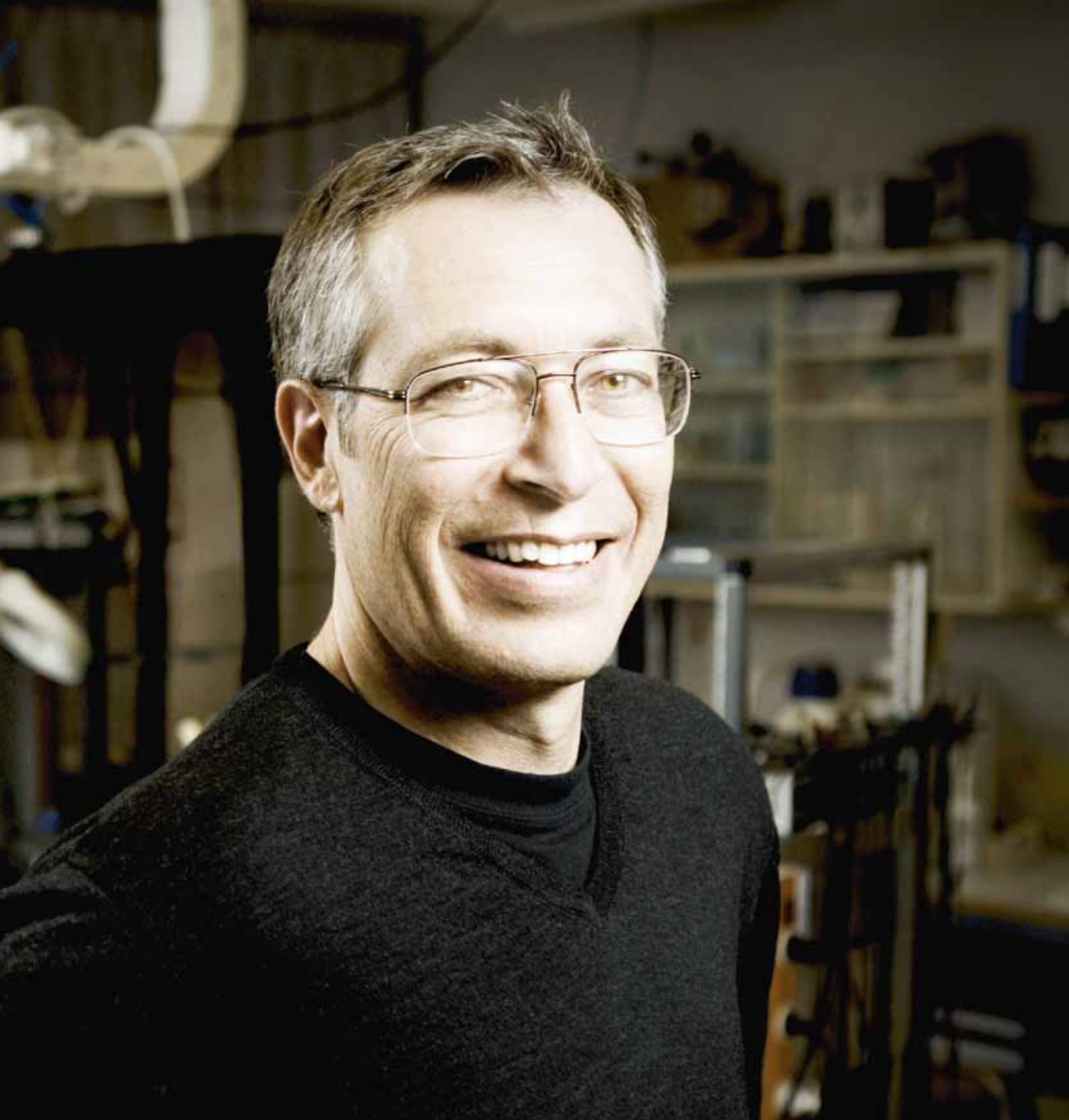


## Joel Glover

Norge er opptatt av skiløping, ikke forskning

Norway is interested in skiing, not research

Intervjuet 1. desember 2010, Oslo



Joel Glover er utdannet biolog ved Universitetet i California, San Diego, med en hovedretning innen marinbiologi, og deretter nevrobiolog ved Universitetet i California, Berkeley. Han tok doktorgraden på en avhandling om nervestengingen hos blodigler.

