

Polska Akademia Nauk • Oddział w Poznaniu
Wydział Teologiczny • Uniwersytet im. Adama Mickiewicza

KOMÓRKI MACIERZYSZE – mity i rzeczywistość



Ośrodek Wydawnictw Naukowych • Poznań 2007

Komórki macierzyste
– mity i rzeczywistość

Polska Akademia Nauk • Oddział w Poznaniu
Wydział Teologiczny • Uniwersytet im. Adama Mickiewicza

Komórki macierzyste – mity i rzeczywistość

Teksty wykładów wygłoszonych na sesji naukowej
zorganizowanej przez Oddział Polskiej Akademii Nauk
i Wydział Teologiczny UAM w Poznaniu
dnia 16 maja 2007 roku

Ośrodek Wydawnictw Naukowych • Poznań 2007

Polska Akademia Nauk, Oddział w Poznaniu
Wydział Teologiczny Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Komórki macierzyste – mity i rzeczywistość

Publikacja dofinansowana przez
Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego

ISBN 978-83-7314-073-8

© Copyright by OWN PAN, Poznań 2007
All rights reserved

Redakcja
Andrzej Wójtowicz

Instytut Chemii Bioorganicznej
Ośrodek Wydawnictw Naukowych
Polska Akademia Nauk, Oddział w Poznaniu
61-713 Poznań, Wieniawskiego 17/19
tel.: (48-61) 8528503, faks: (48-61) 8520671
e-mail: wojtow@man.poznan.pl

Na okładce:
płaskorzeźba *Stworzenie kobiety*, Andrea Pisano, Florencja XIII w.

Printed in Poland (MOŚ I ŁUCZAK, Poznań)

Spis treści

Wprowadzenie

JAN WĘGLARZ 7

Komórki macierzyste – czy dzisiejsza wiedza potwierdza wiązane z nimi oczekiwania?

MAREK MALESZEWSKI 9

Komórki macierzyste i ich zastosowanie kliniczne – czy już przełom?

BOGUSŁAW MACHALIŃSKI 19

Antropologiczne i etyczne aspekty wykorzystania komórek macierzystych

BARBARA CHYROWICZ 35

Komórki macierzyste w dokumentach Kościoła

ADAM SIKORA 49

Wprowadzenie

Książka ta jest kolejną pozycją będącą pokłosiem interdyscyplinarnych sesji naukowych, organizowanych od roku 1995 przez Oddział Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu i Wydział Teologiczny Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza (poprzednio Papieski Wydział Teologiczny w Poznaniu). Ambicją tych sesji jest podejmowanie fundamentalnych problemów współczesnej nauki, mających istotny wymiar antropologiczny i etyczny .

W 2007 roku przedmiotem sesji była problematyka komórek macierzystych, która, choć już wielokrotnie dyskutowana, wraca m.in. w kontekście postępu prac nad pozyskiwaniem tych komórek z dorosłego organizmu.

Mamy nadzieję, że również ta książka, podobnie jak pozycje dotyczące poprzednich naszych sesji, stanie się źródłem refleksji i inspiracji dla możliwie szerokiego kręgu czytelników.

Prof. dr hab. Jan Węglarz

KOMÓRKI MACIERZyste – CZY DZISIEJSZA WIEDZA POTWIERDZA WIĄZANE Z NIMI OCZEKIWANIA?

MAREK MALESZEWSKI

Zakład Embriologii, Instytut Zoologii, Uniwersytet Warszawski

Spośród różnych zagadnień nauk biomedycznych, tym które w ostatnich latach wzbudza zainteresowanie kręgów znacznie szerszych niż tylko wąskie grono specjalistów, są komórki macierzyste, a zwłaszcza zarodkowe komórki macierzyste. W środkach przekazu często spotyka się z opiniami, że komórki te mogą w bliskiej przyszłości stać się uniwersalnym narzędziem w terapii wielu chorób. Równocześnie jednak pojawiają się obawy, że stosowanie zarodkowych komórek macierzystych w badaniach i w terapii wywołuje szereg dylematów natury etycznej i światopoglądowej. Niniejszy referat poświęcony będzie tylko zarodkowym komórkom macierzystym, a nie zostaną w nim omówione zagadnienia dotyczące komórek macierzystych, które uzyskać można z dorosłego organizmu. Jego celem jest przedstawienie podstawowych kwestii natury biologicznej, związanych z zarodkowymi komórkami macierzystymi, omówienie ich znaczenia w badaniach biologii rozwoju ssaków, a także zaprezentowanie aktualnego stanu prac, które zmierzają do wykorzystania tych komórek w terapii.

Olbrzymie zainteresowanie, jakie wzbudzają zarodkowe komórki macierzyste zarówno wśród biologów, jak i lekarzy, jest spowodowane ich unikatową cechą. Są to mianowicie komórki totipotencjalne, co oznacza że są one zdolne do różnicowania się we wszystkie typy komórek budujących organizm. Z drugiej strony są one zdolne do, teoretycznie, nieskończonej liczby podziałów w hodowli i nie tracą przy tym totipotencji, ani nie nabierają charakteru komórek nowotworowych.

W czasie normalnego rozwoju zarodka totipotencję wykazuje zapłodniona komórka jajowa (zygota), z której powstają wszystkie komórki ciała płodu, a także tkanki pozazarodkowe. W najwcześniejszym okresie rozwoju zarodka ssaka, który poprzedza jego zagnieżdżenie się w macicy, przechodzi on kilka podziałów mitotycznych, w wyniku czego cytoplazma zapłodnionego oocyty dzieli się na coraz to mniejsze komórki – blastomery. Blastomery wczesnego zarodka zachowują totipotencję, jednak w końcowym okresie rozwoju przedimplantacyjnego dochodzi po raz pierwszy do zróżnicowania się komórek. Ma to miejsce w czasie powstawania blastocysty, która jest tym stadium rozwojowym ssaków, w którym zarodek przechodzi do macicy i aby mógł się dalej rozwijać, musi w niej się zagnieżdżyć.

We wcześniejszych stadiach rozwojowych, czyli aż do stadium 8-komórkowego, blastomery w zarodku są ułożone luźno, stykają się niewielkimi powierzchniami, a pomiędzy nimi pozostaje dużo wolnej przestrzeni. W stadium 8-komórkowym zmiany zachodzące w błonach komórkowych blastomerów sprawiają, że komórki te zaczynają przylegać do siebie i pomiędzy nimi tworzą się ściśle połączenia międzykomórkowe. Tworzenie się ścisłych połączeń między blastomerami bruzdkującego zarodka jest kontynuowane w stadium 16- i 32-komórkowym. Aż do stadium 8-komórkowego poszczególne blastomery zarodka nie różnią się od siebie pod względem biochemicznym, morfologicznym i funkcjonalnym. Zarodek 16-komórkowy jest już jednak zbudowany z dwóch typów komórek: spolaryzowanych komórek powierzchniowych, które kontaktują się ze środowiskiem fragmentem błony komórkowej i niespolaryzowanych komórek wewnętrznych, które na całej powierzchni kontaktują się tylko z innymi blastomerami. To początkowe zróżnicowanie blastomerów stanowi punkt wyjścia dla wytworzenia dwóch grup komórek budujących blastocystę, które różnią się właściwościami i dalszym losem w rozwoju. Jest to trofektoderma, tworząca ścianę pęcherzykowatej blastocysty i węzeł zarodkowy, który położony jest wewnątrz pęcherzyka trofektodermalnego

i zawiera materiał na ciało zarodka i większość błon płodowych. Z trofektodermy w późniejszym rozwoju powstają natomiast tylko struktury pozazarodkowe. Wykazano, że trofektoderma wywodzi się z komórek powierzchniowych, a węzeł zarodkowy z komórek wewnętrznych zarodka 16-komórkowego. I właśnie to z węzła zarodkowego blastocysty myszy i człowieka udało się wyprowadzić linie zarodkowych komórek macierzystych.

Obserwacje wskazujące, że możliwe jest uzyskanie linii totipotencjalnych komórek namnażających *in vitro* i posiadających zdolność różnicowania się w wiele typów tkanek, przeprowadzono już wcześniej, w trakcie badań nad nowotworami gonad u myszy, tzw. potworkami (teratomami). Stwierdzono, że w wyniku transformacji nowotworowej komórek linii płciowej (czyli tej, z której wywodzą się plemniki i oocyty) w gonadach mogą powstawać guzy wywodzące się z tych komórek, które najpierw dzielą się w niekontrolowany sposób, a potem różnicują się chaotycznie w różne typy tkanek. Z nowotworów takich udało się wyprowadzić *in vitro* linie komórkowe, które mają nieograniczoną zdolność do podziałów oraz w określonych warunkach mogą różnicować się w różny sposób. Komórki te jednak ze względu na ich nowotworowy charakter są niestabilne genetycznie i ich często mają zaburzony kariotyp. W oparciu o te obserwacje zaproponowano, że węzeł zarodkowy blastocysty może być źródłem unikatowych komórek, które nie będąc komórkami nowotworowymi mogą być namnażane w hodowli *in vitro*, zachowując totipotencję charakterystyczną dla komórek zarodkowych. Kluczowym zagadnieniem było opracowanie takich warunków hodowli, w których komórki te nie różnicowałyby się spontanicznie. Cel ten udało się osiągnąć w 1981 roku, kiedy to uzyskano mysie zarodkowe komórki macierzyste, które wyprowadzono z węzłów zarodkowych wyizolowanych z blastocyst. W roku 1998 doniesiono o uzyskanych w podobny sposób liniach ludzkich zarodkowych komórek macierzystych.

Linie zarodkowych komórek macierzystych były zdolne do proliferacji w hodowli przez wiele pasaży, a jednocześnie nie traciły totipotencji. Wykazano to przez mikrochirurgiczne wprowadzenie takich komórek do jamy blastocysty. Stwierdzono, że komórki macierzyste wstrzyknięte do blastocysty mogą wbudować się do jej węzła zarodkowego oraz współuczestniczyć w rozwoju zarodka i następnie płodu aż do jego urodzenia. Zaobserwowano bowiem, że po przeszczepieniu do samic biorczyń blastocyst z wprowadzonymi do nich zarodkowymi komórkami macierzystymi, z dużą częstością rodzą się myszy chimerowe, czyli zbudowane z komórek wywodzących się zarówno z węzła zarodkowego blastocysty, jak i ze wstrzykiwanych komórek. Komórki wywodzące się z komórek macierzystych znajdowano we wszystkich tkankach myszy chimerowych, co potwierdzało totipotencję tych komórek. Z oczywistych względów ta metoda wykazania totipotencji nie jest możliwa w przypadku linii ludzkich zarodkowych komórek macierzystych, jednak także dla tych komórek udało się w inny sposób potwierdzić totipotencję.

Stwierdzenie tego, że po wprowadzeniu zarodkowych komórek macierzystych do blastocysty uzyskać można myszy chimerowe, miało olbrzymie znaczenie ze względu na to, że otworzyło drogę dla uzyskiwania zwierząt zmodyfikowanych genetycznie. Wykorzystując metody biologii molekularnej, komórki macierzyste w hodowli *in vitro* rutynowo można poddawać całemu szeregowi manipulacji, polegających na przykład na wstawieniu do genomu obcego genu lub na wyłączeniu własnego genu komórki poprzez ukierunkowane wbudowanie fragmentu DNA, który przerywa sekwencję kodującą. Następnie zmodyfikowane genetycznie komórki macierzyste mogą być wprowadzone do blastocyst, przenoszonych później do dróg rodnych samic biorczyń. Jeżeli wywodzące się z tych zarodków urodzone chimerowe młode wytwarzają gamety wywodzące się ze zmodyfikowanych genetycznie komórek macierzystych, to po skrzyżowaniu tych zwierząt z myszami typu dzikiego uzyskać można potomstwo, którego ciało jest zbudowane

wane całkowicie z komórek niosących tę modyfikację. Będą to oczywiście zwierzęta heterozygotyczne względem zmienionej (wprowadzonej) sekwencji, jednak krzyżówka heterozygot pozwolić może na wyprowadzenie linii myszy będących homozygotami pod względem modyfikacji genetycznej, wyjściowo uzyskanej w linii komórek macierzystych. Ta technika uzyskiwania myszy zmodyfikowanych genetycznie (tzw. myszy transgeniczných) nazywana techniką „nokautu genu”, gdy uzyskujemy organizmy pozbawione funkcjonalnej formy danego genu, ma w ostatnich latach olbrzymie znaczenie w badaniach nad regulacją aktywności genów w rozwoju i funkcjonowaniu organizmu ssaka. Między innymi można w ten sposób uzyskiwać zmodyfikowane genetycznie myszy z mutacjami tych genów, których wadliwe allele są odpowiedzialne za ludzkie choroby o podłożu genetycznym. W ten sposób możemy uzyskać modelowe organizmy zwierzęce z zaburzeniami o podobnym tle genetycznym jak to, które u ludzi jest przyczyną tych chorób. Stwarza to zupełnie nowe możliwości poznania natury tych dolegliwości oraz opracowywania metod ich leczenia.

Modyfikacje genetyczne to jednak nie jedyna manipulacja zarodkowymi komórkami macierzystymi możliwa *in vitro*. Dla wyprowadzenia i utrzymania w hodowli tych komórek konieczne było opracowanie warunków, które zapobiegą ich spontanicznemu różnicowaniu się. Wykazano jednak, że modyfikując te warunki, na przykład poprzez dodawanie do pożywki różnych czynników wzrostowych, a także manipulując stężeniem i kombinacją tych czynników, można *in vitro* w kontrolowany sposób indukować różnicowanie się tych komórek w kierunku różnego typu tkanek. Na przykład dodanie do pożywki, w której hodowane są zarodkowe komórki macierzyste, czynnika wzrostowego fibroblastów (bFGF) i płytkowego czynnika wzrostu (PDGF), powoduje ich różnicowanie w komórki prekursorowe komórek glejowych, natomiast dodatek kwasu retinowego indukuje różnicowanie w komórki prekursorowe neuronów. Wykazano, że po przeszczepieniu do układu nerwowego myszy komórki te przekształcały się odpowiednio w ko-

mórki gleju i neurony. Udowodniono, że w ten sposób można uzyskać z komórek macierzystych linie komórkowe, które w normalnym rozwoju wywodzą się z wszystkich trzech listków zarodkowych: ektodermy, mezodermy i endodermy. Są to na przykład komórki mięśniowe zarówno gładkie, jak i prążkowane oraz miokardiocyty, komórki epidermalne, komórki trzustki, hepatocyty i inne typy komórek.

Te doniesienia wzbudziły natychmiast wielkie zainteresowanie, gdyż sugerowały, że zarodkowe komórki macierzyste potencjalnie stanowią znakomite źródło tkanek dla medycyny transplantacyjnej, mogące w wielu przypadkach zastąpić tkanki do przeszczepów pobierane od dawców. Zastosowanie zarodkowych komórek macierzystych otwiera także nowe perspektywy przed medycyną transplantacyjną, stwarza bowiem nadzieję na uzyskiwanie tkanek do transplantacji całkowicie zgodnych antygenowo z organizmem pacjenta-biorcy. Używanie tkanek „skrojonych na miarę” konkretnego pacjenta pozwoliłoby na przezwyciężenie największego problemu, jaki pojawia się w terapiach tego typu, którym jest odrzucanie przeszczepu przez organizm biorcy. Nadzieje te wiązane są z połączeniem procedur związanych z zarodkowymi komórkami macierzystymi z inną techniką, której skuteczne zastosowanie u zwierząt także wzbudziło w drugiej połowie lat 90. zainteresowanie kręgów znacznie szerszych niż tylko środowiska osób zaangażowanych w badania biomedyczne. Chodzi tu o klonowanie ssaków z wykorzystaniem komórek somatycznych pochodzących z dorosłych osobników jako dawców jąder komórkowych (zwane klonowaniem somatycznym).

