

FOTO: NTB/SCANPIX - SVEIN ERIK FURULUND/AFTENPOSTEN

I dag er det stor mangel på organer til organtransplantasjoner. I fremtiden kan organene forhåpentligvis dyrkes i laboratorier. Nå er forskere i gang med de første spede forsøkene.

ORGANTRANSPLANTASJON: I dagens organtransplantasjoner hentes organene fra nylig avdøde organdonorer. Om 20 til 30 år kan organene forhåpentligvis dyrkes i laboratorier. Personen på dette bildet får operert inn ny nyre på Rikshospitalet.

Tester ut helt ny teknologi:

Bereder grunnen for kunstige organer

Tekst: Yngve Vogt

– Fordelene med kunstige organer er store.

I fjor fikk nesten 400 nordmenn transplantert nye organer fra avdøde personer. Brorparten av de transplanterte organene er nyrer. Den gjennomsnittlige ventetiden for å få ny nyre er mellom ett og halvannet år. Det samme gjelder for lunge og hjerte. Hvert år får vel hundre nordmenn ny lever. Her er ventetiden fire uker. I fjor døde 24 pasienter mens de stod på ventelisten.

Det er ikke bare stor mangel på organer. Pasienter som får nye organer, må gå på sterke, immundempende medisiner resten av livet for å redusere risikoen for avstøting. Bivirkningene er mange. Samtidig øker risikoen for kreft.

Nå er forskere ved UiO i gang med de første spede forsøkene på en helt ny teknologi som i fremtiden forhåpentligvis kan brukes til å lage kunstige organer av stamceller.

– Fordelene med kunstige organer er store. Vi ser frem til at den medisinske utviklingen har kommet så langt at pasienter ikke lenger dør av organsvikt, håper *Aleksander Sekowski* i stiftelsen Organdonasjon.

Fra stamceller. Primus motor for forskningen er professor *Stefan Krauss*, leder for Senter for biohybridteknologi (HTH-senteret) på Det medisinske fakultet ved UiO.

Spesialet til forskningsgruppen hans er å dyrke såkalte *organoider* fra stamceller for å gjenskape viktige organfunksjoner. En organoide er en levende kopi av et menneskeorgan. En av de mange mulighetene med organoidene deres er at de kan brukes til å teste ut nye legemidler. Organoider kan også brukes til å tilpasse legemidler til pasienter. Dette ble omtalt i Apollon våren 2020 i et intervju med professor *Steven Ray Wilson* på Kjemisk institutt og hans daværende stipendiat *Frøydis Sved Skottvoll*.

Noen organoider kan være ganske enkle i formen. Ett eksempel er *betaceller*. Betaceller danner insulin. Målet til seniorforsker *Hanne Scholz*, nestleder på HTH-senteret, er å transplantere slike organoider inn i diabetespasienter.

Postdoktor *Aleksandra Aizenshtadt* gjenskaper noen av de metabolske funksjonene til leveren for å kunne teste ut legemidler. Det er viktig. Alle medisiner brytes ned i leveren. Denne nedbrytningen kalles *metabolisme*, eller stoffskifte på godt norsk. Leveren er faktisk stappfull av enzymer og har så mange som 500 funksjoner, hvor de viktigste nettopp er metabolisme.

Som om dette ikke er nok, forsker professor *Espen Melum* på gallegangs-organoider, mens professor *William Louch* og postdoktor *Kayoko Shoji* ser på hjertemuskel-organoider.

Selv om det er et stort behov for kunstige organer som nyrer og lever, er disse organene så komplekse at de ikke kan lages med dagens stamcelleteknologi.

– Riktignok har utviklingen av organoider vært betydelig de siste årene, men ingen har klart å lage den strukturen, kompleksiteten og størrelsen som trengs for å danne slike organer, poengterer Stefan Krauss.

For å løse dette har forskerne tatt i bruk en helt ny teknologi som kalles for *gastruloider*. Mens organoider kan brukes til å gjenskape funksjonene til ett enkelt organ, kan gastruloidene brukes til å gjenskape sammensetningen av flere organer.

Gastruloider dyrkes av stamceller og danner forskjellige celletyper, slik at de kan utvikle de strukturene som trengs for å danne nye organer.

