

# 14. De diskrete kloner

*Poul Maddox-Hyttel*

## Indledning

Vi er for nylig trådt ind i et nyt årtusinde – et nyt kapitel i eksistensernes bog. Hvad skal der stå på de mange hvide blade om kloden og dens eksistenser? Kapitlets første linier vil tage afsæt i den

verden, vi kender fra det 20'ende århundredes sidste sekunder. Men allerede efter få linier vil helt nye toner melde sig i klange, som vi på nuværende tidspunkt har svært ved at forestille os, og på kapit-



**Figur 14-1.** Hvilket syn vil vi vågne op til, når den nye, genteknologiske tid gryr? Vil markerne fx vrimle med klonede køer, eller vil klonerne optræde mere diskret? Foto A. Ikram, RISØ.

lets tredje side vil mange af de forudsætninger, som vi nu begrænser os med, være underminerede, vakle og smuldre. Historien vil tage nye veje og eksplodere i endnu utænkte retninger.

Udviklingen sker i ryk. Og i interfasen mellem teknologi og biologi accelererede udviklingen i det 20'ende århundredes sidste årtier voldsomt. Bioteknologien ekspanderede med en energi, som ræk-

ker langt ind på det 21'ende århundredes ubeskrevne blade. Med en energi, som ikke tillader mange sikre forudsigelser, men som giver rum til et væld af fantasier. Og med en bredde af løfter, som nedbryder grænserne mellem en række samfundsmæssige interesser. Netop for at tilgodese denne bredde vil den kommende tekst inddrage elementer af såvel jordbrug som biomedicin.

## Status

Lad os tage udgangspunkt i to erkendelser fra det 20'ende århundrede, hvis fusion den bioteknologiske markedsplads vil bygge på gennem flere afsnit af det ny kapitel: I 1953 beskrev Watson og Crick DNA-molekylet (deoxyribonucleic acid), og i 1997 rapporterede Wilmut og medarbejdere om fødslen af det klonede får Dolly.

### Den genetiske kode

DNA er det molekyle, som bærer den genetiske kode (se også side 248). Opbygningen af alle kroppens proteiner, som er afgørende for organismens form og funktion, er beskrevet i DNA. Informationen er lagret i kodeform – en kode skrevet med fire bogstaver, nemlig baserne adenosin, cytosin, guanin og thymidin. Hvert individ besidder sin egen helt unikke genetiske kode, som er opstået ved befrugtningen. Når det befrugtede æg påbegynder sine delinger for at anlægge fosteret, kopieres den genetiske kode før hver celledeling. Derfor besidder alle kroppens celler den fulde version af koden.

Alligevel opfører cellerne sig meget forskelligt: Nogle bliver til muskelceller og er ansvarlige for kroppens bevægelser,

andre bliver til nerveceller og er ansvarlige for koordination af kroppens funktioner, andre igen bliver til hudceller og er ansvarlige for at beskytte kroppens overflade og så fremdeles. Cellers evne til at opføre sig forskelligt, på trods af at de besidder samme genetiske kode, skyldes, at hver celle kun anvender en mindre del af koden. Muskelcellen anvender visse dele deraf, nervecellen andre dele, hudcellen atter andre. Med andre ord: Cellerne er i stand til at tænde og udtrykke netop de gener, som de har brug for, for at udføre deres opgave. Resten af generne forbliver slukkede og kommer ikke til udtryk. Det fænomen, at cellerne specialiserer sig ved kun at bruge dele af den genetiske kode, betegnes differentiering. Differentieringen af cellerne påbegyndes allerede inden for den første uge efter befrugtningen og skrider hurtigt fremad, indtil alle kroppens forskellige celletyper er anlagt.

### Dolly og klonerne

I foråret 1997 kunne man i det ansete naturvidenskabelige tidsskrift "Nature" læse om fødslen af Dolly; et lam, som var klonet fra en yvercelle fra et voksent får. Med den rapport eksploderede ver-



**Figur 14-2.** Ko med to enæggede kalve fremstillet ved deling af et befrugtet æg. Bemærk, hvorledes de to kalves hoveder har forskellige hvide aftegninger på trods af deres genetiske identitet. Foto: Henrik Lehn-Jensen.

den i en diskussion om kloning af både dyr og mennesker. Den biologiske erkendelse var banebrydende. En celle, som allerede var differentieret, dvs. havde tændt for ganske bestemte gener, kunne omdifferentieres og give ophav til alle celletyper i et nyt individ.

Kloning defineres som ukønnet forplantning. Ved kloning finder forplantningen således sted uden dannelse af æg- og sædceller fra en mor og en far, men ved at en enkelt organisme giver ophav til sit afkom. Ved kloning viderefører afkommet derfor en tro kopi af ophavets genetiske kode. Det skal imidlertid understreges, at en klon ikke består af fuldstændig ens individer. Nok er deres genetiske kode i princippet ens, men gener er ikke altafgørende: De miljøpåvirkninger, som hvert individ i klonen bliver udsat for både før fødslen i livmoderen og efter fødslen i deres færden på kloden, gør dem i en vis grad forskellige (figur 14-2). I modsætning til kloning resulterer kønnet formering i, at afkommet får en ny og unik genetisk kode ved foreningen af æg- og sædcellen.

Kloning forekommer naturligt blandt planter og simple dyr som fx visse parasitære orme, mens højere udviklede dyr

formerer sig kønnet. Men selv under helt naturlige forhold kan kloning af dyr og mennesker optræde. Udvikling af enæggede tvillinger er således en simpel form for kloning: Ægcellen befrugtes på normal vis med én sædcelle, men det befrugtede æg deler sig på et tidligt tidspunkt og giver ophav til to fostre, som i princippet har samme genetiske kode.

De to enæggede tvillinger er en lille klon.

Forskning i kloning af dyr kan have en række mulige nyttevirkninger for mennesker: Kloning vil kunne anvendes strategisk i avlsarbejdet, og kloningsteknikken rummer nye muligheder for at lave gensplejsede – såkaldte transgene – dyr, som kan producere lægemidler til mennesker, som kan anvendes som sygdomsmodeller til studier af menneskelige sygdomme, eller som i fremtiden måske kan levere organer til transplantation til mennesker (se også side 274 om modeller). Disse forhold baseres på såkaldt reproductiv kloning, som resulterer i tilvirkning af et nyt individ, som fødes.

Men kloningens biologi rummer endvidere en nøgle til at forstå de mekanismer, der slukker og tænder for cellernes gener. Med dette værktøj i hænde kan vi nu skimte muligheden for at udtage celler fra patienter, slukke for cellernes aktive gener, tænde for andre og dermed fremstille reserveceller eller endog reserveorganer til at føre tilbage til patientens krop – en proces, som ofte betegnes terapeutisk kloning.

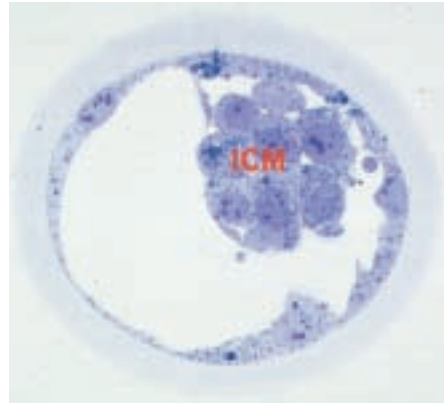
Kloning rummer på den anden side risici af både biologisk og etisk art. Som den reproduktive kloning praktiseres i øjeblikket, er den forbundet med en massiv forekomst af aborter og dødsfald blandt de nyfødte. Kun få procent af de klonede fosteranlæg fødes som sunde individer, hvilket er et markant problem – også af dyrevelfærdsmæssig karakter.

