

Embryonic Stem Cells Scientific and Ethical Dimensions

*Aly A. Misha'l**

(J Med J 2007; Vol. 41 (4): 251- 258)

Advances in the development of stem cells lines for research have progressed steadily over the past 2 decades. With that we witnessed growing heated debate and division amongst scientists, enthesists and workers in the area of human rights.

Embryonic stem cells (ESC) are primitives, pluripotent cells that have the capability of growing and differentiating into specialized, committed cells of various body organs.

Stem cell research at present is focused on their biology, preclinical evaluation and efficiency and safety for correction of disease and injury in animal models. There are hopes that the ESC will eventually contribute to human therapeutic medicine to cure diseases considered incurable until now. Other hopes include "Regenerative Medicine", gene therapy of inherited illness, functional genomics and drug screening and efficacy which are of hopeful future uses.

Types of stem cells:

1. Human embryonic stem cells.
2. Non-embryonic human stem cells, the so-called adult or somatic stem cells.
3. Cloned stem cells: By using the technology of nuclear transfer.
4. Animal stem cells.

Human embryonic stem cells (hESC)

Researchers obtain them from the earliest stages of embryos (the morula or the blastula inner cell mass) within the first 5-6 days after fertilization.

There seems to be no significant difference between hESC^s from the morula or blastula stages. Special media and feeder cells were designed to grow and maintain hESC^s. Under these designed laboratory conditions, they have the capacity of self-renewal, and may be maintained as immortal and pluripotent cell lines.

A large number of hESC^s lines have been produced from excess human IVF embryos in IVF centers, and from aborted fetuses.

The long-term stability of hESC^s is a crucial issue. Long term culture was successful in maintaining the stability of normal karyotypes for extended times in vitro. But other studies reported instability of chromosomes 12 and 17. That is why it is recommended to reassess the karyotypes regularly for stored hESC^s.

Optimizing culture conditions for hESC^s is extremely important. Good Manufacturing Practice necessitates special care for the prevention of infections transmission, completely humanized cultures that avoid any animal reagents, with minimal human handling, and using robotics technologies instead.

Differentiation of hESC^s received extensive research. Sophisticated culture systems were used to direct differentiation into certain specific cell lines.

For research purposes, disease-specific hESC^s were derived from embryos with diagnosed mutations by pre-implantation genetic diagnoses, e.g. Fanconi disease, Cystic fibrosisetc.

*Correspondence should be addressed to:
Aly A. Misha'l, MD, FACP
Islamic Hospital, Amman, Jordan
E- mail: info@islamic-hospital.org

Non-embryonic stem cells: Somatic or adult hESC^s

These are primitive, undifferentiated stem cells that exist normally in all body organs and tissues. Without them there is no life for any multi-cellular member of the animal kingdom. Tissues and organs can not regenerate, and death becomes inevitable. They are normally and continuously used to repair or heal tissues damaged by disease or injuries.

One major and clinically applied example of this kind of hESC^s is: Hematopoietic cell transplantation to treat hematologic malignancies. Non-hematologic malignancies and non-malignant disorders are other entities for therapeutic uses. Hematopoietic stems could be derived from the following sources:

1- Bone marrow:

The technique of harvesting stem cells from bone marrow has become routine for many years.

2- Peripheral blood:

Levels of stem cells are extremely low, but certain growth factors were utilized with more than 1000 fold increase in their numbers, which gave rise to the so-called "mobilized human stem cells". They were extensively used clinically for autologous transplantation.

3- Cord blood:

Hematopoietic stem cells are derived from umbilical cord directly after delivery. Cord blood is enriched in stem cells that have relative immaturity, which enables them to cross immunological barriers.

Cord blood registries were established in many countries of the world, including Jordan, for collection, cryopreservation and HLA and ABO typing.

Cloned human stem cells

The technology of nuclear transfer was utilized to introduce nuclei from somatic cells into enucleated oocytes. If this line of research becomes successful, it will be possible to make hESC^s for individual patients that are immune-compatible, and could be instrumental in cancer management, and in regenerative medicine.

Embryonic stem cells from fetal animal sources

This line of research was utilized in stem cell Xenotransplantation in Russia, Germany and other countries.

Safety of this line of therapy on humans was enthusiastically claimed by proponents of this line of research. In western literature, however, there is lack of reports, and future work is needed.

New directions

Two Japanese researchers surprised stem cell biologists. Fibroblasts derived from adult and fetal mice were induced to become embryonic pluripotent stem cells – like cells. They are called "induced pluripotent stem cells which could be the first successful way of instructing somatic cells to become pluripotent".

