

Så skapar nanoteknik nya vägar

Forskare vid Lunds universitet har utvecklat en lovande nanoteknikbaserad metod för att leverera biomolekyler till mänskliga blodstamceller. Metodens förmåga att bibehålla cellernas funktion utan någon negativ påverkan har stor potential inom både grundforskning och kliniska tillämpningar. Här beskrivs den nya kunskapen av forskarna **Ludwig Schmiderer**, **Jonas Larsson** och **Martin Hjort** vid Lunds universitet.

Blodstamceller finns i benmärgen och ger upphov till alla typer av blodceller men har även förmågan att återskapa sig själva. En daglig produktion av miljardtals blodceller underhålls genom en hel livslängd av ett mycket begränsat antal blodstamceller. Trots sin enorma potential är blodstamceller ytterst känsliga och tenderar att självdö eller mogna ut om de skadas eller manipuleras. Evolutionsmässigt är detta en fördel då det minskar risken för att exempelvis DNA-skador propageras vidare eller kvarstår under en längre tid.

För många allvarliga blodsjukdomar är transplantation av blodstamceller (benmärgstransplantation) en sista utväg för en botande behandling. Hit hör till exempel akut myeloid leukemi (AML) och andra blodmaligniteter, men också nedärvda sjukdomar som immunbristsjukdomar (till exempel SCID) och hemoglobinopatier (exempelvis sickle cellanemi). Benmärgstransplantation kan antingen baseras på patientens egna celler eller celler

från en HLA-matchad donator. För att göra plats i benmärgen föregås en transplantation vanligtvis av behandling med antingen cytostatika eller strålning där existerande blodstamceller slås ut. Transplanterade blodstamceller kan då slå sig ner i benmärgen och börja producera nya blodceller.

RISKFYLLED BEHANDLING

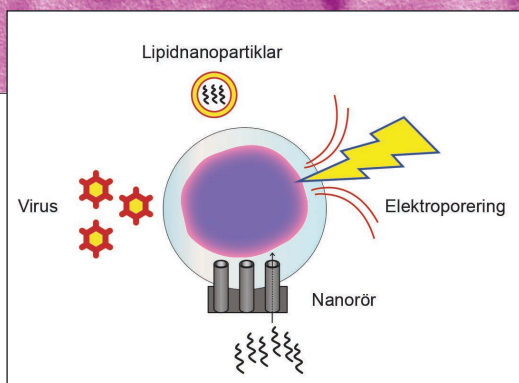
Dessvärre är det ofta svårt att finna matchade donatorer och även om det lyckas är benmärgstransplantation en riskfylld behandling med svåra komplikationer i form av bortstötning eller graft versus host disease (GVHD). För nedärvda blodsjukdomar finns möjligheten att med hjälp av genterapi korrigera patientens egna stamceller. Användning av korrigerade patientegna celler minskar risken för de svåra komplikationerna kopplade till HLA-inkompatibilitet.

Genterapi med blodstamceller kan delas in i två kategorier, dels baserat på introduktion av ny frisk gen, dels baserat på direkt korrektion av muterade

gener i arvsmassan genom så kallad geneditering [Lamsfus-Calle Blood reviews 2020]. Introduktion av nya gener har utforskats genom att virus används som bärare av en specifik gen som integreras i arvsmassan. På senare tid har geneditering fått ett uppsving i och med nya banbrytande tekniker såsom den i år Nobelprisbelönade CRISPR-tekniken. För geneditering av de känsliga blodstamcellerna har det varit svårt att hitta lämpliga metoder för att leverera de genediterande molekylerna till cellerna utan att de skadas eller det uppstår oönskade bieffekter.

Att leverera genetiskt material och andra biomolekyler till blodstamceller är en utmaning som forskare har försökt lösa under flera decennier. Genom att leverera rätt molekyler kan man kontrollera fundamentala processer såsom celledelning, differentiering och celldöd, eller introducera ny funktionalitet såsom i cell- och genterapi. I huvudsak finns det tre metoder att föra in molekyler i celler: inkapsling (kemisk), virus (biologisk) och elektroporering

till stamcellers inre



Figur 1: Olika metoder för att leverera biomolekyler till blodstamceller.