Der forskes i øjeblikket intenst for at forstå de biologiske principper, som ligger til grund for kloning, således at dette problem kan løses. Endvidere frembyder kloning af dyr i avls- og produktionsmæssig sammenhæng etiske problemer i dagens Danmark, og Det Dyreetiske Råd har netop barslet med en redegørelse, hvori der tages afstand fra brugen af kloning i kommerciel husdyrbrugsmæssig sammenhæng.

For at forstå de biologiske risici ved kloning er en nøjere beskrivelse af kloningens biologi nødvendig. I den sammenhæng er det væsentligt at forstå den grundlæggende forskel på kloning og kønnet forplantning. Forudsætningen for kønnet forplantning er dannelse af kønsceller: æg og sædceller. For at danne et befrugtet æg med det rette kromosomantal skal æg- og sædceller have halveret deres kromosomantal inden befrugtningen. Dette sker ved to særlige celledelinger, som tilsammen benævnes meiosen. Ved kloning sættes meiosen helt ud af spil, idet forplantningen sker uden kønscelledannelse. I det følgende vil først teknikken til at kloner blive belyst, og herefter vil konsekvenserne af at sætte meiosen ud af spil blive diskuteret.

### Kloning ved ægdeling – naturens egen teknik

Naturens egen simple kloning i form af enæggede tvillinger blev i halvfjerdsere omsat til bioteknik. Den danske dyrlæge Steen Willadsen var førende i denne forskning. Befrugtede 2- og 4-cellede fåreæg fik cellerne adskilt og blev herved delt i henholdsvis halve og kvarte. Håndteringen af æggene blev udført under mikroskop med mikromanipulatorer – apparater som overfører store bevægelser til små. Det befrugtede æg blev en lille kirurgisk patient. Ved at overføre en-



**Figur 14-3.** Lysmikroskopisk optagelse af blastocyst fra kvæg. Bemærk det ydre lag af dækceller samt den indre cellemasse (ICM), som anlægger selve fosteret.

kelte celler fra de adskilte 2- og 4-cellede æg til "rugefår", lykkedes det at lave lam af de halve og kvarte æg. Det lykkedes på kunstig vis at lave tvillinger og firlinger. Denne teknik har aldrig fået nogen praktisk betydning i husdyravlen, bl.a. fordi det kræver et operativt indgreb at udskylle 2- og 4-cellede æg fra æggelederen, hvilket er både arbejdskrævende og dyrt.

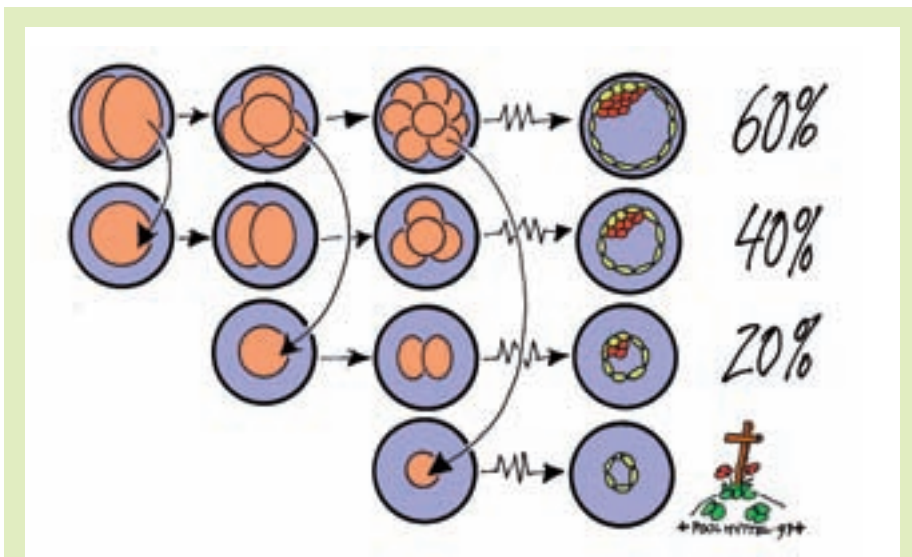
I begyndelsen af firserne viste det sig, at også ældre befrugtede æg – ca. én uge gamle – kunne tvedeles med held. Disse æg har bevæget sig fra æggelederen til livmoderen, hvorfra de hos kvæg kan udskylles ikke-operativt. Ved ægtransplantation hos kvæg er det netop sådanne én uge gamle befrugtede æg, som udskylles fra livmoderen og transplanteres til "rugekøer" direkte eller efter frysning. Specielt i USA fandt den simple kloning ved tvedeling praktisk anvendelse i forbindelse med ægtransplantation for ganske enkelt at øge antallet af æg, som kunne transplanteres.

Når deling af 2- eller 4-cellede æg i halve eller kvarte kan resultere i afkom, er det nærliggende at tro, at også deling

af 8-, 16- eller 32-cellede æg i enkeltceller kunne resultere i endnu større kloner. Ottelinger, sekstenligner eller endog to-og-tredivevinger! Dette lader sig imidlertid ikke gøre på grund af et indre ur, som styrer det befrugtede ægs udvikling. I løbet af ca. én uge udvikler ægget sig til den såkaldte blastocyst (kimblære, figur 14-3). I blastocysten har de omkring 100 celler delt sig i to grupper: yderste en lagformet gruppe dækciller, og inderst en sammenklumpet cellemasse (og et væskefyldt hulrum). Dækcillerne danner senere den yderste fosterhinde, mens den indre cellemasse danner selve fosteret og de inderste fosterhinder.

Det tidspunkt, hvor de yderste dækciller anlægges, er kodet ind i et indre ur, som tikker i hver af det befrugtede ægs celler. I relation til fænomenet cellespe-

cialisering, som blev nævnt i afsnittet om den genetiske kode, kan man sige, at den første runde tænding af gener i det befrugtede æg er tidsmæssigt programmeret. Interessant nok har det vist sig, at deles et 2-cellet æg i to celler, som hver for sig fortsætter udviklingen, bliver resultatet to blastocyster, som kun er halvt så store som "hele", udelte blastocyster (figur 14-4). Der er kort sagt kun halvt så mange celler til rådighed i det befrugtede æg, når dækcillerne anlægges. På lignende vis er blastocyster udviklet fra enkelte celler fra et 4-cellet æg kun af kvart størrelse. Antallet af celler har betydning for æggets levedygtighed. Jo mindre blastocysterne er, jo færre udvikler sig videre efter overførsel til "rugemødre". Hvis et 8-cellet æg deles i enkelte celler, overskrides udviklingsgrænsen



**Figur 14-4.** Princippet og grænsen for anvendelse af simpel kloning ved deling. Øverste række viser den normale udvikling af ægget til en blastocyst, hvor celler har delt sig i ydre dækciller og en indre cellemasse. De næste rækker illustrerer udviklingen af halve, kvarte eller ottendedelede æg. Sidstnævnte har ikke celler nok til at danne den indre cellemasse i blastocysten. Der er i procent skønsmæssigt angivet, hvor mange æg der vil udvikle sig efter transplantation til "rugemor".

imidlertid: Blastocysterne er kun af otendedels størrelse, og der er kun celler nok til at danne det yderste lag af dæcceller. Det betyder, at der ikke bliver celler til den indre cellemasse: Der dannes intet foster.

