



Programplan 2013–2017

Program
Stamcelforskning – STAMCELLER

**Programplan
2013-2017**

Stamcelforskning - STAMCELLER

© Norges forskningsråd 2013

Norges forskningsråd
Postboks 2700 St. Hanshaugen
0131 OSLO
Telefon: 22 03 70 00
Telefaks: 22 03 70 01
bibliotek@forskningsradet.no
www.forskningsradet.no/

Publikasjonen kan bestilles via internett:
www.forskningsradet.no/publikasjoner

eller grønt nummer telefaks: 800 83 001

Grafisk design omslag: Design et cetera AS
Foto/ill. omslagsside: Shutterstock

Oslo, mai 2013

ISBN 978-82-12- 03224-8 (pdf)

Innhold

1. Sammendrag	2
2. Bakgrunn	2
2.1 Strategiske perspektiver	2
2.2 Faglige perspektiver	3
3. Mål for programmet	9
a. Hovedmål	9
b. Delmål	9
4. Prioritering av forskningsoppgaver	10
a. <u>Generelle prioriteringer</u>	10
b. <u>Prioriterte forskningstema</u>	10
c. <u>Programmets virkemidler</u>	11
5. Internasjonalt samarbeid	11
6. Kommunikasjon og formidling	13
7. Budsjet	13
8. Forholdet til andre relaterte virkemidler i Forskningsrådet	13
9. Organisering	14

1. Sammendrag

Stamcelleforskning har vært et prioritert satsingsområde gjennom Norges forskningsråd siden 2002. Program for stamcelleforskning (2013-2017) har som mål å utvikle og styrke kompetansen innenfor grunnforskning og klinisk forskning på stamceller med sikte på behandling av alvorlig og kronisk syke pasienter.

Gjennom de senere år har det vært en stadig økende investering i stamcelleforskning i de fleste industrialiserte land. Tildelingen av Nobelprisen i fysiologi og medisin 2012 for banebrytende oppdagelser på stamcellefeltet illustrerer at dette er et aktuelt og viktig forskningsområde. Man ser et stort potensial for at kunnskap generert fra stamcelleforskning kan utvikle vår forståelse for, og forbedre behandlingen av, sykdom og skade. Bruk av stamceller i klinikken byr på mange muligheter, men også på utfordringer.

Programmet skal gjennom forskning og innovasjon bidra til at norske pasienter i fremtiden kan tilbys stamcellebasert helsehjelp og behandling i Norge som er på høyden med det som tilbys i utlandet. Norge skal være en god internasjonal bidragsyter til forskning på dette området, på en måte som ivaretar enkeltmenneskets integritet og menneskeverd og holder høy etisk standard. Å stimulere til økt translasjonsforskning gjennom samarbeid mellom basalforskere og kliniske forskere er en viktig prioritering.

Programmet har fire prioriterte tematiske områder: forskning for bedre forståelse av basale prosesser knyttet til vekst og differensiering av stamceller, karakterisering og validering av stamceller for bruk i klinikken, utvikling og implementering av prosedyrer og protokoller for reparasjon av skadet vev eller organ, og bruk og videreutvikling av induerte pluripotente stamceller (iPS-celler). Program for stamcelleforskning skal videre stimulere til internasjonalt forskningssamarbeid på relevante og prioriterte programområder, og internasjonal forskerutveksling vil bli tillagt betydelig vekt.

2. Bakgrunn

2.1 Strategiske perspektiver

Forskning på stamceller er et satsingsområde internasjonalt. Man ser et stort potensial for at kunnskap generert fra stamcelleforskning kan utvikle vår forståelse for, og forbedre behandlingen av, sykdom og skade. Stamcelleforskning har vært et prioritert område gjennom Norges forskningsråd siden 2002. Formålet er å utvikle og styrke kompetansen innenfor grunnforskning og klinisk forskning på stamceller med sikte på behandling av alvorlig syke. Prioriteringen av fagfeltet ble først implementert som en *strategisk satsing på stamcelleforskning* i perioden 2002 – 2007, med et budsjett på ca. 50 mill. kroner for hele perioden. Utlysning av forskningsmidler var åpen, men med krav om å delta i nasjonalt nettverk.

Gjennom en endring i bioteknologiloven ble det fra 1. januar 2008 åpnet for forskning på overtallige befruktete egg, herunder forskning på embryonale stamceller. Regjeringen ønsket økt satsing på stamcelleforskning, både når det gjaldt stamceller fra fødte og embryonale stamceller. Program for stamcelleforskning ble etablert i 2008 for en periode på fem år. Programmet har omfattet både åpen, konkurransebasert utlysning av forskningsmidler, etablering av et nasjonalt stamcelleforskningssenter, og årlige nettverksmøter for forskningsfeltet. Helse- og omsorgsdepartementet ba Forskningsrådet, under henvisning til

Inst. O. nr. 62 (2006-2007) og St. prp. nr. 1 (2007-2008), om å etablere et nasjonalt stamcelleforskningscenter i Helse Sør-Øst RHF lokalisert til Rikshospitalet HF, med utgangspunkt i et eksisterende nasjonalt nettverk for stamcelleforskning. *Nasjonalt senter for stamcelleforskning* ble offisielt åpnet i 2009, og har mottatt en årlig bevilgning gjennom programmet på 5,6 mill. kroner. Program for stamcelleforskning hadde i perioden 2008-2012 et totalbudsjett på noe over 115 mill. kroner, og programmet videreføres for en ny femårig periode fra 2013.

