

Er den perfekte klon



ren utopi?

Forskning viser, at klonede grise ofte er lige så forskellige som naturligt avlede grise. Det er et problem, hvis man antager, at kloner er ens. Og hvad skyldes de uens kloner?

Klonede dyr anses for at være mere ens end dyr, der er undfanget på naturlig vis, idet de er kopier af hinanden, præcis ligesom enæggede tvillinger. Derfor er ræsonnementet, at når man bruger klonede dyr til dyreforsøg, behøver man færre individer for at opnå pålidelige resultater, fordi variationen mellem dyrene er mindre. Dette er en fordel, især når der er tale om omkostningskrævende dyr som fx svin eller andre større dyr.

Vores forskning på DTU Veterinærinstituttet viser, at grise-kloner ofte er meget forskellige og desuden reagerer anderledes end den gris, de er klonet fra, hvilket går imod teorien. I løbet af de sidste ti år har flere forskergrupper på verdensplan vist samme tendenser; bl.a. at der er lige så stor variation i udtrykket af visse gener og blodmarkører hos klonede grise som hos almindeligt avlede grise. Derudover er det vist, at klonede grise ofte får forhøjet blodtryk og vejrtræknings sygdomme, selv om moderdyret ikke har disse sygdomme.

◀ Klonede grise kan være lige så forskellige som almindelige grise-søskende indbyrdes, når det kommer til reaktioner fra immunforsvaret. Endvidere reagerer kloner ofte anderledes end donordyret, og det kan blive et problem for forskningsresultaterne.

Foto: Lars Kruse.

Kloning ændrer grisen

I et studie har vi set på, hvilken indflydelse fedme har på det medfødte immunforsvar, og her var der stor forskel på, hvordan klonerne og ikke-kloner reagerede. Sammenligningen blev gjort på såkaldte akutfaseproteiner i blodet og på geneexpressionen af immunfaktorer i tre slags fedtvæv samt i levervæv. Akutfaseproteiner findes i blodet, og antallet stiger kraftigt under betændelsestilstande. I klonerne var niveauet af nogle af disse markører opreguleret i forhold til niveauerne i den ikke-klonede gruppe, og for nogle markører forholdt det sig omvendt. Disse forsøg viste altså, at klonede grises medfødte immunforsvar er ændret i forhold til ikke-kloners medfødte immunforsvar som reaktion på fedme.

Yderligere viste det sig, at variationen i, hvor meget disse genetiske markører blev udtrykt i vævet, var lige så stor indbyrdes for de klonede grise som hos de almindeligt avlede grise. Det svarer lidt firkantet sagt til, at en gruppe femlinger har lige så forskelligt medfødt immunforsvar indbyrdes som fem søskende, og det strider mod ideen om, at klonede dyr er identiske.

Sammenlagt tyder vores observationer på, at kloning ændrer afkommets medfødte immunforsvar. Derudover har andre forskergrupper observeret, at kloning også kan have effekt på dyrets adfærd

Forfatterne



Peter M. H. Heegaard, professor, Faggruppe for Innat Immunologi
pmhh@vet.dtu.dk



Tina Rødgaard Højboe, ph.d., Faggruppe for Innat Immunologi.
tinarodgaard@hotmail.com

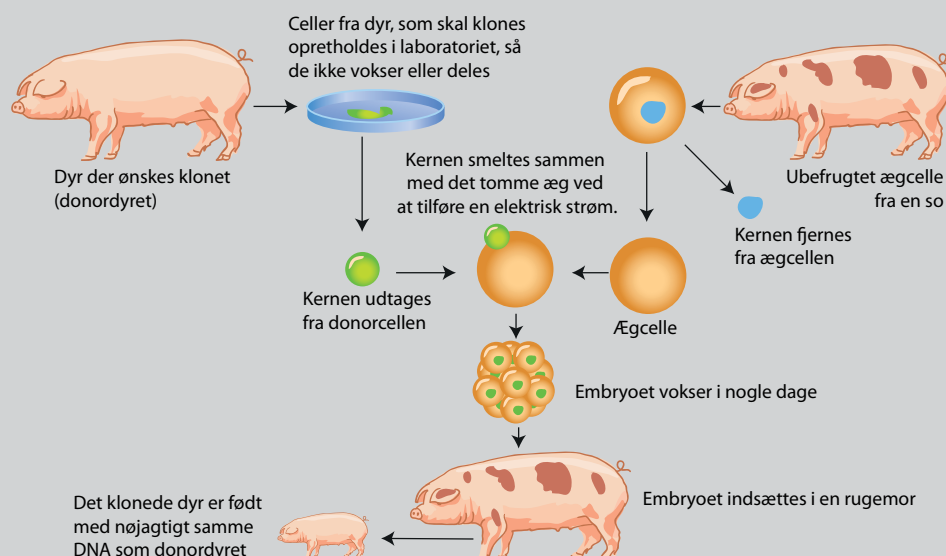


Anne Lykke, kommunikationsmedarbejder.
annly@vet.dtu.dk

Alle ved DTU Veterinærinstituttet.

