indeholder stamceller til alle kroppens forskellige væv.

| Fase       | Mand                                                                                                                | Kvinde                                                                                                     | Forklaring                                                                                                                                                                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interfase  |  <p>Stamcelle</p>                  |  <p>Stamcelle</p>        | Interfasen går forud for selve meiosen. Hos både mand og kvinde går en diploid stamcelle forud for delingsprocessen                                                                                                      |
| Profase I  |  <p>Primær spermatocyt</p>         |  <p>Primær oocyt</p>      | Cellens DNA kondenseres og kopieres via replikation. De kopierede kromosomer hænger sammen i centromeret som dobbeltkromosomer. De homologe kromosomer laver overkrydsning og 'bytter' dermed DNA-stykker                |
| Metafase I |                                    |                           | Tentråde udgår fra centrioler og hæftes til kromosomernes centromer. Dobbeltkromosomerne består af to kromatider sammenholdt af centromeret                                                                              |
| Anafase I  |                                   |                          | Tentråde trækker dobbeltkromosomerne ud til hver sin centriole. Herved ender halvdelen af kromosomerne i den ene ende af cellen og den anden halvdel i den anden ende                                                    |
| Telofase I |  <p>Sekundære spermatocytter</p> |  <p>Sekundær oocyt</p> | Hos manden deler cellen sig til to lige store celler, sekundære spermatocytter, under telofase I. Hos kvinden dannes der under telofase I en stor sekundær oocyt og et lille pollegeme som ikke udvikles til nogen celle |

Figur 3. Meiose hos mand og kvinde. Denne type celledeling resulterer i dannelsen af kønsceller det halve antal kromosomer i forhold til kroppens øvrige celler. Kromosomerne har en ændret gensammensætning pga. overkrydsning. Under overkrydsningen bytter gener på kromatiderne på de homologe kromosomer plads.

| Fase        | Mand                                                                               | Kvinde                                                                              | Forklaring                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profase II  |   |   | Hos kvinden sker ægløsningen mellem telofase I og profase II                                                                                                                                                                                                    |
| Metafase II |   |   | Befrugtningen af ægget sker under metafase II. Sker der ikke en befrugtning, stopper kvindens meiose her. Mandens meiose fortsætter til de fire sædceller er dannet                                                                                             |
| Anafase II  |   |   | Tentråde trækker i dobbeltkromosomerne så de bliver til enkeltkromosomer, der trækkes ud til hver sin centriole. Herved ender halvdelen af kromosomerne i den ene ende af cellen og den anden halvdel i den anden ende. Hos kvinden udvikles endnu et pollegeme |
| Telofase II |  |  | Meiosen resulterer i fire sædceller hos manden. Hos kvinden dannes et æg og i alt to pollegemer der går til grunde kort efter befrugtningen                                                                                                                     |

kromosomer i hver hos manden, men kun i én ægcelle med 23 kromosomer hos kvinden.

### Mitose

Efter sædcellens befrugtning af ægget følger en kolossal mængde mitotiske celledelinger, også kaldet vækstcellede-