Ved siden av å være professor ved Avdeling for fysiologi, Universitetet i Oslo, har han også en bistilling ved Sars-senteret (Sars internasjonale senter for marin molekylærbiologi) i Bergen der han blant annet er opptatt av å studere nervesystemet til larvesekkdyyret (*Oikopleura dioica*) som er et gjennomskiktig planktondyr i havet. Glover er også leder for Nasjonalt senter for stamcelleforskning, som ble åpnet i Oslo i 2009.

### **Forskning på nervekreter i hjerne og ryggmarg**

Glover har arbeidet ved Universitetet i Oslo siden midten av 1980-tallet. Han leder nå en gruppe som forsker på hjerneutvikling, ryggmargsregenerasjon og stamceller ved Institutt for medisinske basalfag ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Gruppen består av 12 forskere, flest nevrobiologer og molekylærbiologer, som driver grunnforskning. Gruppen er også koblet opp mot klinisk forskning gjennom kliniske miljøer innen nevrologi, inkludert en nevrokirurg fra Rikshospitalet som forsker på dyremodeller av ryggmargskader. Gruppen er finansiert gjennom bidrag fra Universitetet i Oslo, Forskningsrådet og gjennom EU-midler. Forskningen får også støtte fra ulike forskningsfond og fra andre kilder.

“Vi forsker på aktivitet i nerveceller som ligger i hjernen og i ryggmargen, og som ligger til grunn for bevegelser, dvs motoriske funksjoner,” forklarer Glover. I hjernestammen og ryggmargen finnes det en mengde såkalte premotoriske nervecellegrupper som driver aktiviteten i musklene, når vi går, når vi klør oss, når vi beveger øynene, og så videre. Svært lite har imidlertid vært kjent om hvordan disse cellegruppene er koblet sammen med de motoriske nerveceller som danner kontakt med musklene. Gruppen har blant annet vist at premotoriske nerveceller i hjernestammen er koblet spesifikt til motoriske nerveceller i ryggmargen som enten driver musklene i armer og bein, eller muskler i den øvrige delen av kroppen.

Joel Glover began studying biology at the University of California, San Diego where he specialized in marine biology, before studying neurobiology at the University of California, Berkeley. Glover holds a PhD in neurobiology for his dissertation on the development of serotonergic neurons in the nerve cord of leeches.

Since the mid 1980s, Glover has been affiliated with the University of Oslo, where he holds a position as professor at the Department of Physiology. In addition Glover holds an adjunct position at the Sars International Centre for Marine Molecular Biology in Bergen, where he does research on the nervous system of the tunicate (or urochordate) *Oikopleura dioica*, a tiny transparent marine animal evolutionarily related to vertebrates. Despite his longstanding interest in marine biology, Glover considers himself a neuroscientist. Glover also heads the Norwegian Center for Stem Cell Research, which was established in 2009.

### **Research on neural circuits in the brain and spinal cord**

Glover has for many years led a research group that is conducting studies on brainstem and spinal cord development, spinal cord regeneration and neural stem cells at the Institute of Basic Medical Sciences under the Faculty of Medicine at the University of Oslo. His group has extensive national and international collaborations with other specialists in neuroscience, amongst them a neurosurgeon from the National Hospital in Oslo who is helping to establish spinal cord injury models in animals.

The group consists of 12 researchers, mostly neurobiologists and molecular biologists, who specialize in conducting basic research. Their research has been funded by contributions from the University of Oslo, the Research Council of Norway, various EU programs as well as other research programs, including a grant from the Human Frontiers Science Program.