Kloning

Kloning af grise foregår i dag ved, at man tager cellekernen ud af et æg fra en gris, så man får en tom ægcelle. Dernæst tager man en celle fra det dyr, man ønsker at klonе (donordyret). Dette kan for eksempel være en hudcelle. Fra denne tages kernen ud og sættes ind i den tomme ægcelle. Dette foregår i en petriskål med nogle ret skræppe vækstfaktorer, der omprogrammerer cellen til at blive en stamcelle, der kan dele sig til et foster. Når ægget begynder at dele sig, kan det efter nogle celledelinger sættes op i livmoderen på en surrogat-gris.



– kloner er ofte mere bange og urolige end normalt avlede grise, de vejer mindre og har ofte et højere stofskifte. Klonerne kan også have forskellig hårlængde og forskellige pletter på huden indbyrdes, hvilket igen tyder på, at de ikke har ens genudtryk.

Kloning resulterer således i en helt "ny" type gris, der responderer anderledes både molekylært og adfærdsmæssigt end det oprindelige dyr.

Hvad er årsagen?

Men hvad er årsagen til, at kloner bliver forskellige? En del af forklaringen skal findes i metoden. Kloning er en ret hårdhændet metode, som kan forstyrre de meget følsomme processer, der foregår under fosterudviklingen.

Yderligere spiller såkaldt epigenetik formentlig en ikke ubetydelig rolle i udviklingen af forskellige kloner. Udtrykket epigenetik dækker over alle de processer og faktorer, der er med til at påvirke, hvilke gener der bliver udtrykt, og i hvilken grad de bliver udtrykt. Ved at ændre på epigenetikken kan man for eksempel få to kloner til at udtrykke helt forskellige gener og dermed se helt forskellige ud. Det betyder med andre ord, at det bliver af mindre betydning, om DNA-sekvensen er ens i de to kloner.

Læs videre

Videnskabelig publikation:
Tina Rødgaard, Kerstin Skovgaard, Jan Stagsted, and Peter M. H. Heegaard, Expression of Innate Immune Response Genes in Liver and Three Types of Adipose Tissue in Cloned Pigs, Cellular Reprogramming, October 2012, 14(5): 407-417. doi:10.1089/cell.2012.0026.

Efterhånden er det da også ved at være bredt accepteret i videnskabelige kredse, at epigenetikken har en betydelig rolle. For eksempel har nogle forskere vist, at afkom fra mus, der er genetisk manipuleret til at være fede, ikke bliver fede alligevel. Udseendet (fænotypen) af afkommet bliver altså ikke nødvendigvis det samme, selv om donordyret og afkommet har samme DNA (genotype). Det samme problem har vist sig at være gældende i grise; fede transgene grise giver ofte anledning til kloner med en helt normal vægt.

Vi mennesker har altså endnu ikke knækket koden til, hvordan vi styrer prægningen af generne. Derfor kan vi stadig ikke garantere, at arvelige anlæg for en given egenskab udtrykkes i næste generation, på trods af at DNA'et er programmeret til at videreføre den ønskede egenskab. Den perfekte klon er altså stadig udenfor rækkevidde.

En gris er ikke bare en gris

At kloner er forskellige fra deres donor kan blive et problem, hvis man vil sammenligne sine resultater fra klonede dyr med resultater fra ikke-klonede dyr, fordi det svarer til at sammenligne æbler og pærer. Hvis man for eksempel ved fra litteraturstudier, hvordan en gris af en bestemt race responderer på et medikament/stof, kan man ikke altid være sikker på, at dette respons er præcis det samme i en klonet gris af samme race. Det kan derfor være svært at sammenligne forsøg. Men mange er formentlig ikke opmærksomme på denne problematik. Sagens kerne er, at man som forsker skal tænke sig godt om, før man sætter et forsøg op med kloner. De er dyrere at arbejde med, men spørgsmålet er, om resultaterne bliver tilsvarende mere pålidelige.

Kloner er stadig vigtige

Kloning er dog stadig en meget vigtig teknik, idet man i mange forsøg har brug for transgene dyr, dvs. dyr, der har fået genetisk materiale fra en anden art. Men forskningen i kloner og epigenetik viser blot, at man skal være påpasselig med at bruge klonede dyr i sammenligningsstudier i den tro, at de er ens. Der er brug for yderligere studier af forskellen mellem kloner, og hvad denne forskel skyldes. I mellemtiden kan man argumentere for, at det er lige så fornuftigt at bruge ikke-klonede dyr til studier af immunforsvarets reaktion på fedme eller lignende sammenligningsstudier, idet disse dyr er en lige så god model som kloner. ■

Epigenetik: Samme DNA, og stadig så forskellige...

Epigenetik er defineret som ændringer i genekspression, der ikke indebærer en ændring i DNA-sekvens.

Epigenetik er med til at bestemme, om en given celle bliver til for eksempel en hudcelle eller en levercelle.

DNA-molekylet er pakket ekstremt tæt sammen i strukturer kaldet histoner, og DNA'et skal rulleres ud fra histonerne, før det kan aflæses. En masse faktorer er afhængige af denne oprulning, for eksempel transkriptionsfaktorer, messengerRNA og mikroRNA.

På billedet ses to 1-årige, genetisk identiske hunmus, og det fremgår tydeligt, hvor stor en forskel det kan gøre, hvilke gener der udtrykkes fra DNA'et.

Foto: Dana Dolinoy, University of Michigan, Randy Jirtle, Duke University