W roku 1997 opublikowano pracę przedstawiającą po raz pierwszy udane klonowanie somatyczne u ssaków – jego efektem były narodziny sławnej owcy Dolly. Przyszła ona na świat w wyniku eksperymentu, w którym z oocytu pobranego od samicy owcy usunięto jego własne chromosomy, a na ich miejsce wprowadzono jądro komórki wyizolowanej z gruczołu mlecznego (komórki somatycznej) innej samicy tego gatunku. Następnie tak zrekonstruowany oocyt pobudzono sztucznie

do rozwoju, który *in vitro* przebiegał normalnie, aż do stadium blastocysty. W tym stadium zarodki wprowadzano do dróg rodnych samic biorczyń, z których jedna urodziła jagnię, które nazwano Dolly, identyczne genetycznie (jeśli pominąć różnice w genomie mitochondriów) z samicą, z której gruczołu mlekowego pobrano komórkę do klonowania. Dawczyni tej komórki i Dolly były wobec tego identyczne antygenowo, tak jak identyczne są bliźnięta jednojajowe. Należy jednak zauważyć, że „po drodze” w procedurze klonowania, które doprowadziło do powstania Dolly (zwanego czasem klonowaniem reprodukcyjnym) uzyskano blastocystę, która oczywiście także była identyczna genetycznie z dawczynią jądra komórki somatycznej. A jak już wiemy, z blastocysty, zamiast ją transplantować do biorczynie, można wyprowadzić zarodkowe komórki macierzyste. Wobec tego pojawia się teoretyczna możliwość leczenia z użyciem komórek macierzystych, które byłyby identyczne genetycznie z pacjentem, a więc nie byłyby odrzucane przez jego układ immunologiczny. Mogło by to być także połączone z terapią genetyczną.

Na przykład w sytuacji, gdy choroba związana jest z brakiem wytwarzania przez pacjenta jakiegoś określonego białka (lub wytwarzaniem wadliwej jego formy) wyobrazić sobie można następujące postępowanie. Od pacjenta pobieramy komórki somatyczne, może to być fragment skóry, z którego łatwo wyprowadzić można *in vitro* linię fibroblastów. Następnie potrzebne są ludzkie oocyty, mogą to być nadmiarowe komórki uzyskane po stymulacji hormonalnej kobiet przy procedurze zapłodnienia *in vitro*. Na drodze mikrochirurgicznej własny materiał genetyczny oocyty zastępuje się jądrem pochodzącym z hodowanych *in vitro* fibroblastów pacjenta, po czym oocyt zostaje pobudzony do rozwoju. Do tej pory wszystko działo się tak, jak w czasie doświadczenia, które zakończyło się urodzeniem Dolly. Tym razem jednak uzyskane blastocysty nie są przeszczepiane do zastępczej matki, tylko wyprowadzane są z nich linie zarodkowych komórek macierzystych (taką „skróconą” procedurę klonowania nazywa się

czasem klonowaniem terapeutycznym dla odróżnienia od reprodukcyjnego). Gdy to się stanie, komórki można poddać *in vitro* terapii genetycznej i zastąpić własny wadliwy allel genu pacjenta, który jest odpowiedzialny za chorobę, na jego prawidłową formę. Następnie zmienne genetycznie komórki macierzyste zmusić należy do różnicowania w hodowli w kierunku takiego typu komórki, który wytwarza interesujący nas produkt. Po uzyskaniu koniecznej liczby zróżnicowanych komórek zostaną one wprowadzone do organizmu pacjenta i jeżeli wszystko pójdzie dobrze, to będą produkować w nim prawidłową formę białka, co powinno przynajmniej częściowo zrównoważyć efekty wady genetycznej, która leży u podstaw jego dolegliwości.

W innych przypadkach wystarczy prostsza procedura, nieuwzględniająca terapii genetycznej. Na przykład w sytuacji uszkodzenia mięśnia sercowego w wyniku zawału lub rdzenia kręgowego na skutek urazu, można by do uszkodzonych organów wprowadzać odpowiednie miokardiocyty czy komórki prekursorowe neuronów powstałe *in vitro* z identycznych genetycznie z pacjentem zarodkowych komórek macierzystych uzyskanych w opisany powyżej sposób.

Tak przedstawiają się teoretyczne możliwości wynikające z wyników badań nauk biomedycznych, uzyskanych w ostatnich latach. Na ile jednak te oczekiwania są realne? Przedstawiona powyżej procedura terapeutyczna została przetestowana kilka lat temu na myszach. W doświadczeniu tym użyto linii myszy, w których eksperymentalnie (z zastosowaniem opisanej wyżej metody nokautu genowego), poprzez zmutowanie pewnego genu wywołano brak limfocytów T i B w krwioobiegu, co skutkowało znacznym obniżeniem odporności immunologicznej. Następnie na drodze klonowania terapeutycznego z komórek somatycznych pobranych od tych zwierząt uzyskano zarodkowe komórki macierzyste, w których *in vitro* wadliwy allel genu odpowiedzialnego za niedobór odporności zastąpiono allelem niezmutowanym i w pełni funkcjonalnym. Następnie, także *in vitro*, wywołano różnicowanie się komórek macierzystych w komórki prekursorowe limfocytów

i wprowadzono je do „chorych” myszy. Zaobserwowano następnie, że w krwiobiegu poddanych terapii osobników pojawiły się limfocyty T i B, co oznaczało, że cała procedura zakończyła się sukcesem. Ciągłe jednak nie ma dowodów na to, że podobny zabieg możliwy jest u człowieka.

Przez pewien czas wydawało się, że kluczowy etap drogi prowadzącej do tego celu, czyli wykazanie, że możliwe jest uzyskanie zarodkowych komórek macierzystych „skrojonych na miarę pacjenta”, został pokonany. W latach 2004-2005 w prestiżowym, ukazującym się w USA tygodniku naukowym *Science* opublikowano dwie prace, przedstawiające wyniki badań koreańskiego zespołu zajmującego się klonowaniem ssaków. W pracach tych opisano uzyskanie na drodze klonowania terapeutycznego całego szeregu linii ludzkich zarodkowych komórek macierzystych oraz uzyskanie zarodkowych komórek macierzystych o genotypie identycznym z genotypem konkretnych pacjentów. Publikacjom tym nadano ogromny rozgłos, a osiągnięcia tego zespołu stały się w Korei Południowej przedmiotem dumy narodowej. Niestety, wkrótce potem do wątpliwości natury etycznej związanych z tymi publikacjami (dotyczących sposobów pozyskiwania ludzkich oocytów) dołączyły podejrzenia o sfałszowanie wyników. Przeprowadzono dochodzenie, które doprowadziło do pełnego potwierdzenia się tych zarzutów. Okazało się, że zespołowi temu w rzeczywistości nie udało się uzyskać na drodze klonowania ani jednej linii ludzkich zarodkowych komórek macierzystych. Wszystkie rezultaty zaprezentowane w publikacjach w *Science*, które miały oznaczać przełom w badaniach biomedycznych, okazały się oszustwem. Wyniki dochodzenia ogłoszono na początku roku 2006 i redakcja *Science* natychmiast oficjalnie wycofała obie prace.

Zdemaskowanie oszustw, których dopuścił się koreański zespół, przyniosło także bardzo pesymistyczne i zniechęcające dane na temat szans uzyskiwania w celach terapeutycznych ludzkich zarodkowych komórek macierzystych identycznych antygenowo z pacjentem. Stwier-

dzono bowiem, że autorzy zużyli znacznie więcej ludzkich oocytów niż to podano w inkryminowanych pracach. A mimo to, choć był to niewątpliwie bardzo kompetentny, posiadający konieczne zaplecze i doświadczony w tego rodzaju pracach zespół, nie udało mu się zrealizować zamierzonego celu. Nie ulega wątpliwości, że zniechęca to do podejmowania kolejnych, kosztownych i pracochłonnych prób. Stąd płynie wyraźnie rosnące w ostatnich latach zainteresowanie komórkami macierzystymi obecnymi w tkankach dorosłych organizmów jako potencjalnego narzędzia terapii.

Podsumowując, perspektywy zastosowania zarodkowych komórek macierzystych jako narzędzia w terapii są obecnie dość trudne do określenia. Jednak ich znaczenie we współczesnych naukach biomedycznych już jest olbrzymie i z pewnością będzie dalej rosło. Są one niezastąpione w badaniach nad mechanizmami różnicowania się komórek i tkanek, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Szczególne znaczenie ma możliwość badania funkcji genów w rozwoju i różnicowaniu z wykorzystaniem myszy z nokautami genów lub ze przeorganizowanymi fragmentami chromosomów, uzyskiwanych poprzez modyfikowanie genomu komórek macierzystych. Tego typu prace mają także znaczenie w badaniach medycznych, gdyż pozwalają na uzyskiwanie myszy z zespołami, będącymi modelami chorób genetycznych człowieka, co jest istotne przy opracowywaniu metod terapii. Sądzić też można, że mimo dotychczasowych niepowodzeń, badacze zajmujący się terapią komórkową z użyciem komórek macierzystych uzyskanych poprzez klonowanie terapeutyczne nie powiedzieli jeszcze ostatniego słowa.

Autor serdecznie dziękuje Paniom dr hab. Marii A. Ciemerych i dr Katarzynie Szczepańskiej za krytyczną lekturę manuskryptu tej pracy.

KOMÓRKI MACIERZYTE I ICH ZASTOSOWANIE KLINICZNE – CZY JUŻ PRZEŁOM?

BOGUSŁAW MACHALIŃSKI

Pomorska Akademia Medyczna

Każdy w pełni wykształcony organizm, narząd oraz poszczególne tkanki powstają z komórek macierzystych (KM). W zależności od etapu rozwoju ontogenetycznego człowieka komórki macierzyste dzieli się najogólniej na dwie duże heterogenne grupy: komórki macierzyste embrionalne oraz nieembrionalne, czyli somatyczne. Komórki macierzyste embrionalne w pierwszym stadium rozwoju od momentu zapłodnienia komórki jajowej do osiągnięcia liczby ośmiu komórek zarodkowych nazywane są totipotencjalnymi, z uwagi na swój olbrzymi potencjał różnicowania. Każda komórka totipotencjalna zdolna jest do utworzenia całego organizmu człowieka oraz tzw. płodu (łożysko, sznur pępowinowy, owodnia). KM embrionalne pluripotencjalne zdolne są do utworzenia całego organizmu, ale już bez płodu. Jeszcze bardziej zróżnicowane KM multipotencjalne, osiągalne w bardziej zaawansowanym etapie rozwoju płodowego człowieka, mogą różnicować się w tkanki i narządy w obrębie jednego z trzech listków zarodkowych: ekto-, endo-, lub mezodermalnego. W organizmie człowieka po urodzeniu obecne są KM somatyczne. Są to głównie tzw. komórki macierzyste tkankowo-ukierunkowane (mono- lub unipotencjalne). Jak nazwa wskazuje, zdolne są do odtwarzania komórek w obrębie danej tkanki, np. nerwowej, skórnej, mięśniowej, krwiotwórczej itp. Na poziomie subpopulacji, kompartment krwiotwórczych komórek macierzystych posiada jednak cechy komórek multipotencjalnych różnicują-

cych się w osiem różnych szeregów dojrzałych elementów morfotycznych krwi: megakariocyty, erytrocyty, monocyty, limfocyty B i T, neutrofile, eozynofile, bazofile.

Do chwili obecnej najlepiej zostały zdefiniowane krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM), zarówno pod względem morfologicznym, immunohistochemicznym, jak i czynnościowym. KKM morfologicznie zbliżone są do małego limfocyty. Mają bardzo wąski obrąbek cytoplazmy, a ich jądro zawiera silnie skondensowaną chromatynę. Do identyfikacji i izolacji krwiotwórczych komórek macierzystych używane są markery powierzchniowe, których obecność pozwala określić fenotyp tych komórek: CD34⁺, c-kit R⁺ (CD117⁺), Thy-1⁺, CD45⁺, CD38⁻, CD71⁻, HLA-DR⁻, CXCR4⁺ (CD184⁺), AC133⁺ (CD133⁺), CD45RA^{low}, Lin⁻. Niektóre antygeny powierzchniowe: CD34⁺, c-kit⁺ i Thy-1⁺, CXCR4⁺ wykazują ekspresję również na powierzchni innych, bardziej dojrzałych komórek. Wiele danych wskazuje natomiast na występowanie krwiotwórczych komórek macierzystych o fenotypie CD34⁺, które zdolne są do odnowy hematologicznej po przeszczepieniu. W celu określenia immunofenotypu krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych najczęściej stosowaną metodą jest cytofluorymetryczna analiza obecności markerów na powierzchni komórek po wcześniejszym wyznakowaniu ich odpowiednimi przeciwciałami sprzężonymi z fluorochromami.

Tradycyjna definicja KKM określa ją jako komórkę mającą zdolność do samoodnowy, czyli samopowielania się, oraz różnicowania w kierunku komórek progenitorowych wszystkich szeregów hematopoetycznych. Statystycznie rzecz ujmując, dzieląca się KKM odtwarza jedną komórkę macierzystą. Druga z komórek potomnych może się natomiast różnicować w kierunku krwiotwórczej komórki ukierunkowanej. Krwiotwórcze komórki ukierunkowane stopniowo tracą zdolność samoodnowy. Nabywają natomiast możliwość proliferowania i tworzenia klonów komórek potomnych składających się z elementów komórkowych kilku lub jednego szeregu krwiotwórczego. Dzięki temu pula

komórek macierzystych w organizmie dorosłego człowieka nie wyczerpuje się, chociaż z wiekiem ich liczba stopniowo maleje, a ciągłość procesu krwiotworzenia jest zapewniona. Nabywany w trakcie różnicowania się komórek krwiotwórczych potencjał proliferacyjny jest ogromny. Obliczono, iż u człowieka dziennie produkowanych jest około 250 miliardów samych tylko erytrocytów.

Układ hematopoetyczny nie jest unikatowy pod względem tak wydajnej produkcji wielkiej liczby dojrzałych komórek w ciągu całego życia osobniczego. Nabłonek jelitowy, komórki skóry, a także męski układ rozrodczy wykazują podobne właściwości. Inne tkanki, takie jak wątroba, mięśnie, układ naczyniowy czy układ nerwowy posiadają z kolei zdolność do regeneracji dojrzałych komórek w odpowiedzi na uszkodzenie lub stres. Chociaż badania w tym kierunku nie są tak rozwinięte jak w przypadku układu krwiotwórczego, to jednak zdefiniowano, jak już wspomniano wcześniej, „kandydatów” na komórki macierzyste tkankowo-ukierunkowane. Wśród nich warto wymienić komórki satelitowe mięśni, owalne wątroby, nerwowe komórki macierzyste, komórki mezenchymalne etc.

