



Stiftelsen Forskning utan djurförsök
Ordf. Cecilia Clemedson
cecilia@stifud.se

Rapport över genomförd studieresa till University of British Columbia, Vancouver, Kanada 2008

Härmed ber jag att få tacka *Stiftelsen Forskning utan djurförsök* för det resestipendium som bidrog till att jag kunde genomföra rubricerade studieresa till Vancouver, Kanada. Besöket var mycket givande.

Under några veckor i juni 2008 arbetade jag i professor Vincent Duronios laboratorium vid University of British Columbia. Laboratoriet är ett prekliniskt laboratorium med klinisk kopplad forskning och är placerat i anslutning till Vancouver General Hospital. Professor Duronios forskning har vitt skilda inriktningar, men en av hans f.d. doktorander, Alexander Scott, har varit särskilt inriktad på senforsknig, vilket också är mitt forskningsfält. Alexander Scott besökte vårt laboratorium i Umeå under våren 2007 och han disputerade i maj 2008 på en avhandling med rubriken "Pathogenesis of tendinosis – clinical and laboratory studies". Dr. Scott var min värd under vistelsen i Vancouver, och han hade, till min stora behållning, avsatt nästan alla dagar under min vistelse i Vancouver till att handleda mig i cellodling.

Syftet med resan till Vancouver var att i första hand lära sig vad som är specifikt viktigt att tänka på vid odling av just senceller. Inför resan hade jag spenderat några dagar i professor Ulf Lerner's laboratorium (Avd. för Oral cellbiologi) här i Umeå, för att lära mig grunderna i cellodling. Detta var mycket väl använd tid, eftersom det gjorde att jag hade en del förkunskap när jag anlände till Vancouver, och tiden kunde nyttjas på bästa, mest effektiva sätt, trots att den var begränsad. Dr. Scott hann gå igenom med mig samtliga steg i odlingen, från omhändertagande av biopsier till experimentella försök på uppodlade senceller. Jag lärde mig två olika metoder för att få biopsierna att växa; dels "explant culture" där den biopserade vävnadsbiten får växa direkt på en odlingsplatta och sencellerna migrera ut runt om denna, dels att frigöra sencellerna från det omgivande kollagenet genom kollagenasbehandling. Båda metoderna har sina för- och nackdelar (den senare går fortare, men riskerar påverka cellernas livsduglighet etc.). Jag är mycket glad att jag hann lära mig båda. Vidare fick jag instruktioner i vilka särskilda hänsyn man måste ta i de olika odlingsstegen vid just odling av senceller, vilket var själva syftet med resan. I slutänden hann vi t.o.m. med att utsätta de uppodlade cellerna för en del experimentella försök, bl.a. tillsatte vi adrenalin till cellerna och fick väldigt intressanta, men ännu högst preliminära, resultat som visade att cellernas proliferation (delning) ökade. Tyvärr kunde jag inte stanna tillräckligt länge i Vancouver för att upprepa försöken, och för att få riktigt tillförlitliga resultat måste man nog låta cellerna växa lite längre. Dock fick vi många nya idéer om hur vi ska kunna fortsätta med dessa experiment, dels i Umeå, dels i Vancouver, genom fortsatt samarbete mellan mig och Dr. Scott. De preliminära resultaten är hursomhelst mycket intressanta, eftersom man sedan tidigare vet att vid kronisk sensmärta (tendinopati/tendinos) så ökar proliferationen av senceller drastiskt, och vi har i tidigare studier här i Umeå kunnat visa att mänskliga senceller vid tendinopati börjar producera katekolaminer (adrenalin, noradrenalin etc.), vilket med andra ord skulle kunna tala för att det är denna produktion som leder till den ökade proliferationen. Det understryks också av att vi tidigare kunnat visa att sencellerna i mänskliga senor har receptorer för katekolaminer och därmed visat sig vara påverkbara av dessa.

Planer för att sätta upp metoden i Umeå

En av de kanske viktigaste insikterna vid mitt besök i Vancouver, var att metoden att odla senceller inte är särdeles komplicerad när man väl har förstått den. Det är alltså fullt rimligt att förmoda att metoden skulle kunna sättas upp här i Umeå, i vårt lab, med ganska kort varsel, förutsatt att vi lyckas samla resurser för att köpa in nödvändig utrustning och arbetskraft.