(fysisk). Metoderna har för- och nackdelar men ingen kan idag erbjuda en skonsam överföring med hög effektivitet och utan permanenta bieffekter.

Kemisk inkapsling av molekyler är populärt inom de flesta cellbiologilaboratorier och inbegriper till exempel kalciumfosfat, lipidsystem och polymerer. Molekylerna man vill leverera kapslas

in till små sfärer som levereras till cellerna genom att de antingen går samman med cellmembranet eller genom att cellen tar upp dem endosomalt. De största fördelarna med metoden är att den är enkel att genomföra, fungerar in vivo och att den är kompatibel med de flesta molekyler. Nackdelen är att effektiviteten i primära celler i allmänhet,

och blodstamceller i synnerhet, är mycket låg. Som en passus kan nämnas att både Modernas och BioNtech/Pfizers covid-19-vaccin baseras på lipidinkapsling av mRNA.

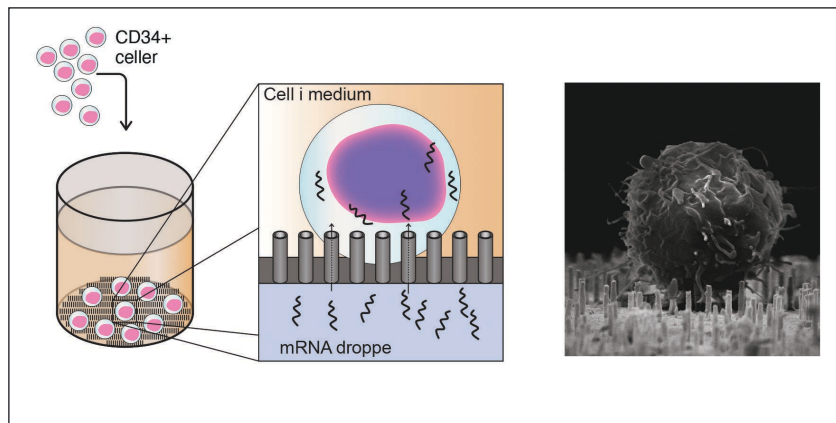
VIRUS EFFEKTIVA BÄRARE

Virus är effektiva bärare av nukleinsyror och kan leverera RNA och DNA till de flesta celler, antingen episomalt eller genom integrering på en slumpmässig plats i arvsmassan. Virus är, industriellt sett, den föredragna metoden för att leverera nya gener men det är en utmaning att använda virus för att modifiera eller stänga av existerande gener. För blodstamceller är det framförallt integrerande lentivirus och icke-integrerande adenoassocierade virus (AAV) som används. Nackdelar med virus är att de är begränsade till att leverera DNA/RNA, och att de på grund av sin biologiska karaktär (gäller framförallt AAV) utlöser omfattande cellulära responsmekanismer. Det slumpmässiga integreringsmönstret från lentivirus för med sig risken av oönskade permanenta förändringar i arvsmassan som exempelvis aktivering av onkogener.

Elektroporering är en all-roundmetod där ett starkt elektriskt fält destabiliserar cellmembranet vilket skapar små porer genom vilka molekyler kan diffundera in. Metoden används både på cellinjer och primära celler med mycket hög effektivitet och de flesta molekyler kan levereras. Nackdelen är att de destabiliserade cellmembranen kraftigt påverkar överlevnaden inte minst i primära celler och i de flesta forskningsrapporter så rapporteras det om minst 40–60 procents celldöd som en direkt följd av poreringen. Till det kommer störd cellfunktion hos de överlevande cellerna på grund av ökad cellulär stress.

Skräddarsydda nanostrukturer erbjuder en ny metod att leverera molekyler till primära känsliga celler. Till skillnad från virus och lipidvesiklar finns inga komponenter hos nanostrukturer som celler har exponerats för tidigare. Man kan därmed kringgå deras normalt väldigt effektiva försvar och föra in molekyler utan att cellerna reagerar.

I en nyligen publicerad vetenskaplig



Figur 2: Schematisk illustration av nanorörmetoden för att leverera mRNA till blodstamceller (vänster). Svepelektronmikroskopbild som visar en blodstamcell sittandes på nanoröret.

