

Mänsklig cellkärna till djurägg

Etiskt försvarbart brittiskt beslut, men det gäller att få tekniken att fungera



OUTI HOVATTA, professor i obstetrik och gynekologi, Karolinska institutet; Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm outi.hovatta@ki.se

Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) i Storbritannien gav i september 2007 tillstånd till en forskargrupp i Newcastle och en i London att försöka etablera embryonala stamcellslinjer med överföring av humana cellkärnor till ägg från djur, i dessa fall koägg. Detta har kommenterats i ledarartiklar i *Lancet* [1] och *BMJ* [2].

Detta är ett viktigt beslut, eftersom brist på donerade humana ägg har varit det största hindret vid etablering av patientspecifika stamcellslinjer genom kärnbyte.

Seriös forskning kommer nu att utföras för att visa om tekniken kan fungera hos människor. De embryon som eventuellt kommer till med denna teknik kommer att förstöras i samband med försöken att etablera stamcellslinjer.

Stor uppmärksamhet

Tillståndet fick stor uppmärksamhet, eftersom metoden anses producera cytoplasmatiska hybrider mellan människa och djur.

Mänskliga embryonala stamcellslinjer har etablerats i nästan 10 års tid. Källan för stamcellslinjerna har varit embryon som har kommit till i samband med provrörsbefruktning men som inte har använts i parets barnlöshetsbehandling. Paret har genomgått embryoöverföring, och de embryon som har varit tillräckligt bra för att tåla nedfrysning har frysts ned för framtiden. Embryon med sämre kvalitet har kastats bort eller donerats till forskning. Paret har också haft möjlighet att till stamcells forskning donera de embryon som frysts ned men som paret inte mer vill använda för behandling.

Under dessa år har forskningen om differentiering av dessa celler till olika celltyper varit aktiv. Forskarna har tagit fram nästan rena nervcellspopula-

tioner för behandling av svåra neurologiska sjukdomar. Cellerna har visat sig fungera i djurmodell. Säkerhetsstudier pågår för att undersöka om cellerna kan användas kliniskt. Etableringsmetoderna har dock förbättrats, och vi är nära att framkalla linjer med klinisk kvalitet.

Risk för avstötning ett problem

Tänker man på celltransplantation är dock cellernas immunologiska egenskaper ett stort problem. Dessa celler skiljer sig inte från andra celler vad gäller immunologiska egenskaper, och utan immunsuppression kommer de att avstötas. Ett sätt att undvika avstötning är att använda somatiskt cellkärnebyte för att etablera celler som har samma arvs-

massa som den blivande mottagaren. Detta har varit möjligt hos möss [3] men inte hos människa.

Somatiskt cellkärnebyte innebär att man tar bort det donerade äggets kromosomer och kombinerar äggets cytoplasma med en somatisk cell, som tas från den blivande mottagaren av stamcellstransplantat. Det har varit svårt att utveckla tekniken hos människa, eftersom det har varit näst intill omöjligt att få tillräckligt många donerade ägg för forskningen.

Försök med ägg som inte blivit befruktade vid provrörsbefruktning har gett dåliga resultat. Koreanska resultat på humant kärnbyte med donerade ägg visade sig vara falsifierade.

Det finns en rapport från Kina [4] där en grupp har använt kaninägg, och i USA har man fått ett ättacellsembryo från ett koägg och en mänsklig somatisk cell [5]. Denna teknik måste nu utforskas seriöst för att visa om den verkligen kan användas för att forska på kärnbyte och omprogrammering och etablering av humana stamceller.

Endast cytoplasmatiska hybrider

HFEA fattade beslutet att tillåta forskning med koägg för dessa två forskargrupper. Om de lyckas etablera embryon kommer dessa att ha en kos mitokondrier med mitokondriala gener, men alla nukleära gener kommer från den över-

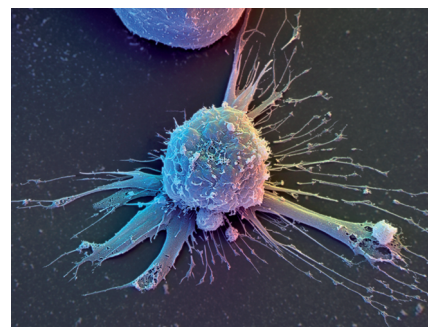


Foto: David Scharf/SPL/IBL

Är det möjligt att med hjälp av ägg från djur bilda stamceller som är dugliga för celltransplantation hos människa? Ett brittiskt beslut har öppnat för att söka svaret på den frågan.

förda cellkärnan. De blir s k cytoplasmatiska hybrider, men inte riktiga hybrider mellan människa och djur. Att göra riktiga chimärer genom att överföra celler till ett embryo blir inte tillåtet.

Innan beslutet togs hade HFEA genomfört debatt och lyssnat på olika intressegrupper och experter. En del motståndare fanns, trots att HFEA tydligt konstaterade att detta tillstånd inte är någon väg mot riktiga hybrider.