Her er det viktig å ha tungen rett i munnen. Postdoktorene *Håkon Høgset, Igor Meszka* og *Sergei Ponomartcev* forsker på hvordan forskerne kan sikre seg at det ikke oppstår uønskete strukturer i gastruloidene.

– Dette er krevende. For å kontrollere dannelsen av de strukturene vi ønsker oss og samtidig som vi ikke skal danne de strukturene som vi ikke ønsker oss, bruker vi maskinlæring, forteller Stefan Krauss.

Lage liten lever. Han poengterer overfor Apollon at det hele er svært tidlig forskning.

– Vi har foreløpig bare tatt det første steget. Vi trener på stamceller fra mus, men på lang sikt er målet vårt å konstruere menneskeorganer og koble dem til blod, oksygen og næringsstoffer.

→



FOTO: OLA SÆTHER

Det første steget: Medisiner *Stefan Krauss* er primus motor for forskningen og dyrker gastruloider – som trengs for å dyrke komplekse organer.

MEGET LANGT FREM: – Vi snakker om 20 til 30 år frem i tid. Vi legger nå de første brikkene for å få dette til, poengterer Stefan Krauss.

I første omgang skal de prøve å lage en liten lever.

– Hvis vi klarer å løse de teknologiske problemene med lever, skal vi også prøve å danne andre organer som nyrer, men du må ikke skape store forventninger. Her snakker vi om 20 til 30 år frem i tid. Vi er som sagt helt i startfasen og legger nå de aller første brikkene for å få dette til.

Etisk godkjent. Dagens forskning på utvikling av befruktede, menneskelige embryoer er godt forstått, men det er bare lov til å forske på dem i noen få dager.

Begrensningene er ikke de samme når man forsker på gastruloider.

Stefan Krauss er i tett kontakt med eksperter i medisinsk etikk for å sikre seg at forskningen deres er etisk riktig.

For å takle de mange utfordringene har Krauss også inngått et tett samarbeid med fysikere, simuleringseksperter, rytmeforskere og eksperter på kunstig intelligens.

Kroppstemperatur. Postdoktor *Joachim Mossige* er hanket inn for å beskrive hvordan gastruloider vokser og utvikler seg. Denne kunnskapen er nødvendig for å kunne styre utviklingen av gastruloider.

– Vi må ta hensyn til biologien. Det er viktig at temperaturen og surhetsgraden er riktig og at gastruloiden får tilgang til nok næring, forteller Mossige, som tidligere har jobbet med å dyrke alger.

– Alger er ikke så kresne. Det er derimot stamceller.

– Vi har foreløpig bare tatt det første steget.

Endrer form. Det kritiske steget i utviklingen av en gastruloide skjer allerede etter noen dager, mens den fortsatt er mindre enn én millimeter.

Da endrer den form fra å være en rund klump til å bli avlang. Dette kalles spontant symmetribrudd.

– Vi ønsker å forstå denne formendringen. Det er essensielt for videreutviklingen av gastruloider.

Forskere har tidligere undersøkt hvordan formen endres på embryoer fra sebrafisk, på forstadier til rumpetroll og på kunstige muse-embryoer. Men bare få forskere har sett på utviklingen av gastruloider i tre dimensjoner.

Man skulle kanskje tro at formendringen skjer ved celledeling, men slik er det ikke.

– Her er det cellene som tar en kollektiv avgjørelse om å bevege seg slik at gastruloiden endrer form. Denne mekanismen finner vi også mange andre steder i naturen, forteller Joachim Mossige, som har sin faglige bakgrunn i fluidmekanikk. Fluidmekanikk er den delen av fysikken som studerer bevegelser til væsker og gasser.

– Det viser seg at de ligningene som vi bruker til å beskrive væske i bevegelse, også kan brukes til å beskrive hvordan cellene beveger seg. Det er kult!

– *Handler dette om viskositet?* (Red.: Viskositet dreier seg om en væskes motstand mot bevegelse.)

– Ja, det er en mulighet. Viskositeten gjør at når noen celler beveger seg, vil de dra med seg andre celler. Du kan sammenligne dette med å stikke en kniv i en krukke med honning. Når du drar kniven opp igjen, vil noe av honningen følge med.