Jedną z najważniejszych właściwości wielu somatycznych komórek macierzystych jest zdolność długotrwałego pozostawania w fazie G0 cyklu komórkowego. KM po samoodnowieniu wraca prawdopodobnie z powrotem do fazy G0. Mimo iż ukierunkowane tkankowo KM posiadają znaczną zdolność samoodnawiania, uważa się, że nie jest ona jednak nieograniczona i nie przekracza 50 podziałów. Analizując długość telomerów różnych typów komórek somatycznych oraz uwzględniając, iż każdy podział skracia długość telomeru średnio o około 50-100 par zasad, wysunięto postulat, że skrócenie telomerów poniżej pewnej minimalnej wymaganej długości destabilizuje strukturę chromosomów. Wówczas komórka przestaje się dzielić, rozpoczyna proces starzenia i po pewnym czasie ulega apoptozie. W celu utrzymania zapotrzebowania na produkcję komórek krwi obwodowej obliczono, że jedna ludzka krwiotwórcza komórka macierzysta dzieli się średnio raz na 3-4

lata. W celu zachowania odpowiedniej równowagi w ilości komórek macierzystych przebywających w szpiku kostnym po podziale komórka potomna opuszcza dotychczasową niszę, aby poszukać nowego miejsca do zasiedlenia. W tym celu migrując ze szpiku kostnego do krążenia obwodowego komórka potomna pokonuje barierę naczyniową (bariera krew-szpik), która oddziela mikrośrodowisko hematopoetyczne od krążenia. Ściana zatoki szpikowej, która jest miejscem wymiany komórek ze szpiku do krwi i z krwi do szpiku, składa się z komórek śródbłonna, nieciągłej błony podstawnej oraz komórek przydanki. Badania w mikroskopie elektronowym wykazały iż, w rozciągniętych wypustkach cytoplazmy komórek śródbłonna znajdują się małe okienka, zasłonięte cienką przesłoną błony komórkowej, tzw. *diaphragmed fenestra*. Najprawdopodobniej w tych miejscach odbywa się migracja wczesnych komórek potomnych do krążenia.

KKM krążą wraz z krwią po całym organizmie pomiędzy ogniskami hematopoezy zlokalizowanymi w różnych odległych od siebie jamach szpikowych kości, stąd możliwe jest utrzymanie w równowadze puli komórek macierzystych swoistych narządowo w różnych obszarach anatomicznych organizmu. Obecna we krwi obwodowej pula komórek macierzystych i ukierunkowanych pozostaje w równowadze z komórkami szpikowymi, a specjalne właściwości powierzchniowe czynią je zdolnymi do osadzania się w odpowiednim dla siebie mikrośrodowisku, w którym mogą się powielać i różnicować. KKM zasiedlają tzw. nisze (gniazda) hematopoetyczne mikrośrodowiska krwiotwórczego głównie w szpiku kostnym, chociaż jak wykazano, podobne nisze mogą znajdować się również w innych tkankach. Mikrośrodowisko to składa się zarówno z elementów komórkowych (fibroblasty, osteoblasty, komórki endotelialne, retikularne, komórki tłuszczowe), jak i substancji międzykomórkowej (fibronektyna, hemonektyna, kolagen, glikoproteidy, laminina, glikozaminoglikany). Krążące krwiotwórcze komórki macierzyste mogą „konkurować” o wspólne nisze z innymi tkankowo-ukierunkowanymi komórkami macierzystymi w różnych

narządach. Komórki macierzyste tkanki mięśniowej mogą zatem osiedlać się np. w szpiku kostnym, a komórki macierzyste krwiotwórcze zasiedlać mięśnie.

Migracja komórek macierzystych w obrębie ludzkiego organizmu regulowana jest poprzez interakcje chemokina-receptor chemokinowy. KM posiadając na swojej powierzchni receptory dla SDF-1 (ang. *stromal derived factor 1*), LIF (ang. *leukemia inhibitory factor*), HGF (ang. *hepatocyte growth factor*), VEGF (ang. *vascular/endothelial growth factor*) oraz innych czynników chemotaktycznych mogą być „przyciągane” poprzez gradient tychże chemokin lub czynników wzrostu. Komórki wyścielające nisze dla KM, oprócz różnego typu cząsteczek adhezyjnych, czynników wiążących komórki macierzyste, wyposażone są również w ligandy dla receptorów chemokinowych i innych czynników chemotaktycznych, które po związaniu się z odpowiednim receptorem na powierzchni KM dodatkowo kotwiczą je w niszy (gnieździe) i zapewniają stabilne warunki egzystencji.

Najważniejszą rolę w regulacji migracji komórek macierzystych odgrywa czynnik pochodzenia stromalnego 1 (SDF-1). SDF-1 jest alfa-chemokiną, która swoiście wiąże się z receptorem CXCR4, posiadającym siedem motywów przezbłonowych, funkcjonalnie związanym z białkiem G. SDF-1 jest jedynym ligandem receptora CXCR4, a CXCR4 jedynym receptorem dla tego ligandu. Ten fakt sugeruje, że oś SDF-1 – CXCR4 odgrywa wyjątkową rolę biologiczną. Doświadczenia z wyłączeniem ekspresji genu (ang. *knock-out*) w modelu mysim wykazały, iż SDF-1 wydzielany jest przez komórki podścieliska szpiku kostnego oraz że jest krytycznym czynnikiem dla kolonizacji szpiku przez komórki macierzyste. Ponadto, podczas życia osobniczego odgrywa główną rolę w dystrybucji lub zasiedlaniu przez KM mikrośrodowiska szpiku kostnego.

W pewnych warunkach liczba krążących komórek macierzystych oraz progenitorowych może być zwiększona poprzez uwalnianie ich ze szpiku kostnego do krwi obwodowej w odpowiedzi na fizjologiczny

lub patofizjologiczny stres, jakimi są: ćwiczenia fizyczne, uraz, stan zapalny czy uszkodzenie narządu. Podczas stresu wywołanego np. zawałem mięśnia sercowego lub udarem mózgu dochodzi do uwolnienia komórek macierzystych mięśni lub tkanki nerwowej z odległych anatomicznie „zdrowych” miejsc, przede wszystkim ze szpiku kostnego, który stanowi zdecydowanie największy rezerwuuar KM. Komórki takie przyciągane są do uszkodzonej tkanki przez uwalniane w miejscu uszkodzenia mediatory (chemokiny) i mogą następnie brać udział w fizjologicznych mechanizmach ich regeneracji. Interesujące jest, iż w takich sytuacjach obok innych tkankowo-ukierunkowanych KM szpik kostny opuszczają w dużych ilościach również krwiotwórcze komórki macierzyste i progenitorowe. Należy podkreślić, iż każdy silny stres, również stres porodowy, może prowadzić do mobilizacji komórek macierzystych krwiotwórczych, mięśniowych oraz nerwowych do krwi, co tłumaczy dlaczego krew pępowinowa jest materiałem coraz częściej pozyskiwanym i bankowanym. Od pewnego czasu w celach terapeutycznych wykorzystywana jest możliwość sztucznego zwiększenia puli krążących KM we krwi obwodowej za pomocą mechanizmów indukujących mobilizację.

Zdolności funkcjonalne populacji komórek macierzystych muszą podlegać ścisłej kontroli w celu zapewnienia właściwej równowagi pomiędzy samoodnową i wejściem na drogę różnicowania się w dojrzałe formy komórkowe. Produkcja różnych dojrzałych populacji komórkowych w ich fizjologicznie prawidłowych proporcjach także musi podlegać precyzyjnym mechanizmom kontrolnym. Ponadto, mechanizmy te muszą być na tyle „elastyczne”, by odpowiednio reagować na pojawiające się sytuacje stresu, które mogą być uogólnione bądź liniowo specyficzne. Szczegółowa eksploracja poszczególnych poziomów kontrolnych jest trudna z uwagi na problemy techniczne przy opracowaniu esejów, które mogłyby w sposób bezpośredni ocenić subpopulacje KM. Przyjmuje się, że najbardziej prymitywne komórki macierzyste stanowią najrzadszą populację.

Wykorzystanie kliniczne komórek macierzystych w standardowych procedurach leczniczych dotyczy obecnie w zasadzie jedynie krwiotwórczych komórek macierzystych. Komórki te znajdują coraz większe zastosowanie w transplantologii hematologicznej. Zabieg przeszczepienia komórek krwiotwórczych polega na dożylnym przetoczeniu zawiesiny komórek macierzystych w celu odtworzenia hematopoezy u pacjenta ze zniszczonym lub uszkodzonym szpikiem kostnym. Kilkadziesiąt lat intensywnych badań laboratoryjnych i klinicznych umożliwiło efektywne zastosowanie tego rodzaju terapii w wielu nieuleczalnych dotychczas schorzeniach onkologicznych, hematologicznych i immunologicznych, a także w chorobach dziedzicznych.

Interesującą strategią terapeutyczną jest wykorzystanie KKM w pewnych sytuacjach klinicznych we wspomaganiu leczenia niektórych guzów litych, np. raka sutka, jądra, jajnika, drobnokomórkowego raka płuca, nerwiaka zarodkowego. Nowotwory te wykazują wrażliwość na radio-chemioterapię. W zaawansowanych stanach, w których interwencja chirurgiczna nie rokuje powodzenia, należałoby zastosować megadawki promieniowania lub chemioterapeutyków w celu eradykacji komórek nowotworowych z organizmu, co wiązałoby się z letalnym uszkodzeniem szpiku kostnego pacjenta. Wcześniejsze pozyskanie i zabezpieczenie KKM od pacjenta, przed wdrożeniem megadawkowej terapii konwencjonalnej, a po zakończonym cyklu radio- lub chemioterapeutycznym przeszczepienie pacjentowi jego własnych komórek macierzystych i progenitorowych, umożliwia totalną eliminację nowotworu i zarazem odtwarza zniszczony jatrogennie szpik kostny.

Zauważalne postępy terapii komórkowej odnotowano również w leczeniu chorób z autoagresji, wśród nich cukrzycy typu 1, stwardnienia rozsianego, anemii aplastycznej czy liszaja rumieniowatego uogólnionego (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*). U pacjentów poddanych zabiegom transplantacji komórek macierzystych od dawców allogenicznych lub syngenicznych stwierdzono całkowite wyleczenie lub zahamowanie postępu choroby.

Kolejną potencjalną aplikacją kliniczną krwiotwórczych komórek macierzystych jest indukcja tolerancji immunologicznej u biorców narządów unaczynionych, np. nerek. Przeszczepianie organów unaczynionych stało się rutynowym postępowaniem terapeutycznym ratującym życie wielu chorym ze schyłkową niewydolnością narządów. W ostatnim dwudziestoleciu ogromnym sukcesem w transplantologii było udoskonalenie procedur immunosupresji, które znacznie poprawiły odległe przeżycie i prawidłowe funkcjonowanie przeszczepianych narządów allogenicznych. Z drugiej strony jednak, pacjent, poddawany leczeniu immunosupresyjnemu, narażony jest na wiele działań ubocznych, wśród których są infekcje oportunistyczne, indukcja nowotworów, uszkodzenie nerek czy zaburzenia metaboliczne.

Przyjmuje się, iż kontrola reakcji ostrego odrzucania przeszczepu dzięki wprowadzeniu cyklosporyny A jest w chwili obecnej zadowalająca, nie można natomiast tego odnieść do procesu przewlekłego odrzucania przeszczepu. Po 10 latach, tylko około połowa przeszczepów nerek nadal funkcjonuje, natomiast 70% alloprzeszczepów płuc wykazuje pogorszenie już 5 lat od transplantacji. Z tych powodów jednym z głównych celów współczesnej transplantologii immunologicznej jest poszukiwanie metod indukcji specyficznej tolerancji wobec antygenów dawcy, która mogłaby skutecznie uchronić pacjenta od późnego odrzucania przeszczepu oraz pozwoliłaby uniknąć przewlekłej terapii lekami immunosupresyjnymi.

Tolerancję immunologiczną można wytworzyć między innymi przez wszczepienie komórek allogenicznych gospodarzowi, poddanemu wcześniej immunosupresji za pomocą leków (np. cyklosporyna, hormony steroidowe), naświetlań promieniami gamma czy przeciwciał antylimfocytarnych (globulina antylimfocytarna, przeciwciała anty-CD4). Aby podtrzymać stan tolerancji, należy uzyskać pewien stopień chimeryzmu, czyli współlistnienia komórek od genetycznie różnych osobników. Stan ten najłatwiej jest osiągnąć, jeżeli wszczepiane komórki zdolne są do samoodnowy, jak krwiotwórcze komórki macierzyste.

Z punktu widzenia immunologii transplantacyjnej indukcja stabilnego mieszanego chimeryzmu poprzez infuzję KKM odgrywa istotną rolę w strategiach wytworzenia specyficznej tolerancji immunologicznej wobec antygenów dawcy. W mieszanym chimeryzmie układ krwiotwórczy dawcy współistnieje z układem krwiotwórczym biorcy. Mieszany chimeryzm indukuje specyficzną tolerancję immunologiczną, jest ponadto związany z lepszą immunokompetencją organizmu gospodarza oraz ze stosunkowo większą odpornością na GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; ang. *graft versus host disease*) w porównaniu do pełnego chimeryzmu. Może być osiągnięty za pomocą łagodniejszej immunosupresji pozwalającej na powszechne zastosowanie kliniczne, np. poprzez częściowe naświetlania promieniami gamma, użycie przeciwciał antylimfocytarnych lub kostymulującej terapii blokującej. Powyższe metody poddawane są w ostatnich latach intensywnym badaniom przez wyspecjalizowane ośrodki kliniczne i naukowo-badawcze.

Głównym źródłem narządów i tkanek do przeszczepów są heparynizowani dawcy narządów. Możliwość pobrania organów uwarunkowana jest stwierdzeniem zgonu na podstawie śmierci pnia mózgu. Ze względu na towarzyszące aspekty emocjonalne, etyczne, prawne i finansowe, uporządkowanie przepisów dotyczących pobierania i przeszczepienia narządów nabrało podstawowego znaczenia. Podobnie jak w większości krajów europejskich, obowiązująca w Polsce od 1995 r. „Ustawa o pobieraniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów” wprowadziła zasadę zgody domniemanej. Pozostaje ona w ścisłej harmonii z postawą zalecaną przez największe autorytety moralne naszych czasów, w tym papieża Jana Pawła II.