“We do research on the activity of neural circuits in the brain and spinal cord that form the basis for movement, that is, the motor functions of the body,” Glover explains. In the brain stem and spinal cord, there are many groups of nerve cells called premotor neurons, which initiate the activity in our muscles when we walk, blink, scratch ourselves and so on. However, very little is known about how these premotor

Disse funnene har bidratt med viktige nye kunnskaper om hvordan motoriske funksjoner er organisert.

Glovers gruppe undersøker nervekretser i sentralnervesystemet som har med balanse og motorikk å gjøre. Spesielle refleksbuer, som går via kretser i hjernestammen og ryggmargen, muliggjør at vi gjenvinner balansen når vi snubler eller kommer i ubalanse på andre måter. Det går da signaler fra balanseorganene i det indre øret til hjernestammen og videre til øyebevegelsessentra og til ryggmargen og til slutt til muskler rundt øyeeplet og i armer og bein. Og så foretas de bevegelsene som er nødvendige for at vi skal holde blikket fast og ikke skal falle. Gruppen kartlegger utviklingen av disse refleksbuene gjennom bruk av dyremodeller. Hjernen og ryggmargen fra musefostre eller nyfødte mus tas ut og legges i et bad av fysiologisk saltvann. Her kan vevet forbli levende i opptil 24 timer. Glovers gruppe arbeider for å kartlegge nervebanene i “balansekretsen” i detalj, både gjennom å undersøke den spontane aktiviteten i kretsen og også gjennom forsøk der nervene stimuleres. Når det indre øret stimuleres på ulike måter, sendes det signaler nedover og forskerne undersøker hvilke nerveceller i ryggmargen som blir aktivert. Det undersøkes også hva som skjer når nervebaner kuttet og signalene (dermed) begrenses til ulike kanaler og ulike deler av kretsene. Noen nervekretser, slik som disse balanserefleksbuene, er relativt stabile. Samtidig er det en viss form for plastisitet i dem. Når fibre og forbindelser brytes, kan nye signalveier etableres. Glover er i denne sammenhengen ikke minst opptatt av å undersøke hvordan balanserefleksbuene *utvikles* i fosterperioden. “Skal vi kunne bevege oss på den måten vi ønsker og skal vi ha reflekser som fungerer som de skal, må disse kretsene utvikle seg riktig,” forklarer han. Utviklingsstudier kan gi viktig informasjon om hvordan nervene “finner hverandre” og nerveforbindelser opprettes.

### **Selvlýsende celler og funksjonell bildebehandling**

Nerveimpulser kan måles og registreres ved hjelp av elektroder. “Før i tiden stakk man elektroder inn i hjernen eller i ryggmargen for å fange opp elektriske impulser,” sier Glover. Nå arbeider han mest med en annen metode. Det finnes sporstoffer og proteiner som produserer lys

neurons are connected with the motor neurons, which are the nerve cells that actually trigger muscle contractions.

Through their research, the group has shown that premotor neurons in the brain stem are connected specifically to motor neurons in the spinal cord that control either the muscles in the arms and legs, or muscles in the body trunk. These findings have provided important new knowledge about how motor functions in the body are organized.

Glover’s group is also studying the neural circuits in the brain and spinal cord that control balance and motor skills. Special reflex circuits allow us to regain our balance when we stumble or are pushed. When we lose our balance, signals from the balance organs in the inner ear are transmitted to the spinal cord and to eye movement centers in the brain stem, and from there to the muscles in our arms and legs and around our eyeballs. This way the body can make the movements necessary to prevent us from falling.

To record the activity of nerve cells in these reflex circuits, the researchers use the brain and spinal cord from mouse embryos or newborn mice, which they surgically remove from the animal and place in a bath of physiological saline. This keeps the isolated brain and spinal cord alive for up to 24 hours.

The research team is hoping to be able to record every detail of the neural pathways of the “balance circuits”, and do this by examining the spontaneous activity of the circuits as well as activity generated when nerves are stimulated. By stimulating the inner ear in various ways, the researchers can assess how signals are transmitted from one nerve cell to another and which parts of the brain and spinal cord are activated. The researchers also do experiments where they restrict the signals to different channels within the circuits, by cutting specific nerve tracts. Some neural circuits, such as the balance reflex circuits, are relatively stable, but nevertheless show a surprising degree of plasticity because whenever fibers are broken or impeded, new signal pathways are established.