Skräddarsydda nanostrukturer erbjuder en ny metod att leverera molekyler till primära känsliga celler. Till skillnad från virus och lipidvesiklar finns inga komponenter hos nanostrukturer som celler har exponerats för tidigare. Man kan därmed kringgå deras normalt väldigt effektiva försvar och föra in molekyler utan att cellerna reagerar.

artikel har vi använt oss av små nanorör (eng: nanostraws) som har möjlighet att penetrera cellmembranet och därmed skapa direkt tillgång till cellens insida [Schmiderer et al. PNAS 2020]. Molekylerna man önskar föra in i cellen placeras under nanoröret och tillåts diffundera genom röret och in i cellen. För att påskynda processen, och för att säkerställa en effektiv överföring, applicerar vi ett svagt elektriskt fält över nanoröret vilket dels drar in molekylerna i cellerna, dels hjälper till att penetrera cellmembranet precis ovanför röret [Xie ACS Nano 2013].

DRAS IN MED ELEKTRISKT FÄLT

Här skiljer sig nanorör från exempelvis elektroporering vid vilken man blandar sina molekyler med cellerna och sedan lägger på ett starkt elektriskt fält (10–100 gånger starkare än vad som behövs för nanoröret) vilket porerar cellmembranet över hela cellytan. Efter porering hoppas man att molekyler ska dif-

fundera in. Med nanoröret penetrerar vi bara cellmembranet på ett fåtal platser och molekylerna dras in i cellerna med det elektriska fältet, som genom en kanyl.

I den publicerade studien anpassade vi nanoröret för att vara kompatibla med primära, mänskliga blodstamceller. Dessa celler renas fram från navelsträngsblod genom centrifugering och magnetisk sortering med avseende på ytmarkören CD34. Cellerna flyttas till en behållare med ett nanorörsmembran i botten och centrifugeras så att de kommer i nära kontakt med röret. Därefter placeras cellbehållaren på en liten droppe som innehåller de molekyler man önskar föra in. En elektrod placeras i cellmediet för att kunna applicera det elektriska fältet. Efter ett par minuter har molekylerna levererats till cellerna och de kan användas för fortsatt cellkultur, analys, eller transplantation.

För att förstå hur nanoröret påverkar cellerna valde vi att leverera en så

biologiskt enkel och funktionell reporter som möjligt, nämligen mRNA-kodande för grönt fluorescerande protein (GFP-mRNA). När detta GFP-mRNA levererats till cytosolen producerar cellen GFP och börjar därmed fluorescera i grönt. Detta kan enkelt avläsas med både mikroskopi och flödescytometri och visar därmed inte bara att molekylen har levererats, men även att den bibehållit sin grundläggande funktion och att cellernas basala funktioner för proteinbildning förblivit intakta.

Vi utförde en "head-to-head" jämförelse med det som idag anses vara state-of-the-art, elektroporering med det vanligast förekommande instrumentet på marknaden (Amaxa nukleofektor). Båda metoderna producerade likartade höga genuttrycksnivåer där mer än 75 procent av alla celler började producera GFP.