W konstelacji strategii wzbudzania mieszanego chimeryzmu u biorcy narządu unaczynionego najlepszym rozwiązaniem byłoby zatem pozyskanie organu (np. nerki) oraz komórek macierzystych od heparynizowanego dawcy zgodnego w zakresie HLA. Dotychczas nie było jednak jasne w jakim czasie, po odłączeniu dawcy od respiratora,

można się jeszcze spodziewać uzyskania satysfakcjonującej liczby zdrowych komórek krwiotwórczych, zdolnych do odnowy hematopoezy u dorosłego biorcy. Dodatkowy problem stwarzały stosowane do chwili obecnej metody pobierania szpiku kostnego od dawców, które były czasochłonne i traumatyczne, zarówno dla komórek, jak i zwłok. Wymagały ponadto dużego nakładu pracy członków zespołu pobierającego. Opisana przez nasz zespół efektywna metoda pozyskiwania krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych ze szpiku kostnego heparynizowanych dawców narządów może przyczynić się do istotnej progresji w kierunku klinicznego wykorzystania KM od zmarłych dawców. Liczba w ten sposób pozyskiwanych komórek jest wystarczająca do przeprowadzenia zabiegu przeszczepienia u dorosłego biorcy. Przed pobraniem narządów dawcy zawsze są typowani pod względem antygenów zgodności tkankowej HLA jak również na obecność wirusów (HIV, HBV, HCV, CMV itp.). Stanowią oni zatem bezpieczne i ważne, także z ekonomicznego punktu widzenia, źródło tkanek. Wykorzystanie ich jako potencjalnego „źródła” komórek krwiotwórczych mogłoby znacząco przyczynić się do poszerzenia dostępnej puli komórek macierzystych, także w aspekcie indukcji tolerancji immunologicznej u biorców organów unaczynionych.

Nowe odkrycia, szczególnie w dynamicznie rozwijającym się obszarze medycyny regeneracyjnej, zdecydowanie rozszerzają możliwości skutecznej terapii nie tylko układu krwiotwórczego, ale i innych ważnych organów ludzkiego organizmu. Olbrzymie nadzieje pokłada się w opracowaniu skutecznej terapii komórkowej schorzeń wynikających z rozwoju zmian miażdżycowych w organizmie, które są główną przyczyną zgonu w krajach wysoko rozwiniętych.

Zastosowanie komórek macierzystych szpiku kostnego w terapii choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza pod postacią zawału mięśnia sercowego, jest już na etapie ekstensywnych badań klinicznych w wielu ośrodkach naukowych na świecie i w Polsce. Uzyskiwane wyniki są zachęcające. W zależności od zastosowanej strategii leczniczej, tj. użytej

frakcji komórkowej oraz drogi jej podawania w obszar uszkodzony niedokrwieniem, odnotowuje się różnego stopnia poprawę kurczliwości mięśnia sercowego oraz znaczące zmniejszenie blizny pozawałowej.

Podjęto również pierwsze próby kliniczne mające na celu leczenie pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu. Pomimo osiągnięcia spektakularnych efektów takiej terapii w modelach zwierzęcych, w przypadku ludzi uzyskuje się na razie częściową tylko poprawę stanu neurologicznego w stosunku do pacjentów leczonych w sposób konwencjonalny.

Szczególną grupę stanowią młodzi zazwyczaj pacjenci cierpiący z powodu uszkodzenia rdzenia kręgowego, powstałego najczęściej w wyniku urazu. Także w tych przypadkach odnotowano zauważalną różnicę efektu terapeutycznego w modelu zwierzęcym i ludzkim. W przeprowadzonych pierwszych próbach klinicznych stwierdzono ograniczoną poprawę czuciową i ruchową. Wyniki tych pionierskich jeszcze badań wskazują, iż pełna rekonstrukcja połączeń nerwowych i odbudowa uszkodzonej tkanki nerwowej wymaga dalszych prac nad optymalizacją protokołów badawczych ukierunkowanych na zastosowanie właściwej frakcji lub koktajlu wyizolowanych z organizmu pacjenta komórek macierzystych i (lub) progenitorowych.

Nie ustają intensywne prace nad optymalizacją metod pozyskiwania i izolacji komórek macierzystych z powszechnie uznanych i ogólnie stosowanych źródeł, jakimi są szpik kostny i krew obwodowa. Trwają również poszukiwania nowych, z których pozyskanie komórek nie stanowiłoby obciążenia dla zdrowia pacjenta. Taką alternatywę wydaje się zapewniać krew pępowinowa.

Krew pępowinową (KP) uzyskuje się podczas porodu z części łożyskowej odciętego sznura pępowinowego. Materiał ten był do niedawna bezpowrotnie tracony. Koncepcja zastosowania krwi pępowinowej jako źródła krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepień pojawiła się po raz pierwszy w 1982 r. Ocenia się, iż do chwili obecnej przeprowadzono na świecie około 5000 takich transplantacji z zastoso-

waniem komórek krwiotwórczych od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych. Jak wynika z licznych doniesień, lista schorzeń skutecznie wyleczonych przeszczepem komórek macierzystych pochodzącym z krwi pępowinowej stale się zwiększa.

Krew pępowinowa znalazła zastosowanie jako alternatywne źródło krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych w allogenicznym przeszczepieniu u dzieci i osób dorosłych w leczeniu wielu ciężkich schorzeń układu krwiotwórczego. Krew pępowinowa jest względnie łatwo osiągalna, a z uwagi na jej walory rozrasta się sieć ośrodków bankujących pobrane porcje KP. Efekty kliniczne przeszczepienia komórek krwi pępowinowej uwiarygodniły różnice w przyjęciu przeszczepu krwiotwórczego pomiędzy krwią pępowinową a innymi źródłami KM, takimi jak szpik kostny czy mobilizowana krew obwodowa. Badania kliniczne wykazały opóźnienie w kinetyce odnowy granulocytów obojętnochłonnych oraz płytek krwi po dokonanych przeszczepach komórek krwi pępowinowej w porównaniu ze szpikiem czy krwią obwodową. Różnice te zależą od mniejszej liczby KM zawartej w porcji przeszczepionej krwi pępowinowej. Mniejsza liczba komórek macierzystych i progenitorowych KP jest częściowo kompensowana przez niepowtarzalne właściwości komórek krwi pępowinowej, która zawiera w swojej populacji względnie dużą liczbę niedojrzałych progenitorów. Stwierdzono, iż opóźnienie w procesie odnowy części szeregów krwiotwórczych koreluje ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów w ciągu pierwszych 100 dni od zabiegu. Długoterminowy efekt przeszczepienia KKMP KP wydaje się jednak lepszy, w porównaniu z komórkami pozyskanymi ze szpiku czy mobilizowanej krwi obwodowej.

Objęmując dotychczasowe doświadczenia można powiedzieć, iż krew pępowinowa oferuje sporo potencjalnych korzyści jako alternatywne źródło komórek macierzystych. Przede wszystkim jest powszechnie i stosunkowo łatwo osiągalna, a jej pozyskanie w zasadzie nie niesie żadnego ryzyka powikłań zdrowotnych u dawcy. Dodatkowy bardzo ważny atut krwi pępowinowej kryje się w niedojrzałości funk-

cjonalnej układu immunologicznego, a także braku stymulacji antygenowej tego układu. Stosunkowo częste i groźne powikłanie po allogenicznym przeszczepieniu komórek szpiku, jakim jest choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, w przypadku transplantacji komórek krwi pępowinowej występuje zdecydowanie rzadziej, a jej przebieg jest zwykle łagodniejszy. Wydaje się zatem, iż większy stopień niezgodności w zakresie HLA może być tolerowany dla komórek krwi pępowinowej niż szpiku, co dodatkowo rozszerza pulę przy doborze potencjalnych dawców. Zwiększanie liczby ośrodków specjalizujących się w bankowaniu próbek krwi pępowinowej oraz stałe rozszerzanie już istniejących zasobów doprowadzi zapewne wkrótce do znaczącego skrócenia czasu oczekiwania na transplantację. Wreszcie z uwagi na możliwy stały dopływ nowych dawców krwi pępowinowej, do długoterminowego przechowywania mogłyby być przeznaczane jedynie próbki niezainfekowane wirusami, których obecność można wykryć dostępnymi metodami. Jednostki krwi pępowinowej byłyby więc bezpieczne pod względem ewentualnego zakażenia biorcy niespokrewnionego.

Niezależnie od potencjalnych korzyści, wydaje się, że zastosowanie komórek krwi pępowinowej może mieć także istotne aspekty ujemne w aspekcie transplantologii hematologicznej. W przypadku niepowodzenia przyjęcia się przeszczepu allogenicznego, na razie nie ma możliwości powtórzenia transplantacji komórek krwiotwórczych pochodzących z tego samego źródła. Nie jest wykluczone, iż rozwój medycyny doprowadzi w przyszłości do ominięcia tego problemu. Niektóre ośrodki transplantacyjne z powodzeniem przeszczepiają dorosłym biorcom równocześnie dwie lub trzy porcje KP zgodne w zakresie HLA. Nadal nierozwiązana jest również kwestia ewentualnego transferu, wraz z przeszczepianymi komórkami, pewnych chorób genetycznych. Niewątpliwie, pomimo wielu udokumentowanych lub potencjalnych korzyści płynących z zastosowania w terapii hematologicznej krwi pępowinowej, udoskonalenie technik jej pozyskiwania, bankowania czy

optymalizacja protokołów transplantacyjnych pozostaje wciąż wyzwaniem dla naukowców i klinicystów.

Przełomowym odkryciem ostatnich lat okazało się wyodrębnienie i opisanie przez zespół profesora Ratajczaka w szpiku dorosłych myszy rzadkiej populacji bardzo małych komórek macierzystych (VSEL, ang. *very small embryonic-like stem cells*) o cechach komórek pluripotencjalnych, które zdolne są do różnicowania się w dojrzałe komórki pochodzące z trzech listków zarodkowych, tj. ekto-, mezo- i endodermy. Komórki te są pochodnymi komórek epiblastu, które deponowane są podczas embriogenezy w rozwijających się narządach. Można je stosunkowo łatwo izolować ze szpiku kostnego młodych osobników, jednak ich liczba zmniejsza się wraz z wiekiem. Wykazują ekspresję embrionalnych lub pluripotencjalnych czynników transkrypcyjnych, takich jak Oct-4, Nanog oraz Rex-1. Ulegają ponadto indukowanej stresem lub za pomocą G-CSF mobilizacji do krwi obwodowej, skąd mogą następnie migrować do gradientu SDF-1 uwalnianego przez uszkodzone tkanki oraz mogą brać udział w regeneracji tkanek lub narządów.

Obecność analogicznych komórek wykazaliśmy w ludzkiej krwi pępowinowej. Opierając się na tych danych, można przypuszczać, że potencjał krwi pępowinowej do regeneracji tkanek i narządów może być znacznie wyższy niż pierwotnie postulowany, pod warunkiem użycia w terapii komórkowej pełnej krwi pępowinowej lub jej frakcji właściwie wzbogaconej w VSEL SC.

Biorąc powyższe obserwacje pod uwagę, wysunięto postulat, iż ludzki szpik kostny jest nie tylko źródłem krwiotwórczych i innych tkankowo-ukierunkowanych komórek macierzystych, ale również zawiera bardziej prymitywne populacje pluripotencjalnych komórek macierzystych, jakimi są VSEL SC. Fakt, że VSEL-SC w największym odsetku występują w szpiku kostnym młodych osobników, a liczba ich spada w miarę ich starzenia się, może z kolei tłumaczyć, dlaczego procesy regeneracyjne stają się mniej efektywne u osobników starszych. VSEL-SC po opracowaniu odpowiednich strategii polegających na ich

namnażaniu lub ekspansji *ex vivo* mogą stać się niekontrowersyjnym źródłem najwcześniejszych komórek macierzystych dla potrzeb medycyny regeneracyjnej. Uważa się również jednak, że komórki te w stanach patologicznych mogą stać się źródłem komórek macierzystych niektórych nowotworów, np. potworniaków, guzów zarodkowych czy też mięśniaków dziecięcych.

Nowo powstająca gałąź medycyny klinicznej, jaką jest medycyna regeneracyjna, poszukuje niekontrowersyjnego źródła komórek macierzystych, które mogłyby być wykorzystane w regeneracji uszkodzonych narządów i tkanek. Komórkami takimi mogą stać się właśnie VSEL SC – małe somatyczne komórki macierzyste o charakterze embrionalnym.

Biologia oraz kliniczne aplikacje komórek macierzystych budzą zrozumiałe zainteresowanie na całym świecie. Liczba doniesień naukowych na ten temat wzrasta z roku na rok, a zakres pogłębionych badań nad ich zastosowaniem terapeutycznym coraz bardziej się rozszerza. Wiele wskazuje na to, iż wkrótce będziemy świadkami dynamicznego rozwoju metod umożliwiających standardowe wykorzystanie nieembrionalnych komórek macierzystych w terapii wielu powszechnych schorzeń. Optymiści wskazują nawet, iż w przeciągu jednego pokolenia w oparciu o pluripotencjalne komórki macierzyste uda się opracować techniki rekonstrukcji niektórych narządów w warunkach *ex vivo* i ich następczej transplantacji w celu zastąpienia organu uszkodzonego na skutek choroby.

Piśmiennictwo

1. Papayannopoulou T., Lemischka I. *Stem cell biology*. [w:] Stamatoyannopoulos G., Majerus P. W., Perlmutter R. M., Vermus H., *The molecular basis of blood diseases*. 3rd ed., Saunders, Philadelphia 2001: 8-25.
2. Ratajczak M. Z., Machaliński B., Marlicz W., Majka M., Ratajczak J. *Biologia, metody izolacji oraz ex vivo ekspansji wczesnych komórek krwiotwórczych człowieka. Implikacje kliniczne*. [w:] *Fizjologia krwi – wybrane zagadnienia część 2*, red. Z. Dąbrowski, Wyd. Nauk. PWN, 2000: 38-54.
3. Kucia M., Halasa M., Wysoczynski M., Baskiewicz-Masiuk M., Moldenhawer S., Zuba-Surma E., Czajka R., Wojakowski W., Machalinski B., Ratajczak M. Z.

Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4+SSEA-1+Oct-4+ very small embryonic-like cells purified from human cord blood – preliminary report. Leukemia, 2006 (in press).

4. Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak M. Z. *Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells. Biol. Cell 2005; 97: 133-146.*
5. Kucia M., Zhang P. Y., Wysoczynski M., Rezzoug F., Zuba-Surma E., Machalinski B., Majka M., Reca R., Ildstad S., Ratajczak J., Shields C. B., Ratajczak M. Z. *Neural tissue-committed stem cells (tcsc) reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood following stroke. Leukemia 2006; 20: 18-28.*
6. Paczkowska E., Larysz B., Rzeuski R., Karbicka A., Jałowiński R., Kornaciewicz-Jach Z., Ratajczak M. Z., Machaliński B. *Human hematopoietic stem/progenitor-enriched CD34⁺ cells are mobilized into peripheral blood during stress related to ischemic stroke or acute myocardial infarction. Eur. J. Haematol., 2005; 75: 461-467.*
7. Richter M., Machaliński B. *Indukcja tolerancji immunologicznej w transplantacji unaczynionych narządów allogeniczných (review). Post. Biol. Kom., 2005; 32: 215-230.*
8. Machaliński B., Paczkowska E., Koziarska D., Ratajczak M. Z. *Mobilization of human hematopoietic stem/progenitor-enriched CD34⁺ cells into peripheral blood during stress related to ischemic stroke. Folia Histochem. Cytobiol., 2006; 44: 97-101.*
9. Machaliński B., Kijowski J., Marlicz W., Gontarewicz A., Markiewski M., Paczkowski M., Kopkowski A., Majka M., Ostrowski M., Ratajczak M. Z. *Heparinized cadaveric organ donors (HCOD) – a potential source of hematopoietic cells for transplantation and gene therapy. Transplant., 2001; 71: 1003-1007.*
10. Richter M. *Ocena procesu mobilizacji komórek macierzystych za pomocą czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) u myszy po ekspozycji na fluorek sodu. Rozpr. dokt. 2006: 1-86.*
11. Lapidot T., Petit I. *Current understanding of stem cell mobilization: The roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. Exp Hematol., 2002; 30: 973-981.*
12. Cottler-Fox M. H., Lapidot T., Petit I., Kollet O., DiPersio J. F., Link D., Devin S. *Stem cell mobilization. Hematology 2003: 419-437.*
13. Kucia M., Reca R., Campbell F. R., Zuba-Surma E., Majka M., Ratajczak J., Ratajczak M. Z. *A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow. Leukemia 2006; 20: 857-869.*
14. Kucia M., Halasa M., Wysoczynski M., Baskiewicz-Masiuk M., Moldenhawer S., Zuba-Surma E., Czajka R., Wojakowski W., Machalinski B., Ratajczak M. Z. *Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4(+) SSEA-4(+) Oct-4(+) very small embryonic-like cells purified from human cord blood – preliminary report. Leukemia 2007; 21: 297-303.*
15. Ratajczak M. Z., Machalinski B., Wojakowski W., Ratajczak J., Kucia M. *A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent Oct-4(+) stem cells in adult bone marrow and other tissues. Leukemia 2007; 21: 860-867.*

ANTROPOLOGICZNE I ETYCZNE ASPEKTY WYKORZYSTANIA KOMÓREK MACIERZYSTYCH

BARBARA CHYROWICZ

Katolicki Uniwersytet Lubelski, Wydział Filozofii

*Zmodyfikowaliśmy nasze środowisko tak radykalnie,
że teraz musimy zmodyfikować samych siebie,
żeby móc egzystować w tym nowym środowisku*
Norbert Wiener

Na temat etycznych i antropologicznych aspektów badań nad komórkami macierzystymi wypowiadałam się już dwukrotnie. Ponieważ odnotowany w minionych latach postęp w prowadzeniu badań nie przyczynił się zasadniczo do powstania nowych problemów natury moralnej, a autoplagiaty, prócz oczywistej nieuczciwości, bywają męczące zarówno dla czytelników, jak i dla autora, postaram się tym razem ująć zadany mi temat w szerszej perspektywie, stawiając pytanie o powody, dla których wykorzystywanie komórek macierzystych – również tych otrzymanych z ludzkich zarodków – spotyka się dzisiaj mimo ich kontrowersyjności z niemal powszechną akceptacją; w jaki sposób akceptacja ta sytuuje się na przedłużeniu wcześniej dokonanych odkryć i praktykowanych już ingerencji w naturę oraz jakie znaczenie mają dla niej współczesne idee całkowitego „władztwa” człowieka nad naturą. Żadne z naukowych odkryć nie dokonuje się bowiem w „kulturowo-społecznej próżni”. Trafia na jakiś grunt, przez który rozumiem „klimat epoki”, jej społeczno-kulturowe uwarunkowania. Społeczne przyzwolenie na prowadzenie określonych badań – niekoniecznie

słuszne pod względem moralnym, ale w demokratycznych społeczeństwach decydujące o odnośnym prawie – pozostaje zależne od wcześniejszych decyzji tychże społeczności i zarazem wpływa na rozwiązanie następnych problemów, z którymi społeczność ta będzie się musiała uporać w przyszłości. Kiedy dziesięć już lat temu przedmiotem sporu równie gorącego jak dzisiejszy spór o komórki macierzyste, było klonowanie człowieka, amerykański bioetyk, Leon Kass, zwrócił uwagę na kontekst, w jakim prowadzona jest elektryzująca społeczność dyskusja. A kontekst ten wyznacza, zdaniem Kassa, wcześniejsze przyzwolenie na aborcję, rewolucję seksualną, tolerancję wobec homoseksualizmu, uznanie dopuszczalności metod *in vitro*, kryzys instytucji małżeństwa. W świecie, w którym przy pomocy techniki przekracza się naturalne granice możliwości ludzkiego organizmu – kontynuuje Kass – trudno wysuwać argumenty przeciw klonowaniu. Podobnie trudno jest dzisiaj argumentować przeciw pozyskiwaniu pierwotnych komórek macierzystych z ludzkich zarodków, zważywszy na to, że tysiące nikomu już niepotrzebnych ludzkich zarodków pozostają zamrożone w ciekłym azocie. Nie twierdzę, że argumentów takich nie ma, lecz że pragmatycznie nastawione społeczeństwo pilniej wsłuchuje się w projekty leczenia nieuleczalnych dotąd chorób neurodegeneracyjnych za pomocą komórek macierzystych niż w antropologiczno-etyczne dywagacje nad normatywnym statusem wczesnych form rozwojowych człowieka. Rewolucja techniczna i genetyczna jest dziełem człowieka. Odkąd człowiek nauczył się modyfikować otaczający go świat, stanął wobec otaczającej go rzeczywistości w nowej pozycji i funkcji. Zmieniamy świat, a wraz z nimi zmienia się nasze rozumienie człowieczeństwa - pozostajemy wszak częścią otaczającego nas świata. Zastanówmy się zatem pokrótce nad tym, jak na skutek rozwoju techniki i filozoficznych idei „ujarzmialiśmy” świat, by następnie odpowiedzieć na pytanie o to, jak kształtowanie zastanej rzeczywistości wpłynęło na projekty zmian już nie otaczającej nas rzeczywistości, ale nas samych – rozumnych twórców owych zmian.

Technologiczne i filozoficzne uwarunkowania „rewolucji biotechnologicznej”

Technologia – w tej czy innej formie – zawsze była istotnym elementem ludzkiej kondycji, nigdy nie była jednak tak wszechobecna i tak bardzo nas nie uzależniała jak dzisiaj (*vide*: komputery). Cyborgi, sztuczna inteligencja, klonowanie, inżynieria genetyczna – odkrycia naukowe i wynalazki w niezwykle szybkim tempie zmieniają naszą rzeczywistość. Cechą znamionującą współczesną nam rewolucję – nie pierwszą przecież w historii nauki – jest radykalne odseparowanie problemów technicznych od humanistycznych. „Rozwód” ten wyraża się w szeroko podzielanym przekonaniu, że technologia – również biotechnologia – jest neutralnym etycznie narzędziem, czyli jej wewnętrzne zasady i uwarunkowania są „nietykalne” ze strony sądów etycznych i metafizycznych. Rola etyków miałaby się ograniczać do komentowania, ewentualnie jakiejś oceny proponowanych wdrożeń, przy czym nie jest jasne, czy już same możliwości, np. bezpieczeństwo prowadzonych badań, wystarczają do uznania ich za dozwolone czy też mielibyśmy się posilkować jakimiś dodatkowymi kryteriami.

Swoista „nieprzewidywalność” osiągnięć współczesnej technologii i biotechnologii sprawia, że odkrycia naukowe wyprzedzają w pewnej mierze etyczną refleksję. Istnieją wprawdzie futurystyczne wizje „nowego wspaniałego świata”, ale trudno dyskutować nad wizjami. Etycy bywają stąd w dyskusjach nad moralną oceną badań naukowych przyrównywani do „gapiów”, którzy zbiegają się wokół miejsca wypadku żywo dyskutując nad zaistniałymi faktami, których nie byli w stanie przewidzieć. Faktów rzeczywiście nie są w stanie przewidzieć, co nie znaczy, że do dyskusji nad moralnymi aspektami osiągnięć współczesnej biotechnologii przychodzą zupełnie nieprzygotowani. Dyskusji tej nie mogą sobie nadto darować, ponieważ problemów, jakie stawia przed nami postęp inżynierii genetycznej, w tym problemu możliwości modyfikowania naszego organizmu, nie można ignorować. Dotyczy on bowiem już nie tylko zmiany otaczającego nas świata, ale nas samych.

Możliwości takich zmian zaowocowały ostatnimi laty pojawieniem się we współczesnej dyskusji bioetycznej nowej kategorii – kategorii „postludzkiej kondycji” czy też „postludzkiej przyszłości”, jaka miałyby nas czekać na skutek uznania ludzkiego ciała za swoisty materiał, którym wolno nam swobodnie manipulować. Jakkolwiek problem ingerowania w ludzki organizm nie jest problemem nowym – to odwieczny problem filozoficzny (komentowany już przez stoików), możliwości inżynierii genetycznej zmuszają nas do tego, by go na nowo przemyśleć; na nowo, ponieważ refleksja nad wpływem techniki na ludzką kondycję ma już swoją historię.

Mediewistyczny prolog

Rewolucja przemysłowa średniowiecznej Europy – daleka od osiemnastowiecznej i dziewiętnastowiecznej ekspansji naukowych osiągnięć – przygotowała, jak się wydaje, fundament pod jej współczesne oblicze. Około 800 roku w Europie zaczyna się rewolucja agrarna: wprowadzono pług, żelazne podkowiny, podwójny zaprzęg, trójpolówkę. Zwiększenie produkcji rolnej doprowadziło do zwiększenia populacji, zwalniając zarazem znaczną liczbę rąk do pracy w innej niż rolnicza produkcji. Zaczęto budować coraz szybsze, większe i wytrzymałe okręty, wynaleziono ożaglowanie, kompas magnetyczny oraz astrolabium niezbędne do prowadzenia odkryć geograficznych. Wszystko to zaowocowało nowym nastawieniem człowieka do technologicznych innowacji, które z daleko mniejszą niż nowoczesne technologie agresywnością powoli zmieniały naturalnie daną rzeczywistość. Człowiek z pozycji biernego obserwatora przesunął się z wolna na pozycję kogoś, kto wykorzystuje „pozaludzkie środki” do aktywnego „przetwarzania otaczającego nas świata”. Nie chodziło tylko o wykorzystywanie zwierząt, zaczęto też wykorzystywać siłę wody i wiatru. To z kolei wpływało na postęp i rozwój takich, prymitywnych dzisiaj dla nas maszyn, jak koło zębate, śruba, miechy, pompa ssąca, krosna, młyny na mąkę. Najbardziej jednak – jak się wydaje – znaczącym dla mediewis-

tycznej rewolucji wynalazkiem był mechaniczny zegar. Poddany czasowi człowiek zaczął równocześnie kontrolować czas. Zastosowanie zegara doprowadziło do istotnych zmian w sposobie życia ludzi zamieszkujących Europę w wiekach średnich. Za pomocą zegara dyscyplinowano siłę roboczą, a benedyktyńscy mnisi uczynili z niego narzędzie regulujące ich życie. Doskonale znane nam powiedzenie: „pracuje jak w zegarku” miałoby się datować od czasów średniowiecza, a za pierwszego, który się posłużył metaforą zegara uważa się czternastowiecznego filozofa, Mikołaja Oresmusa. W wieku czternastym populacja Europy była wręcz zachwycona posiadaniem wymienionych wyżej udogodnień (dokładnie określona część tejże populacji, która miała do nich dostęp). Były one przy tym zapowiedzią dalszego postępu, zarówno materialnego, jak i naukowego. Osiągnięcia średniowiecznej techniki miały też swoje odniesienie moralne – w średniowiecznej Europie popularna była idea Boga-Stwórcy, architekta-inżyniera, który kieruje ludźmi, stwarzając ich na swój obraz i podobieństwo.

Galileusz i mechanistyczna tradycja

Technologiczne innowacje piętnastego i szesnastego wieku wyrastały z mediewistycznej tradycji mechanistycznej. Uznawany za archetyp nowego naukowca Galileusz (1564-1642) połączył w swej pracy idee nauki i nowej technologii. Wpływ technologii na naukę był wieloaspektowy. Współczesna Galileuszowi nauka była zależna od bardzo wielu instrumentów potrzebnych do bardziej precyzyjnych obliczeń i obserwacji, np. teleskopu czy mikroskopu. Posługiwanie się nimi było z kolei uzależnione od badań geometrycznych i hydrostatycznych równań. Ostatecznie nowe technologie wespół z chrześcijańską teologią położyły fundament pod bardziej zdecydowane wykorzystywanie natury przez człowieka. Galileusz zapoczątkował nowy rodzaj naukowca, który łączył filozoficzne i mechaniczne zainteresowania. Celem nauki stało się poszukiwanie związków przyczynowo-skutkowych i wyjaśnianie w ten właśnie sposób otaczającego nas świata.

Wolność i mechanizm: kartezjański kompromis

Założona przez Galileusza matematyzacja natury miała wpływ na filozofię Kartezjusza (1596-1650). Pozostający głęboko pod wrażeniem metafory zegara Kartezjusz przedstawiał świat „jako matematyczną maszynę zainicjowaną i regulowaną przez Boga, boskiego zegarmistrza”. To zapewne jeden z powodów, dla których Kartezjusz wprowadził dualizm między umysłem a materią, przesuwając równocześnie centralne zainteresowanie filozofii z metafizyki na teorię poznania. Czym innym miałyby być mechaniczna sfera przyczyn, którym podlega również ludzki organizm, a czym innym ściśle ludzka rzeczywistość wolności skierowana ku celom ostatecznym. Ciało ludzkie zostało „włączone” w świat maszyn. Następstwem kartezjańskiej rewolucji były redukcjonistyczne i scjentystyczne tendencje, które pozwalały traktować ciało jako materię, która może zostać udoskonalona. Do procesu jego udoskonalania niezbędna jest natomiast ludzka interwencja. Wedle kartezjańskiej wykładni możliwe jest więc stworzenie „drugiej natury”, podporządkowanej ludzkim pragnieniom.

Marks i humanizacja natury

Wizja Marksa (1818-1883) to robotnicy - wytwórcy narzędzi, a nie pobawione ciała kartezjańskie świadomości. Pierwszym historycznym aktem ludzkości jest produkcja. Praca jest w ujęciu Marksa procesem, w którym partycypuje zarówno człowiek, jak i natura. Ludzie różnią się od zwierząt nie na skutek posiadania wyższych sił mentalnych, ale dzięki umiejętności tworzenia materialnego świata. Produkcja jest ważniejsza od konsumpcji, pociąga za sobą poczucie satysfakcji i kreowanie nowych potrzeb, które znów domagają się produkcji – produkcja jest więc rodzajem samonapędzającej się maszyny. Marks uważał, że praca sama z siebie jest satysfakcją naszego gatunku, a nie jedynie środkiem do materialnej gratyfikacji. Przekonanie to byłoby bliskie monastycznemu ideom, gdyby nie jego zdecydowanie świecki charakter.

Marksowski ekonomiczny humanizm nie był ograniczony do materialnego doskonalenia robotnika. Robotnik ma osiągnąć samoświadomość, zaktualizować swoją ludzką istotę jako producenta i wytwórcy narzędzi. Człowiek produkuje bowiem nawet wtedy, kiedy nie ma fizycznych potrzeb – jest wolny! Ludzka wolność zyskuje przez wysiłek (zmaganie się) z naturalnymi siłami. Prawdziwą naturą może być tylko „shumanizowana natura”, surowym materiałem przepracowanym ludzkimi rękoma, by mogła służyć każdemu człowiekowi.