Stamcelleforskning omfatter en rekke forskjellige problemstillinger og potensielle anvendelsesområder, og det er variasjon i hvor forskningsfronten befinner seg for de ulike problemstillingene. Program for stamcelleforskning har i den sammenheng en styrke i sitt målrettede tematiske fokus kombinert med fleksibilitet til å finansiere både grunnforskning og klinisk forskning. Innsatsen kan dermed tilpasses utviklingen og variasjoner innenfor fagområdet, med målet om at satsingen skal komme pasienter til gode i fokus. Samarbeid, både mellom ulike grunnforskingsmiljøer og mellom basalforskere og klinikere, er sentralt. Å stimulere til translasjonsforskning er av stor betydning for å sikre at potensialet i den kunnskap som genereres innenfor basalforskning utnyttes i klinisk forskning, og *vice versa*. Som et lite land er det vanskelig å dekke alle aspekter innenfor stamcelleforskning. Det er derfor viktig at en nasjonal satsing bygger på områder der Norge har sterke forsknings- og fagmiljøer. I tillegg er utstrakt internasjonalt samarbeid av stor betydning.

I St. meld. nr. 30 (2008-2009) *Klima for forskning* er «bedre helse og helsetjenester» ett av regjeringens fem strategiske mål. I tillegg til de fem tematiske målene ønskes forskningspolitikken rettet inn mot fire tverrgående mål: et velfungerende forskningssystem, høy kvalitet i forskningen, internasjonalisering, og effektiv utnyttelse av resultater og ressurser. Kvinne- og kjønnsperspektivet i forskning er prioritert, og stamcelleprogrammet vil derfor ha en høy bevissthet om kjønnsulikhet i helse der det er naturlig.

Forskningsrådets overordnede strategi, *I front for forskningen*, har blant annet som mål å bidra til økt kvalitet og kapasitet i norsk forskning, styrke forskningen på særlig viktige områder for forskning, næringsliv og samfunn, bidra til hensiktsmessig samarbeid, arbeidsdeling og struktur i forskningssystemet, og bidra til å realisere forskningens resultater. Forskningsrådet har utarbeidet en *Policy for medisinsk og helsefaglig forskning (2007-2012)* hvor stamcelleforskning og translasjonsforskning er prioriterte områder.

Regjeringen har utarbeidet en *Nasjonal strategi for bioteknologi* for perioden 2011-2020. Helse er et av fire tematiske innsatsområder der bioteknologi kan bidra til å møte samfunnsutfordringer og der Norge har nasjonale fortrinn. Program for stamcelleforskning vil være en helt naturlig del av dette satsingsområdet.

2.2 Faglige perspektiver

Stamceller – en bakgrunn

Stamceller er umodne celler med helt spesielle egenskaper og roller i kroppen vår. De kan fornye seg selv, altså generere flere stamceller av samme slag, men også modne (differensiere) til spesialiserte celletyper, som nerveceller, muskelceller og insulinproduserende celler. Stamceller finnes ikke bare på embryo- og fosterstadiet, men også i kroppens vev og organer. Forskning gir oss stadig mer kunnskap om stamcellenes funksjon der vi begynner å forstå mekanismene som driver en stamcelle fra en umoden tilstand til å bli en moden celle med spesialisert funksjon. Denne kunnskapen er en viktig nøkkel for å lykkes med å framstille ulike celletyper i laboratoriet som kan brukes i celleterapi. Regenerativ

medisin har som formål å behandle sykdommer der celler og vev er skadd, tapt eller sykt, ved hjelp av transplantasjon av stamceller. Eksempelvis har alle blodceller sitt opphav i stamceller i benmargen (det hematopoetiske systemet), og vi forstår nå i betydelig detalj hva som gjør at en stamcelle modner til en hvit blodcelle fremfor en rød. Med denne kunnskapen i bunn kan man gjendanne et fullstendig hematopoetisk system gjennom å transplantere kun et lite antall stamceller fra benmarg. Dette har store implikasjoner for benmargstransplantasjon, og ny forskning gir mulighet for å ytterligere forbedre denne behandlingen. Å forstå de molekylære faktorene som styrer en stamcelle mot en bestemt spesialisert funksjon kan også ha et stort klinisk potensial i de tilfeller der behandling kan basere seg på å aktivere kroppens egne stamceller. Et eksempel er oppdagelsen av hormonet erythropoietin som øker produksjonen av røde blodceller. Dette brukes nå til å ekspandere populasjonen av røde blodceller fra pasientens egne stamceller, i behandling av anemi og andre sykdommer. Mer slik kunnskap om maskineriet som kontrollerer cellers valg av utviklingslinje, og om mekanismene som overfører signaler fra omgivelsene til genregulatoriske signaler i cellene, er nødvendige om vi skal kunne styre differensieringen av stamceller til ønskede celletyper. Dette representerer et intensivt forskningsfelt verden over.

Fakta om stamceller

Stamceller: Celler som både kan danne nye kopier av seg selv og gi opphav til andre typer celler.

Kroppens stamceller kan ha ulik kapasitet til å gi opphav til modne celletyper, de kan være:

Pluripotente: har potensial til å generere alle kroppens celletyper

Multipotente: gir opphav til alle celletyper i det vev/organ der de befinner seg

Unipotente: gir opphav til en viss moden celletype

Somatiske stamceller

Somatiske stamceller, i motsetning til embryonale stamceller (se nedenfor), finnes i ulike organer gjennom livsløpet. Det blir stadig klarere at de fleste organer inneholder somatiske stamceller og såkalte progenitorceller, og i visse tilfeller har slike stamceller allerede blitt tatt i bruk i klinikken. Transplantasjon av hematopoetiske stamceller er en etablert behandling for visse blodsykdommer, og teknologiske forbedringer gjør det mulig for stadig flere pasienter å motta rett type transplantat. På liknende vis reddes rutinemessig livet til pasienter med store brannskader gjennom hudtransplantasjon, hvor ny hud dyrkes i laboratoriet fra stamceller hentet fra pasientens egen hud. Stamcelleterapi har også blitt utviklet for å erstatte skadet hornhinne. Stor interesse rettes nå mot stamceller i hjernen og ryggmargen, samt i bukspyttkjertelen (pancreas), med et langsiktig mål om å utvikle behandling mot Parkinsons sykdom og diabetes. Nylig har man også gjort forskningsgjennombrudd for bruk av stamceller for å bygge sener og ulike endodermale derivater, som tarm. Disse nye forskningslinjene er ennå ikke kliniske realiteter, og mer forskning er nødvendig for å bl a. kunne styre differensieringen av stamceller mot hjernens og bukspyttkjertelens ulike celletyper. Det er også nødvendig å kunne forsikre seg om at de transplanterte cellene svarer normalt på kroppens styresignaler og for eksempel ikke utvikler kreftsvulster.