Det står på denne baggrund klart, at produktion af større kloner nødvendigvis må baseres på en nulstilling af det befrugtede ægs indre ur: Æggets udvikling må omprogrammeres.

### **Kloning ved kernetransplantation – fremtidens teknologi**

Midt i firserne lykkedes det at udvikle en ny teknik til kloning af husdyr ved såkaldt kernetransplantation. Atter var Steen Willadsen på banen. Teknikkens omdrejningspunkt er nogle særlige egenskaber, som knytter sig til ægcellen. I løbet af det sidste døgn før ægløsningen gennemfører ægcellen en modning, som gør den befrugtningedygtig. Det betyder, at ægceller er klar til at tage den samlede masse af genetiske koder, som findes i æg- og sædcelle, i brug efter det "program" – den sekvens af gentændinger – som styrer fosterudviklingen.

Det har vist sig, at den modne ægcelle besidder en særlig evne til ikke blot at programmere sine egne og sædcellens gener, men også til at "omprogrammere" genetiske koder fra andre celler. Hvis man ad kunstig vej placerer et nyt sæt genetiske koder i ægget ved at transplantere en cellekerne til det, slukkes de tændte gener, hvorefter nye atter tændes. Det program af gener, som ægget tænder, er det, som styrer fosterudviklingen. Omprogrammeringen af generne fører derfor til, at ægget udvikler sig, som om det var befrugtet med den ilagte cellekerne i stedet for med en sædcelle.

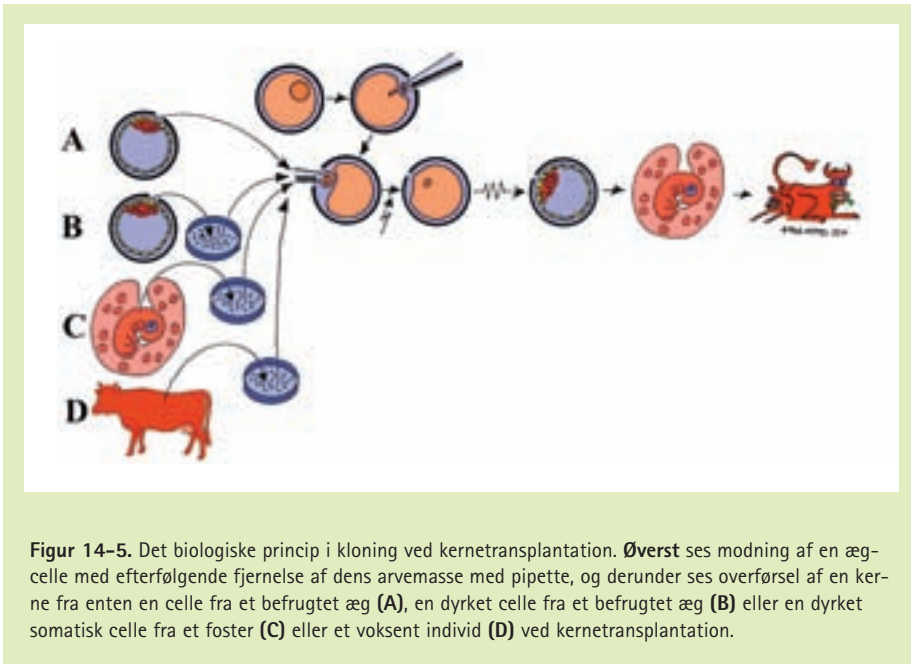
I første omgang var det kerner fra befrugtede ægs celler, det lykkedes at om-

programmere til fornyet fosterudvikling. Dette er ofte omtalt som fosterkloning. Princippet i fosterkloning er, at den modne ægcelle benyttes til omprogrammering af en kerne, som doneres af en celle fra et æg inden for den første uge efter befrugtningen. Teknikken består i, at den modne ægcelle fratages sin arvemasse ved et mikrokirurgisk indgreb. Resten af ægcellen smeltes derefter sammen med kernerdonorcellen fra det befrugtede æg (figur 14-5A). Selve sammensmeltningen udløses af et elektrisk stød, som påvirker cellemembranerne. Herved opstår et såkaldt rekonstrueret æg, som påbegynder en fornyet fosterudvikling fra én-cellestadiet.

Alle celler, som udvikles herfra, vil bære en kopi af den genetiske kode, som fandtes i donorcellen fra det befrugtede æg. Da det rekonstruerede ægs udvikling er omprogrammeret – man kan sige, at uret er nulstillet – udvikles det til en blastocyst af normal størrelse, som siden kan transplanteres til en "rugemor". Fosterkloning har på verdensplan resulteret i fødsel af et stort antal lam og kalve, mens teknikken har voldt betydelige problemer hos svin: Der er endnu kun født en enkelt gris. Teknikken har imidlertid ikke fundet nævneværdig praktisk anvendelse i avlsarbejdet. I Danmark er der i forsøgsmæssigt øjemed født en klon på to kalve efter teknikken.

Ved fosterkloning er antallet af celler, som kan donere kerner, stadig begrænset til celletallet i det befrugtede ægs indre cellemasse. Det lykkedes imidlertid i halvfemserne at udtage celler fra den indre cellemasse i fåreblastocyster, dyrke og opformere dem i egnede næringsmedier, og siden lave lam efter kernetransplantation med de dyrkede celler som kernerdonorer (figur 14-5B).

Som sidste skud på kloningens træ er



**Figur 14-5.** Det biologiske princip i kloning ved kernetransplantation. Øverst ses modning af en ægcelle med efterfølgende fjernelse af dens arvemasse med pipette, og derunder ses overførsel af en kerne fra enten en celle fra et befrugtet æg (A), en dyrket celle fra et befrugtet æg (B) eller en dyrket somatisk celle fra et foster (C) eller et voksent individ (D) ved kernetransplantation.

det nu også blevet muligt at anvende celler fra kroppen til kloning, og her var det Ian Wilmut og Keith Campbells forskergruppe i Skotland, som var førende. Kroppens latinske betegnelse er *soma*, og derfor er kloning ud fra kropsceller ofte betegnet som somatisk kloning. Betegnelsen voksenkloning er også anvendt, men den er mindre dækkende, da cellerne kan stamme fra såvel fostre (figur 14-5C) og nyfødte som voksne individer (figur 14-5D). Det meget omdiskuterede får, Dolly, er resultatet af en somatisk kloning af en yvercelle fra et voksent får.