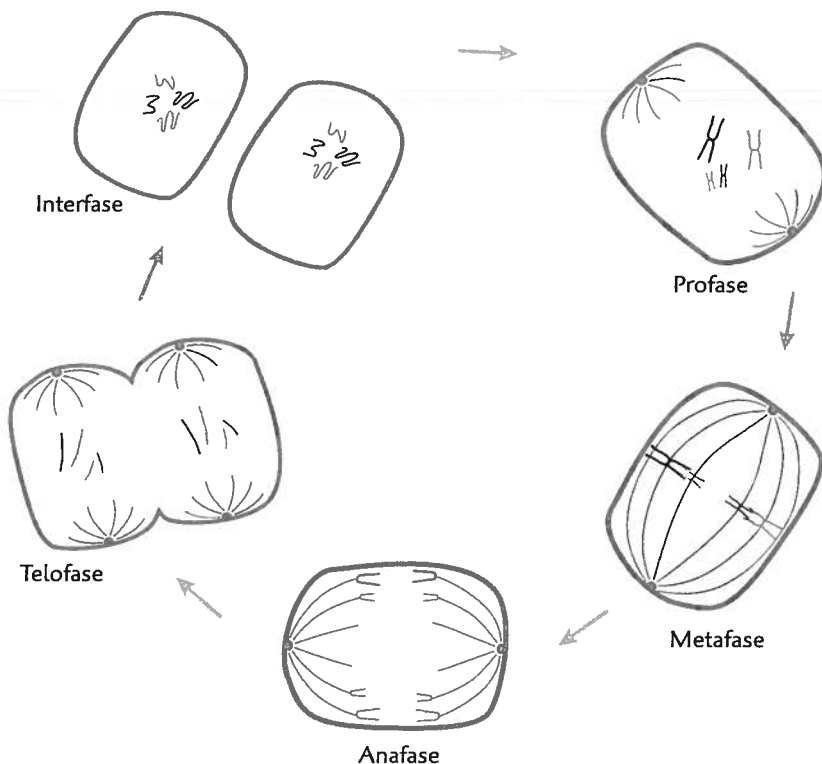
linger. Der sker mitoser hver gang der er behov for nye celler, så længe man lever. Hud og slimhinder er områder af kroppen hvor der sker en hyppig udskiftning af celler og dermed mange mitoser. *Mitosen* kan betragtes som en cyklus, idet de nye celler igen kan dele sig til nye celler osv. Mitosens trin er vist på

figur 4. For overskuelighedens skyld er der på figuren kun vist to kromosompar. En mitotisk deling betyder at en celle deler sig til to identiske datterceller med det samme antal kromosomer som udgangscellen. Hvis en stamcelle deler sig, kan delingen resultere i to stamceller, en stamcelle og en differentieret celle, eller to differentierede celler. Hvis en differentieret celle deler sig, resulterer det altid i to differentierede celler.

I figur 5 kan man sammenligne mitose og meiose hos mænd og kvinder, og på hjemmesiden er links til simple animationer af de to typer celledeling. ①

Kønscellerne, altså ægcellen og sædcellen, har det halve antal kromosomer i forhold til kroppens øvrige celler. Man siger at kønscellerne er *haploide*,  $n$ , mens kropscellerne er *diploide*,  $2n$ , idet de har to af hvert kromosom. Når de to haploide kønsceller smelter sammen under befrugtningen, opstår en diploid zygote, nemlig det befrugtede æg. I løbet af de næste dage efter befrugtningen deler zygoten sig, og på 5.-6. dagen har det befrugtede æg udviklet sig til en *blastocyst* der består af 50-100 stamceller. Blastocysten er på størrelse med et af punkturnerne i denne bog. De yderste celler i blastocysten bliver til moderkagen og kaldes *placentale stamceller*. De indre celler i blastocysten bliver til fostret og kaldes *embryonale stamceller*, se figur 6.

Allerede tidligt efter befrugtningen vil der ske en ændring af de embryonale stamceller idet de udvikler sig til *føtale stamceller*, dvs. fosterstamceller og sidenhen *adulte stamceller*. Adult betyder voksen, og adulte stamceller findes såvel i fostret som i fuldvoksne individer. Det er altså stamceller på deres sidste udviklingstrin.



Figur 4. Mitose. En celle deler sig til to. I profasen kopieres DNA, så kromosomerne bliver til dobbeltkromosomer. Dobbeltkromosomerne lægger sig midt i cellen under metafasen og tentråde hæftes til centromeret. I anafasen trækkes dobbeltkromosomerne fra hinanden og ud til hver ende af cellen. Der dannes kernemembran om kromosomer og cellemembran så cellerne afsnøres fra hinanden i telofasen. Interfasen er de to nye cellers arbejdsfase indtil de skal dele sig igen med en profase, osv.