Ethical and Religious standpoints

The main concerns in this area include:

- Stem cells and ethical considerations.
- Stem cells and human dignity.
- Stem cells and human rights.
- Stem cells and rights of embryos.
- Stem cells and justice in allocating medical care.

Three conflicting ethical standpoints have emerged:

The first: From the moment of fertilization of the ovum-sperm, the human embryo gains respect and consideration as a human person, and no intervention in any manner is allowed on it.

The second: The group of cells that result from ovum-sperm fertilization attain no consideration as a human being. They could be used for research or other medical uses without ethical restraints.

The third: Intermediate standpoint. The early human embryo gains gradual respect and consideration as it progresses in its development from the moment of fertilization towards the moment of live birth. This standpoint adopts flexibility in dealing with embryos, and balancing of harms and benefits for human welfare, within agreed – upon standards.

In 2005, the National Research Council and the Institute of Medicine, two branches of the USA National Academics, a nongovernmental scientific advisory body, issued new ethics guidelines for conducting stem cells research.

The following are main key elements:

1. Human cloning for reproductive purposes should be banned.
2. Research using human embryonic stem cells to study diseases and develop new treatments should proceed.
3. Types of research requiring prior review and approval:
 - Generation of new lines of human embryonic stem cells.
 - Research in which human embryonic stem cells are introduced into animals.
4. Studies that should not be permitted at this time:
 - In vitro cultures of intact human embryos for longer than 14 days, when the formation of the primitive streak begins.
 - Introduction of human embryonic stem cells into primate blastocysts.
 - Introduction of any embryonic stem cells into human blastocysts.

- Breeding of animals into which human embryonic stem cells have been introduced.
5. No payments should be provided for donating oocysts, sperms or blastocysts for research.
 6. Decisions related to the creation of embryos for infertility treatment should be free of the influence of scientists seeking to derive or use human embryonic stem cells in research.
 7. Researchers should not ask members of an infertility – treatment team to generate more oocysts than necessary for the optimal chance of reproductive success.

The Roman Catholic Church

Human dignity is applied to the early human fertilized ovum from the moment of ovum-sperm fertilization. All cells formed are considered a human person. Any research or action that include destroying them is considered an act of aggression on human life and is not permitted.

Stem cells in Islamic Jurisprudence

The Jurisprudence Council of the Muslim World League, in its seventeenth session held in Makkah 2003 (1424 H) issued the following standpoints:

After due consideration of scientific research and opinions of members and experts on this subject matter, the following decisions were adopted:

First: It is permissible to obtain stem cells, to culture and use them in research, with the intention of curing a human disease, or to perform permissible scientific research, if their sources are duly permitted. The following are examples of permitted sources of stem cells:

1. Adults, if they consented, provided no harm on them.
2. Children, with consent of their parents or guardians, provided no harm on them.
3. Placenta and umbilical cord, with parents consent.

4. Spontaneously aborted fetuses, or for an approved therapeutic reason, with parents consent.
5. Surplus fertilized ova, if they existed in centers of assisted conception, with parents consent, with strict assurance that such ova will never be used to induce illegal pregnancies.

Second: It is forbidden to obtain and use stem cells if their origin is not permitted from the jurisprudence point of view. Examples are:

1. Inducing unapproved abortion with the aim of obtaining stem cells.
2. Intentionally fertilizing human donated ova-sperm with the aim of producing stem cells.
3. Therapeutic human cloning.

4. This jurisprudence decision was a significant landmark in the area of stem cell research, with no precedent in many developed countries, including the USA. It opens the doors in our countries for ethical stem cells research.

Suggested Readings

1. Thomson J, Itskovitz – Eldor J, Shapiro S et al: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282 (5391): 1145-1147.
2. Susan Okie: Stem cells research – Signposts and Roadblocks. *N Engl J Med* 2005; 353: 2728-b. www.NEJM.org
3. Cutler C & Antin J: An overview of hematopoietic stem cell transplantation. *Clinics in chest medicine* 2005; 26 (4).
4. Alan Trounson. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocrine Review* 2006; 27 (2): 208-219.

آفاق طبية

الخلايا الجذعية (خلايا المنشأ): الحقائق العلمية والأبعاد الأخلاقية

علي مشعل، المستشفى الإسلامي، عمان، الأردن.

شهد العالم في العقود الأخيرة تطوراً متسارعاً في أبحاث وتطبيقات الخلايا الجذعية، ورافق ذلك تصاعد جدل عالمي على صعيد الأخلاقيات، لم تشهد الاكتشافات العلمية الحديثة مثيلاً له في حدته والانقسام حوله.