Som baggrund for Dolly blev der udtaget en celleprøve fra et fåreyver. Celleprøven indeholdt flere forskellige celletyper: De fleste celler var mælkedannende, men der var også bl.a. bindevævsceller til stede i prøven. Efter at være dyrket blev nogle af cellerne anvendt til kloning ved kernetransplantation. Resultatet blev, at

godt 11 % af de rekonstruerede æg udviklede sig til blastocyster efter at være transplanteret til æggeledere af får, der tjente som midlertidige rugemødre i ca. en uge. Efter transplantation af 29 blastocyster til de endelige "rugefår" opnåedes imidlertid kun ét lam, nemlig Dolly.

Siden meddelelsen om Dolly i foråret 1997 har udviklingen været meget forskellig fra land til land. Nogle lande har forbudt arbejde med kloning indtil videre (fx Italien, Norge og Holland), mens arbejdet er fortsat eller ligefrem intensiveret i andre lande (fx New Zealand, Australien, Japan, Frankrig, USA og Skotland). Det sidste har resulteret i bemærkelsesværdig hurtig succes med fødsel af adskillige kalve, får, geder og mus efter somatisk kloning fra forskellige af kroppens celletyper. Også somatisk klonede svin blev endelig i år 2000 føjet til rækken.

## Kloningens pris

Allerede da de første kalve blev født efter kloning ved kernetransplantation i firserne, var der en tendens til, at kalvene var større end normalt. Sidenhen er et større materiale opgjort fra forskellige dele af verden, og det viste, at kalve klonet ud fra celler i befrugtede æg er forbundet med en lettere forlængelse af drægtighedsperioden og en markant forøget hyppighed af kælvningsproblemer. Endvidere udviser kalvene forøget fødselsvægt og dødelighed.

Ser vi på resultaterne af kloning ved kernetransplantation af somatiske celler går det endnu værre: Langt de fleste fostre aborteres! Der ses også i forbindelse med normal kønnet forplantning et væsentligt tab af anlagte fostre, men dette finder sted inden for de første uger efter befrugtningen. Ved kloning forholder det sig helt anderledes: Der er et massivt tab af fostre gennem hele drægtighedsforløbet, og selv efter fødslen mistes klonede individer.

Der kræves således megen forskning, før kloningsteknikkerne er fuldkomne. En del af problemet ligger formentlig gemt deri, at ægcellens omprogrammering af den genetiske kode ikke er så komplet, som den der finder sted ved meiosen i forbindelse med dannelsen af æg- og sædceller. I særdeleshed synes fænomenet imprinting at have betydning for de hyppige fejlslag af kloning. Ved befrugtningen sammenføres to kopier af hvert gen i fosteranlægget: Ét fra moderen – fra ægcellen – og ét fra faderen – fra sædcellen. For en række af de gener, som styrer den tidlige fosterudvikling, synes der at være brug for, at kun enten den mødrende eller den fæd-

rende kopi af genet er tændt og kommer til udtryk. Dette forhold styres ved fænomenet imprinting, som grundlægges under kønscellernes dannelse og i den første periode umiddelbart efter befrugtningen.

Det kemiske grundlag for imprintning er i færd med at blive belyst netop i disse år. Ved kemiske ændringer – såkaldte methyleringer – af DNA anlægges således et mønster, som bestemmer hvilke gener i æg- og sædcelle, der tændes i forbindelse med fosterudviklingen. Kun det rette mønster – den korrekte imprinting – er formentlig forenelig med normal fosterudvikling. Efterhånden som fostret udvikler sig, slettes imprintingen og etableres så først igen, når der atter dannes kønsceller til næste generation.

I forbindelse med kloning ved kernetransplantation sættes kønscelledannelsen ud af spil. Det betyder også, at imprintingen sættes mere eller mindre ud af spil.

Spørgsmålet er, i hvor høj grad ægcellen er i stand til at genetablere den korrekte imprinting i forbindelse med omprogrammeringen af den klonede celledes arvmasse. Forskning er i øjeblikket i færd med at belyse disse forhold, og det står klart, at de klonede fostre ikke er normale, hvad angår imprinting. Flere gener, som er af betydning for fosterudviklingen, undslipper den normale styring. Der er imidlertid ikke tvivl om, at efterhånden som disse mangler og fejl ved kloningsprocessen kortlægges, bliver det også muligt at justere og korrigere dem. Inden for det kommende årti kan vi forvente at se aborthyppigheden blandt klonede fostre skrumpe ind til et ubetydeligt omfang.

## Fremtidens kloner

Hvilken fremtoning vil klonerne tage, og til hvilken nytte vil de være? Vil de tone frem som tusinder af identiske køer på markerne, eller vil de på anderledes elegant og diskret vis vikle sig ind i vore livsbaner?

For at forstå betydningen af kloning i vort fremtidige samfund er det hensigtsmæssigt at skelne mellem på den ene side det umiddelbare produkt af kloning og på den anden den erkendelsesmæssige proces, som ligger i kloningsforskningen. Produktet af kloningsteknikken er, at der kan fremstilles kloner af dyr med identiske genetiske koder. Processen udgøres derimod af de biologiske erkendelser, som udspringer af udforskningen af kloningens biologi. Kan produktet, klonen, bruges i husdyravl og medicinsk forskning?

### Avls- og produktionsdyrene

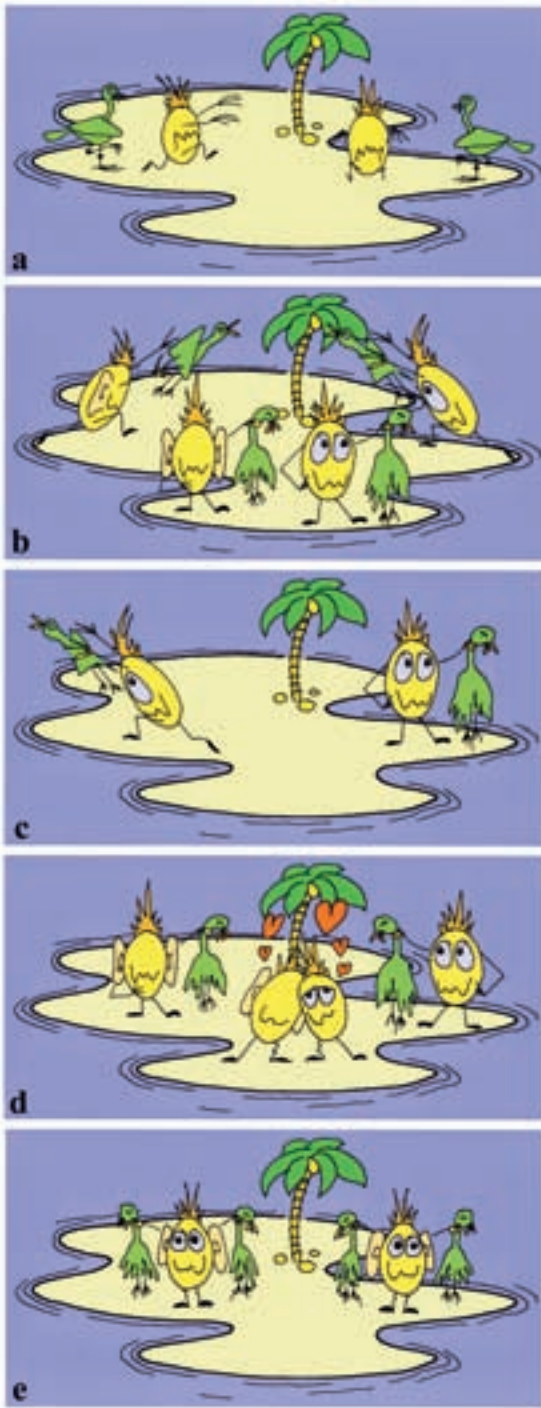
Husdyravl, eller man kunne sige husdyrforædling, har gennem flere århundreder udviklet sig til en fin balance mellem biologi og teknik: Avlen baserer sig på genetisk mangfoldighed, hvorfra de bedste individer i hver generation udvælges til avlsarbejdet. Til at være mødre og fædre til næste generation. Genetisk mangfoldighed og kønnet forplantning hører sammen. Den kønnede forplantning er forbundet med ny kombination af genetiske koder. Hver generation byder på nye genetiske og hermed også avlsmæssige muligheder.