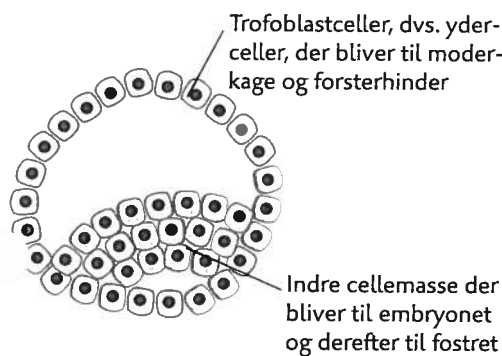
Under fosterudviklingen taler man om de tre kimlag, *ektoderm*, *mesoderm* og *endoderm*. *Ektoderm* er de celler der bl.a. udvikler sig til nerveceller og hudceller. *Mesoderm* bliver til muskelceller, knoglerceller og bindevæv. Endelig udvikler *endoderm* sig til bl.a. epithelceller og de aktive celler i kroppens kirtler. På hjemmesiden er der link til en række filmsekvenser af den komplette fosterudvikling.

2

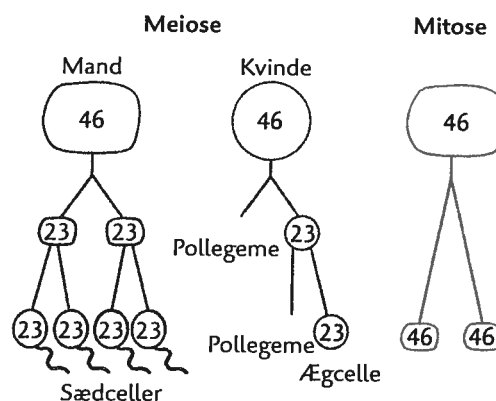
Læs mere om kimlagene på side 44. Som det fremgår af ovenstående, betegner man stamceller efter udviklingstrinnet. Men denne navngivning er ikke altid helt logisk fordi adulte stamceller godt nok findes i voksne individer, men de forekommer også i børn, fostre og endda i navlestrengen. Det der især er vigtigt hos stamceller, er deres potentiale til at kunne udvikle sig til forskellige typer af celler.

## Udviklingsveje

Stamceller kan kaldes umodne celler, og i løbet af ovennævnte udviklingsforløb sker der flere differentieringstrin hvorved stamcellerne hver gang bliver lidt



Blastocyst dag 7-8



Figur 5. Kromosomtal ved meiose og mitose. Under meiosen halveres kromosomtallet, og kønscellerne bliver derved haploide. Under mitosen er der samme antal kromosomer i udgangscellen og i dattercellerne.

mere specialiserede. Jo længere tid der går fra befrugtningen, jo mere specialiserede bliver cellerne, og desto færre forskellige udviklingsmuligheder har de – se figur 7, side 42. Udviklingen går over følgende begreber:

totipotent → pluripotent → multipotent → unipotent

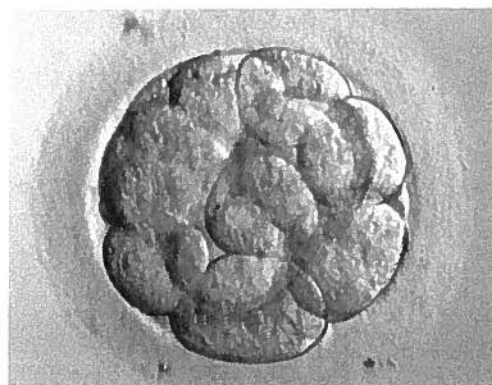
Zygoten er en stamcelletype der kaldes *totipotent* idet den kan udvikle sig til alle (toti) de typer af celler der er nødvendige for at skabe et fuldstændigt menneske. Hvis de totipotente celler af en eller anden grund deles op, typisk på 8-cellestadiet, bliver resultatet enæggede tvillinger. Dette fænomen kan også kaldes en naturlig embryonal kloning.