والخلايا الجذعية، أو خلايا المنشأ، هي خلايا بدائية لم تمايز بعد إلى خلايا متخصصة لنسيج جسمي محدد، ولها القدرة على التمايز إلى عدد كبير من خلايا الأعضاء الجسمية المختلفة، ويطلق عليها تعبير (خلايا متعددة القدرة).

وتهدف أبحاث الخلايا الجذعية إلى دراسة خصائصها البيولوجية والفسولوجية، ودراسة استخداماتها في علاج أمراض تعتبر مستعصية، وفيما يسمى (الطب التعويضي) لإصلاح أو استبدال الأنسجة التالفة أو المريضة. كما يمكن استخدام هذه الدراسات للتعرف على أسباب التشوهات والاعتلالات التي تصيب الأجنة ومحاولة تطبيق وتطوير (العلاج الجيني)، ودراسة تأثيرات الأدوية. وهذه تمثل طموحات وآمالاً لا حدود لها في علاج الأمراض والاختلالات التي عجز الطب عن إيجاد حلول لها.

أنواع الخلايا الجذعية:

1. الخلايا الجذعية الجنينية البشرية.

2. الخلايا الجذعية غير الجنينية: الجسمية أو البالغة.

3. الخلايا الجذعية المستنسخة.

4. الخلايا الجذعية الحيوانية.

الخلايا الجذعية الجنينية البشرية:

وتنشأ عن تلقيح البويضة بالحيوان المنوي، فتنشأ خلية ملقحة (لقيحة أو زيجوت) تنقسم إلى خليتين ثم أربع ثم ثمان وهكذا، ويطلق عليها في هذه المرحلة المبكرة: التوتة (مورويولا).

ثم يمضي الانقسام والتطور خلال 5-6 أيام منذ التلقيح إلى المرحلة الكيسية (بلاستيولا)، وهي تتميز بتشكيل نوعين من الخلايا، أحدهما داخلي ويسمى (الطبقة الداخلية للكتلة المكونة للجنين)، والآخر خارجي وتتكون منه المشيمة.

ويحصل الباحثون على الخلايا الجذعية البدائية (الامبريونية) من الطبقة الداخلية المكونة للجنين، كما يمكن الحصول عليها من المرحلة الأبعد وهي مرحلة التوتة (مورويولا).

ولإثراء الأبحاث الطبية فقد تمكن الباحثون من الحصول على خلايا جذعية من أجنة مصابة بأمراض واختلالات، وذلك قبل إعادة الأجنة إلى رحم الأم في مختبرات المساعدة على الإنجاب، وهو ما يسمى: تشخيص الأمراض الجينية قبل العلق.

وقد استطاع الباحثون إيجاد ظروف تتيح تنمية الخلايا الجذعية في مختبرات الأبحاث، وزيادة أعدادها، دون أن تمايز، إلى مقادير كبيرة ومدد طويلة. كما استطاع الباحثون التعرف على ظروف وإشارات وعوامل حيوية تتيح لهم توجيه تمايز الخلايا الجذعية إلى خلايا متخصصة لإنتاج أنسجة وأعضاء محددة كالقلب والكبد والجهاز العصبي وغيرها.

ويمكن أيضاً الحصول على الخلايا الجذعية من مصادر أخرى مثل الأجنة المجهضة، ومن اللقائح الزائدة عن الاستعمال في مراكز المساعدة على الإنجاب.

وفي الوقت الحاضر تتركز غالبية الأبحاث على فهم النواحي الحيوية والخصائص الفسيولوجية لهذه الخلايا، والتعرف على الإشارات الخاصة والظروف التي تتيح تكاثرها وكذلك تمايزها إلى خلايا متخصصة، وهي مرحلة ما قبل الاستعمالات الطبية، وتشمل التعرف على كفاءة وسلامة استعمالها في علاج الأمراض لدى النماذج الحيوانية.

وهناك آمال كثيرة في أن تتطور أبحاث الخلايا الجذعية البشرية إلى نجاحات في الطب العلاجي والتعويضي، وهو ما يطلق عليه: العلاج بالخلايا، والعلاج بالمورثات، واكتشافات الأدوية.