Embryonale stamceller

Noen av de mest spennende oppdagelsene på stamcellefeltet de senere år kommer fra forskning på embryonale stamceller (ES-celler). ES celler er umodne celler som likner cellene i det 4-5 dager gamle embryoet. ES-celler kan dyrkes "uendelig lenge" i laboratoriet og er pluripotente, det vil si at de har potensial til å utvikles til alle kroppens celletyper. På grunn av disse

egenskapene er det stor interesse knyttet til embryonale stamceller som en potensiell kilde til stamcelletransplantasjon innenfor regenerativ medisin. Cellenes brede differensieringspotensial ble først vist i mus, og utgjør grunnlaget for målrettet genmodifisering (gen knock-out teknikk). Humane ES-celler utvinnes fra overtallige befruktede egg (in vitro-fertiliserte egg), og ble først produsert i 1998 av Sir Martin Evans, som ble tildelt Nobelprisen i Fysiologi og Medisin i 2007 for denne oppdagelsen; sammen med Mario Capecchi og Oliver Smithies for utviklingen av ”gene targeting” teknologien. De senere års intensive forskning på embryonale stamceller har ført til utvikling av robuste protokoller for å styre disse cellene til å modnes til spesifikke celletyper. Dette gjelder blant annet dopamin-produserende nerveceller, bukspyttkjertelens betaceller og motoriske nerveceller, som man håper kan anvendes i framtidig behandling av henholdsvis Parkinsons sykdom, diabetes og amyotrofisk lateralsklerose (ALS). Nylig er det rapportert om vellykket transplantasjon av ES-celler ved grønn stær, og i primatmodeller for transplantasjon av ES-cellederiverte dopaminerge nerveceller.

Det finnes imidlertid fortsatt viktige spørsmål som må besvares før ES celler kan brukes i pasientbehandling i stor skala. Dette er ikke bare etiske spørsmål relatert til cellenes opprinnelse i humane embryoer, men også spørsmål knyttet til risiko for svulstutvikling etter transplantasjon av ES-celler. Problemet med immunologiske forkastelsesreaksjoner ved celletransplantasjoner gjenstår så lenge pasient-matchedde ES-cellelinjer ikke er tilgjengelige. En mulighet ville være å generere et større panel av ES cellelinjer av høy kvalitet som dekker et større spektrum av HLA-kompatibilitet. Slik vil man kunne for-teste og benytte celler best mulig tilpasset den enkelte pasient, slik man allerede gjør ved benmargstransplantasjon og andre organtransplantasjoner. Dette har enda ikke blitt gjennomført på en systematisk måte for ES-cellebasert transplantasjon.

iPS-celler

I 2006 ble det gjort et ytterligere stort fremskritt, da Shinya Yamanaka og medarbeidere viste at differensierte celler kunne reverseres eller reprogrammeres tilbake til et pluripotent stadium som likner svært mye på embryonale stamceller. Dette stadiet kalles ”induced pluripotent state” (iPS). iPS-celler har siden blitt generert fra flere ulike celletyper, både fra embryoer og voksne individer, gjennom bruk av relativt enkel genteknologi. Vi begynner å forstå prinsippene for hvordan et utviklingsprogram kan kjøres i revers og resultere i et svært bredt differensieringspotensial. iPS-teknologien utvikles hurtig og det finnes et håp om at iPS-celler skal kunne anvendes i celleterapi, ettersom de kan utvikles fra pasientens egne celler og problemer med immunologisk avstøtning på den måten unngås. Som et alternativ til ES-celler kan man tenke seg at lagrede celler, for eksempel fra navlestrengsblod, vil kunne anvendes som utgangsmateriale for iPS-basert reprogrammering og utgjøre en bank av pasient-egne (autologe) celler for transplantasjon. Men det finnes en rekke tekniske og sikkerhetsrelaterte spørsmål som må løses før bruk av iPS-celler i pasientbehandling kan bli en realitet. Spesielt bør en være oppmerksom på en potensiell risiko for kreftutvikling etter transplantasjon; på samme måte som ved transplantasjon av ES-celler. Det er også holdepunkter for at genmutasjoner kan være større i iPS-celler enn i ES-celler, og at iPS-celler til en viss grad beholder et epigenetisk minne fra celletypen de ble derivert fra. En potensiell ulempe med iPS celler i regenerativ medisin er at cellene allerede kan ha de mutasjonene som opprinnelig forårsaket sykdommen. Det er derfor behov for videre forskning innenfor dette feltet.

Foruten potensialet for å bli tatt i bruk i celleterapi, er iPS-celler også et svært verdifullt forskningsredskap for å forstå sykdomsprosesser. Dette er fordi iPS-celler kan genereres fra pasienter med komplekse sykdommer, og cellene kan så brukes til å undersøke de

mekanismene som ligger bak sykdommen. Sykdomsspesifikke iPS-celler har nå blitt generert fra en rekke sykdomstilstander, som hjertesykdommen lang QT-syndrom, ALS, Progeria (også kjent som Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome), Parkinsons og Alzheimers sykdom. Disse cellene har vist seg å reflektere relevante aspekter ved de aktuelle sykdommene.