Kloningsteknikken bryder med dette princip, idet klonen blot er en tro genetisk kopi af forrige generation. Den genetiske kode forbedres ikke fra generation til generation ved kloning. Af denne simple årsag har kloning kun be-

grænset avlsmæssig interesse, og der vil formentlig aldrig blive tale om produktion af større kloner i avlsarbejdet. Følgende historie kan tjene til at illustrere kloningens avlsmæssige begrænsning (figur 14-6, næste side).

Vi befinder os på en afsides beliggende ø i det sydøstlige Stillehav. På øen har en særlig menneskelig afart udviklet sig isoleret gennem årtusinder. Individerne har ikke udviklet hverken syn eller hørelse, men de formår alligevel på grund af det venlige klima og en rigelig forsyning af et særligt byttedyr at overleve. Byttedyret er en speciel grøn fugleart, som relativt let lader sig fange af den besynderlige befolkning, som føler sig frem. Gennem udviklingen af denne særlige menneskelige afart er der med jævne intervaller optrådt mutationer. Mutationer resulterer som oftest i forringelser, hvilket betyder, at de pågældende individer elimineres på grund af den konkurrencesituation, den naturlige udvælgelse byder på. Kun sjældent skabes en forbedring, som på grund af bedre egnede evner og levedygtighed indlejres i de kommende generationers arvmasse.

På et tidspunkt opstår der to mutationer på øen; én i øens vestlige ende og én i den østlige. Den østlige mutation fører til, at der udvikles individer med store ører og hørelse. Den vestlige i, at der udvikles individer med store øjne og syn. Såvel i den østlige som i den vestlige koloni fører mutationerne til umiddelbar fremgang. Individerne i den østlige koloni kan nu høre de grønne fugle, hvilket letter fangsten af dem gevaldigt. Individerne i den vestlige koloni kan til gengæld se fuglene, hvilket i dén ende af øen også fører til øgede fangster.



**Figur 14-6.** Stillehavsvø.  
**(a)** Befolkningen er døv og blind.

**(b)** Der er ved mutation opstået en koloni af hørende og en af seende individer.

**(c)** Ved ukønnet forplantning vil de seende individer udkonkurrere de hørende.

**(d)** Ved kønnet forplantning vil der opstå forbindelser mellem hørende og seende individer.

**(e)** Dette resulterer i individer, som kan både høre og se.

Vi vil nu følge udviklingen af øens befolkning i to forskellige scenarier: Ét hvor forplantningen er ukønnet, og ét hvor den er kønnet:

Første scenario: Ved den ukønnede formering udvikler næste generation sig som en lille knop, der som oftest sidder i navleregionen hos forældregenerationen. Knoppen vokser til, og når lemmerne er færdigudviklede, afsnøres det ny individ fra moderkroppen under en relativt kortvarig og udramatisk proces. Hermed er næste generation skabt. På denne måde udvikler der sig over årene et ganske betydeligt antal hørende individer på den østlige del af øen, mens lige så talrige skarer af seende individer udvikler sig på øens vestlige del. Fremgangen skyldes naturligvis den lethed, hvormed begge kolonier formår at indfange grønne fugle, som stadig udgør livsgrundlaget.

På et tidspunkt bliver befolkningstætheden i de to kolonier så stor, at såvel hørende som seende individer begynder at udvandre mod øens midte. Dette resulterer i en spændt situation: Hørende og seende begynder at konkurrere om den nu aftagende mængde grønne fugle midt på øen. Måske som følge af en mutation blandt fuglene (dette er stadig uvist), er de nye generationer mere lydsvage end de tidligere. Dette får drastiske konsekvenser: De hørende individer får på grund af deres blindhed atter sværere ved at fange fuglene, mens de seende på grund af deres døvhed ikke bemærker fuglenes ændrede opførsel. I løbet af relativt kort tid resulterer dette i, at de seende fuldstændigt udkonkurrerer de hørende, som uddør. Derefter opstår en ligevægt mellem de seende individer og deres fødegrundlag, de grønne fugle.

Andet scenario: Ved den kønnede formering udvikler næste generation sig som følge af foreningen af en hunlig og

en hanlig kønscelle. Selve akten omkring sammenføringen af kønscellerne i det hunlige individ bliver genstand for stor interesse og mange kunstneres udfoldelse i begge kolonier. Efter undfangelsen udvikler næste generation sig en periode i det hunlige moderindivid. Når lemmerne er færdigudviklede, fødes det ny individ ud af moderkroppen under en forunderlig proces, som er genstand for stor festlighed. På denne måde udvikler der sig over årene et ganske betydeligt antal hørende individer på den østlige del af øen, mens lige så talrige skarer af seende individer udvikler sig på øens vestlige del. På et tidspunkt bliver befolkningstætheden i de to kolonier så stor, at såvel hørende som seende individer begynder at udvandre mod øens midte. Dette resulterer i en spændt situation: Hørende og seende begynder at konkurrere om den nu aftagende mængde grønne fugle midt på øen.

På et tidspunkt sker det uhørte imidlertid: Et hunligt hørende individ fatter kærlighed til et seende hanligt – og omvendt. Det lykkes det forelskede par at gennemføre sammenføringen af kønscellerne, og denne hændelse giver startskuddet til en helt ny æra i øens historie: Sammenføringen af de to kønscellers genetiske koder resulterer nemlig i fødslen af et individ med både ører og øjne med tilhørende sanser, hørelse og syn. Dette individ viser sig aldeles overlegent, når det gælder jagten på de grønne fugle. I tiden, der følger, kommer yderligere eksemplarer af både hørende og seende individer til. Først langsomt, men senere eksplosivt udvikler denne særlige afart sig, og på grund af sine kombinerede sanser fortrænger den gradvist såvel den hørende, men blinde, som den seende, men døve, koloni. Efter en tid uddør begge de oprindelige kolonier.

At den både hørende og seende afart i kombinationen af sine evner og sin naturlige grådighed til stadighed truer de grønne fugle med udslettelse og aldrig opnår at komme til at leve i ligevægt med dem, er en ganske anden historie.

Historien vidner om to forhold. For det første at den kønnede forplantning er den ukønnede overlegen, hvad angår udvikling fra én generation til den næste, idet den tillader kombination af genetiske koder fra de to forældre – et forhold, som er af største betydning for husdyravlen. For det andet at selv den mest sanse- og evnerige art kan gøre sig livet besværligt, men det er som allerede nævnt en ganske anden historie.