Men noe som er langt viktigere: Forklaringen



FOTO: YNGVE VOGT

Det første steget: Musikkforsker *Alexander Refsum Jensenius* undersøker hvordan rytmiske vibrasjoner kan påvirke den viktige formendringen til gastruloider.

kan også være at cellene i gastruloiden beveger seg mens de utvikler seg.

– Uten disse mikrobevegelsene er det ikke mulig å endre form. Da ville cellene ha vært låst i bevegelsene sine og oppført seg som fast stoff, forklarer Mossige.

Spesialdesignet mikroskop. For å studere hva som skjer under formendringen, har Mossige bygd et flunkende nytt og sinnrikt mikroskop. Dette mikroskopet gjør det mulig å studere overflaten av cellene inne i en tredimensjonal gastruloide. Slikt har ikke vært mulig tidligere. Med gårsdagens teknologi var det bare mulig å studere formendringen todimensjonalt.

Mikroskopet, som er plassert i kjelleren på Fysisk institutt, kostet noen hundre tusen kroner.

– Det er billig til å være optikk, forklarer Mossige.

Mikroskopet er svært raskt.

– Tiden det tar å gjennomføre en måling, er mye kortere enn den tiden cellene bruker på å bevege seg og den tiden det tar for gastruloider å skifte form. Da får vi fanget opp viktig informasjon om hva som skjer.

Takket være mikroskopet er det også mulig å se at cellene bytter plass innbyrdes.

Ettersom endringene skjer sakte, er det ikke mulig å oppdage endringene ved å stirre på cellene. Mossige tar derfor opptak av alt som skjer over noen dager. Så kjører han videoen i hurtigtogsfart.

– *Hva er den største utfordringen din?*

– Det er å få så gode målinger at jeg kan beskrive både hva som skjer og hvorfor det skjer.

Rytmesjekk. Selv om Joachim Mossige er fysiker, er han ansatt på Ritmo, et senter for tverrfaglig forskning på rytme, tid og bevegelser ved UiO. Forskerne på Ritmo har studert menneskers mikrobevegelser i en årrekke.

– Tanken er å bruke perspektiver fra denne rytmeforskningen til å finne sammenhengen mellom mikrobevegelsene til cellene og formendringen til gastruloiden. Cellene endrer miljøet sitt når de «vibrerer», poengterer fluidmekanikeren.

Her jobber Mossige tett sammen med musikkprofessor *Alexander Refsum Jensenius*. Han forsker på hvordan rytmer påvirker både enkeltindivider og store ansamlinger av mennesker.

– Musikk påvirker oss alle. Den påvirker pulsen og pusten og alt i kroppen, forteller Alexander Refsum Jensenius.

I et nytt forskningsprosjekt har han og medarbeiderne hans undersøkt pusten og hjerterytmen til alle de 70 musikerne i Stavanger symfoniorkester mens de er på scenen. De sjekker også hvordan bevegelsen til hundrevis av publikummere endrer seg når de blir påvirket av musikken.

Målet deres er å undersøke om det er mulig å bruke lignende analysemetoder til å studere cellebevegelsene i gastruloider.

– Alle cellene har mikrobevegelser. Du kan sammenligne dette med mennesker som står tett

MENNESKELIG RYTME: – Vi lurer på om lyder som minner om hjerterytmer og pusterytmer kan ha noe å si for utviklingen, forteller musikkforsker Alexander Refsum Jensenius på Ritmo, et senter for tverrfaglig forskning på rytme, tid og bevegelser.

FAKTA

Tverrfaglig samarbeid

- Prosjektet kalles ITOM (Integrated Technologies for tracking Organoid Morphogenesis) og er finansiert av UiO:Livsvitenskap.
- Det er et samarbeid mellom forskere fra Senter for biohybridteknologi (HTH-senteret) på Det medisinske fakultet, Ritmo – et senter for tverrfaglig forskning på rytme, tid og bevegelser, Fysisk institutt og Kjemisk institutt.



FOTO: YNGVE VOGT

Det første steget: Fysiker *Dag Dysthe* vil avsløre kreftene mellom celler i gastruloider.