Som jag tidigare berättat om i ansökan, har vi i Umeå kunnat visa att sencellerna i tendinopati inte bara börjar producera katekolaminer, utan även signalsubstanserna acetylkolin, substans P och glutamat. Detta är mycket intressant, eftersom dessa substanser kan leda till ökad cellproliferation, smärta, vävnadsnedbrytning, celledöd och andra företeelser som är kopplade till tendinopati. Tendinopati är som bekant ett mycket besvärligt tillstånd av kronisk smärta, inskränkt funktion och vävnadsnedbrytning som drabbar bl.a. häl- och knäsenor och många frågetecken kvarstår fortfarande kring tillståndets orsak och behandling. Det gäller bl.a. varifrån själva smärtan kommer samt varför de befintliga behandlingsmetoderna fungerar i vissa fall, men långt ifrån för alla. Våra tidigare studier i Umeå med fynd av produktion av signalämnen i själva sencellerna i mänsklig sena är ett stort genombrott, men fortfarande vet man inte huruvida dessa ämnen bildas till följd av sjukdomen, eller som ett försvar mot den.

Som framgick av min ansökan, är den etablerade metoden för att ta reda på vilka substanser som bidrar till vävnadsnedbrytning och nervsignalering *in vivo* djurförsök på, i första hand, kaninmodeller. Även en modell på rätta har använts i olika laboratorier.

Det tydliga alternativ till dessa etablerade metoder som jag sett, och som jag nu har alla intentioner att starta upp här i Umeå, är odling av senceller från våra humana vävnadsprover. Vi har redan ett mycket väl etablerat samarbete med de ortopediska kirurgerna vid Idrottsmedicinska enheten här i Umeå, och har löpande tillgång till senvävnad från deras patienter – vävnadsbitar som ändå opereras bort i behandlande syfte och som annars slängas. Om patienterna ger sitt tillstånd kan vi alltså istället forska på dem. Tanken är att utsätta dessa odlade mänskliga senceller för olika signalsubstanser, för att se hur cellerna påverkas av dessa.

Om cellodlingsstudierna lyckas, skulle man kunna minska användningen av djurförsök markant, kanske rent av ersätta djurförsök. Det är nämligen helt klart mycket intressantare för forskare inom detta fält, om man kan visa resultat på mänsklig vävnad istället för i djurvävnad. Man kan nämligen aldrig vara säker på vilka fynd i djurmodeller som även gäller humana vävnader. Projektet för odling av humanceller har redan godkänts av regionala etikprövningsnämnden i Umeå för studier på mänskligt material (dnr: 04-157M; beslut: 2004-12-07 och 2008-01-07). På sikt skulle studierna kunna leda till nya behandlingsmetoder, om vi lyckas utröna vilka signalsubstanser som är till skada och vilka som är till nytta – de skadliga skulle kunna blockeras och de nyttiga tillföras i ökad mängd.

Nu när kunskapen om odling av senceller finns i vår forskargrupp, är det som återstår för att kunna sätta upp metoden i vårt laboratorium följande:

- Inköp av nödvändig infrastruktur (koldioxidinkubator, cellräknare, särskilda dragskåp för bioodling samt mindre inköp av instrument och kemikalier/medier)
- Resurser att betala del i doktorand för att göra cellodlingen till ett delprojekt i avhandlingarbete så att försöken kan hållas gående på löpande basis
- Resurser att betala del av laboratorieassistent för att underhålla utrustning och ha tillgång till nödvändigt laboratoriematerial

Så snart vi har lyckats samla in resurser till ovanstående, kommer vi införa metoden. Vår avsikt är att söka bidrag från ett flertal forskningsfinansiärer under det kommande året, inklusive från *Stiftelsen Forskning utan djurförsök*.

Som jag tidigare nämnt i korrespondens med stiftelsens ordförande, står jag gärna till förfogande för att besvara eventuella frågor, och också för att hjälpa till att sprida kunskaperna jag inhämtat i Vancouver.

Med vänliga hälsningar,

Patrik Danielson