Huxley i postulat doskonalenia natury

W roku 1963, nieżyjący już wybitny angielski biolog, Julian Huxley, wygłosił w Londynie, na sympozjum poświęconym przyszłości ludzkiego gatunku wielce niepokojące tezy. Jakość ludzkiego gatunku – stwierdził Huxley – nie jest dzisiaj zbyt wysoka. Postęp medycyny sprawił bowiem, że jednostki, które kiedyś nie dożyłyby wieku prokreacyjnego, dzisiaj zakładają rodziny „rozprawdzając” w populacji genetyczne defekty. W ten sposób zmieniony został kierunek ewolucji: nie prowadzi ona już ku doskonaleniu, lecz ku pogorszeniu gatunku. Zadaniem człowieka jest przywrócenie ewolucji jej właściwego kierunku, a czyni to już nie na miarę nierozumnych i ślepych sił natury, ale na miarę świadomej swego celu, rozumnej istoty. Mamy szczęście i przywilej – utrzymuje Huxley – uczestniczyć w decydującym momencie historii kosmosu, momencie, w którym proces ewolucji stał się procesem świadomym. Nie podejmuje tutaj dyskusji, czy i na ile teoria ewolucji jest słuszna, o wiele bardziej interesuje mnie możliwość usprawiedliwienia „ewolucji kontrolowanej”, czyli twórczej ingerencji człowieka w naturę tak świata, jak i własną. W tym drugim przypadku można by mówić o autoewolucji człowieka. Przez wieki całe człowiek – nawet ingerując w naturę – był świadom swego przedmiotowego uczestniczenia w procesach zachodzących w przyrodzie. Nauka i technika miałyby umożliwić mu dzisiaj zamianę ról: z przedmiotu w podmiot ewolucji. Zanim jednak Huxley zaproponował, by człowiek podjął

się dzieła własnej „kreacji”, ludzkość przeszła długą drogę: od pierwszych prób ujarzmiania i wykorzystywania sił natury, aż po złamanie kodu DNA; od uznawania „władztwa” natury nad człowiekiem, po przekonanie o jej całkowitym „poddaniu” zamysłom rozumnych istot.

Biotechnologiczne ingerencje w naturę

Celem powyższych refleksji było pokazanie – w ogólnym zarysie – jakie idee i wydarzenia leżą u podstaw współczesnej rewolucji biotechnologicznej. Potraktowanie ludzkiego organizmu jako swego rodzaju maszyny nad którą człowiek – podobnie jak nad resztą natury – chciałby dzierżyć władzę bądź przynajmniej zaprzęgnąć ją do realizowania własnych celów połączone z przekonaniem o potrzebie „humanizacji” natury, wydają się wystarczającymi powodami uznania biotechnologicznych – i nie tylko – ingerencji za dozwolone, a nawet pożądane czy powinno moralnie. Natura ludzka traktowana bywa współcześnie jak „plastyczna”, podlegająca zmianom materia, rodzaj maszynerii wymagającej czasem naprawy, czasem doskonalenia, a w miarę potrzeby wymiany części. Jakiego rodzaju ingerencje wyznaczają zatem biotechnologiczną rewolucję? Stawiam pytanie o ich rodzaj, ponieważ to od niego właśnie zależy zasadniczo moralna dopuszczalność proponowanych zmian. Nawet jeśli niektóre z nich uznamy za moralnie kontrowersyjne, to i tak pozostanie znaczna grupa takich, w których upatrywać będziemy szansę, a nie zagrożenie. Za podstawę wymienionych niżej kategorii przyjmuję sposób, w jaki dana ingerencja wpływa na funkcje biologicznej natury człowieka.

1. *Naturę można zastąpić*: zastępowaniem funkcji organizmu są np. endoprotezy i wszelkie inne protezy, sztuczne zastawki serca, sztuczne naczynia krwionośne, implanty ślimakowe. Trudno wskazać tu zastrzeżenia natury moralnej. Nie są to bowiem bynajmniej przykłady wyposażania człowieka w jakieś wykraczające poza gatunkowe uwarunkowania możliwości, ale przywracania mu tego, co jest mu z uwagi

na gatunkową przynależność jak najbardziej naturalne, co pozwala mu funkcjonować w naturalny, tj. właściwy dla gatunku sposób. Kontrowersje pojawiają się dopiero wówczas, gdy zastępowane zostają nie tylko funkcje organizmu, ale równocześnie funkcje mentalne, czyli te, które angażują ludzką rozumność i wolność. Nie budzi stąd żadnych zastrzeżeń sztuczna inseminacja zwierząt, kontrowersje wywołują natomiast metody *in vitro*. Zamiana rodziców z pośredników w procesie powstania nowego życia w pośredników w dostarczaniu gamet w niepokojący sposób zmienia ich funkcje, niepokojący pod warunkiem, że roli człowieka w powstaniu nowego życia nie rozumiemy czysto technicznie, bo jeśli tak, to nie będziemy postrzegali w pozaustrojowym zapłodnieniu problemów natury moralnej. Człowiek poczęty w warunkach laboratoryjnych zawdzięcza swoje życie nie tylko matce naturze i naturze matki, również osiągnięciom natury technicznej. Zapewne nie zmieni to zasadniczo jego przyszłego życia, zmienia się jednak powoli sposób, w jaki traktujemy własną cielesność. Przestaje być ona czymś, co istnieje integralnie wraz z nami, staje się „czymś obok nas”. Na własne życzenie „degradujemy” swoją wyróżnioną pozycję w otaczającej nas immanencji ...

2. *Naturę można skorygować* – inaczej wyleczyć. Na dobrą sprawę prawie każda terapia jest przywróceniem prawidłowego funkcjonowania organizmu. Prawie – bo amputacje nie są, większość terapii jednak tak. Terapia to również sposób na skorygowanie funkcji organizmu na poziomie molekularnym. Podobnie jak w przypadku „zastępowania”, „korygowanie” natury nie wyposaża organizmu w cechy, które nie byłyby związane z jego prawidłowym funkcjonowaniem. Moralnymi zastrzeżeniami odnośnie do tego rodzaju terapii może być wprawdzie wysokie ryzyko prowadzonych badań, ale po pierwsze, samo ryzyko nie przekreśla słuszności terapii, gdy wiąże się z jedynym możliwym sposobem ratowania zdrowia i życia pacjenta, po drugie zaś, zarzut taki jest „czasowy” w tym sensie, że ustaje po dopracowaniu ryzykownej technologii.

3. *Naturę można poprawić* – inaczej udoskonalić. Mogą to być np. okulary, szczepionki, które wyposażają organizm w odporność na określone choroby bądź stymulator serca, ale nie tylko. Za doskonalenie natury można też uznać niektóre zabiegi chirurgii plastycznej, a także dyskutowane dzisiaj formy dopingu, również genowego. Terapia genowa, zwiększająca np. masę mięśniową, byłaby praktycznie niewykrywalna. Niektórzy twierdzą, że gdy terapia genowa trafi do klinik, stosowanie genowego dopingu będzie tylko kwestią czasu. Doskonalący naturę charakter ma też szereg projektów wzmacniania naturalnych dla naszego gatunku cech ponad przysługującą im na mocy tegoż gatunku miarę, np. projekty wydłużania życia człowieka, regulowania potrzeby snu, wpływania na zdolności mentalne. Od poprzedniej kategorii ingerencji o charakterze doskonalącym różni się tym, że mogą się odnosić nie tylko do chorych, lecz również do zdrowych ludzi. Starość chorobą nie jest, określona wydolność organizmu też nie. Trudno jednoznacznie mieszczące się w tej kategorii działania ocenić. W ocenie tej należy najpierw określić, czy „wzmocnienie genetyczne” ma charakter szeroko pojętej terapii, czy też stanowi raczej ingerencję o charakterze eugenicznym. Odpowiedź na to pytanie zdaje się zależeć od charakteru genetycznego wzmocnienia. Jeśli polegałoby ono na prewencyjnym wzmocnieniu organizmu – czymś w rodzaju genetycznej szczepionki, wówczas należałoby je potraktować analogicznie jak szczepienia w tradycyjnej medycynie. Nie wszystkie projekty doskonalenia genetycznego organizmu mają jednak charakter prewencyjny. Jeśli ten charakter tracą – kierują nas niepokojąco ku eugenicie. O ile bowiem leczenie dysfunkcji stanowi niezaprzeczalną korzyść, to wzmacnianie określonych cech ponad gatunkowe parametry jest jakąś próbą „projektowania” człowieka.

4. *Naturę można zmienić czy też konstruować*: próbą zmieniania natury jest np. klonowanie. Mówię o zmianie, ponieważ człowiek rozmnaża się płciowo, a nie bezpłciowo. Ściśle rzecz biorąc, będzie to zatem zmiana sposobu rozmnażania ludzkiej natury, a nie natury jako takiej. Gdyby

możliwe były ingerencje polegające na jakimkolwiek projektowaniu cech, byłyby również jakimś zmienianiem natury; podobnie tworzenie chimer czy hybryd. Nie chodzi tu o zmiany w sensie literalnym – w tym sensie wprowadzenie do genomu genu – korektora też jest zmianą. Eugeniczny wymiar mają dopiero zmiany gatunkowe, czyli np. wyposażanie organizmu w zupełnie nowe cechy, bądź też projektowanie cech organizmu znane dzisiaj głównie z filmów o tematyce *science fiction*.

5. *Naturę można w końcu wykorzystać*, a odrębność tej kategorii upatruję w tym, że wykorzystanie to nie musi dotyczyć docelowo właściciela tejże natury. Pobieranie organów od żyjącej osoby w celu transplantacji jest takim właśnie wykorzystywaniem natury. W podobnej sytuacji są dawcy krwi i szpiku. Ich biologiczna natura staje się rodzajem „lekarstwa” umożliwiającemu drugim przeżycie. Natura ludzka jest też wykorzystywana w trakcie pozyskiwania komórek macierzystych. Celowo wymieniam tę możliwość na samym końcu, ponieważ na tle innych możliwych ingerencji łatwiej można uchwycić jej moralną specyfikę. Na czym polega ta specyfika? Nie na celu, bo komórki pozyskiwane są z myślą o wykorzystaniu w terapii. Wykorzystywanie pierwotnych komórek zarodkowych nie jest też próbą zmieniania organizmu ani doskonalenia właściwych mu cech. Projekt pozyskiwania i wykorzystywania komórek macierzystych pochodzących z ludzkich zarodków wydaje się w istocie swoistą „wymianą”: życia zarodka za życie dorosłego człowieka. Procedura taka jest nie do przyjęcia dla tych, którzy uznają, że ludzki zarodek posiada już status normatywny właściwy ludzkim osobom (choć z oczywistych względów nie posiada wszelkich, przynależących dorosłym osobom praw) wykluczający jego unicestwienie. Jeśli zarodek posiada normatywny status, to nie ma znaczenia fakt, czy został on specjalnie skonstruowany dla celów badawczych, czy też jego pierwotnym przeznaczeniem była implantacja w programie *in vitro*. Co więcej, nawet jeśli będzie można pozyskiwać komórki macierzyste bez ich (zarodków) niszczenia i tak

pozostanie problem ryzyka, na jakie narażamy życie ludzkiej istoty w pierwszych fazach rozwojowych oraz instrumentalnego wykorzystywania tejże. Szlachetne intencje nie usprawiedliwiają moralnie niegodziwego działania. Błędem jest przy tym utrzymywanie, że należy uczynić wszystko, co tylko możliwe, by opracować nowe terapie. Należy leczyć ludzi, ale nie za wszelką cenę, w szczególności sposób nie za cenę życia innych. Nie pobieramy serca do przeszczepu od żyjących osób, tylko dlatego, żeby uratować życie ludzi oczekujących na przeszczep. Jeśli jednak uznamy, że nasza biologiczna natura jest materią, którą rozumny człowiek może wykorzystywać wedle swej woli i zamysłu, to zakwestionujemy możliwość uznania jej w jakikolwiek sposób za normatywnie wiążącą, a następnie głosić będziemy – podobnie jak Huxley – nie tyle dopuszczalność, co powinność poddawania jej wyznaczanym przez nas celom.

Nie jesteśmy w stanie zatrzymać naukowego postępu ani powstrzymać ciekawości naukowców. Badania nad komórkami macierzystymi są prowadzone od lat i zapewne prowadzone będą nadal. Protesty określonej grupy etyków przeciw ich pozyskiwaniu z ludzkich zarodków połączone z apelem o prace nad alternatywnymi metodami pozyskiwania komórek macierzystych nie są wyrazem braku realizmu ani wrogości wobec postępu w nauce. Są wyrazem poszanowania dla ludzkiego życia i przekonaniem, że postęp naukowy, który rzeczywiście służy człowiekowi nie może równocześnie stanowić zagrożenia dla ludzkiego życia.

Piśmiennictwo

1. B. Chyrowicz, *Komórki macierzyste: nowy problem – stare pytania*, "Nauka" 2(2004), s. 27-55; *Moralne kontrowersje wokół badań nad komórkami macierzystymi*, "Postępy biologii komórki", 32(2005), suplement 23, s. 89-103.
2. L. Kass, *Mądrość oburzenia. Dlaczego powinniśmy zakazać klonowania człowieka?*, tłum. B. Chyrowicz, w: *Klonowanie człowieka. Fantazje - zagrożenia - nadzieje*, red. B. Chyrowicz, Lublin: TN KUL 1999, s. 156-159.
3. P. Lauritzen, *Stem Cells, Biotechnology, and Human Rights. Implications for a Posthuman Future*, "Hastings Center Report" 35(2005), s. 25-33; L. Winner, *Resi-*

- stance *Is Futile: The Posthuman Condition and Its Advocates*, w: *Is Human Nature Obsolete? Genetics, Bioengineering, and the Future of the Human Condition*, red. H.W. Baillie, T.E. Casey, Cambridge -Ma. - London: The MIT Press, s. 385-411.
4. T.K. Casey, *Nature, Technology, and the Emergence of Cybernetic Humanity*, w: *Is Human Nature Obsolete? Genetics, Bioengineering, and the Future of the Human Condition*, red. H.W. Baillie, T.E. Casey, Cambridge. Ma.-London: The MIT Press, s. 35-40.
 5. Tamže, s. 40-41.
 6. Tamže, s. 41-45.
 7. Por. J. Huxley, *The Future of Man – Evolutionary Aspects*, w: *Man and his Future*, red. G. Wolstenholme, London: Churchill Ltd. 1967, s. 1-22; D.J. Kevles, *In the Name of Eugenics. Genetics and the Uses of Human Heredity*, Cambridge, Ma. - London: Harvard University Press 1995, s. 260-261.
 8. L. Walters, J.G. Palmer, *The Ethics of Human Gene Therapy*, New York - Oxford: Oxford University Press 1997, s. 101-108.



KOMÓRKI MACIERZYTE W DOKUMENTACH KOŚCIOŁA

ADAM SIKORA

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Teologiczny

1. Przedmiot zainteresowania i kompetencje Kościoła

Komórki macierzyste stały się przedmiotem zainteresowania środowisk medycznych jakiś czas temu. Odkrycie tych komórek albo lepiej – odkrycie niezwykłych właściwości komórek występujących w ludzkim organizmie, stało się tematem debaty zarówno w ramach nauk biomedycznych, jak i etyki. Jest niemal oczywiste, że te zagadnienia znalazły swoje miejsce w debacie teologiczno-moralnej, która prowadzona jest i promowana przez Kościół. Powstaje w tym momencie pytanie o zasadność podejmowania przez Kościół zagadnień tak szczegółowych, jak przedmiot niniejszego opracowania. Wszak pierwszą i podstawową misją Kościoła, wynikającą z jego natury jest głoszenie Dobrej Nowiny o zbawieniu i krzewienie chrześcijańskiej wiary. Trzymając się takiej wizji Kościoła, można by powiedzieć, że możliwą płaszczyzną jego moralnego czy etycznego dyskursu jest promowanie zespołu moralnych powinności, które można odczytać w najważniejszym dla Kościoła źródle – w Piśmie św. Przy tak zawężonym przedmiocie zainteresowania Kościoła i źródle, z którego czerpie on swoją doktrynę, podjęte zagadnienie w żaden sposób nie mieściłoby się w ramach misji Kościoła.