LETER ETTER SVAR: – Selv om de grunnleggende kreftene mellom molekyler er kjent, kan dette ikke forklare liv og alt det komplekse som oppstår, forteller Dag Dysthe, som forsker på hvordan stoffer er bygd opp.

sammen på konsert. Ingen står helt i ro. Folk dytter på hverandre.

Spørsmålet til Refsum Jensenius er hvordan de rytmiske vibrasjonene påvirker cellene slik at gastruloidene endrer form. Her tenker han på hvordan lyd påvirker både enkeltceller og samlinger med celler.

– Cellene stimuleres av vibrasjon. Vibrasjon er bevegelser. Rytmisk lyd er vibrasjon og påvirker annerledes enn støy.

Spørsmålet som leserne kanskje stiller seg, er hvorfor i alle dager det er viktig å finne ut av dette.

I motsetning til små fostre som utvikler seg med de rytmiske lydene til mors pust og puls, skal gastruloidene utvikles i et laboratorium i ubehagelige omgivelser.

– Her er det støy. Et eksempel er duren fra vifter. Dette er ganske fjernt fra den rytmisiteten som er i oss mennesker. Så rent teoretisk gir det mening at rytmestimulans påvirker cellene våre. Vi skal derfor stimulere gastruloidene med lyd og se hvordan det påvirker dem.

Målet deres er å bruke maskinlæring for å kunne tilpasse lyden og rytmen til cellenes beste.

– Vi lurer på om lyder som minner om hjerterytmer og pusterytmer, kan ha noe å si for utviklingen. Dette høres kanskje ut som science fiction. Men dette er ikke fiction. Dette er science, ler Refsum Jensenius.

– Vi leter etter den kraften som gjør at cellene flytter på seg.

Molekylært nivå. For å studere gastruloidene på molekylært nivå, har Stefan Krauss også med kjemikere. Stipendiat *Malgorzata Elzbieta Zawadzka* utvikler et system som lager bilder av den kjemiske sammensetningen av gastruloidene. Sammen med førsteamanuensis *Hanne Røberg-Larsen* og professor *Steven Ray Wilson* løser hun dette ved å ta bilder med massespektrometri. Her får hun bilder av hvilke molekyler som er i gastruloiden og hvordan molekylene er fordelt.

Grunnleggende fysikk. Som om dette ikke er nok, har Stefan Krauss også fått med seg professor *Dag Dysthe* i gruppen «Kondenserte fasers fysikk» på Fysisk institutt. Dette er en spesiell gren i fysikken som ser på hvordan stoffer er bygd opp. Han er spesielt opptatt av uordnete systemer.

Dysthe er med på forskningsprosjektet for å forstå kreftene mellom cellene i gastruloider.

– Alt handler om samhandling mellom krefter og prosesser i mikroskopisk skala og hvordan helheten er mer enn summen av delene. Når du har noen små enheter, må vi se på fysikken om hvordan det molekylære henger sammen, men når du får mange av dem, konkurrerer de om en rekke ulike fysiske prosesser. Da blir bildet komplekst. Ut ifra prosessene i liten skala oppstår det nye fenomener i større skala. Selv om de grunnleggende kreftene mellom molekyler er kjent, kan dette likevel ikke forklare liv og alt det komplekse som oppstår, forteller Dag Dysthe.

Uforklarlige krefter. De samme metodene som fysikerne bruker til å studere kreftene i geologiens verden, kan også brukes til å studere kreftene i den biologiske verden.

– Det har ført til at en mengde fysikere fra hele verden har gått over til å forske på biologiske systemer.

Biologer har de siste tjue-tretti årene forsket mye på *morfogeneser*, altså hvordan former blir til.

– Det har vært en grunnleggende del av biologien. Biologene har ufattelig god oversikt over biokjemien og hvilke signaler som er viktige og hva de gjør i de forskjellige cellene.

Men det som ikke er like godt forstått, er hvilke krefter som skal til for at cellene forflytter seg og hvorfor de kollektivt endrer form.

– Den biokjemiske forklaringen er ikke tilstrekkelig. Den forklarer verken kreftene eller bevegelsen til cellene. Vi vil forstå den fundamentale fysikken og hvor kreftene oppstår. Vi leter etter den kraften som gjør at cellene flytter på seg.

Dag Dysthe ønsker med andre ord å lage matematiske beskrivelser for krefter og formendringer i gastruloider.