Alternative strategier

Alternative strategier for å generere celler til celleterapi er å bare delvis dedifferensiere den opprinnelige somatiske celletypen, eller at en somatisk celletype styres direkte fra en celletype til en annen, såkalt transdifferensiering. Det er vist at dette lar seg gjøre for eksempel for hjertemuskelceller, i hematopoetiske systemer, i bukspyttkjertelen og gjennom utvikling av nerveceller fra fibroblaster. Denne type transdifferensiering åpner en helt ny horisont innenfor regenerativ medisin.

Fakta om stamceller

Blastocyst: Stadium mellom befruktet egg og foster

Embryonale stam (ES)-celler: Prepareres fra de pluripotente stamcellene i blastocysten, og dyrkes in vitro under definerte forhold, som bevarer deres umodne stadium.

iPS-celler: Induserte pluripotente stamceller, genereres i laboratoriet gjennom induisert dedifferensiering av somatiske celler (for eksempel fibroblaster eller hudceller) til et stadium som i stor grad likner ES-celler.

Progenitorceller: Kroppsceller som er delvis modnet, gradvis langs bestemte utviklingslinjer og med begrenset differensieringspotensiale mot en viss/visse celletype(r).

Somatiske celler: Modne, ofte spesialiserte, celler i kroppens ulike organ, utfører en rekke funksjoner, for eksempel nerveceller, hjertemuskelceller og tarmepitelceller

Omprogrammering: Prosess der en moden celletype overføres til et umodent stadium (dedifferensierer) for siden eventuelt å differensieres til en annen moden celletype

Transdifferensiering: En moden celletype går direkte over til en annen moden celletype

Autolog: Vev og celler opprinnelig fra individet selv, kan dyrkes/modifiseres/bevares og siden tas i bruk i behandling/transplantasjon til samme individ, uten å gi opphav til immunologiske avstøtningsreaksjoner

Videre utvikling av stamcellefeltet

Gjennom de senere år har det vært en stadig økende investering i stamcelleforskning i de fleste industrialiserte land. Satsingene baseres på en overbevisning om at stamcelleforskning er viktig som et grunnlag for utvikling av nye cellebaserte behandlingsformer innenfor regenerativ medisin. Bruk av stamceller i klinikken byr på mange muligheter, men også på utfordringer. Mulighetene omfatter blant annet fremstilling av «personlige» pluripotente celler gjennom omprogrammering av kroppsceller v.h.a. stamcellespesifikke faktorer, og å videreutvikle disse protokollene slik at omprogrammering kan skje med definerte faktorer uten integrering av genmateriale i stamcellene. Det er fremdeles store utfordringer som må løses før man kan dedifferensiere pluripotente celler til alle ulike celletyper. Vi kjenner i dag ikke alle de molekylære mekanismer og ytre faktorer som er nødvendige for å styre utviklingen mot mange vanlige celletyper. Økt kunnskap om dette åpner også for å (videre-) utvikle metoder der man bruker somatiske celler eller celler fra navlestrengsblod, og anvender ytre faktorer for å direkte transdifferensiere dem til en annen moden celletype. Slike metoder innebærer sannsynligvis mindre risiko for kreftutvikling ettersom cellene ikke tvinges gjennom et udifferensiert pluripotent stadium.

Stamcelleforskning har et stort potensiale, og målet med forskningsinnsatsen er fremtidig økt bruk av stamceller i klinisk behandling. Med tanke på at mange kunnskapsmessige og teknologiske utfordringer gjenstår, er det viktig å ha realistiske forventninger til hvor raskt nye funn kan komme pasienter til gode. Pågående stamcelle-studier verden over viser at stamcellefeltet beveger seg mot økt bruk i pasientbehandling, men det er mange utfordringer som må løses før pasienter kan motta slik behandling uten risiko, for eksempel knyttet til kreftutvikling. Dette gjelder spesielt for iPS-celler og ES-celler. Det er også fortsatt mye arbeid påkrevet for å utvikle og implementere prosedyrer og protokoller for reparasjon av skadet vev eller organ. Det gjenstår i mange tilfeller viktige utfordringer i forhold til hvordan stamceller dyrkes, renhet fra dyrekomponenter og karakterisering av cellene. Dette gjelder alle typer stamceller.

Forskning på kreftstamceller er også et aktivt forskningsområde. Selve begrepet kreftstamcelle er omstridt, men det er generell enighet om at kreftstamceller har egenskaper til felles med kroppens normale stamceller. Gjennom forskning på stamceller kan man opparbeide seg verdifull kunnskap om kreftsykdommer og kreftcellers stamcelleliknende egenskaper. Gjennom å studere kreftstamceller kan man omvendt lære mye om normale stamcellers kontrollfunksjoner for cellevekst og differensiering. Vi trenger for eksempel videre forskning for å forstå betydningen av et intakt arvestoff (genom) for normal stamcelleutvikling. Det er også viktig å forstå stamcellenes normale tilpasningsevne i vev som inneholder differensierte celler. Denne type kunnskap er svært viktig for at vi skal kunne unngå at de transplanterte cellene utvikler seg til kreftceller.

Forskning på stamceller i Norge

Stamcelleforskningen i Norge spenner fra basalforskning på stamcellers egenskaper i forhold til signalveier, hvordan de tilpasser seg organers mikromiljø (mikronisjer) og epigenetikk, til klinisk forskning på bruk av stamceller i behandling av sykdom hos mennesker. Etter endringer i Bioteknologiloven i 2008 forskes det på både somatiske stamceller, ES-celler, iPS-celler og stamceller fra navlestrengsblod i Norge.

Spesielt har en i Norge kommet langt innenfor følgende felt: 1) Studier av hematopoetiske og benmargs stamceller, 2) Mesenchymale stamceller, 3) Nevrale stamceller, 4) Kreftstamceller og 5) Imaging av stamceller. Studier av embryonale stamceller og iPS-teknologi er under utvikling. Innen epigenetikk og pluripotensialitet, nevralt stamceller og kreftstamceller har Norge internasjonalt ledende forskningsmiljø. Det finnes også sterke miljøer som retter seg mot klinisk anvendelse av stamceller.

