



Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo

Vår ref.: 2015/82

Deres ref.: 14/1708

Dato: 21.12.2015

Målrettet genmodifisering av kjønnsceller og overtallige befruktede egg i forskning og genterapi

Evaluering av bioteknologiloven §§ 3-1, 3-2 og 6-2 andre ledd

Sammendrag av Bioteknologirådets tilrådinger:

Bioteknologirådet uttaler seg her om målrettet genmodifisering av og genterapi på kjønnsceller og overtallige befruktede egg i forbindelse med evalueringen av deler av kapittel 3 og 6 i bioteknologiloven.

Bioteknologirådet mener at forskning på overtallige befruktede egg (embryoer) ikke må føre til genetiske forandringer som går i arv, og går inn for å opprettholde forbudet mot dette i bioteknologiloven § 3-2 fjerde ledd. Et flertall i Bioteknologirådet (12 av 15 medlemmer) mener likevel at det bør åpnes for genmodifisering av kjønnsceller og overtallige befruktede egg (embryoer) i forskning på det vilkår at embryoene destrueres etter 14 dager. Flertallet legger til grunn at en slik praksis vil innebære at forbudet mot genetisk forandring som går i arv, blir etterlevd. Flertallet mener at tillatelse til genmodifisering av kjønnsceller og overtallige befruktede egg (embryoer som blir til overs og ikke implanteres i livmoren ved assistert befruktning) for forskningsformål også forutsetter at formålene og vilkårene som er spesifisert i §§ 3-1 og 3-2 første, andre og tredje ledd, oppfylles. Det er i tillegg en forutsetning at forskningen ikke innebærer metodeutvikling med tanke på fremtidig genterapi på kjønnsceller og befruktede egg.

Flertallet begrunner sin tilråding med at genmodifisering av kjønnsceller og befruktede egg i forskning kan gi verdifull kunnskap om menneskets biologi og alvorlig sykdom. Når det er tillatt å bruke overtallige befruktede egg i forskning, bør de beste metodene benyttes for å få

mest mulig biologisk kunnskap og det best mulige utgangspunktet for medisinsk bruk av kunnskapen.

Et mindretall i Bioteknologirådet (3 av 15 medlemmer) mener at dagens forbud mot all forskning som innebærer å introdusere arvelige genetiske endringer, bør bestå ved å videreføre av dagens tolkning av lovteksten i bioteknologiloven § 3-2 fjerde ledd.

Bioteknologirådet mener at forbudet i bioteknologiloven § 3-2 tredje ledd mot å sette befruktede egg som det har vært forsket på, inn i en kvinne, bør utvides til også å omfatte celler fra befruktede egg.

Bioteknologirådet mener forbudet mot genterapi på foster og befruktede egg og genterapi som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller, i bioteknologiloven § 6-2 bør beholdes. I tillegg til medisinsk risiko og vitenskapelig usikkerhet er endring av arvestoffet til fremtidige generasjoner en etisk grense som ikke bør krysses.

Bakgrunn

Genmodifisering av kjønnsceller og befruktede egg (embryoer) for å introdusere arvelige genetiske endringer har lenge vært en hypotetisk etisk problemstilling, siden teknologien ikke tidligere har vært egnet til å gjennomføre slike forsøk. Dette er i ferd med å endres. En ny metode kalt CRISPR/Cas9 har nå gjort målrettet endring av DNA betydelig enklere, og er tatt i bruk av forskere og industri verden over. Men det er uklart hvorvidt det skal settes et etisk skille mellom forskning og bruk av teknologien i behandling av sykdom. Rundt 40 land har lover som forbyr genetisk endring som kan gå i arv, men mange tillater likevel å forske på befruktede egg (embryoer) som skal destrueres, siden endringene ikke i praksis går i arv. Slik forskning kan gi kunnskap om for eksempel fosterutvikling, arvelige genetiske sykdommer og kreftbiologi. I Norge er ingen slik forskning tillatt.

Frem til 2007 var det et absolutt forbud mot å drive forskning på befruktede egg i Norge. Helse- og omsorgsdepartementet besluttet da å endre bioteknologiloven for å åpne for at slik forskning kan utføres for bestemte formål. Paragraf 3-1 ble da slik:

§ 3-1. Bruk av overtallige befruktede egg til forskning

Overtallige befruktede egg og celler som stammer fra overtallige befruktede egg, kan bare anvendes til forskning når formålet er:

1. å utvikle og forbedre metoder og teknikker for befruktning utenfor kroppen i den hensikt å oppnå graviditet.
2. å utvikle og forbedre metoder og teknikker for genetisk undersøkelse av befruktede egg med henblikk på å fastslå om det foreligger alvorlig monogen eller kromosomal arvelig sykdom (preimplantasjonsdiagnostikk).
3. å oppnå ny kunnskap med sikte på framtidig behandling av alvorlig sykdom hos mennesker.