Dla przedstawienia zasadności podjęcia tego tematu przez Kościół można posłużyć się pewną historyczną analogią. Otóż przed podobnym problemem stał swego czasu papież Paweł VI, ogłaszając w 1968 roku encyklikę *Humanae vitae* – o zasadach przekazywania ludzkiego

życia albo inaczej, o zasadach małżeńskiej etyki seksualnej. Na początku swego dokumentu, niejako uzasadniając podjęcie tego tematu, Paweł VI pisze, że „powstały nowe zagadnienia, których Kościołowi nie wolno pomijać milczeniem, ponieważ odnoszą się one do spraw tak ściśle związanych z życiem i szczęściem ludzi”¹. To jest ukazanie przyczyn, dla których papież zdecydował się podjąć temat. Można powiedzieć, że tą samą logiką kieruje się Kościół, podejmując kolejne tematy – w tym także te, które mieszczą się w szeroko pojętej bioetyce. Innymi słowy, Kościół podejmuje kolejne zagadnienia pojawiające się na scenie współczesności i próbuje je ocenić z moralnego punktu widzenia. Mechanizm ten obserwujemy szczególnie wyraźnie w czasie ostatnich kilkudziesięciu lat – począwszy od encykliki papieża Leona XIII *Rerum novarum* (1891), w której został podjęty temat zasad życia społecznego w kontekście XIX-wiecznych procesów gospodarczych, społecznych i ideologicznych, przez *Pacem in terris* (1963) Jana XXIII, w której to encyklice mówi się o prawach człowieka i pokoju na świecie w kontekście narastającego napięcia zimnej wojny, aż do współczesnych encyklik Jana Pawła II, z encykliką *Evangelium vitae* (1995) na czele.

Drugim – obok motywów – zagadnieniem są kompetencje Kościoła w wyżej wymienionych kwestiach. Papież Paweł VI swoje – jako najwyższego pasterza Kościoła – kompetencje tak wyjaśnia: „Zapewne nikt z wiernych nie zamierza przeczyć, że w kompetencjach Nauczycielskiego Urzędu Kościoła leży interpretowanie naturalnego prawa moralnego. Nie ulega bowiem wątpliwości, że – jak to wielokrotnie oświadczały Nasi Poprzednicy – Jezus Chrystus, czyniąc Piotra i Apostołów uczestnikami swojej boskiej władzy i posyłając ich, aby nauczali wszystkie narody Jego przykazań, ustanowił ich zarazem autentycznymi strażnikami i tłumaczami całego prawa moralnego, a więc nie tylko ewangelicznego, ale także naturalnego. Prawo bowiem naturalne

¹ Paweł VI, Encyklika *Humanae vitae*, 1.

jest również wyrazem woli Bożej i jego wierne przestrzeganie jest ludziom konieczne do zbawienia”².

Nawiasem mówiąc Paweł VI okazał się tutaj zbyt wielkim optymistą co do uznawania kompetencji Kościoła. Po ogłoszeniu encykliki rozgorzała – także wewnątrz Kościoła, zażarta dyskusja – właśnie na temat kompetencji Kościoła w sprawach nieodnoszących się bezpośrednio do wiary, ale – co najwyżej – do szeroko pojętego ładu moralnego. Wybitny niemiecki moralista Bernard Häring, który także nie szczędził krytyki wobec dokumentu Pawła VI, osobiście wspominał pewien stan napięcia pomiędzy nim a Kongregacją Nauki Wiary – wówczas jeszcze funkcjonowała stara nazwa „Święte Oficjum”³.

Trzeba zdać sobie sprawę, że zagadnienie podjęte w tamtym dokumencie różni się zdecydowanie od omawianego dzisiaj. Przede wszystkim różni się społecznym zasięgiem omawianego zagadnienia. Niemniej jednak wspólne jest to uzasadnienie podejmowania przez Kościół tego typu tematów. Uogólniając można powiedzieć, że z racji swojej misji Kościół podejmuje wszystkie zagadnienia dotyczące jakichkolwiek wartości ludzkich, które w tym momencie stają się wartościami moralnymi – niezależnie od tego czy dotyczą spraw społecznych, rodzinnych, kulturowych, czy właśnie ludzkiego zdrowia i życia. Nie brak oczywiście głosów odmawiających Kościołowi prawa wypowiadania się na tego typu tematy, co jednocześnie nie wyklucza krytyki wobec Kościoła, gdyby przypadkiem Kościół nie wypowiedział się na jakiś temat interesujący krytykantów, np. szeroko pojęte środowiska „zielonych”, czy „ambientalistów” zarzucają Kościołowi rzekomą obojętność i milczenie wobec problematyki ekologicznej, a jednocześnie odmawiają mu prawa mówienia i działania na rzecz ochrony życia ludzkiego, jako – rzekomo – wykraczającego poza kompetencje Kościoła.

² Tamże, 4.

³ Por. B. Häring, *Vita, fede, morale*, Roma 1992, s. 89n.

2. Komórki macierzyste w refleksji kościelnej

Zagadnienie komórek macierzystych nie stało się – póki co – przedmiotem dokumentu o randze encykliki, ale ma swoje miejsce w wypowiedziach określonych urzędów, czy instytucji kościelnych.

Niewątpliwie najbardziej znaczącym dokumentem nas interesującym jest deklaracja Papieskiej Akademii *Pro vita* „Deklaracja na temat produkcji i zastosowania naukowego i terapeutycznego ludzkich, embrionalnych komórek macierzystych” z dnia 24.08.2000 r.

Papieska Akademia *Pro vita* jest organem doradczym, ale cieszącym się niezwykłym autorytetem. W skład tego gremium wchodzi przedstawiciele różnych dziedzin nauki – od medycyny, przez prawo po teologię moralną, etykę, czy filozofię. Posiedzenia Akademii *Pro vita* poświęcone są różnym aktualnym problemom moralnych z zakresu ludzkiego życia. Właśnie w 2000 roku podjęto temat komórek macierzystych. Jak wskazuje sam tytuł uwagę skupiono głównie na embrionalnych komórkach macierzystych. Co już w tej chwili można potraktować jako nieomylną wskazówkę, że głównym „problemem” moralnym jest pochodzenie, a właściwie pozyskiwanie komórek macierzystych.

W pierwszej części deklaracji przedstawiono krótką charakterystykę komórek macierzystych – chodzi przede wszystkim o zapisane w nich możliwości dalszego, zdyferencjonowanego rozwoju.

a. Pozyskiwanie embrionalnych komórek macierzystych

Następnie dokument omawia przygotowanie ludzkich macierzystych komórek embrionalnych (ES, ESc – *Embryo Stem cells*). Proces ten oznacza dzisiaj:

- 1) Produkcja ludzkich embrionów i (lub) używanie embrionów nadliczbowych pochodzących z zapłodnienia *in vitro*, embrionów zamrożonych;
- 2) Ich rozwój do początkowego stanu blastocysty;
- 3) Pobranie komórek embrioplastu lub wewnętrznej masy komórkowej

- (ICM) – operacja, która zawiera w sobie zniszczenie embrionu;
- 4) Hodowanie tych komórek na warstwie fibroblastów szczura, gdzie w odpowiednich warunkach mnożą się aż do uformowania kolonii zwanych embroidami (*Ebs – embryoid bodies*);
 - 5) Powtarzanie procesu hodowania komórek z tych uzyskanych kolonii, co prowadzi do wytworzenia linii komórkowych zdolnych do nieskończonego mnożenia się, zachowując cechy komórek macierzystych (ES) przez miesiące czy wręcz lata”.

Dokument przypomina następnie pierwsze doświadczenia, polegające na zaszczerpieniu ludzkich komórek macierzystych ES zwierzętom doświadczalnym (szczurom) lub ich hodowanie *in vitro* w odpowiednim środowisku aż do skrzyżowania. Wykazało, że komórki te są zdolne dać początek komórkom zróżnicowanym, które w naturalnym rozwoju pochodziłyby z trzech powłok (listków) embrionalnych: endoderma (nabłonek jelitowy), mezoderma (chrząstki, kości, mięśnie gładkie i prążkowane), ezoderma (nabłonek nerwowy, nabłonek łuszczyasty).

Tego typu odkrycia rozbudziły ogromne zainteresowanie i nadzieje zarówno w świecie nauki, jak i mediów, i szeroko pojętej opinii społecznej.

Dokument wspomina pewne inicjatywy polityczne, jakie miały miejsce swego czasu w Stanach Zjednoczonych, gdzie pojawiły się silne naciski Narodowego Instytutu Zdrowia w celu uzyskania zgody na wykorzystywanie środków federalnych umożliwiających badania i wykorzystywanie komórek macierzystych wyprodukowanych przez prywatne ośrodki czy wręcz „dla ich produkcji; co więcej nawoływano by zostało anulowane prawo zakazujące użycie środków federalnych do badań na embrionach. Ten sam kierunek działań obserwuje się także w Wielkiej Brytanii, Japonii, Australii”.

b. Klonowanie terapeutyczne

Kolejnym problemem jaki podejmuje dokument jest tzw. „klonowanie terapeutyczne”. Kwestia klonowania nabrała wielkiego rozma-

chu pod koniec ubiegłego dziesięciolecia. Jednym z jej symboli była najśłynniejsza owca świata – Dolly z Edynburga. Rozwój tego tematu odnośnie człowieka szedł w dwóch kierunkach: klonowania prokreacyjnego i klonowania terapeutycznego.

Prokreacyjne klonowanie człowieka, które doprowadziłoby do urodzenia się dziecka „poczętego” tą techniką, jest dzisiaj jeszcze kwestią futurystyczną. Na razie nie ma dowodów na faktyczne urodzenie człowieka sklonowanego. Doniesienia medialne o urodzeniu się sklonowanego człowieka nie zostały jednoznacznie i przekonująco potwierdzone. Wydaje się, że obawy natury medycznej są na razie wystarczająco silnym hamulcem w podjęciu takiej próby.

Nieco inną historią jest klonowanie terapeutyczne. W 2004 roku jako pewne i potwierdzone były doniesienia o tzw. „terapeutycznym sklonowaniu” człowieka w celu pozyskania komórek macierzystych. Robert Lanza i Nadia Rosenthal, którzy są uznanymi na świecie autorytetami w dziedzinie badań nad komórkami macierzystymi⁴ z przekonaniem pisali jakoby Woo Suk Hwang i współpracownicy z Seoul National University ogłosili w lutym 2004 roku, że „techniką SCNT (*somatic cell nuclear transfer*) wytworzył ludzki zarodek i wyprowadził pluripotentną linię komórek ES”. Chodzi o klonowanie metodą transferu jądra komórki somatycznej do komórki jajowej pozbawionej „przedjądrza”. Profesor Hwang publikował swoje prace na łamach renomowanych pism naukowych „Science” i „Nature”. Po jakimś czasie okazało się, że jest on wielkim oszustem, a jego rzekome naukowe osiągnięcia są wielką mistyfikacją. O całej aferze pisał m.in. magazyn „Służba Zdrowia” ze stycznia 2006 roku.

Wracając jednak do zasadniczego tematu, trzeba powiedzieć, że klonowanie terapeutyczne jest rzeczywiście w centrum uwagi tych, którzy interesują się komórkami macierzystymi, chociażby z jednego powodu.

⁴ R. Lanza i N. Rosenthal, *Komórki macierzyste – nadzieje i prognozy*, Świat Nauki 2004/7/155, s. 57.

Wskazuje na niego omawiany dokument Akademii *Pro vita*. Chodzi o przezwycięzenie czy raczej ominięcie, bariery immunologicznej potencjalnego biorcy komórek macierzystych. Dokument przypomina trzy techniki klonowania, z których najbardziej interesująca jest technika polegająca na transferze jądra komórki somatycznej. Deklaracja opisuje syntetycznie tę technikę: „Transfer jądra komórki określonego podmiotu do ludzkiego oocyta pozbawionego jądra; następujący potem rozwój embrionalny aż do fazy blastocysty, a w następstwie użycie komórek wewnętrznej masy ICM (*inner cell mass*) tejże blastocysty dla osiągnięcia komórek macierzystych (ES), a z nich potrzebnych komórek zdyferencjonowanych”.

c. Dorosłe komórki macierzyste

Chociaż omawiany dokument nosi w tytule zapowiedź zajęcia się wyłącznie embrionalnymi komórkami macierzystymi, to jednak zawiera punkt poświęcony tzw. komórkom dorosłym. Pozwolę sobie zacytować ten fragment dokumentu:

„Zadowolenie – choć ostrożne – jakie ukazane jest w pracach naukowych, wskazuje na wielkie obietnice, co do skuteczności leczenia wielu chorób przez zastosowanie «dorośłych komórek macierzystych». I tak D. J. Watt i G. E. Jones twierdzą: «Komórki macierzyste mięśniowe, zarówno w linii mioblastycznej embrionalnej, jak i dorosłej, mogą stać się komórkami o największym znaczeniu dla tkanek innych niż pierwotne i stać się kluczem przyszłych terapii». J.A. Nolte i D.B. Kohn podkreślają: «Postępy w użyciu przeprogramowania genetycznego w komórkach macierzystych krwi przyniosły początek doświadczeniom klinicznym. Informacje jakie docierają, ukazują możliwy rozwój. Ostatecznie genoterapia może pozwolić na leczenie chorób genetycznych bez komplikacji związanych z transplantacją komórek allogeniczych»; a D.L. Clarke i J. Frisén twierdzą: «Badania te sugerują, że komórki macierzyste w różnych tkankach dorosłych mogą być o wiele bardziej podobne niż – jak to do dziś myślano – do ludzkich komórek

embrionalnych» i «demonstrują, że dorosłe komórki nerwowe mają szeroką zdolność rozwoju, i są potencjalnie zdolne do bycia użytymi do produkowania różnych typów komórek dla przeszczepu w przypadku różnych chorób»”.

Te trzy podjęte wyżej zagadnienia dają obraz rzeczywistości, którą Akademia *Pro vita* opisuje w swojej deklaracji. Z pewnością – trzeba zdawać sobie z tego sprawę – nie jest to opis wyczerpujący, ale taki – w tego typu dokumencie – nie jest ani możliwy, a – chyba także – nie jest potrzebny.

Nie jest możliwy – jako, że zagadnienie, jak łatwo stwierdzić śledząc przedmiotową literaturę biomedyczną – jest niezwykle złożone, skomplikowane i dynamiczne.

Nie jest potrzebny – jako że niuanse medyczne i biotechnologiczne niekoniecznie mają znaczenie dla etycznej oceny zjawiska. A przecież o taką przede wszystkim ocenę w dokumencie Akademii *Pro vita* chodzi.