Figur 6. Blastocyst. Syv til otte dage efter befrugtningen er blastocysten dannet, og den består af trofoblast, dvs. et ydre celleglag, en indre cellemasse samt blastocèle, som er et væskefyldt hulrum.

| Stamcelletype i forhold til udviklingspotentiale | Egenskaber                                                                                                                                                     | Tid/varighed                                                                                | Forekomst in vivo                                                                                                             | Anvendelse ud over forskning                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Totipotent                                       | Kan udvikles til samtlige celler, både embryonale og ekstraembryonale (fx moderkage)                                                                           | Totipotente celler eksisterer i de første dage efter befrugtningen indtil blastocyststadiet | I æggelederen                                                                                                                 | Totipotente stamceller anvendes primært til forskning, men kan anvendes til alle slags stamcelleterapi på en patient                                                                                                                                     |
| Pluripotent                                      | Kan udvikles til embryonet og dermed et individs ca. 200 forskellige celletyper, men pluripotente stamceller kan ikke udvikles til ekstraembryonale stamceller | Fra blastocyststadiet til udviklingen af de tre kimlag                                      | I livmoderen hvor blastocysten indlejres                                                                                      | Pluripotente stamceller (= embryonale stamceller) kan anvendes til alle slags stamcelleterapi på en patient                                                                                                                                              |
| Multipotent                                      | Kan udvikles til en række stamceller inden for samme 'familie'                                                                                                 | Hele livet                                                                                  | Forskellige væv i kroppen. Fx kan hæmatopoietiske stamceller i knoglemarven udvikles til en lang række forskellige blodceller | Multipotente stamceller kan anvendes til stamcelleterapi på personen selv eller en anden patient til behandling af sygdomme relateret til stamcellefamilien. Man kan således ikke anvende hæmatopoietiske stamceller til behandling af en nerverelidelse |
| Oligopotent                                      | Kan udvikles til få typer af stamceller inden for samme familie, fx stamceller inden for lymfesystemet                                                         | Hele livet                                                                                  | Forskellige væv i kroppen                                                                                                     | Anvendes til stamcelleterapi på personen selv                                                                                                                                                                                                            |
| Unipotent                                        | Kan kun udvikles til den samme slags stamcelle                                                                                                                 | Hele livet                                                                                  | Forskellige væv i kroppen. Fx leverceller der kan regenerere en 75 % reduceret lever                                          | Anvendes til stamcelleterapi på personen selv                                                                                                                                                                                                            |

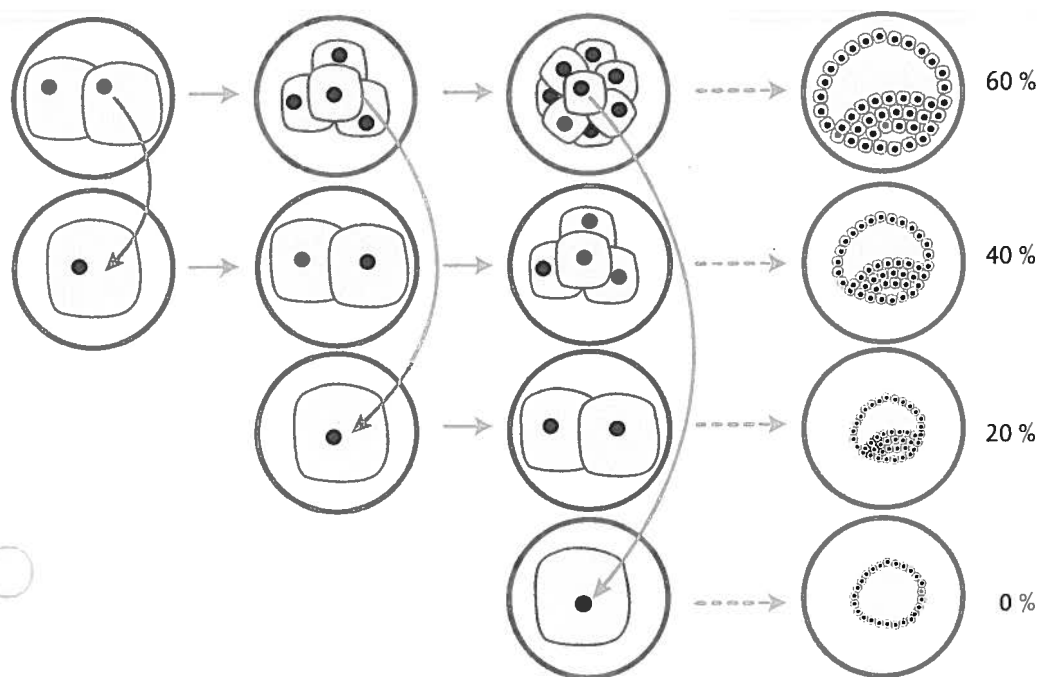
Figur 7. Oversigt over de forskellige stamcelletyper.