Glover is in this context particularly keen to examine how the balance circuits develop during the fetal period. “To be able to move the way we wish and have reflexes that work properly, these circuits need to develop properly,” he explains. Our research on the early development of these circuits is providing important new information about how nerve cells “find each other” and how neural connections are created.

når de påvirkes av kjemiske signaler eller av elektrisitet. “Vi påfører preparatene spesielle stoffer som legger seg inn i cellemembranene og endrer sine optiske egenskaper når spenningen endres,” forklarer Glover. Nerveimpulsene får cellene til å “lyse”. Det er også mulig å introdusere fluoriserende proteiner gjennom genteknologi, slik at man får et dyr til å uttrykke proteinene i bestemte nerveceller. Man har tatt fluoriserende proteiner fra maneter og manipulert dem inn i nervecellene hos mus, slik at man får transgene mus med hjerneceller som lyser under gitte vilkår. I 2008 ble Nobelprisen i kjemi gitt til en japansk og to amerikanske forskere for utforskningen av det sentrale kunnskapsgrunnlaget bak dette. Martin Chalfie, Roger Tsien og Osamu Shimomura fikk prisen for “oppdagelsen” av såkalt grønt fluoriserende protein, GFP, som først ble isolert i en havmanet, *Aequorea victoria*.

En nerveimpuls varer et milli-sekund, et tusendels sekund. Noen av sporstoffene Glover bruker, reagerer så raskt at forskerne helt nøyaktig kan følge aktiviteten i nervecellene. Aktiviteten filmes gjennom et mikroskop og behandles videre i en datamaskin. Gjennom dette kan nerveaktivitet så vel i en og en nervecelle som i mange hundre på en gang analyseres. Å undersøke så mange nerveceller på en gang er ikke mulig ved hjelp av elektroder. Ved bruk av fluoriserende proteiner kan også andre typer registreringer foretas, som ikke er så lett å få til med elektroder. Ikke minst er metoden egnet for å undersøke aktivitet over tid, understreker Glover. Preparatene kan holdes stabile, det er ingen elektroder som faller ut eller får dårlig kontakt.

Fluoriserende proteiner og bruk av transgene mus med “selvlysende” nerveceller har lagt grunnlag for et reelt forskningsgjennombrudd. Refleksbuene fra balanseorganene i det indre øret til hjernestammen, ryggmargen og til muskler rundt øyeeplet og i armer og bein har blitt undersøkt og kartlagt gjennom hele det 20. århundret. “Ved å bruke fluoriserende proteiner klarte vi i løpet av seks måneder å gjenta og bekrefte alt som hadde blitt forsket fram og demonstrert i løpet av de foregående 40 år,” forteller Glover. Noe som gir forventninger om hva framtiden vil kunne bringe. “Vi skal kartlegge nøyaktig hvordan disse kretsene er koblet sammen og hvordan de fungerer,” peker han på.

## Fluorescent nerve cells and functional imaging

Nerve impulses can be measured and recorded using electrodes. “In the past, researchers stuck electrodes into the brain or spinal cord to detect electrical impulses,” says Glover. Today, however, he prefers to use another, more powerful method.

There are dyes and proteins that produce light when they are affected by chemical signals or electricity. “We can apply such dyes to the isolated brain and spinal cord. They are then absorbed into the cell membranes or cytoplasm, and change their optical properties when an impulse occurs,” explains Glover. As a result, each nerve impulse makes the nerve cell “flash”, and the flashes can be recorded with a camera.