– Alle cellene har en viss organisering i forhold til hverandre. Den enkle forklaringen på hvorfor celler kan bytte plass, er at den ene cellen kan dra den andre med seg. Men det kan også tenkes at det er en kollektiv prosess. Da handler det om organiseringen av cellene i seg selv. Da nytter det ikke å måle hva som skjer mellom to celler. Vi må modellere hele systemet. Det kan tenkes at det er en uorden i systemet som kan få noe til å skje, forklarer Dag Dysthe.

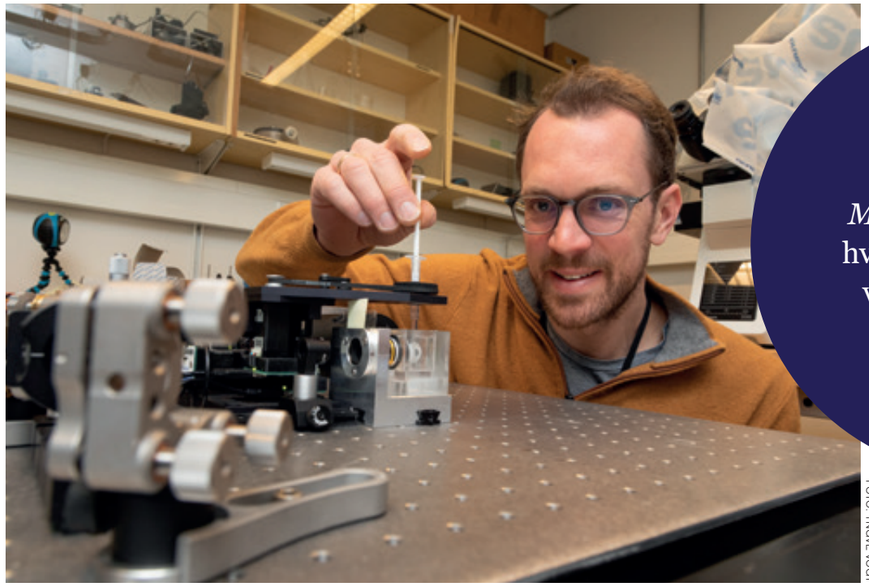


FOTO: YNGVE VOGT

Det første steget: Fysiker *Joachim Mossige* undersøker hvordan gastruloider vokser og utvikler seg.

Simuleringer. Det er ikke nok med målinger. Professor *Luiza Angheluta-Bauer* er ekspert på modeller og simuleringer. Sammen med postdoktor *Richard Ho* bruker hun en matematisk modell for å simulere formendringen av gastruloider og overgangen mellom de ulike stadiene av vevsformer.

– Hvis det blir samsvar mellom simuleringene og eksperimentene, er det en indikasjon på at antakelsene våre er riktige, forteller Joachim Mossige og legger til:

– Simuleringene gjør det også mulig å se ting som vi ikke kan se i eksperimentene.

Det finnes en rekke matematiske modeller på dette, men disse modellene er bare luftslott så lenge de ikke kan sammenlignes med hva som skjer i virkeligheten.

– Eksperimentene i laboratoriet i kjelleren på Fysisk institutt er derfor viktige.

Rollen til fysikerne er å lage modeller som samsvarer med resultatene fra eksperimentene.

– Jeg håper at modellene våre kan bli viktige for biologene for å forstå hva som skjer i et embryo. Vi kan derfor lære mer om utviklingen av mennesker med gastruloider, slik at vi kan studere dem frem til de utvikler hjerte, nyre eller lever. Men du må ikke glemme; selv om vi har en del ideer, er vi bare så vidt kommet i gang.

BYGD EGET MIKROSKOP: Joachim Mossige har konstruert et avansert mikroskop som gjør det mulig å studere overflaten av cellene inne i en tredimensjonal gastruloide. Slikt har ikke vært mulig tidligere.

FAKTA

Moderne mikroskopi

- For å studere hva som skjer i gastruloider har forskere spesialdesignet et helt nytt mikroskop.
- Mikroskopet gjør det mulig å studere overflaten av cellene inni gastruloider.
- Mikroskopet står i kjelleren på Fysisk institutt og har kostet noen hundre tusen kroner.