De totipotente celler danner en kompakt klump på 32-64 celler som ligner morbær og derfor kaldes *morulastadiet* – se figur 8. Morbær hedder *Morus* på latin. Teoretisk set kan der skabes mange komplette individer fra de totipotente morulaceller, altså identiske kloner. Dette aspekt har optaget kloningsforskere inden for husdyravl, idet man håbede på at kunne lave mange kloner ud fra befrugtning af en særlig god kvie med en særlig god tyr. Efter opsplitningen af morulacellerne var ideen at embryonerne skulle implanteres i rugekøer. Men som det fremgår af figur 9 er det vanskeligt at få klonerne til at udvikle sig normalt i rugekøerne, idet blastocysten bliver mindre og mindre jo senere opsplitningen sker. Man

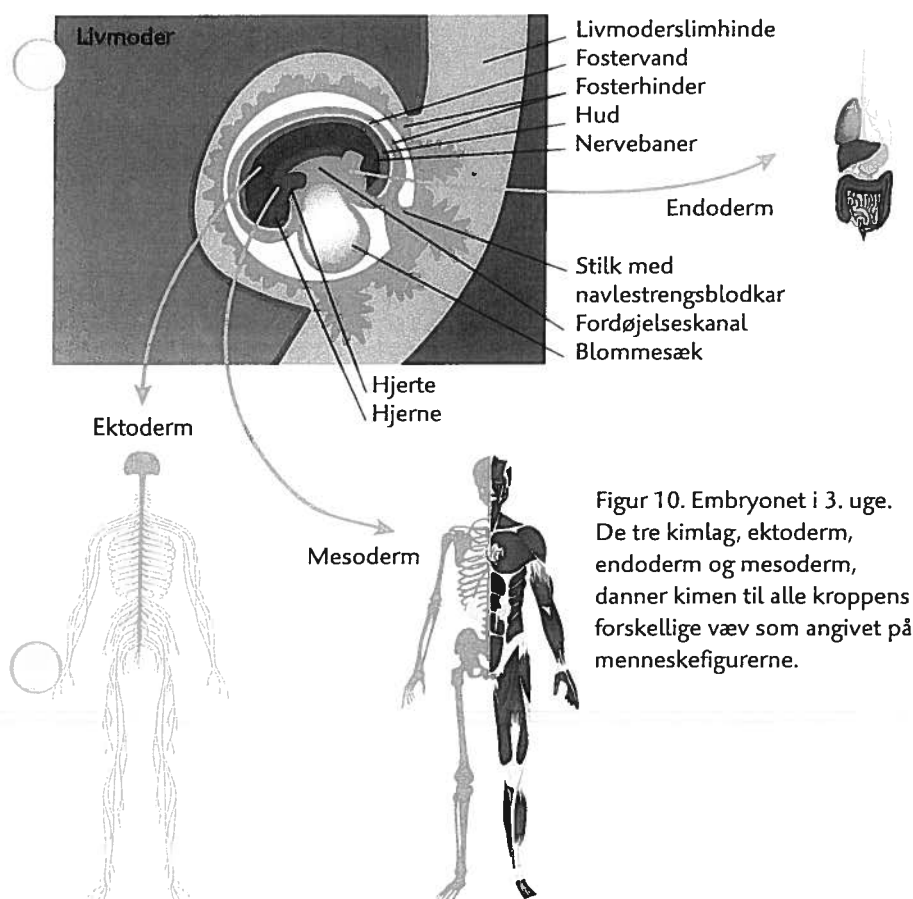


Figur 8. Morulastadiet.

kan derfor konkludere at stamceller har en slags biologisk ur, og man har helt opgivet husdyravl ud fra denne type simpel kloning.



Figur 9. Succesrate ved kloning af ko-morulaceller. Jo senere cellerne splittes op, jo lavere sandsynlighed for at fostret udvikles og overlever.



Figur 10. Embryonet i 3. uge. De tre kimlag, ektoderm, endoderm og mesoderm, danner kimen til alle kroppens forskellige væv som angivet på menneskefigurerne.

I løbet af de første dage efter befrugtningen stimuleres stamcellerne til at specialisere sig lidt og danne blastocysten, hvorved cellerne bliver *pluripotente*. Når man taler om embryonale stamceller menes der blastocystens indre celler. Disse embryonale stamceller er