Norge har et forholdsvis stort forskningsmiljø som studerer hvordan mesenchymale stamceller reguleres og differensieres, og som studerer egenskaper til nevralt stamceller og stamceller fra øyet. Mesenchymale stamceller for reparasjon av brusk- og beinvev blir brukt i kliniske forsøk i Norge, og det utføres også kliniske forsøk med stamceller fra øyet. Forskning utføres også med transdifferensiering av hematopoetiske og mesenchymale stamceller. ES celler blir ikke brukt i kliniske forsøk i Norge; forskningen er rettet mot eksperimentell utvikling av bestemte celletyper fra humane ES-celler. Stamcelleprogrammet har i perioden 2008-2012 satset på å rekruttere en forskergruppe med spesiell kompetanse innenfor iPS-feltet og det er nå flere forskergrupper som arbeider innenfor dette feltet. Fremover vil sannsynligvis iPS-celler i første omgang bli brukt som et verktøy for å studere sykdomsmekanismer eller epigenetiske omprogrammeringsmekanismer. Tyngden av stamcelleforskningen i Norge skjer ved Nasjonalt senter for stamcelleforskning i Oslo. I tillegg til forskning på stamceller i tradisjonell forstand, er forskning på kreftstamceller et

aktivt forskningsfelt i Norge. Senter for forskningsdrevet innovasjon (SFI) «Cancer Stem Cell Innovation Center» (CAST) har vært en betydelig bidragsyter innenfor dette området.

Stamcelleforskning internasjonalt spenner over et bredt felt, og det er lite tenkelig at stamcelleforskningen i Norge kan hevde seg innenfor alle områder. Det er hensiktsmessig å videreutvikle den forskningskompetanse som allerede er bygget opp, og samtidig gi plass for nye framoverskuende forskningsområder. Dette betyr at internasjonalt forskningssamarbeid er viktig. Norsk stamcelleforskning forventes å ha et fortrinn innenfor de områdene der det allerede finnes ledende forskningsmiljøer (se 1-5 over), for eksempel innenfor basalforskning på signalmekanismer og epigenetisk regulering av normale stamceller, defekt stamcelleregulering ved kreft, og ulike somatisk deriverte stamceller for klinisk bruk. iPS- og ES-forskning er også viktige strategiske forskningsfelt under oppbygging.

En viktig utfordring for norsk stamcelleforskning fremover er å intensivere arbeidet med å styrke basal- og translasjonsforskning på feltet, med et betydelig fokus på internasjonalt samarbeid. Dette er viktig for å kunne ta del i den svært raske utviklingen som skjer internasjonalt. For eksempel, innenfor iPS-forskningen skjer det en rivende utvikling hvor modifiserte somatiske stamceller muligens vil kunne brukes som utgangspunkt for å generere spesifikke modne celletyper, som så på en sikker måte og etter definerte protokoller transplanteres til pasienter. Å gjøre resultatene fra den basale stamcelleforskningen tilgjengelige for allmenheten gjennom translasjonsforskning er et svært viktig langsiktig mål som vil få stor oppmerksomhet. Økt innsats innenfor translasjonsforskning krever store økonomiske ressurser for å kunne gjennomføres. Tilgangen på tilstrekkelig finansiering, og prioritering av satsingsområder, vil kunne by på utfordringer.

En annen utfordring vil være å gi hele Norges befolkning (til dels fordelt utover store geografiske områder) tilgang til resultatene av denne utviklingen. Her er et første steg å ha nasjonale forskerkonstellasjoner og nettverk. Parallelt med dette vil økt klinisk forskningsaktivitet, gjerne gjennom internasjonalt samarbeid, bedre norske pasienters tilgang til utprøvende og eksperimentell behandling, for eksempel knyttet til celletransplantasjon eller stimulering av kroppens egne stamceller.

Lovreguleringer og etiske aspekter

Forskning på overtallige befruktede egg og ES-celler er tillatt når formålet er å oppnå ny kunnskap med sikte på framtidig behandling av alvorlig sykdom hos mennesker. Overtallige befruktede egg kan forskes på i inntil 14 dager etter at egget ble befruktet, og skal deretter destrueres. Cellelinjer som etableres fra overtallige befruktede egg, kan dyrkes over lengre tid. Det er ikke tillatt å befrukte egg for forskningsformål alene.

Forskning på humane ES-celler utløste på slutten av 1990- og begynnelsen av 2000-tallet en nasjonal og internasjonal etisk debatt som særlig var knyttet til embryoets moralske status og til bruken av «spirende menneskelig liv» i medisinsk forskning. En lovendring i 2008 muliggjorde forskning på overtallige befruktede egg i Norge og den etiske debatten rundt ES-celleforskning og bruk av overtallige befruktede egg har til en viss grad stilnet. Forskningen har blitt utført på cellelinjer importert fra USA og Sverige. Derimot har ingen forskning på ES-celler fra norske overtallige befruktede egg funnet sted til dags dato.

Det kan stilles spørsmål om det kanskje finnes andre og vel så relevante og presserende etiske aspekter ved stamcelleforskningen som vi kan risikere å overse, gitt at «den store etiske debatten» allerede er tatt. Ett slik etisk spørsmål som har vært lansert, er bruken av såkalte

«neste-generasjons sekvenserings teknikker» på stamcellelinjer.¹ Sekvensering av genomet eller eksomet i disse cellene, vil romme informasjon – i noen tilfeller betydningsfull informasjon – om donor og slekt. Dermed oppstår en del av de samme etiske utfordringene som ved genom- og eksomsekvensering i forskning generelt: - Hvem eier informasjonen, hvem har en eventuell rett til å vite, og har forskerne en etisk plikt til å informere om betydningsfulle funn?