NANORÖREN SKONSAMMARE

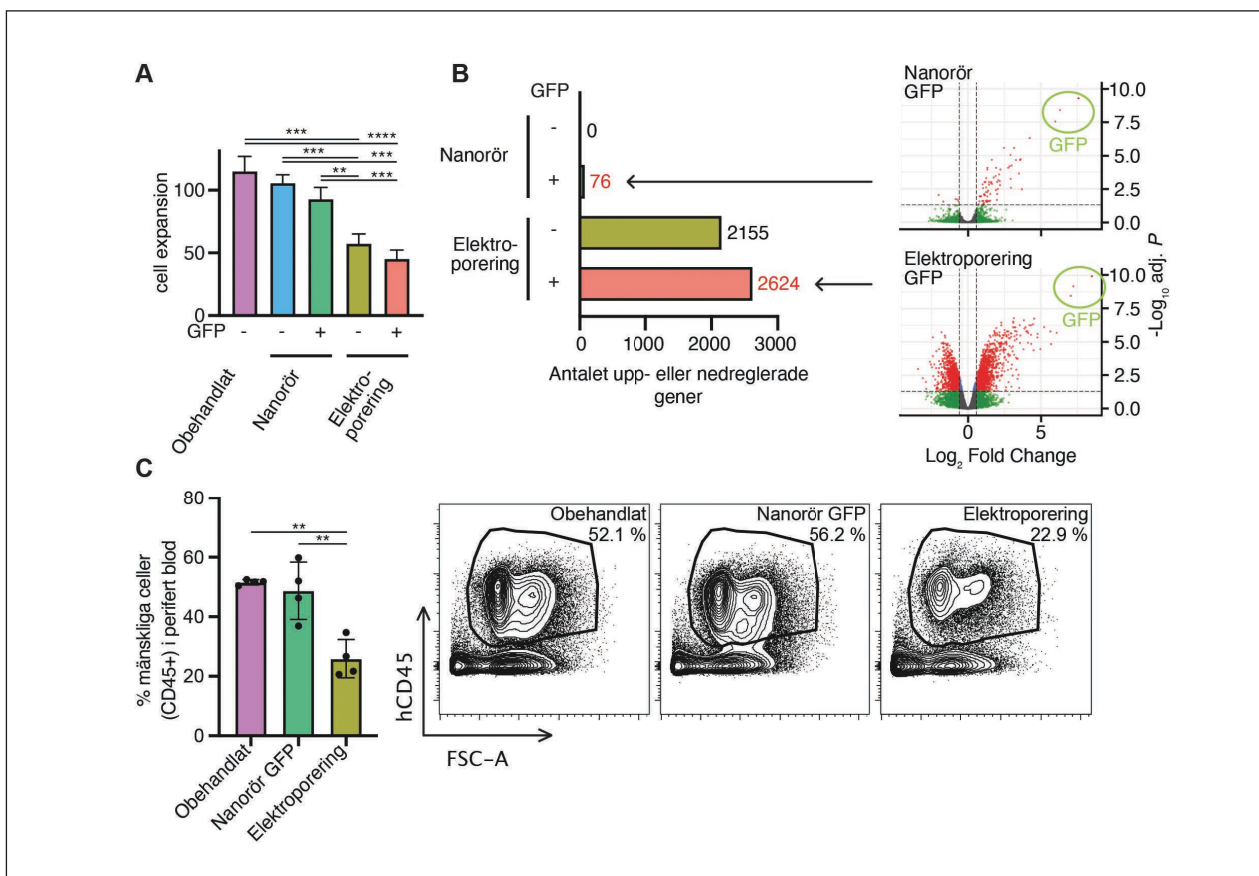
Ofta slutar jämförelserna där, man tittar på effektiviteten och publicerar sina

siffror. Men då glömmar man att blodstamceller är en begränsad resurs och att det är minst lika viktigt att hålla dem vid liv samt att få dem att behålla sina stamcellsegenskaper. När vi jämförde antalet celler som överlevde behandlingen såg vi att nanorören var betydligt mycket mer skonsamma än elektroporeringen. En dag efter behandlingen noterade vi att nanorören inte hade påverkat cellantalet överhuvudtaget medan elektroporeringen drev hälften av cellerna till apoptos. Detta höll i sig och även efter en två veckor lång *in vitro*-kultur var det ingen signifikant skillnad mellan antalet celler i en obehandlad kontroll och de nanorörsbehandlade cellerna. Elektroporerade celler var dock enbart hälften så många.

Vi jämförde också hur nanorör och elektroporering påverkar det allmänna genuttrycksmönstret i cellerna. När endast koksaltlösning fördes in med nanorören var det inte en enda gen som upp- eller nedreglerades. En tydlig indikator på att kanalerna som skapas in

i cellen är så små och så milda att cellen inte påverkas av det. När vi levererade GFP-mRNA var det 76 gener vars uttrycksnivåer förändrades och alla dessa kunde kopplas till förekomsten av mRNA i cellerna. För elektroporering var motsvarande siffror över 2 000 gener, vilket delvis kan förklara deras sämre överlevnad och funktionalitet.