pluripotente, idet de potentielt kan udvikle sig til enhver type celle i kroppen, men de kan ikke danne et fuldstændigt individ fordi de ikke kan danne moderkagevæv eller andet væv, der er nødvendigt for den komplette fosterudvikling.

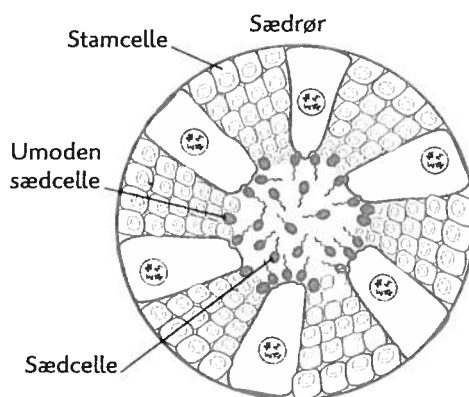
De pluripotente stamceller stimuleres til at differentiere sig til de tre kimlag kaldet ektoderm, mesoderm og endoderm, se figur 10. De tre kimlag danner tre familier af stamceller som nu kaldes *multipotente*. Multipotente stamceller kan dels danne flere multipotente celler og dels differentieres til specialiserede celler der er beslægtede med hinanden. Som det fremgår af figur 10 kan stamceller fra ektoderm udvikle sig til bl.a. nerveceller, hudceller og pigmentceller i huden. Mesodermceller kan udvikle sig til eksempelvis knoglevæv, muskelvæv, blodceller, nyrenes tubuli og kønskirtler med kimceller der kan udvikles til kønsceller, altså æg eller sædceller. Stamceller fra endoderm kan udvikle sig til kroppens indre organer og epithelceller. De multipotente stamceller er altså mere specialiserede end de pluripotente og totipotente, men de har stadig et stort potentiale for at udvikle sig i forskellige retninger. Undertiden støder man også på begrebet *oligopotente* stamceller, som er celler der dels kan udvikle sig til stamceller og dels til få slags differentierede celler inden for en bestemt familie. Oligopotente stamceller har således et mindre udviklingspotentiale end de multipotente stamceller.