In addition, through genetic engineering it is possible to breed animals that express light-producing proteins in specific nerve cells. In 2008 the Nobel Prize in Chemistry was awarded to Martin Chalfie, Roger Tsien and Osamu Shimomura for their utilization of Green Fluorescent Protein, or GFP, which was first isolated from a jellyfish (*Aequorea victoria*). With this molecular tool, researchers today are able to take fluorescent proteins from jellyfish and manipulate them into nerve cells in mice, so that one gets transgenic mice with nerve cells that light up under certain conditions.

A nerve impulse lasts only a millisecond. Still, some of the dyes that Glover uses react so quickly that the researchers can follow impulse activity in the nerve cells very accurately. The activity is filmed through a microscope and then processed in a computer. This method enables Glover’s team to analyze neural activity in hundreds of nerve cells as easily as in one nerve cell simultaneously, which would not be possible using electrodes. Also, electrodes can dislodge during an experiment, whereas recording from fluorescently labeled nerve cells is very stable, says Glover.

The discovery of fluorescent dyes and proteins and the use of transgenic mice with “luminous” nerve cells is a real breakthrough for neural circuit research. Because this method enables researchers to record the activity of many cells at once, over a longer period of time, it is possible to collect data more easily and more rapidly. Neuroscientists have been studying the balance circuits for several decades. “By using fluorescent dyes, it took us only nine months to confirm the findings that had been obtained with electrode recordings over the preceding 40 years, and add several important new

Glover og gruppen hans driver først og fremst grunnforskning, altså forskning som har til formål å skaffe til veie nye kunnskaper og nye innsikter, uten at det foreligger konkrete planer for anvendelsen av dem. “Det er vanskelig sånn umiddelbart å vite hva den kunnskapen vi kommer fram til, kan brukes til,” sier han, “men på lengre sikt vil resultatene av slik forskning nesten alltid komme til nytte på en eller annen måte.” Han mener for øvrig at det står “meget tilbake at ønske” når det gjelder forskningsfinansiering i kongeriket. Å forespeile nye anvendbare kunnskaper om sykdommer og pasientbehandling synes ofte å hjelpe for å få støtte til prosjekter. “Hvis jeg driver en butikk, kan alle skjønne at når jeg selger en vare i dag, så har jeg tjent penger,” forklarer han. “Men det er åpenbart vanskeligere å skjønne at hvis man har satt inn penger i banken eller et fond, så tjener man også penger. Forskning er en investering for samfunnet, og som i alle investeringer bør man ha en bred portefølje. Forskere i Norge som er gode, klarer å skaffe seg midler, men mer penger burde gis mer langsiktig til kloke hoder og gode miljøer med dokumenterte resultater,” mener han. “Det burde være mer stabilitet i bevilgningene”. Og på et eller annet tidspunkt vil de kunnskapene og innsiktene som produseres gjennom dette, også vise seg å være nyttige og anvendbare.

Kartleggingen av nervekretsene i sentralnervesystemet kan imidlertid gi viktige kunnskaper for behandling av skader. “Når et elektrisk apparat går i stykker,” peker Glover på, “må man vite hvordan strømkretsene går for å kunne reparere skaden”. Utviklingsstudiene gir informasjon om hvordan nervene “finner hverandre” og nerveforbindelser opprettes. “Ved å vite mer om hvordan disse kretsene utvikler seg,” fortsetter han, “kan vi også finne ut mer om sykdomsmekanismer og kanskje også om å reparere skader eller kurere sykdommer”.

Og gruppen driver, som nevnt, også forskning opp mot behandling av ryggmargskader. Denne forskningen skjer i etablert kontakt med Landsforeningen for ryggmargsskadde. Både i 2005 og 2009 kunne man lese i *Uniforum*, Universitetet i Oslos informasjonsavis, at Glover og kollega Marie Claude Perreault hadde fått penger av Superman. Både i 2005 og i 2009 ble Glover og Perreault tildelt 1 million kroner i støtte til ryggmargsforskning fra Christopher & Dana Reeve Foundation, dvs fra stiftelsen

insights into the organization of these circuits” says Glover. Needless to say this brings great expectations for what information future research with this approach will reveal to us.