Siden spørsmålet om ES-celleforskning skal være tillatt eller ei, er etisk avklart i det norske samfunnet, så vil morgendagens etiske utfordringer i stamcelleforskningen ikke være knyttet til *om*, men snarere til *hvordan*, man skal bedrive god stamcelleforskning. Mange av de etiske spørsmålene knyttet til stamcelleforskning er ikke spesifikke for stamcelleforskningen, eksempelvis samtykkeproblematikk, bruk av forskningsresultater og patentering, opprettelse av forskningsbiobanker, uforutsette negative effekter ved ny behandling, urealistiske forventninger til forskningsresultater blant befolkningen og politikere, og som allerede nevnt, informasjon om donor som kan komme frem ved genomsekvensering av DNA i stamceller. Likevel kan det være at flere av de generelle spørsmålene får en særskilt utforming på stamcellefeltet. De etiske vurderingene av forskning på stamcellefeltet må være en viktig del av alle stamcelleforskningsprosjekter og kan være en hjelp heller enn et hinder for forskningen.

Regelverk og strukturer finnes som ivaretar etiske spørsmål knyttet til stamcelleforskning i Norge.

3. Mål for programmet

a. Hovedmål

Programmet skal utvikle og styrke kompetansen innenfor grunnforskning og klinisk forskning på stamceller med sikte på behandling av alvorlig og kronisk syke pasienter. Programmet skal gjennom forskning og innovasjon bidra til at norske pasienter i fremtiden kan tilbys stamcellebasert helsehjelp og behandling i Norge som er på høyden med det som tilbys i utlandet. Norge skal være en god internasjonal bidragsyter til forskning på dette området på en måte som ivaretar enkeltmenneskets integritet og menneskeverd og holder høy etisk standard.

b. Delmål

- Programmet skal finansiere forskerinitierte prosjekter innenfor programmets prioriterte områder.
- Nasjonalt senter for stamcelleforsknings videre rolle som virkemiddel for å nå programmets mål skal avklares, basert på senterevalueringen og gjennom en søknadsprosess.
- Programmet skal tilse at grunnforskningen på stamcellefeltet føres fram mot translasjonelle og kliniske studier på et godt faglig og etisk grunnlag.
- I løpet av perioden skal Norge ha en velfungerende forskningsaktivitet knyttet til indiserte pluripotente stamceller (iPS), som ivaretar behovet for kompetanse på dette teknologiområdet og som rettes inn mot den kliniske virkelighet.
- Programmet skal bidra til internasjonalisering av norsk forskning, blant annet gjennom utenlandsopphold for unge forskere.

- Programmet skal ha en aktiv rolle i å spre kunnskap over hele landet, og initiere og ivareta kommunikasjon med aktuelle kliniske miljøer.
- Programmet skal stimulere til at norske stamcelleforskningsmiljøer kan innhente eksterne midler, også internasjonalt.

4. Prioritering av forskningsoppgaver

a. Generelle prioriteringer

For å lykkes med at satsingen på stamcelleforskning skal komme pasienter til gode kreves det både samarbeid innenfor basalforskningsmiljøene, og samarbeid mellom basalforskere og klinikere (translasjonsforskning). Programmet vil stimulere til økt samarbeid, på både nasjonalt og internasjonalt nivå.

Programmet vil arbeide for å bringe grunnforskningen på stamcellefeltet videre i retning translasjons- og klinisk forskning, så raskt det er mulig på en faglig god og etisk forsvarlig måte. Programmet vil søke å ivareta kontakt med brukergrupper og aktivere relevante kliniske miljøer. Å forberede kliniske miljøer på mulighetene og potensialet i stamcelleforskningen må være en aktiv prosess, og noe som programmet vil engasjere seg i.

Internasjonalt er forskningsfeltet i svært rask utvikling, med økende bruk av ES-celler, iPS-celler og ulike somatiske celler, som genererer ny kunnskap om hvordan stamceller kan differensieres til bestemte celletyper for bruk i regenerativ medisin. Programmet vil prioritere økt internasjonal utveksling innenfor disse områdene, slik at nye internasjonale funn raskt kommer norsk stamcelleforskning til gode. Det er viktig at aktivitetene med utspring i programmet får en nasjonal utbredelse og samordning, for å sikre at hele landet får ta del i kunnskapsutviklingen og på sikt samme behandlingsmuligheter ved sykdom.

Programmet vil stimulere til økt rekruttering av unge talentfulle forskere, og støtte deres karriereutvikling. En bedre kjønnsbalanse i forskningsfeltet er også ønskelig. Begge disse prioriteringene kan resultere i økt aktivitet og fornyelse i norsk stamcelleforskning.

Stamcelleforskningen i Norge kan sies å være noe fragmentert, og det er viktig å utvikle sterke nasjonale samarbeidskonstellasjoner. Det tar ofte tid å opparbeide en kritisk masse og samarbeid som materialiserer seg i forskningsresultater. Derfor er det viktig at påbegynt metodeutvikling og infrastruktur utnyttes og videreutvikles, med gradvis økt innretning mot bruk av «individualiserte» stamceller innenfor klinisk medisin.

b. Prioriterte forskningstema

1. Forskning som vil gi en bedre forståelse av basale prosesser knyttet til vekst og differensiering av multipotente og pluripotente stamceller fra forskjellige kilder. Dette innebærer også forskning rettet mot å studere både normale og syke stamcellers adaptive egenskaper.
2. Bedre karakterisering og validering av stamceller for bruk i klinikken, spesielt med henblikk på genetiske/epigenetiske karakteristika, risiko for overføring av sykdom og kreftutvikling.

3. Utvikling og implementering av prosedyrer og protokoller for reparasjon av skadet vev eller organ, inkludert kliniske studier, der forskningsetiske risiko-nytte-evalueringer med fokus på pasientperspektivet er sentrale.
4. Bruk og videreutvikling av induserte pluripotente stamceller (iPS-celler) til bruk i relevante cellulære og prekliniske sykdomsmodeller, samt for å gi økt forståelse av hvordan iPS-celler kan brukes i klinisk regenerativ medisin.