*Unipotente* stamceller kan kun danne en slags stamceller og en slags specialiseret celle. Et eksempel på unipotente stamceller er de celler i testiklerne der dels danner flere af samme type og dels differentieres i sædceller – se figur 11. Igennem hele livet producerer kroppen adulte stamceller, der er multipotente, oligopotente eller unipotente, så man har en vis pulje af stamceller til mange af kroppens væv. Eksempelvis er stamcellerne i knoglemarven multipotente idet de er udgangspunkt for dannelse

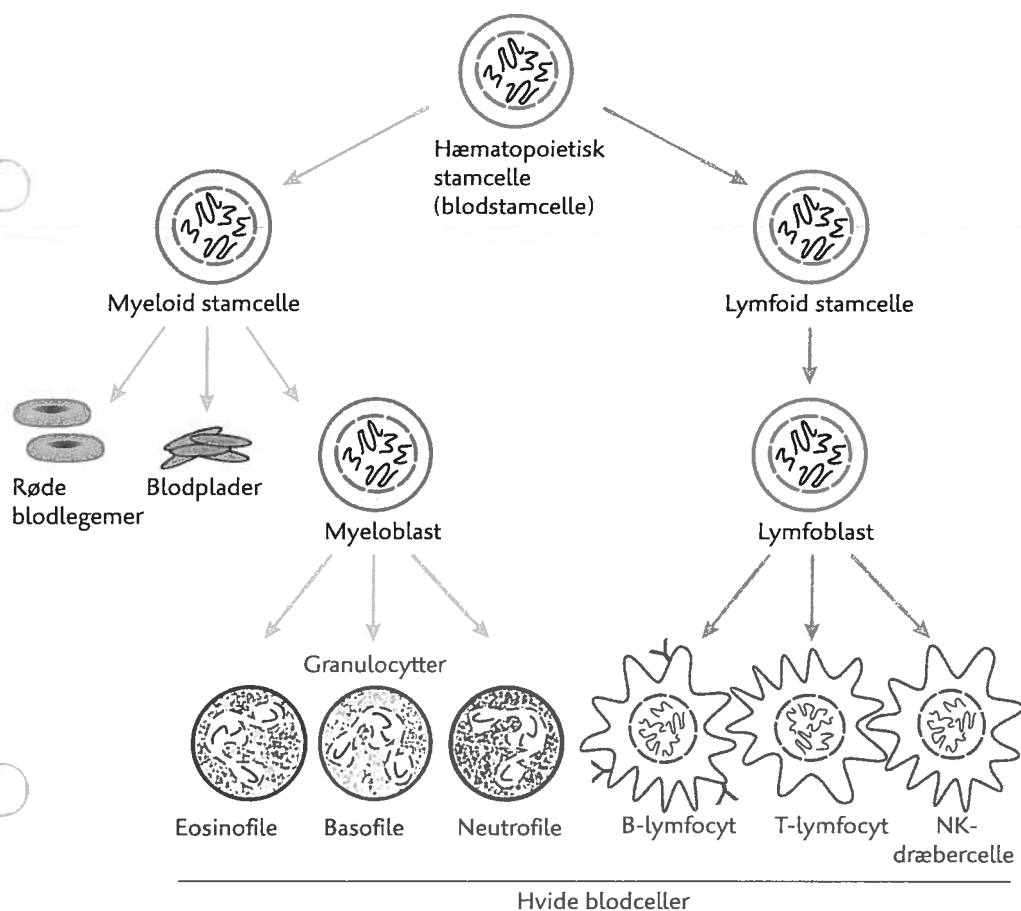
af de mange forskellige slags blodceller, se figur 12. Men de er ikke pluripotente, da de ikke kan udvikle sig til en hvilken som helst type celle i kroppen. En knoglemarvsstamcelle kan således ikke blive til en hjernecelle eller en hudcelle.

### Genekspression

Forklaringen på at den totipotent befrugtede ægcelle i løbet af fosterudviklingen differentieres til kroppens mange forskellige celletyper er at der efterhånden 'slukkes' for en række gener i cellerne, afhængigt af celletype. Det at et



Figur 11. I testiklernes sædrør danner unipotente stamceller dels sædceller og dels nye stamceller.



Figur 12. Stamcelleudvikling til røde blodlegemer og hvide blodceller samt blodplader.