الخلايا الجذعية غير الجينية (الجسدية أو البالغة)

وهي خلايا بدائية غير متميزة موجودة في مختلف أنسجة الجسم، لها أدوار هامة ومستمرة في إصلاح وتجديد الأنسجة التي تتعرض للاستهلاك أو المرض أو اختلالات النمو والتطور. ولا توجد إمكانية لاستمرار الحياة وتجدد الخلايا والأنسجة دون وجود هذا النوع من الخلايا الجذعية. وأول التطبيقات الطبية المستعملة منذ سنوات عديدة هو الخلايا الجذعية الدموية. وتستخرج هذه الخلايا من المصادر التالية:

- نخاع العظمي.
- الدم الخارجي.
- دم الحبل السري.

وقد أصبح الحصول على الخلايا الجذعية من نخاع العظمي واستعمالها الطبية أمراً روتينياً، وامتد ذلك إلى الدم الخارجي الذي تمكن الباحثون من زيادة أعداد خلاياه الجذعية إلى أكثر من (1000) ضعف باستعمال عوامل نمو خاصة.

أما استعمالات الدم من الحبل السري، فقد أنشئت لها مراكز عديدة في بلدان العالم (ومنها الأردن) لجمع وتخزين واستعمال الخلايا الجذعية التي تتميز بأنها أكثر بدائية، وبذلك يمكنها تجنب إثارة جهاز المناعة لدى المتلقي.

الخلايا الجذعية المستنسخة

والحصول عليها يتبع خطى الاستنساخ الحلوي التي أصبحت معروفة، فتؤخذ نواة من خلية جسدية وتدخل إلى بويضة منزوعة النواة، ضمن ظروف مدروسة وملائمة، فتتكون من ذلك لقيحة تنمى في المختبرات، ويحصل الباحثون على الخلايا الجذعية منها على غرار ما هو متبع في اللقائح العادية.

وإذا نجحت الأبحاث في هذا المجال فإنه يمكن تكوين هذا النوع من اللقائح للشخص ذاته الذي تؤخذ منه نواة الخلية الجسدية، وبذلك يمكن تجنب المشاكل الناتجة عن رفض الجهاز المناعي.

الخلايا الجذعية الحيوانية

استعمل الباحثون هذه الخلايا المستخرجة من اللقائح والأجنة الحيوانية في أبحاث وتطبيقات طبية لدى البشر في روسيا وألمانيا وغيرها. ويدعى الباحثون القائمون عليها بعدم وجود أخطار على البشر من استعمالها، غير أن التقارير الطبية الموثقة قليلة حول هذا الموضوع، والحاجة قائمة إلى المزيد من الدراسة.

اتجاه جديد في أبحاث الخلايا الجذعية

اكتشف باحثان من اليابان هذا الاتجاه الجديد الذي أدهش العلماء في هذا المجال، فقد أجريت أبحاث على الخلايا الليفية للفتران، ووضعت في ظروف خاصة مكنتها من التحول إلى خلايا جذعية، وهو اتجاه بالغ الأهمية لتحويل خلايا جسدية إلى خلايا جذعية.

ويرى بعض الباحثين أن المستقبل يعتمد كثيراً على هذا الاتجاه من الأبحاث.

التحديات الأخلاقية والمواقف الدينية

ولعل أبرز التحديات في هذا المجال تتناول القضايا الشائكة التالية:

- الخلايا الجذعية والمعايير الأخلاقية.
- الخلايا الجذعية والكرامة الإنسانية.
- الخلايا الجذعية وحقوق الإنسان.
- الخلايا الجذعية وحقوق الأجنة.
- الخلايا الجذعية والعدالة في توزيع العناية الطبية.

وقد أظهر الجدول والانقسام حول استعمالات الخلايا الجذعية ثلاثة مواقف أساسية متناقضة:

الموقف الأول: منذ لحظة تلقيح الحيوانات المنوية للبيضة فإن اللقيحة تكتسب وضعاً أخلاقياً أساسياً يمنع العدوان عليها بأية صورة من الصور، بما في ذلك الأبحاث.

الموقف الثاني المناقض تماماً: مجموعة الخلايا الناتجة عن التلقيح، والأجنة الناتجة عنها لا حرمة لها على الإطلاق، ولا اعتبارات أخلاقية في التصرف بها للأبحاث أو الاستعمالات العلمية الأخرى.

وبين هذا وذاك: يتوسط موقف يعتمد على التدرج في اعتبار واحترام اللقائح، ويتدرج هذا الاعتبار والاحترام بتقدم الجنين صعوداً في سلم النمو والتطور حتى يصل إلى ولادته حياً.

وهذا الموقف يظهر مرونة في التعامل مع اللقائح والأجنة ويوازن بين احترامها وبين إمكانات تحقيق مصالح معتبرة للإنسان حسب معايير وقواعد متفق عليها.