Blodstamcellernas grundläggande och kliniskt viktiga förmåga att bilda alla typer av blodceller och att återskapa sig själva kan inte utvärderas *in vitro*, utan kräver transplantationsförsök. En dag efter att vi levererat GFP-mRNA till mänskliga blodstamceller transplanterade vi gröna celler till immunosupprimerade möss. Fyra månader senare utvärderade vi hur många av stamcellerna som hade implanterats i benmärgen genom att undersöka andelen mänskliga blodceller i mössen. Än en gång visade det sig att cellerna som hade genomgått nanorörsbehandlingen presterade på liknande nivå som helt orörda celler. Ett fantastiskt resultat



Figur 3: A: Proliferativ potential för blodstamceller efter nanorörsbehandling eller elektroporering med eller utan GFP-mRNA. B: Förändring i genexpression efter de olika behandlingarna. C: Resultat från transplantationsexperimenten.

Subventioneras endast för:

- 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.
- 2) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

XTANDI™ 40 mg filmdragerade tabletter (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresumén). **Varningar och försiktighet: Risk för krampanfall:** Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:** Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått XTANDI (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av XTANDI hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresumén). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresumén) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin eller acenokumarol bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresumén). **Nedsatt njurfunktion:** Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. **Kraftigt nedsatt leverfunktion:** En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresumén) kan öka. **Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:** Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 45\%$, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om XTANDI förskrivs till dessa patienter. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet:** För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 i produktresumén), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med XTANDI påbörjas. **Användning med kemoterapi:** Säkerheten och effekten vid samtidig användning av XTANDI och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresumén); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. **Överkänslighetsreaktioner:** Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresumén). **Biverkningar: Sammanfattning av säkerhetsprofilen:** De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, frakturer och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,4% av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1% av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3% av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén). **Lista över biverkningar i tabellform:** Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben-syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall* ingen känd frekvens*: posteriot reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom† ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén)
Blodkär	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	mycket vanliga: frakturer‡ ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: asteni, trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

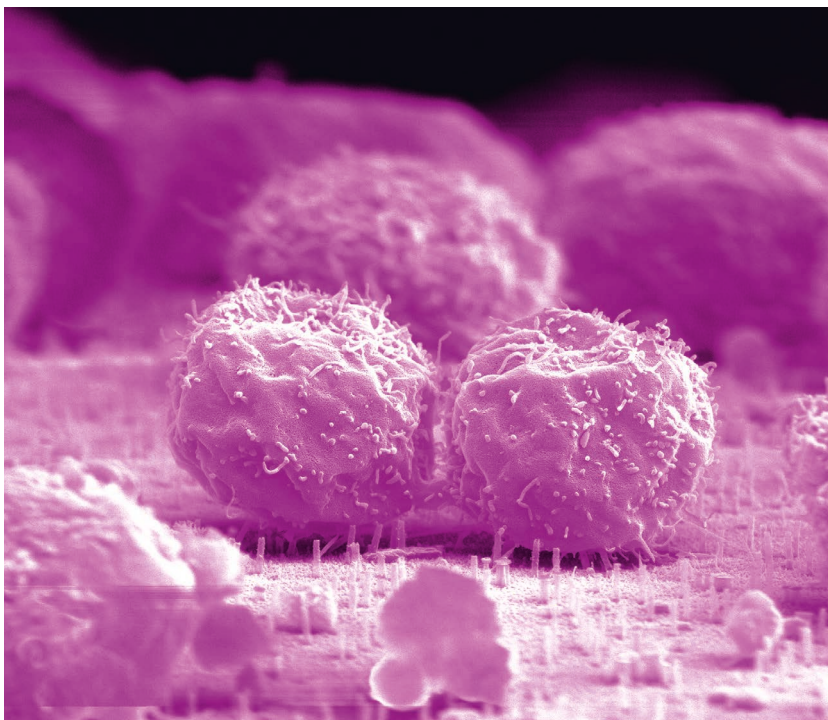
* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

‡ Utvärderade avgränsade SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) med "konvulsioner", inklusive krampanfall, grand mal kramper, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramper med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade avgränsade SMQs med "hjärtinfarkt" och "andra ischemiska hjärtsjukdomar", inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlsyndrom, instabil angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet "fraktur" av skelettet.

Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampanfall: I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 13 av 3179 patienter (0,4%) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (0,1%) som fick placebo och en patient (0,3%) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6% hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2%) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. **Ischemisk hjärtsjukdom:** I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 2,5% av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,3% av patienterna behandlade med placebo plus ADT. **Rapportering av misstänkta biverkningar:** Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2018-10. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.



