

Alkohol under tidig graviditet skadar mänskliga stamceller

Viktigt att gravida får information om ny kunskap från experimentell studie



IHSAN SARMAN, överläkare, Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm
ihsan.sarman@sodersjukhuset.se

Många djurexperimentella studier har visat att prenatal alkoholexponering påverkar fosterhjärnan negativt. Dessa resultat har ökat förståelsen av alkoholens skademekanismer, men resultaten har sina naturliga begränsningar.

Det är därför intressant att ta del av en experimentell studie av humana embryonala stamcellers (hESC) differentiering till neurala progenitorer (NP) när de exponeras för alkohol [1]. Stamcellerna kommer från blastocyster och utgör ursprunget till de initiala neuronerna och gliacellerna (astrocyter, oligodendriter och mikroglia), vilka utgör stödjevävnaden i hjärnan (cirka hälften av volymen).

I studien har de embryonala stamcellerna extraherats från aborterade människofoster, och man har mätt alkoholens effekter på neuronöverlevnad, genuttryck och neurala progenitorers differentiering till mogna astrocyter i odlade cellpopulationer. Exponering för alkohol skedde i fysiologiskt relevanta koncentrationer, enligt författarna. Dessa neurala progenitorer bildar »rosetter« två veckor efter differentiering, och »neuralfåran« formas sedan under motsvarande tredje graviditetsveckan, allt in vitro.

Risken för kraniofaciala förändringar och neuropsykologiska avvikelser vid alkoholexponering under tidig embryonalperiod har tidigare visats hos både gnagare och makakapor, vilket visar sårbarheten under denna tidiga fas.

I den aktuella studien påvisades att antalet prolifererande NP-celler minskar och att celldöd sker också hos mänskliga nervceller vid alkoholexponering. Framför allt apoptos inducere-

ras, vilket mättes med ökning av kaspas- respektive annexinaktivitet vid låga alkoholkoncentrationer.

För att bredda förståelsen av alkoholens potentiella effekter på NP-cellernas differentiering studerades även olika genmarkörer, vilka uttrycks i stamcellerna och är viktiga för att upprätthålla pluripotens. Genuttrycket för olika markörer påverkades tydligt vid alkoholexponering, vilket ledde till att utvecklingen till mogna neuron och differentiering till astrocyter bromsades.

Förändringar i den neuroektodermala genmarkören Pax-6 har visat sig leda till avvikelser i framhjärnan, som är central för den kolinerga innervationen. Man vet sedan tidigare att de tidigast producerade neuronerna dyker upp redan vid 31–35:e dagen i framhjärnan, långt före den kortikala neurogenesen och gliogenesen, som startar efter 6–7 veckor i neokortex.

Det är känt att berusningsdrickande (sk binge-drinking, dvs intag av mer än 4 standarddrinkar vid samma tillfälle) eller kronisk alkoholkonsumtion hos kvinnan under tidig embryogenes är associerat med kraniofaciala och mentala avvikelser hos barnet. Resultaten i den aktuella studien ger därför viktiga insikter i mekanismerna bakom dessa skador på humana neuronala stamceller.

Mot bakgrund av ökad alkoholkonsumtion i samhället och yngre kvinnors berusningsdrickande i början av en graviditet [2] är det viktigt att många fler inom hälso- och sjukvården som kommer i kontakt med kvinnor i fertil ålder skaffar sig ökad kunskap för att ge adekvat information om riskerna med alkoholkonsumtion under tidig graviditet. Informationen bör ha karaktären av dialog och utformas så att den inte uppfattas som att vi exakt kan definiera en viss skada utifrån en viss konsumtion.

En del kritiker, särskilt i England, har

hävdad att utifrån vår osäkerhet om lägsta säkra nivå av alkoholintag under graviditet bör man inte begränsa kvinnans autonomi.

Men frågan om att helt avstå från alkohol under graviditet utmanar egentligen inte kvinnans integritet. Graviditet är en mycket begränsad del av livet, och i moderskapet ingår att på ett naturligt sätt eftersträva att skydda sitt foster och ta så liten risk som möjligt. Det är därför helt naturligt att vi inom vården bör ta ansvaret för att förse gravida kvinnor med de resultat som forskningen ger.

I vår strävan att arbeta hälsopreventivt fyller dessa experimentella studier en viktig pusselbit i kunskapen om alkoholens skadeeffekt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Taléns-Visconti R, Sanchez-Vera I, Kostic J, Perez-Arago M, Erceg S, Stojkovic M, et al. Neural differentiation from human embryonic stem cells as a tool to study early brain development and the neuroteratogenic effects of ethanol. *Stem Cells Dev.* 2011;20(2):327-39.
2. Holmqvist M. Gravida kvinnors alkoholvanor samt kvinnornas uppfattning av mödravårdens information och råd om alkohol under graviditet. Linköping: The Lifestyle Intervention Research Group, Linköpings universitet, Statens Folkhälsoinstitutet, Riskbruksprojektet; 2009.

■ sammanfattat

Ökande alkoholkonsumtion i samhället påverkar även kvinnornas konsumtionsmönster.

Högt alkoholintag bland kvinnor före vetenskap om graviditet rapporteras vara vanligt bland vissa yngre grupper och hotar fostrets hälsa.

Studier av alkoholens toxicitet på humana embryonala celler ger oss nya möjligheter att förstå skademekanismen hos människa.

Denna kunskap kan användas för att lyfta fram riskerna med alkohol under tidig graviditet.