Da avlsarbejdet er baseret på genetisk variation, vil brugen af kloning i husdyravlen ikke føre til, at vi ser tusindvis af ens køer på markerne. Kloningen vil dog uden tvivl, hvis det tillades, kunne benyttes som et mere begrænset strategisk led i fremtidens avlsarbejde. Man kunne fx forestille sig, at særlig gode avlsdyr blev klonet for at få bedre udnyttelse af deres gener. Sådanne projekter er i gang i fx Japan og Australien. Endvidere kunne kloning komme i anvendelse, når den genetiske værdi af avlsdyrene skal vurderes: Der vil nemlig kunne laves et antal klonede kopier af et dyr eller dets afkom, således at de produktionsmæssige egenskaber kan vurderes med større sikkerhed. Dette udforskes i øjeblikket i Japan. Hvorvidt lignende tiltag kunne vinde indpas i den danske kvægavl er uvist, men ikke usandsynligt, hvis det tillades.

Brugen af kloning i avlsarbejdet vil støtte sig meget til de muligheder, som den molekylærgenetiske forskning tilvejebringer. Der satses meget på identifikation af genetiske markører, dvs. særlige sekvenser af DNA-molekylets fire baser, som er knyttet til – og hermed kan bru-

ges som markører for – fx ydelse og sundhed hos husdyr (se også side 249). Anvendelsen af disse genetiske markører – såkaldt “marker assisted selection” – til identifikation af ønskede genetiske egenskaber vil kunne kombineres med en hurtigere opformering af værdifulde avlsdyr ved kloning. Der er imidlertid behov for yderligere molekylærgenetisk udforskning af vore husdyrs genomer for at identificere brugbare markører til en sådan selektion. Det er imidlertid yderst tvivlsomt, om der nogensinde vil ses fordel ved anvendelse af kloning i svineproduktionen, hvor generationsintervallet er betydelig kortere end hos kvæg.

Begrebet husdyravl dækker forholdene omkring forædlingen af de husdyr, som vi vil avle videre på. Noget andet er husdyrproduktion, som er forholdene omkring tilvirkningen fra avlsdyrene af de dyr, som skal forestå den egentlige produktion af mælk og kød. Med den ringe effektivitet, der for nærværende knytter sig til kloningen, er der kun begrænsede perspektiver for anvendelse til husdyrproduktion. Det forhold kan måske ændre sig, hvis det bliver muligt at udføre kloningsteknikken med ganske ringe omkostninger, således at de klonede fosteranlæg i pris måske kan konkurrere med sædportioner til kunstig sædoverføring. Denne situation ville åbne for nye perspektiver, hvor man fx kunne forestille sig, at malkekøerne, som jo skal kælv for at give mælk, i nogen udstrækning blev ilagt klonede forsteranlæg fra kødkvæg. Det ville uden tvivl føre til et løft i kvaliteten af det oksekød, vi finder i supermarkedernes kølediske! Det kan i denne forbindelse nævnes, at det allerede på nuværende tidspunkt i Japan er muligt at købe kød fra klonede eksemplarer af det særligt velsmagende sorte, japanske kvæg.

## De transgene kloner – specialproducenterne

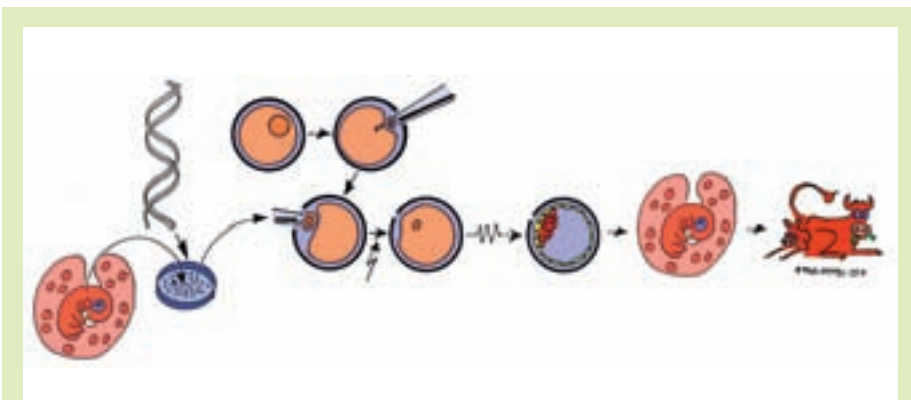
Kloningen har derimod umiddelbart fået større betydning i den biomedicinske forskning. Der sættes i disse år mange ressourcer på at fremstille gensplejsede – såkaldte transgene – husdyr, som kan fungere som medicinfabrikker, sygdomsmodeller eller endog organdonorer.

Det har længe været forbundet med store vanskeligheder at gensplejse husdyr, hvilket er sket ved injektion af DNA i det encellede befrugtede æg. Det har imidlertid nu hos får og kvæg vist sig muligt at kombinere kloning med gensplejsning. Princippet er, at der udtages og dyrkes bindevævsceller fra ca. 30 dage gamle fostre (figur 14-7). Mens cellerne dyrkes, kan de tilføres ny DNA. Herved er frembragt gensplejsede celler. Når disse celler siden anvendes til kernetransplantation, bliver resultatet et gensplejset rekonstrueret æg og efterfølgende et foster, i hvis krop alle celler er gensplejsede.

Transgene dyr har stor medicinsk interesse. En række sygdomme hos mennesket er forårsaget af, at kroppen ikke kan danne enkelte proteiner. Disse skal derfor tilføres i form af medicin. Protei-

nerne er i en del tilfælde traditionelt blevet oprenset fra fx blodplasma fra mennesker. Dette har medført alvorlige problemer. Et eksempel: Bløderpatienters blod koagulerer ikke på normal vis, fordi de ikke kan danne nogle proteiner, de såkaldte bløderfaktorer. Behandling af bløderpatienter med faktorer oprenset fra blodplasma fra mennesker har ført til, at blødere er blevet smittet med HIV-virus. Der er nu fremstillet får, kvæg og svin, som danner en lang række menneskelige proteiner i deres mælk – heriblandt bløderfaktorer. Proteinerne kan oprenses fra mælken til produktion af medicin.

Der er gennem en årrække ligeledes satset hårdt på at fremstille transgene svin, hvis celleoverflader er ændret, således at deres organer ikke akut afstødes ved transplantation til mennesker. Dette ville muliggøre såkaldt xenotransplantation – transplantation af organer fra én art til en anden. Det er faktisk lykkedes at undgå den helt akutte afstødning efter transplantation af et svinehjerte til en abe. Problemet med tilvirkning af de transgene svin til xenotransplantation er, at det ikke er nok at indsætte menneskelige overfladeantigener i svinenes celler,



**Figur 14-7.** Fremstilling af transgene dyr ved kloning. Det nye gen indsættes i cellerne i dyrkningskålen forud for kernetransplantation til en ny celle, der har fået sin kerne fjernet (øverst).

således at deres celler og organer erkendes som menneskelige efter transplantation. Det er også nødvendigt at slukke for – foretage en såkaldt knockout af – visse af svinets egne gener, som er ansvarlige for dannelsen af særlige stoffer på celleoverfladen, som straks i den menneskelige organisme erkendes som fremmede og fører til akut afstødning.