ويمثل موقف (**الهيئة الأكاديمية الوطنية**) في أمريكا الذي صدر عام 2005م، مثلاً لمواقف العديد من الهيئات المؤسسية الأخلاقية للأبحاث العلمية، ونوجز فيما يلي أبرز أسس هذا الموقف:

1. الاستنساخ البشري بهدف إنتاج إنسان يجب أن يمنع أخلاقياً وقانونياً.
2. أبحاث الخلايا الجذعية البشرية بهدف دراسة الأمراض وتطوير علاجات جديدة يجب أن يمضي قدماً وأن يتم دعمه وتشجيعه.
3. الأبحاث التي يجب الحصول على موافقة مسبقة قبل إجرائها:
 - تكوين خلايا جذعية بشرية جديدة.
 - الأبحاث التي تتضمن إدخال خلايا جذعية بشرية في الحيوانات.
4. الأبحاث التي يجب منعها في الوقت الحاضر:
 - الأبحاث التي تستلزم الاحتفاظ باللقائح البشرية وتميتها لمدة تزيد عن 14 يوماً (بداية ظهور الجهاز العصبي).
 - الأبحاث التي تشمل إدخال خلايا جذعية بشرية في لقائح كيسية حيوانية.
 - الأبحاث التي تشمل إدخال أية خلايا جذعية في لقائح كيسية بشرية.
 - إنتاج حيوانات بواسطة إدخال خلايا جذعية بشرية في لقائحتها.
5. يجب منع دفع بدل مالي لقاء التبرع باللقائح البشرية أو النطاف.

6. التبرع بالأجنة والنطاف الهادفة إلى معالجة العقم يجب أن تكون بعيدة عن أية تأثيرات للباحثين بالحصول على خلايا جذعية لإجراء الأبحاث عليها.

7. يجب منع الباحثين في مجال الخلايا الجذعية من أي تأثير على الأطباء العاملين في مراكز المساعدة على الإنجاب ليقوموا بإنتاج بويضات أو لقائح أكثر مما يلزم للإنجاب.

الكنيسة الكاثوليكية

بما أن أبحاث الخلايا الجذعية البشرية تقتضى بالضرورة إتلاف أو إهلاك أو قتل اللقحة البشرية المبكرة فقد اعتبرته الكنيسة غير مقبول أخلاقياً ويعتبر عدواناً على بداية الإنسان.

الخلايا الجذعية والموقف الفقهي الإسلامي

أصدر المجمع الفقهي الإسلامي لرابطة العالم الإسلامي في دورته السابعة عشرة بمكة المكرمة في (1424هـ / 2003م) قراراً بشأن الخلايا الجذعية وفيه:

بعد الاستماع إلى البحوث المقدمة في الموضوع وآراء الأعضاء والخبراء والمختصين، والتعرف على هذا النوع من الخلايا ومصدرها وطرق الانتفاع منها، اتخذ المجلس القرار التالي:

أولاً: يجوز الحصول على الخلايا الجذعية وتنميتها واستخدامها بهدف العلاج أو لإجراء الأبحاث العلمية المباحة، إذا كان مصدرها مباحاً، ومن ذلك - على سبيل المثال - المصادر الآتية:

1. البالغون إذا أذنوا، ولم يكن في ذلك ضرر عليهم.
2. الأطفال إذا أذن أولياؤهم، لمصلحة شرعية، وبدون ضرر عليهم.
3. المشيمة أو الحبل السري، وبإذن الوالدين.
4. الجنين الساقط تلقائياً أو لسبب علاجي يميزه الشرع، وبإذن الوالدين.
5. اللقائح الفائضة من مشاريع أطفال الأنابيب إذا وجدت وتبرع بها الوالدان مع التأكيد على أنه لا يجوز استخدامها في حمل غير مشروع.

ثانياً: لا يجوز الحصول على الخلايا الجذعية واستخدامها إذا كان مصدرها محرماً و من ذلك على سبيل المثال:

1. الجنين المسقط تعمداً بدون سبب طبي يميزه الشرع.
2. التلقيح المتعمد بين بيضة من متبرعة وحيوان منوي من متبرع.
3. الاستنساخ العلاجي.

ويعتبر هذا القرار معلماً هاماً في ميدان بحوث الخلايا الجذعية، ولم تصل إليه كثير من الدول بما في ذلك الولايات المتحدة الأمريكية. ويفتح الباب للعلماء في بلادنا للولوج في ميادين أبحاث الخلايا الجذعية.

المراجع المقترحة موجودة مع النسخة الإنجليزية.