En svepelektronmikroskopibild av blodstamceller ovanpå en matta av nanorör. Under varje cell finns ett tiotal nanorör som kan leverera biologiskt aktiva molekyler till blodstamcellen och därmed ge ny cellfunktionalitet.

som påvisar att det nu finns möjlighet att förändra dessa känsliga celler utan att det lämnar spår i form av försämrade cellfunktion. Även här visade det sig att de elektroporerade cellerna underpresterade och dessa implanterades bara med halverad effektivitet trots att lika många levande celler transplanterades. Det är därför viktigt att inte bara se till hur många celler som transplanteras, utan även beakta hur de har behandlats före transplantationen.

Vi har visat att skraddarsydda nanorör kan skapa vägar in i blodstamceller genom vilka man kan leverera olika biomolekyler. Nanorörens visade sig vara så skonsamma mot cellerna att varken överlevnad, genuttrycksmönster eller grundläggande funktioner påverkas. Det här öppnar upp för möjligheter att leverera molekyler som kan

förbättra cellernas funktion eller föröka cellerna på ett sätt som tidigare inte har varit möjligt.

SER EN STOR POTENTIAL

Vi ser en stor potential med att använda nanorörens för ny grundforskning, men även för kliniska tillämpningar. Genom att leverera geneditrande molekyler såsom CRISPR-Cas9 kan specifika mutationer korrigeras i blodstamceller för att bota nedärvda sjukdomar. Detta är något som för närvarande genomgår kliniska försök med bland annat Crispr therapeutics [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745287>] men där man dock använder elektroporering vilket resulterar i hög celldödighet och färre celler tillgängliga för transplantation. I våra preliminära försök har vi redan sett att nanorörens kan

användas med CRISPR-Cas9 och att vi kan skapa stabila genkorrigeringar i blodstamceller och vi arbetar nu aktivt för att höja effektiviteten för detta.

Nanorörens kan potentiellt också användas för göra en benmärgstransplantation säkrare och mer effektiv genom att öka antalet blodstamceller samt deras förmåga att implanteras. Utfallet av en benmärgstransplantation är starkt beroende av antalet transplanterade celler. Med nanorör kan man på ett skonsamt sätt leverera nukleinsyror som tillfälligt påskyndar celledning. På ett liknande sätt går det nu att leverera molekyler som skulle kunna förbättra cellernas förmåga att implanteras i benmärgen. Då är det av yttersta vikt att cellerna inte får bestående förändringar.

För grundforskning öppnas nu en ny värld av möjligheter där olika molekyler kan föras in i celler och cellens svar på just den molekyl undersöks. Det har inte tidigare varit möjligt då metoden för att få in molekyl (såsom elektroporering) har påverkat cellerna i än högre utsträckning. Tack vare den minimala påverkan på cellerna finns det också möjlighet för att leverera molekyler vid flera tillfällen och därmed styra cellutveckling över tid. Denna nya och exceptionellt skonsamma metod för celltransfektion har betydande fördelar jämfört med etablerade metoder och har stora möjligheter att accelerera forskningen kring blodstamceller.

REFERENSER:

Lamfsus-Calle et al., Blood reviews 2020. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100641>
Xie et al., ACS Nano 2013 <https://doi.org/10.1021/nn400874a>
Schmiderer et al., PNAS 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2001367117>

LUDWIG SCHMIDERER, DOKTORAND VID AVDELNINGEN FÖR MOLEKYLÄRMEDICIN OCH GENTERAPI, LUNDS UNIVERSITET, LUDWIG.SCHMIDERER@MED.LU.SE



JONAS LARSSON, PROFESSOR VID AVDELNINGEN FÖR MOLEKYLÄRMEDICIN OCH GENTERAPI, LUNDS UNIVERSITET, JONAS.LARSSON@MED.LU.SE



MARTIN HJORT, FORSKARE VID NANOLUND OCH KEMISK BIOLOGI, INRIKTNING LÄKEMEDELSUTVECKLING, LUNDS UNIVERSITET, CTO VID NAVAN TECHNOLOGIES, MBC BIOLABS, SAN CARLOS, CA 94070, USA, MARTIN.HJORT@MED.LU.SE