Ud over de genteknologiske udfordringer ved at indsætte og fjerne gener for at gøre svin brugbare til xenotransplantation, ligger der også visse ricisi gemt i brugen af organer fra svin. Der findes således i svinets arvmasse visse virusgener, og der er frygt for, at de kan aktiveres, hvis de overføres til menneskeceller. Dette forhold må udforskes til bundsgående, inden svineorganer tilbydes til transplantation.

Endelig har den mulige tilvirkning af fx transgene svin som sygdomsmodeller til studier af sygdomme som fx Alzheimers syndrom påkaldt sig stor interesse. Sådanne modeldyr vil kunne bruges til medicinske studier af de pågældende sygdomme og deres mulige behandling.

Transgene dyr kan også tænkes anvendt i fødevarereproduktionen. En række egenskaber af produktionsmæssig betydning er imidlertid reguleret af mange gener og lader sig derfor kun vanskeligt styre ved gensplejsning. Der er imidlertid ikke tvivl om, at det vil blive muligt at justere køers mælkesammensætning med teknikken. Selve mælkeydelsen vil muligvis også i fremtiden kunne reguleres ad kunstig vej. Der forskes i øjeblikket i gener, som tillader sæler at regulere deres mælkeydelse, og på langt sigt kan denne forskning måske muliggøre en mere jævn og mindre belastende ydelse hos køer. Måske endog en ydelse, som er uafhængig af, om koen er drægtig eller ej.

Endvidere kan det forventes, at den

molekylærgenetiske forskning vil kunne identificere forskellige gener af betydning for sygdomsresistens, som vil kunne overføres, ligesom foderstofomsætningen formentlig vil kunne effektiviseres med formindsket fosfatudslip til følge (se nærmere herom side 254).

### Terapeutisk kloning – de virtuelle kloner

Ovenstående udredning vedrørte fænomenet reproductiv kloning, hvor resultatet af kloningen er fødte dyr. Af endnu mere uoverskuelig betydning er imidlertid de erkendelser, som opstår af forskningen i kloningens biologi. En realistisk mulighed er fremstillingen af kloner, som ikke findes i form af individer, men i form af celler og naturlige reservedele til kroppen. En form for virtuelle kloner. Det centrale punkt heri er ægcellens evne til at omprogrammere funktionen af den genetiske kode i en celle: At slukke for nogle gener og tænde for andre.

Denne viden åbner for helt nye medicinske behandlingsformer. I stedet for brugen af svineorganer til transplantation kunne man således forestille sig, at reserveceller – eller endog organer – kunne fremstilles fra patientens egne celler. Den grundlæggende idé er, at der udtages en celleprøve fra patienten. Cellernes gener slukkes herefter, hvilket fører til afspecialisering eller dedifferentiering af cellerne (figur 14-8). Herefter kan ønskede gener tændes, således at cellerne udvikler sig til den specialiserede eller differentierede celletype, der er brug for.

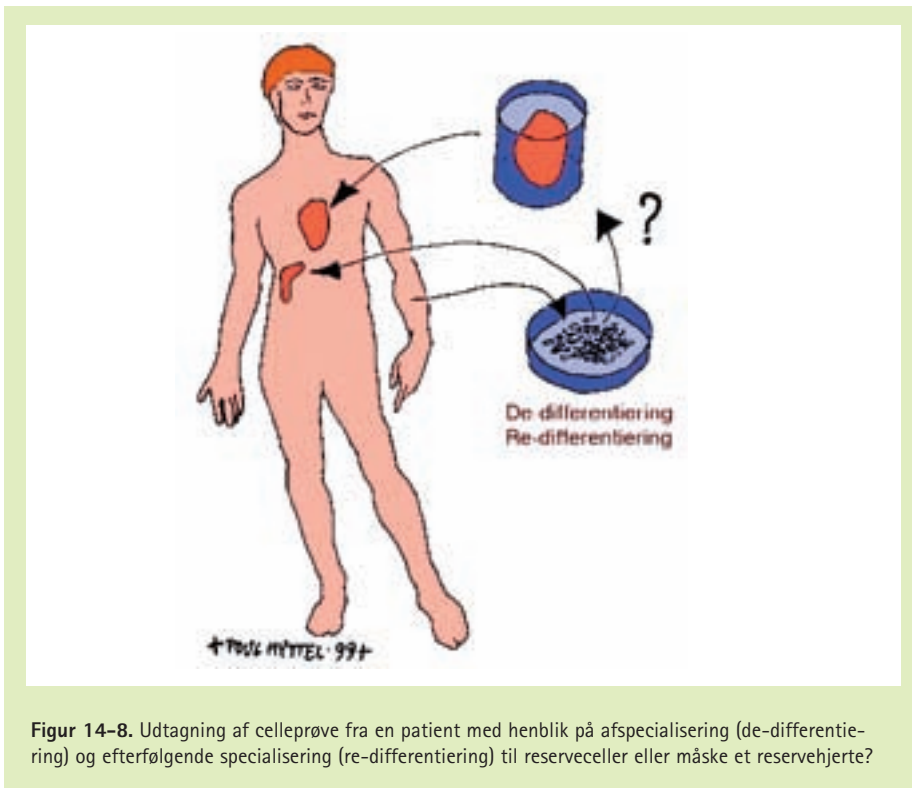
En direkte anvendelse af kloning ved kernetransplantation til en sådan genetisk omprogrammering kræver anvendelse af menneskelige ægceller og tilvirkning af klonede menneskelige fosteranlæg, fra hvilke stamceller kan høstes

inden for de første par leveuger. De etiske problemer i forbindelse med en sådan proces er ikke afklarede. Det ultimative mål er imidlertid at efterligne de mekanismer i ægcellen, som er ansvarlige for den genetiske omprogrammering, således at tilvirkningen af fosteranlæg kan undgås.

Det er på nuværende tidspunkt inden for rækkevidde at kunne fremstille reserveceller, mens fremstilling af mere komplicerede organer vil tage en årrække endnu. Reserveceller vil fx kunne anvendes til behandling af sukkersyge. Patienten afleverer en celleprøve, og cellerne omprogrammeres til insulinproducerende celler. Disse celler kan herefter transplanteres tilbage til patienten, som såle-

des har fået sin egen indre insulinproduktion og ikke længere er afhængig af at injicere insulin.

Noget mere kompliceret forholder det sig med organer som fx et hjerte eller en nyre. De består af mange forskellige celletyper, som er forbundet i en indbyrdes kompleks arkitektonisk sammenhæng. At bygge et hjerte eller en nyre kan sammenlignes med at bygge et hus: Der skal anvendes mange forskellige materialer, som skal samles efter et ganske bestemt princip for at opnå et solidt og fungerende hus. De spilleregler, som under fosterudviklingen styrer cellernes indbyrdes kommunikation, som sætter dem i den rette sociale sammenhæng, så de sammen kan opbygge organerne, er først nu



**Figur 14-8.** Udtagning af celleprøve fra en patient med henblik på afspecialisering (de-differentiering) og efterfølgende specialisering (re-differentiering) til reserveceller eller måske et reservehjerne?

ved at blive afdækket. Der vil endnu gå en årrække, inden hjertet i glasflasken står klart.