Omogna, överblivna ägg för kärnbyte

Ett sätt att få flera mänskliga ägg för att forska på tekniken med kärnbyte är att använda omogna ägg som man får tillsammans med mogna ägg vid behandling av par som genomgår provrörsbe-

SAMMANFATTAT

Human Fertilisation and Embryo Authority i Storbritannien har givit tillstånd till två forskargrupper att försöka etablera stamcellslinjer efter överföring av en mänsklig cellkärna till ett koägg.

Om detta lyckas kommer embryot och de eventuella stamcellerna att ha mänskliga nukleära gener, medan mitokondriella genomet kommer från ko. **Det kommer inte** att bli några levande chimärer, eftersom det eventuella embryot förstörs i samband med etablering av en cellinje.

Bristen på mänskliga ägg för forskning är stor, och det är bra att det finns en möjlighet för seriös forskning att ta reda på om det går att bilda stamceller med hjälp av ägg från djur.

fruktning med intracytoplasmatisk spermieinjektion. Endast mogna ägg kan injiceras med spermier, och de som är omogna kastas bort om de inte används för forskning.

Vid kärnbyte måste dock ägget vara moget. Omogna ägg kan odlas till mogenhet, men den tekniken måste utvecklas vidare innan det är möjligt att optimera den cytoplasmatiske mognaden.

Vi prövar nu den metodiken vid Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, men det största problemet har varit brist på omogna ägg för forskning.

Att ta bort cellkärnorna från onormalt befruktade ägg och sedan överföra en somatisk cell till ägget är också en idé som har presenterats, men hittills finns det inte några publicerade resultat om detta.

Internationella embryoregister behövs

Det finns alternativa sätt att undvika avstötning vid stamcellstransplantation. Tekniken att använda embryon som inte kan användas vid barnlöshetsbehandling blir ständigt effektivare och smidigare.

I framtiden kan det bli möjligt att använda alla sådana embryon för etablering av stora stamcellsbanker vid laboratorier som arbetar i enlighet med god tillverkningssed (GMP, good manufacturing practice), som behärskar proceduren och som kan derivera linjer med klinisk kvalitet.

Internationella register borde därför skapas, och ett sådant har redan etablerats av EU (European human embryonic

stem cell registry), där alla europeiska linjer kommer att registreras under 2007. Det gör det i viss mån möjligt att välja den för mottagaren immunologiskt mest lämpliga linjen. Men då bör man ha tillgång till tusentals linjer, inte bara de cirka 300 som hittills har publicerats.

Vid många sjukdomar som skulle kunna behandlas med celltransplantation måste donerade celler användas på grund av den genetiska komponenten. Då behöver mottagaren immunsuppressiv behandling, som har biverkningar. De sjukdomar som skulle bli föremål för celltransplantation är dock svåra, och ofta finns det i dag ingen bot alls för dem. Forskningen om immunsuppression gör också framsteg, och mängden biverkningar minskas.

Väl motiverat och etiskt försvarbart

Att omprogrammera somatiska celler och etablera olika celltyper för transplantation av sådana celler är en spännande tanke. Två grupper, en i Japan och en i USA, har under 2006 och 2007 lyckats omprogrammera fibroblaster från möss genom att transducera cellerna med transkriptionsfaktorer som styr cellernas pluripotens. Själva transduktionen med hjälp av lentivirusvektorer aktiverade dock onkgener, och avkomma till chimäriska möss gjorda med dessa transducerade celler fick maligniteter.

Det finns mycket kvar att göra för att undvika dessa komplikationer och få tekniken att fungera med humana celler, vilka är svårare att transducera.

Mot denna bakgrund var det väl moti-

verat och etiskt försvarbart av HFEA att tillåta seriös stamcells forskning med hjälp av djurägg. Om det visar sig möjligt att använda dem vid kärnbyte och etablera stamcellslinjer, kan teknikerna utvecklas så att de få mänskliga ägg som är tillgängliga för kärnbyte kan användas för att åstadkomma patientspecifika stamcellslinjer som är dugliga för human celltransplantation.

Endast cytoplasmatiske hybrider kommer att bildas om forskarna lyckas med proceduren, och dessa kommer att förstöras i samband med proceduren att etablera stamcellslinjer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Animal-human hybrid embryo research [editorial]. *Lancet*. 2007;370:909.
2. Kmietowicz Z. Regulator gives green light to using human-animal embryos. *BMJ*. 2007;335:521.
3. Kishikami S, Wakayama S, van Thuan N, Wakayama T. Cloned mice and embryonic stem cell establishment from adult somatic cells. *Hum Cell*. 2006;19(1):2-11.
4. Fang ZF, Gai H, Huang YZ, Li SG, Chen XJ, Shi JJ, et al. Rabbit embryonic stem cell lines derived from fertilized, parthenogenetic or somatic cell nuclear transfer embryos. *Exp Cell Res*. 2006;312:3669-82.
5. Illmensee K, Levanduski M, Zavos PM. Evaluation of the embryonic preimplantation potential of human adult somatic cells via an embryo interspecies bioassay using bovine oocytes. *Fertil Steril*. 2006;85 Suppl 1:1248-60.