Forskning rundt kreftstamceller og deres egenskaper vil også kunne finansieres gjennom programmet. Da med henblikk på hvilken betydning de har i kreftsvulsters dannelse og progresjon, og i utvikling av terapiresistens. Denne forskningen vil også gi økt forståelse av kreftcellers vekst og evne til tilpasse seg nye mikromiljø.

Da utviklingen internasjonalt skjer i et høyt tempo er det viktig at det blir gitt plass til nye forskningsområder innenfor feltet. En utfordring vil være å implementere disse i de forskningsprogrammer som er under utvikling, og sørge for at de er godt koplet til den internasjonale forskningsfronten gjennom samarbeid.

c. Programmets virkemidler

Programmets virkemiddel er i hovedsak forskerinitierte prosjekter innenfor programmets tema, og eventuelt programinitierte prosjekter dersom det viser seg nødvendig for å få frem forskning på spesielle felter.

Prosjektene vurderes ut fra vitenskapelige kvalitet og relevans for programmets temaområder og mål. Det forventes at det i søknadene omtales hvordan de foreslåtte prosjektene kan bidra til å oppfylle programmets mål og hvilke av programplanens temaområder prosjektet er relevant for. Fokus på etiske aspekter rundt forskning på stamceller vil være viktig i vurderingen av alle forskningsprosjekter, og brukergruppenes potensielle perspektiver og behov på kort og lang sikt.

Innenfor programplanens omtale av prioriterte tematiske områder vil programstyret kunne angi mer spesifikke prioriteringer. Dette og andre strategiske føringer vil konkretiseres i programmets utlysninger.

Et annet sentralt virkemiddel i programmet har vært etableringen av Nasjonalt senter for stamcelleforskning, med en årlig bevilgning siden 2008. Programmet vil i oppstarten av perioden gjennomføre en prosess med tanke på en eventuell videreføring av bevilgningen til Nasjonalt senter for stamcelleforskning.

Internasjonal forskerutveksling er et viktig ansvar for programmet og vil bli prioritert gjennom norske forskeres utenlandsopphold. Utenlandsopphold for unge forskere vil bli særlig vektlagt, og dette bør omtales i søknader om personlig postdoktorstipend og/eller forskerprosjekt.

5. Internasjonalt samarbeid

Utfordringer som står sentralt i norsk forskning, er felles for mange land. Internasjonalt forskningssamarbeid og flyt av kunnskap over landegrensene er viktig, ikke minst for å møte de globale utfordringene. Internasjonalt samarbeid skal styrke kvalitet og kapasitet i norsk

forskning, og norske forskere skal både høste av og bidra til internasjonal kunnskapsdeling. Forskingen i Norge må også ha som ambisjon å tiltrekke seg de beste forskertalentene og delta i den internasjonale forskningsfronten på utvalgte områder.

To styringsdokumenter er sentrale for å fremme internasjonalt forskningssamarbeid innenfor programmets ansvarsområde: Forskningsmeldingen, Klima for forskning (2009-2012), og Forskningsrådets strategi for internasjonalt samarbeid (2010-2020). Programstyret vil ta et strategisk ansvar for å stimulere internasjonalt forskningssamarbeid på relevante og prioriterte programområder. Internasjonal forskerutveksling er en viktig oppgave for programmet, og vil bli tillagt betydelig vekt. Det er spesielt viktig å gi unge forskere muligheter til forskningsopphold utenlands, og legge til rette for at dette kan kombineres med familieliv for eksempel gjennom ekstra utenlandsstipend. Å sørge for attraktive karrieremuligheter slik at unge forskere med internasjonal erfaring kan bringe sin kompetanse tilbake til Norge er også svært viktig. Internasjonal nettverksbygging og aktiv deltakelse i internasjonale møter og konferanser er en betydningsfull del av internasjonaliseringen av norsk forskning.

Aktuelle tiltak og virkemidler er:

- Finansierte utenlandsopphold og gjesteforskerstipend
- Stimulere norske forskere til å utvikle kontakt og forskernettverk, prosjektsamarbeid og søknader til relevante nordiske og europeiske programmer som NordForsk, EUs rammeprogram, the European Research Council (ERC), felleseuropeiske forskningsprogrammer (Joint Programming Initiative), og European Cooperation in Science and Technology (COST)
- Med utgangspunkt i intensjonsavtalen mellom Forskningsrådet og National Institute of Health (NIH) stimulere norske forskere til samarbeid med amerikanske forskningsmiljøer og utnytte mulighetene i NIH-systemet
- Stimulere internasjonalt forskningssamarbeid som tar i bruk felleseuropeisk infrastruktur
- Sørge for at informasjon om programmet og prosjektene er tilgjengelig på engelsk
- Vurdere relevante former for internasjonalt samarbeid på programnivå

I EU's 7. rammeprogram (RP) er *Health* den nest største av ti tematiske programmer. *Health* er inndelt i fire områder. Her er det en særskilt satsing på regenerativ medisin, og det er finansiert mange studier på stamceller både i 6. og 7. rammeprogram. Hvordan stamcelleforskningen vil ivaretas i 7. rammeprogramets etterfølger fra 2014, *Horizon 2020*, er foreløpig ikke kjent. En forutsetning for deltakelse i EUs forskningsprogrammer og andre internasjonale aktiviteter er å ha sterke nasjonale miljøer som kan bidra i forskningssamarbeidet. Det bør tilrettelegges for at sterke miljøer gis muligheten for å delta i slikt samarbeid, samtidig som det er viktig å bygge opp kompetanse i flere norske miljøer slik at også disse kan bli attraktive for utenlandske samarbeidspartnere.