De celler, som kan tilvirkes ved den terapeutiske kloning, er stamceller, som kan danne ophav til alle kroppens cellyper og væv. Det skal nævnes, at der også forskes i andre mulige måder at tilvejebringe sådanne stamceller på. En

mulighed kunne måske være at opbygge banker af navlesnorsblod, som også indeholder stamceller. Disse stamceller vil derefter potentielt set kunne anvendes som reserveceller til personen senere i livet. Der kræves imidlertid megen forskning, før stamcellernes potentiale kan realiseres, og deres opførsel styres ad kunstig vej.

## Visionen

Klonerne kommer! Men deres fremtoning bliver anderledes, end de fleste havde forestillet sig. De tusinder af ens køer på markerne er en illusion. Et kig femogtyve år frem i tiden:

Klonede transgene dyr, som producerer menneskeproteiner til medicin i mælken, er og vil fremover være en realitet. Dyrene vil være opstaldet i særlige fabriklignende enheder, hvor proteinerne kan udvindes fra mælken og færdigpakkes som medicin. Meget tyder på, at både fabrik og dyr vil være ejede af private firmaer, som har bekostet den dyre forskning, som ligger til grund for udviklingen af de transgene dyr, som derfor er patenterede. De kostbare dyr ses ikke på markerne, idet de holdes isolerede fra sygdomsfremkaldende bakterier og vira.

Den fri videnskabelige kommunikation besværliggøres af firmahemmeligheder og patenter. Det betyder, at den offentlige naturvidenskabelige forskning på universiteterne indledningsvis distanceres. Siden vil universiteterne mere eller mindre brydes op i enheder, som samarbejder med firmaerne inden for rammer, som er omgærdet af fortrolighedsaftaler. Den uafhængige bioteknologiske forskning er afskaffet. Befolkningen vil ikke

have store problemer med at acceptere denne anvendelse af transgene dyr, som efter at kloningens abortproblemer er løst, ikke synes at have negative konsekvenser for hverken dyr eller mennesker.

Kloning vil blive anvendt strategisk i avlsarbejdet. Den molekylærgenetiske forskning vil på baggrund af et mere og mere fuldstændigt kendskab til genomet hos kvæg og svin have identificeret genetiske markører, som kan benyttes til at identificere de individer, som har de ønskede egenskaber. Selve screeningen vil foregå ved hjælp af DNA-chipteknologi, som tillader simultan screening for en lang række forskellige markører. De egenskaber, som vil blive prioriteret ved screeningen, vil være sygdomsresistens, effektiv foderudnyttelse og kvalitative ændringer i kød og mælk i retning af fedtfattighed.

Udvalgte avlsdyr vil blive mangfoldiggjort ved kloning, således at de kan distribueres til næste led i produktionskæden. Der vil blive satset på produktion af hundyr i malkekvægbruget, hvor den kunstige sædooverføring allerede på nuværende tidspunkt resulterer i fuld udnyttelse af tyrenes avlsmæssige potentialer. Inden for kødkvægbruget vil der imidlertid også være brug for tyre til na-

turlig bedækning. Der vil blive ilagt klonede forsteranlæg fra kødkvæg i malkekøerne, således at kødproduktionen forbedres.

Denne udvikling vil understøtte det nuværende hastigt fremadskridende tab af de mindre produktionsenheder i landbruget. Større multinationale firmaer vil trænge ind på scenen og overtage produktionsapparatet, som det i øjeblikket er tilfældet med fx kalkunproduktion. Forbrugerne gør indledningsvis modstand mod produkter fremstillet på baggrund af kloning, og de vil stille krav om særlig mærkning af produkterne i køledisken. Efterhånden som ernæringsmæssige undersøgelser vil vise, at netop disse produkters sammensætning kan være med til at mindske risikoen for hjerte/kar-sygdomme, aftager modstanden gradvist. Den økologiske husdyrproduktion, hvor metoder som kloning ikke accepteres, vil imidlertid vinde langt større terræn på baggrund af de forbedringer, en stor del af befolkningen fortsat tager over for kloning.

De klonede transgene dyr vil ligeledes gøre deres entré i jordbruget. Der vil blive indsat gener, som effektiviserer dyrenes foderomsætning med reduceret fosfatforurening til følge. Andre indsatte gener vil øge dyrenes sygdomsresistens, mens atter andre retter sig mod kvalitative ændringer af slagtekrop og mælk samt mod styring af mælkeydelsen. Kød og mælk vil blive tiltagende fedtfattige, og mælken indhold af proteiner vil blive justeret, således at dens egnethed til ostproduktion øges. Forbrugerne vil imidlertid gøre endnu mere modstand mod produkter fra transgene dyr end fra klonede dyr.

Der vil endvidere opstå private fabrikker i tilknytning til de større hospitaler. Fabrikkerne vil være befolket med trans-

gene svin, som kan levere organer til transplantation. Hospitalsadministratorer vil efter bedste beskab forsøge at planlægge dagens transplantationer, således at så meget som muligt af de dyrebare svin kan anvendes: hud, hjerter, lunger, lever, nyrer, nerveceller og tarmstumper. I den anden ende af hospitalet vil der findes en anden fabrik, hvor al den nyeste molekylærbiologiske teknik er samlet i et forøg på at udforske de mekanismer, som slukker og tænder for generne. Ægcellens hemmelighed vil være afluret, og kontakterne til mange af de vigtige gener vil være kendt. Der vil flyde en strøm af celleprøver fra hospitalets patienter til fabrikken til omprogrammering. Ud fra de omprogrammede celler laves reservedele til transplantation. Det hele hænger smukt sammen: En midaldrende mand med en akut hjertelidelse kan i første omgang få et svinehjerter, mens han venter på, at reservehjertet fremstillet af hans egne celler gror frem i flasken.

I en mindre republik fødes den første klonede dreng. Faderen ejer et større softwarefirma, som han har planlagt, at drengen skal overtage. Kloningsprojektet har kostet millioner af dollars, og flere kvinder har aborteret klonede fostre, før drengen endelig blev født. Han har visse fælles træk med sin far og har ingen mor. I de kommende år udviser han flere og flere træk, som faderen ikke genkender. I løbet af puberteten løsriver han sig dramatisk fra faderen for siden hen at forfølge en karriere som jazzpianist. Han ældes imidlertid hurtigt og dør som halvtredsårig. Efterfølgende fødes flere klonede mennesker i nogle lande, mens andre lande fastholder deres forbud mod kloning af mennesker. Teknikken udvikles efterhånden og bliver mere sikker: Der optræder færre aborter, og de klone-

de mennesker lever og ældes normalt.

Langt de fleste mennesker vil i dag tage dybt afstand fra mange af ovenstående påstande. Personligt har jeg måttet tilsidesætte en del holdninger for at finde et udtryk, som er tilpas rummeligt til at huse en 25-årig horisont. Men klonerne kommer! Historien viser, at hvad der for tyve år siden var utænkeligt, det er

ofte realitet i dag. Samfundet udvikler sig nødvendigvis. Viden, vi ikke ønsker at have, er et illusorisk fænomen. Vi kan og skal imidlertid kontrollere brugen af vor viden, så den er afpasset efter nutidens etiske normer. Vi kan godt opgive at kontrollere den, så den er afpasset efter de etiske normer, som er gældende om femogtyve år!