Glover and his research group are primarily engaged in basic research, that is, research that aims to provide new knowledge and new insights, with no concrete plans for how this knowledge might be used later on. “It is difficult to say straight off exactly how the knowledge we obtain will be used” he says, “but if you look at it over the long term, the results of such research almost always have important implications for improving our life in some way or another”.

To suggest how new knowledge may be of use in helping patients is one way to ensure funding and support for research projects. This is a perennial challenge for basic scientists, because future benefits may not be immediately obvious. “If I run a shop, everybody understands that when I sell an item today, I will have earned money,” he explains. “But obviously it is harder to understand that if you have deposited money in the bank or in a fund, you can also earn money. Research is an investment for society. Talented scientists in Norway are usually able to obtain funds, but better funding is needed, and should be given on a longer-term basis to researchers who demonstrate the ability to produce good science,” Glover says. “There should be more stability in funding.”

The mapping of neural circuits in the brain and spinal cord can provide important knowledge relevant to the treatment of injuries. “When an electrical appliance is broken you need to know how the circuits are constructed to be able to repair the damage,” says Glover. Developmental studies provide information about how nerve cells “find each other” and make the proper connections. “By knowing more about how these circuits develop,” he continues, “we will also find out more about disease mechanisms and perhaps even learn how to repair injuries or cure diseases”.

As mentioned earlier, Glover’s group is trying to develop possible treatments of spinal cord injuries based on their research findings. This effort is being made in collaboration with the Norwegian Spinal Cord Injury Association. In 2005 and 2009 several newspapers reported that Glover and his colleague Marie Claude Perreault had received funding from “Superman”. In both years Glover and Perreault were awarded NOK 1 million in funding for spinal cord research

til Christopher Reeve, den avdøde skuespilleren som slo gjennom i rollen som Supermann og som senere ble lam fra halsen og ned etter en rideulykke. Pengene fra Supermann skulle brukes til kartleggingen av hvordan hjernen er koblet til ryggmargen. Gjennom bruk av fluoriserende sporstoffer og ved å stimulere nerveceller med laser er det mulig å kartlegge aktiviteten i hver enkelt nervecelle svært nøyaktig. Glover understreker at et slikt kart er et viktig grunnlag i arbeidet med å utvikle en metode for å få til tilvekst av nerveceller fra uskadde deler av ryggmargen. Det langsiktige målet for denne forskningen er å finne ut mer om hvordan ryggskadde personer med lammelser kan få tilbake for eksempel seksualevnen, evnen til å styre blære- og tarmfunksjonen og evnen til å gå.

## Stamceller

Joel Glover er som nevnt leder for Nasjonalt senter for stamcelleforskning, som ble etablert i slutten av 2009. Senteret har en grunnbevilgning fra Norges forskningsråd på 28 millioner kroner over fem år. Forskningsrådet bevilger også betydelige midler til prosjekter innenfor stamcelleforskning i den samme tidsperioden.

Stamceller er celler som ennå ikke er ferdig spesialisert, men som har evnen til å utvikle seg til forskjellige cellyper. Stamceller finnes forskjellige steder i kroppen, for eksempel i benmargen. Cellene har den egenskapen at de kan produsere nye celler av de cellypene som er gått tapt i skadde omgivelser, slik som muskelceller, hudceller eller nerveceller. Gjennom stamcellenes evne til å kunne erstatte celler som er døde eller ikke fungerer, åpner kunnskap om stamceller helt nye muligheter for behandling.

I 2005 viste Glover sammen med andre forskere ved Universitetet i Oslo og Rikshospitalet at stamceller fra voksne menneskers beinmarg kan utvikle seg til nye nerveceller. Man mente tidligere at slike stamceller fra voksne nok kunne danne grunnlag for blodceller og immunceller, men ikke nye nerveceller. I prosjektet ble slike stamceller lagt inn i ryggmargen på kyllingfostre. Der utviklet cellene seg til funksjonelle nerveceller med nerveutløpere og evne til å danne nerveimpulser og forbindelser til andre nerveceller. Prosjektet pekte mot behandling av skader i hjerne og ryggmarg ved hjelp av stamceller. Og

by the Christopher & Dana Reeve Foundation, established by the actor Christopher Reeve, best known for his leading role in the movie Superman, who later became paralyzed from the neck down after a riding accident.