3. Pytania moralne

Właśnie pytaniom moralnym poświęcony jest ostatni fragment Deklaracji. Autorzy stawiają kilka zasadniczych pytań – o charakterze etycznym.

Pierwszy problem etyczny może być sformułowany następująco: „Czy jest moralnie dopuszczalne kreowanie i (lub) używanie embrionów ludzkich dla przygotowania embrionalnych komórek macierzystych?”

«Odpowiedź – Akademii *Pro vita* – jest negatywna – z następujących powodów:

- 1) Na bazie właściwej i kompletnej analizy biologicznej, żywy embriion ludzki jest – począwszy od połączenia gamet – podmiotem ludzkim z jednoznacznie określoną tożsamością, który od tego momentu rozpoczyna swój skoordynowany, ciągły i stopniowy rozwój, tak że żadne następne stadium nie może być traktowane inaczej, jak tylko pomnażanie i specjalizacja komórek.

- 2) Z tego wynika: jako «ludzkie indywiduum» ma prawo do życia; i dlatego każda ingerencja, która nie byłaby korzystna dla samego embrionu, stanowi akt naruszający takie prawo.
- 3) Dlatego zniszczenie wewnętrznej masy komórkowej (ICM) blastocytu, co stanowi uszkodzenie i zniszczenie ludzkiego embrionu, przerywające rozwój, jest aktem ciężko niemoralnym i absolutnie niedozwolonym.
- 4) Żaden rezultat oceniany jako pozytywny, który użycie komórek macierzystych może przynieść na drodze przygotowania innych komórek zdyskretyzowanych dla oczekiwanych celów terapeutycznych, nie może usprawiedliwić takiej ingerencji. Dobry cel nie czyni dobrym środka samego w sobie złego.

Dla katolika taka opinia jest potwierdzona przez Magisterium Kościoła, które w encyklice *Evangelium Vitae* – odwołując się do Instrukcji *Donum vitae* Kongregacji Nauki Wiary – twierdzi: «Kościół zawsze nauczał i nadal naucza, że owoc ludzkiej prokreacji od pierwszego momentu istnienia ma prawo do bezwarunkowego szacunku, jaki moralnie należy się ludzkiej istocie w jej integralności oraz jedności cielesnej i duchowej: «Istota ludzka powinna być szanowana i traktowana jako osoba od momentu swego poczęcia i dlatego od tego samego momentu należy jej przyznać prawa osoby, wśród których przede wszystkim nienaruszalne prawo każdej niewinnej istoty ludzkiej do życia»(DV 79)» (EV 60)».

W przedstawionej wyżej argumentacji fundamentalną jest sprawa ludzkiej godności embrionu i wynikających z niej praw. Temat ten porusza w wielu dokumentach Kościoła i jest ujmowany w sposób jednoznaczny. Wystarczy wymienić – w porządku chronologicznym – chociażby kilka najważniejszych dokumentów Kościoła:

- Deklaracja Kongregacji Nauki Wiary *Questio de Abortu* (1974);
- Instrukcja Kongregacji Nauki Wiary *Donum vitae* (1987);

- Katechizm Kościoła Katolickiego (1992);
- Encyklika Jana Pawła II *Evangelium vitae* (1995).

Wszystkie te wypowiedzi w sposób niezwykle syntetyczny streszcza Katechizm Kościoła Katolickiego stwierdzając: „Ponieważ embrion powinien być uważany za osobę od chwili poczęcia, powinno się bronić jego integralności, troszczyć się o niego i leczyć go w miarę możliwości jak każdą inną istotę ludzką”⁵.

Interesujące może być w tym momencie przywołanie stanowiska innego gremium, którego wcale nie można utożsamiać z myślą chrześcijańską. Chodzi mianowicie o Radę Europy, która – zgodnie ze swoimi założeniami ma stać na straży podstawowych praw człowieka. W Rekomendacji 1046 (z 1986 r.) stwierdza, „że – z chwilą zapłodnienia komórki jajowej – życie ludzkie rozwija się w ciągłym procesie, oraz że nie jest możliwe przeprowadzenie precyzyjnego rozróżnienia w toku pierwszych faz (embrionalnych) jego rozwoju, jak również że konieczna jest zatem definicja statusu biologicznego embrionu”⁶. Niestety Rekomendacja nie proponuje żadnej definicji biologicznego statusu embrionu. W dalszych punktach Rekomendacji autorzy prezentują pewne elementy, które wymagają jakiegoś uogólnienia. Podkreśla się najpierw, że w tej chwili istnieje niepewność co do położenia prawnego embrionu; jego status prawny nie jest określony⁷. Wydaje się, że nie można mówić o określeniu statusu prawnego bez uprzedniego jednoznacznego określenia statusu biologicznego i etycznego. Interesujące jest to, że Rekomendacja stosuje pojęcie „życie ludzkie od momentu zapłodnienia”⁸ – podkreślając przy tym konieczność jego prawnej ochrony. Jeszcze wymowniejsze jest uznanie przez Radę Europy faktu, „że embriony i pło-

⁵ Katechizm Kościoła Katolickiego, nr 2274.

⁶ Rekomendacja 1046, 5, w: *Europejskie standardy bioetyczne*, (red.) T. Jasudowicz, Toruń 1998, s. 97n.

⁷ Rekomendacja 1046, 6.

⁸ Rekomendacja 1046, 8.

dy ludzkie we wszystkich okolicznościach muszą być traktowane z poszanowaniem należnym godności ludzkiej”⁹.

Doskonale zdajemy sobie sprawę z niekończącej się dyskusji wokół tego zagadnienia. Linia podziału w tej dyskusji toczy się nie tylko między zwolennikami ochrony ludzkiego życia od poczęcia a tymi, którzy mają odmienne zdanie w tej kwestii. Dyskusja ta toczy się także wewnątrz myśli chrześcijańskiej. Wspomnę z lubością przypominany temat tzw. animacji sukcesywnej lub opóźnionej ludzkiego embrionu, który to temat dosyć oryginalnie ujmował św. Tomasz z Akwinu. Jednak Tomasz ze swoich dywagacji odnośnie animacji w żaden sposób nie wyprowadzał przyzwolenia na zabicie ludzkiego embrionu¹⁰.

Wydaje się, że w dzisiejszym stanie wiedzy, a przede wszystkim przy obecnie funkcjonującej personalistycznej wizji człowieka, która uznaje absolutną jedność psychofizyczną ludzkiej osoby, należy uznać, że dyskusje o animacji, a zwłaszcza o wyprowadzaniu z niej wniosków co do ludzkiej godności embrionu nie mają większego sensu. Należy stwierdzić, że tam gdzie mamy do czynienia z samodzielną strukturą biologiczną właściwą człowiekowi, tam możemy i musimy mówić o samodzielnym bycie ludzkim, z wszystkimi tego – moralnymi i prawnymi – konsekwencjami.

Drugim zagadnieniem mieszczącym się w omawianym problemie jest kreowanie ludzkich embrionów, które zostają wykorzystane dla badań i – ewentualnie – pozyskiwania komórek macierzystych.

Póki co chodzi o embriony powstałe w wyniku połączenia ludzkich gamet. Najczęstszym „źródłem” tych embrionów jest technika zapłodnienia *in vitro*, która nawet jeżeli jest zastosowana w celach „prokreacyjnych”, to jednak niesie z sobą zjawisko tzw. „embrionów nadliczbowych”, które mogą być wykorzystane do różnych celów, w tym także właśnie do pozyskania komórek macierzystych. Nie wchodząc

⁹ Rekomendacja 1046, 10.

¹⁰ Por. T. Ślipko, *Granice życia*, Kraków 1994, s. 93n.

w kwestie moralne i prawne związane z rodzicielstwem realizowanym na drodze *in vitro*, trzeba powiedzieć, że w dokumentach Kościoła zawarta jest negatywna ocena samej techniki pozaustrojowego przekazywania życia. Instrukcja watykańskiej Kongregacji Nauki Wiary *Donum vitae*, analizując poszczególne możliwości zapłodnienia (chodzi zwłaszcza o pochodzenie gamet – heterologiczne, homologiczne) stwierdza, że sztuczne zapłodnienie zasługuje na negatywną ocenę moralną. „Jest ono bowiem samo w sobie niegodziwe i sprzeczne z godnością rodzicielstwa oraz jednością małżeńską nawet wówczas, gdyby zrobiło się wszystko dla uniknięcia śmierci embrionu”¹¹. Najbardziej oczywiście powodem negatywnej oceny techniki *in vitro* jest ogromne ryzyko śmierci embrionu. Należy także uwzględnić „godność przekazywania ludzkiego życia”, która, jak widzimy, nie jest tutaj poszanowana.

Trzecim zagrożeniem jest instrumentalizacja ludzkiego embrionu. Niezależnie od tego, jaką drogą został on wykreowany i skąd pochodzi, ma swoją własną godność i nie może być wykorzystywany dla dobra nauki, czy nawet konkretnych jednostek; wykorzystywany z oczywistą szkodą dla niego samego. Ta zasada jest powszechnie uznawana w innych sytuacjach – eksperymenty medyczne na pacjencie, transplantologia, itp. Jeżeli tutaj byłoby przyzwolenie na wykorzystanie embrionu dla dobra drugiego z jego własną szkodą, to właściwie wracamy do pierwszego punktu – ludzkiej godności embrionu.

Akademia *Pro vita* stwierdza: „Problem należy sformułować następująco: Czy jest moralnie dopuszczalne tzw. „klonowanie terapeutyczne” poprzez kreowanie ludzkich embrionów i ich następne niszczenie dla produkowania ES? Odpowiedź jest negatywna z następujących powodów:

Każdy rodzaj klonowania terapeutycznego, które zawiera kreowanie embrionów ludzkich i ich następne niszczenie w celu uzyskania komórek macierzystych, jest niedopuszczalne, gdyż jest to właściwie ten sam

¹¹ Kongregacja Nauki Wiary, *Donum vitae*, 5.

problem, co poprzednio omówiony, a więc innej odpowiedzi być nie może”.

Chodzi więc o godność przekazywania ludzkiego życia, która w technice klonowania jest jeszcze bardziej naruszona, chociażby przez to, że w technice *in vitro* wykreowany embrion ma własną, niepowtarzalną strukturę genetyczną, podczas gdy w przypadku klonowania, wykreowany embrion jest właściwie genetyczną kopią klonowanego pierwowzoru i jedynym motywem jego wykreowania jest właśnie uzyskanie tej „kopii” – używając pewnego myślowego skrótu.

Sama technika klonowania musi zostać oceniona negatywnie. „W odniesieniu do ludzkiej godności, należy traktować jako niedopuszczalne wszelkie działanie zmierzające do wykreowania lub podziału embrionów, jakiegokolwiek byłyby zastosowane techniki i celowość tego zabiegu. Niedopuszczalność klonowania wynika ze stosunku dominacji, który dotyczy cielesności jednostki klonowanej, z wykluczenia osobowego aktu miłości prokreatywnej, odwołanie się do reprodukcji aseksualnej i agamicznej, a ostatecznie z jednoznacznego naruszenia planu Stwórcy” stwierdza Akademia *Pro vita*.

Papieska Akademia *Pro Vita* przytacza opinię wielkiego autorytetu na polu współczesnej antropologii, Hansa Jonasa. Stwierdza on, że klonowanie jest „najbardziej despotyczną i jednocześnie najbardziej zniewalającą formą manipulacji genetycznej”¹².

Tu z pewnością znów należałoby przywołać dyskusję dotyczącą klasycznego zagadnienia utylitarnego traktowania człowieka. Nie wchodząc w szczegóły tej dyskusji, trzeba stwierdzić, że tzw. terapeutyczne klonowanie człowieka stawia ten problem jeszcze ostrzej. Tutaj bowiem mamy do czynienia ze szczególną formą wykorzystania człowieka. Kreuje się go nie dla niego samego, nie po to żeby żył, ale przede

¹² por. H. Jonas, *Cloniamo un uomo; dall'eugenica all'ingegneria genetica*, in: *Tecnica, medicina ed etica*, Torino 1997, p. 136. cyt. za: Papieska Akademia *Pro vita*, „Deklaracja...”, dz. cyt.

wszystkim kreuje się go, mając z góry założone jego cechy genetyczne, tylko po to, by wykorzystać jego właściwości dla celów, które nie mają nic wspólnego z jego – klonu – własnym dobrem¹³.

Można zaryzykować tezę, że w tym przypadku jest to problem jeszcze ostrzejszy niż w przypadku zapłodnienia *in vitro*.

Drugim pojawiającym się problemem jest szacunek wobec życia. Sprzeciwiając się bowiem technice klonowania, jako formie przekazywania życia, trzeba jednak uznać niepodważalną godność życia ludzkiego – niezależnie od sposobu jego zaistnienia. Nie ma więc potrzeby przytaczać tu ponownie zagadnienia godności ludzkiego embrionu i konieczności ochrony jego życia. Jest to bowiem dokładnie to samo zagadnienie, jak wyżej przytoczona kwestia sposobu traktowania nadliczbowych embrionów powstałych w technice zapłodnienia *in vitro*.

Zupełnie na marginesie – chociaż zdaję sobie sprawę z prowokacyjnego charakteru tego zdania – można byłoby powiedzieć, że z punktu widzenia ochrony życia klonowanie „terapeutyczne” jest poważniejszym wykroczeniem przeciwko ludzkiemu życiu i dobru osoby od klonowania „prokreacyjnego”. Ale stopniowanie zła nie jest chyba na miejscu.

Kolejny – wyróżniony przez Akademię *Pro vita* – problem etyczny może być sformułowany następująco: „Czy jest moralnie dopuszczalne używanie macierzystych komórek embrionalnych i z nich uzyskanych komórek zdyferencjonowanych, ewentualnie uzyskanych przez innych badaczy lub osiągalnych na rynku? Odpowiedź jest negatywna, gdyż:

Pomijając podział odpowiedzialności i niewłaściwej intencji pierwszego podmiotu działającego (tworzącego embriony), mamy to do czynienia z materialną współpracą z producentem i dystrybutorem”.

Dotykamy tutaj klasycznych pojęć dotyczących zła moralnego. Sytuacja taka podpadałaby pod kategorię tzw. „grzechu cudzego”, który polega na: współpracy, namawianiu, inspirowaniu, dawaniu okazji,

¹³ por. B. Chyrowicz, *Bioetyka i ryzyko*, Lublin 2002, ss. 150-161.

niesprzeciwianiu się złu popełnianemu przez kogoś innego. Wykorzystywanie embrionów czy embrionalnych komórek macierzystych wykreowanych przez kogoś innego jest niewątpliwie tworzeniem swoistego popytu, a więc działaniem motywującym kreowanie. W ten sposób na „odbiorcę” spada także moralna odpowiedzialność za kreowanie embrionów.

Podsumowując dokonaną prezentację, należy stwierdzić: Kościół pozytywnie i z nadzieją patrzy na możliwości terapeutyczne związane z komórkami macierzystymi pod jednym warunkiem – że są to komórki pozyskane z krwi pępowinowej albo z dorosłego organizmu ludzkiego. Ujmując rzecz negatywnie: Kościół wyklucza – z kilku przedstawionych wyżej powodów – wykorzystywanie embrionalnych komórek macierzystych, gdyż ich pozyskanie narusza godność i prawa ludzkiego bytu w fazie embrionalnej.

ISBN 978-83-7314-073-8