Innenfor medisinsk forskning vil nordisk samarbeid i mange tilfeller utpeke seg som spesielt nyttig ut fra likhetstrekk mellom de nordiske land. Norge har en ressurs i de sterke forskningsmiljøene som er bygd opp i våre naboland på stamcellefeltet. Nordisk samarbeidsorgan for medisinsk forskning (NOS-M) har utarbeidet et Nordic White Paper on Medical Research, med en analyse av nordisk medisinsk forskning og mulighetene for å styrke denne, for landene individuelt og gjennom nordisk samarbeid (<http://www.nordforsk.org/files/present-status-and-future-potential-for-medical-research-in-the-nordic-countries>).

6. Kommunikasjon og formidling

Det forventes at resultater fra prosjektene presenteres i anerkjente vitenskapelige fora og publiseres i internasjonale vitenskapelige tidsskrifter. I tillegg vil programstyret prioritere forskningsformidling og anser det som vesentlig at forskerne bevisstgjøres når det gjelder kommunikasjon av sin forskning. Foruten forskersamfunnet selv er målgruppene for kommunikasjonen politikere, forvaltningen og allmennheten.

Programmet vil legge til rette for møteplasser, og aktuelle formidlingsaktiviteter vil være seminarer, konferanser, forskersamlinger m.m. Disse vil rettes både mot eksisterende stamcelleforskningsmiljøer og mot andre relevante kliniske miljøer, brukergrupper og allmennheten i Norge. Programmet vil årlig vurdere aktuelle kommunikasjons-, informasjons- og formidlingstiltak.

Programmets hjemmesider <http://www.forskningsradet.no/stamceller> er en sentral del av programmets informasjons- og formidlingsaktivitet. Hjemmesiden oppdateres jevnlig med nyheter, informasjon om programmets mål og virkeområde, kontakter, prosjekter og utlysninger.

Formidlingsaspektet skal inkluderes ved planlegging av prosjektene.

Forskere som har bevilgning fra programmet oppfordres til å delta aktivt i debatter og på seminarer og konferanser nasjonalt og internasjonalt. De oppfordres videre til å bidra til transparent kommunikasjon med omverdenen, og være åpne for å diskutere og formidle kunnskap om stamcelleforskning til samfunnet for øvrig.

7. Budsjett

Programperioden er fem år, fra 2013 til og med 2017. Helse- og omsorgsdepartementet finansierer programmet. Budsjettet for 2013 er 20 mill. kroner. Foreslått budsjett for 2014 er 25 mill. kroner, og det er behov for budsjettøkning dersom programmet skal kunne møte forskningsutfordringene og nå sine mål. Det vil tilstrebes at prosjektene som støttes får realistiske bevilgninger og gode arbeidsbetingelser. Samtidig må dette balanseres mot å ha en tilfredsstillende faglig bredde i programmet.

8. Forholdet til andre relaterte virkemidler i Forskningsrådet

Programmet vil ha grenseflater mot andre satsinger og programmer i Forskningsrådet, og ønsker å videreutvikle samhandlingen med disse. De mest sentrale virkemidlene er:

De frie arenaene;

- *Fri prosjektstøtte innenfor medisin, helse og biologi* (Frimedbio)
- *Sentre for fremragende forskning (SFF) og Sentre for forskningsdrevet innovasjon (SFI)*, spesielt *SFI-CAST (Cancer Stem Cell Innovation Center)*
- *Nasjonal satsing på forskningsinfrastruktur* (Infrastruktur)
- *Kommersialisering av FoU-resultater (FORNY) og Brukerstyrt innovasjonsarena (BIA)*

Relevante tematiske satsinger:

- *Bioteknologi for verdiskapning* (Biotek2021)
- *Klinisk forskning* (Klinisk)
- *NevroNor – en nasjonal satsing på nevrovitenskapelig forskning*
- *Offentlig initierte kliniske studier på kreftområdet* (Kreft)
- *Miljøpåvirkning og helse* (Milpaahel)
- *Etiske, rettslige og samfunnsmessige aspekter ved bioteknologi, nanoteknologi og nevroteknologi* (ELSA)


Stamcelleforskning inngår også i *Centre for Molecular Medicine Norway* (NCMM), den norske noden i den nordiske partnerskapsavtalen med EMBL (European Molecular Biology Laboratory).

Det er kontakt og samarbeid i Forskningsrådets administrasjon om satsinger/programmer som har grenseflater mot hverandre. Det gjelder både i planleggingsfasen og i programperioden, bl.a. ved utlysning av forskningsmidler og ved seminarer/konferanser.

9. Organisering

Divisjonsstyret for vitenskap har det overordnede ansvaret for programmet og oppnevner programstyret. Programstyret leder programmet på vegne av Forskningsrådet, og er underlagt og rapporterer til divisjonsstyret gjennom avdelings- og divisjonsdirektør. Programstyrets oppgaver er primært av strategisk karakter. Det er ansvarlig for at programmet når de oppsatte målene og gjennomføres på en mest mulig effektiv måte i henhold til programplanen og andre planer som er lagt, innenfor rammer vedtatt av divisjonsstyret. Forskningsrådets programadministrasjon har ansvaret for driften av programmet, og eventuelle evalueringer.

¹ Isasi, R et al. (2012). Disclosure and management of research findings in stem cell research and banking: policy statement. *Regen. Med.* 7 (3);439-448.



Publikasjonen kan bestilles på
www.forskningsradet.no/publikasjoner

Norges forskningsråd

Stensberggata 26
Postboks 2700 St. Hanshaugen
N0-0131 Oslo

Telefon +47 22 03 70 00
Telefaks +47 22 03 70 01
post@forskningsradet.no
www.forskningsradet.no

Utgiver:

© Norges forskningsråd
Stamcelleforskning – STAMCELLER

Omslagsdesign: Design et cetera AS
Foto: Shutterstock

Mai 2013

ISBN 978-82-12-03224-8 (pdf)