The money from the Reeve Foundation has been used to better map how the brain is connected to the spinal cord. Through the use of fluorescent tracers and by stimulating nerve cells with a laser it is possible to map the connections between nerve cells very accurately. Glover emphasizes that such a map is essential for developing effective treatments that promote the growth of nerve fibers between undamaged parts of the spinal cord. The long-term goal of this research is to help establish such treatments so that people with spinal cord injuries may recover bodily functions such as sexual ability, bladder and bowel control as well as the ability to walk.

## Stem Cells

Glover, as mentioned before, is the head of the Norwegian Center for Stem Cell Research. The center has been granted NOK 28 million over a five-year period by the Research Council of Norway. In addition, the Research Council of Norway has allocated substantial funds to specific stem cell research projects.

Stem cells are cells that are not specialized, but have the ability to generate many new cells that can develop into different cell types. Stem cells are found in most if not all organs of the body, and give rise to new cells that are needed to maintain certain tissues. For example, stem cells in the bone marrow give rise to new blood cells that replace those that break down over time. Because stem cells have the ability to produce new cells, they are considered to have great potential for the treatment of disease and injury.

In 2005, Glover together with colleagues from the University of Oslo and the National Hospital were able to demonstrate that stem cells from adult human bone marrow can give rise to functional nerve cells in an animal model. Previously, it was believed that these stem cells only made blood and immune cells. Nobody thought they could give rise to nerve cells.

The researchers proved this by inserting the human stem cells into the spinal cord of chicken embryos, where the

bruk av pasientens egen beinmarg til reparasjon av skader i hjernen eller ryggmargen, vil eliminere mange tekniske og etiske problemer, slik som bruk av embryonale stamceller eller stamceller fra hjernen, understreket Glover.

Glovers gruppe har senere fått forskningsmidler fra det som nå heter Extrastiftelsen Helse og Rehabilitering, en stiftelse som forvalter inntekter fra TV-spillet Extra, for å utføre videre forskning på bruk av stamceller til behandling av ryggmargsskader. Og Glover leder nå et forskningsprosjekt der det undersøkes hvordan visse typer humane stamceller utvikler seg når de injiseres i hjernen hos levende dyr. Cellene merkes med små magnetiske kuler slik at de kan følges over tid gjennom bruk av MR. En viktig del av prosjektet er å utprøve hvilke teknologier som gir de beste avbildningene av stamcellenes utvikling. Et av målene med dette forsøket er å avklare om stamceller må injiseres direkte i skadestedet, eller om de kan vandre dit fra et annet sted. Dette kan bidra med viktig informasjon som i framtida kan brukes i forbindelse med klinisk behandling av skader eller nevrologiske sykdommer i hjernen og ryggmargen.

stem cells developed into functional nerve cells that were able to generate nerve impulses and form connections with other nerve cells. This research immediately suggested a potential new way to treat injuries to the brain and spinal cord using stem cells. By using the patient's own bone marrow to make nerve cells to repair the damage in the brain or spinal cord many technical and ethical problems would be solved, says Glover.

More recently, Glover and his research group have received funding from what is now called the Extra Foundation for Health and Rehabilitation, which manages the income from the TV Lottery Extra. This money is being used on further research on how stem cells can be utilized for the treatment of spinal cord injuries.

Glover is also supervising another research project that is developing ways to non-invasively track the behavior of human stem cells that have been injected into animals. The stem cells are labeled with small magnetic beads that can be visualized over time in the living animal using MRI. A main goal of this study, in addition to developing the technology, is to determine whether stem cells must be injected directly into an injured part of the brain or spinal cord, or if they can migrate to the injury from elsewhere in the body. This research is expected to provide important information about how best to use stem cells in the future clinical treatment of injuries or neurological diseases of the brain and spinal cord.