Bakgrunnen for dette var for det første å legge til rette for metodeutvikling og opplæring innen assistert befruktning og genetiske undersøkelser av befruktede egg (punkt 1 og 2). For det andre var det ønskelig «å åpne for bruk av overtallige befruktede egg og materiale fra disse til forskning når formålet er å oppnå ny kunnskap med sikte på behandling av alvorlige sykdommer» (punkt 3), som spesifisert i forarbeidene til lovendringen. Det ble antatt at spesielt forskning på embryonale stamceller ville få stor betydning i denne sammenhengen.

Det ble også anerkjent at Norge bruker metoder som utvikles ved hjelp av forskning på overtallige befruktede egg, og dermed også bør bidra til forskningen på linje med andre land. Det er blant annet fordi det er forventninger om at forskning på overtallige befruktede egg i fremtiden vil kunne føre til store fremskritt innen behandling av alvorlig sykdom.

Loven spesifiserer i § 3-2 også særskilte vilkår for bruk av overtallige befruktede egg til forskning:

§ 3-2. Vilkår for bruk av overtallige befruktede egg til forskning

Forskning som nevnt i § 3-1 er kun tillatt på befruktede egg som har blitt overtallige etter befruktning utenfor kroppen med sikte på fertilitetsbehandling eller preimplantasjonsdiagnostikk. Det er ikke tillatt å befrukte egg for forskningsformål alene.

Forskning på befruktede egg må ikke foretas senere enn 14 dager etter at egget ble befruktet. Den tiden befruktede egg er lagret nedfrost, medregnes ikke.

Befruktede egg som har vært gjenstand for forskning må ikke settes inn i en kvinne, men skal destrueres.

Forskning som medfører genetiske forandringer som kan gå i arv hos mennesker, er ikke tillatt.

Det er enighet internasjonalt om at det ikke er akseptabelt å befrukte egg til forskningsformål alene. Derimot er det aksept for bruk av overtallige befruktede egg fra IVF-behandling hvis det er egg som skal destrueres. Fjorten dager etter befruktning starter utviklingen av celler til ulike typer vev og strukturer, og et nytt stadium i fosterutviklingen er da påbegynt. Det er begrunnelsen for hvorfor forskning bare kan foretas før dette tidspunktet. Også internasjonalt er dette en anerkjent grensedragning.

Et av de mest kontroversielle aspektene ved genmodifisering er muligheten for å introdusere genetiske endringer som går i arv, og det har lenge vært bred internasjonal konsensus om at dette er etisk uakseptabelt. Dette danner grunnlaget for de to siste leddene i § 3-2. I tillegg spesifiseres det i andre ledd av § 6-2 om vilkår for genterapi:

Genterapi på foster og befruktede egg og genterapi som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller, er forbudt.

Rundt 40 land har lover som forbyr genetisk endring som kan gå i arv. Mange av disse tillater likevel prinsipielt forskning som innebærer genmodifisering av befruktede egg som skal

destrueres, på visse vilkår, siden dette per definisjon ikke kan gå i arv. Forutsetningen er godkjenning fra en etisk nemnd. Det gjelder blant annet land som Sverige, Danmark, Finland, Island, Storbritannia, Nederland, USA, Frankrike, Kina, India, Irland og Japan. De skiller altså mellom forskning og bruk i behandling av sykdom. Det gjøres ikke i Norge. Her er det ikke tillatt å introdusere genetiske endringer i befruktete egg uavhengig av om endringene faktisk kan gå i arv (ved at eggene settes tilbake i en kvinnes livmor) eller ikke.

Til forskjell fra Norge tillater for eksempel Sverige slik forskning («Genmodifisering på befruktade ägg är tillåtna (upp til 14 dagar efter befruktningen)»¹), til tross for at lovtekstene er tilnærmet identiske, se tabell 1.

Tabell 1: Sammenligning av de juridiske bestemmelsene som regulerer introduksjon av arvelige genetiske endringer i mennesker i Norge (bioteknologiloven) og Sverige (lag 2006:351 om genetisk integritet m.m.)

Norge	Sverige
§3-2 Forskning som medfører genetiske forandringer som kan gå i arv hos mennesker, er ikke tillatt.	Försök i forsknings- eller behandlingssyfte som medför genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte utföras (2 kap. 3 §)
§6-2 Genterapi på foster og befruktete egg og genterapi som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller, er forbudt.	Behandlingsmetoder som avser att åstadkomma genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte användas. (2 kap. 4 §)
§3-2 Forskning på befruktete egg må ikke foretas senere enn 14 dager etter at egget ble befruktet.	Försök i forsknings- eller behandlingssyfte på befruktade ägg och på ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring får göras längst till och med fjortonde dagen efter befruktningen respektive cellkärnöverföringen. (5 kap. 3 §)
§3-2 Befruktete egg som har vært gjenstand for forskning må ikke settes inn i en kvinne, men skal destrueres.	Om ett befruktat ägg har varit föremål för försök i forsknings- eller behandlingssyfte, får ägget inte föras in i en kvinnas kropp. (5 kap. 5 §)

En aktualisert problemstilling – CRISPR/Cas9

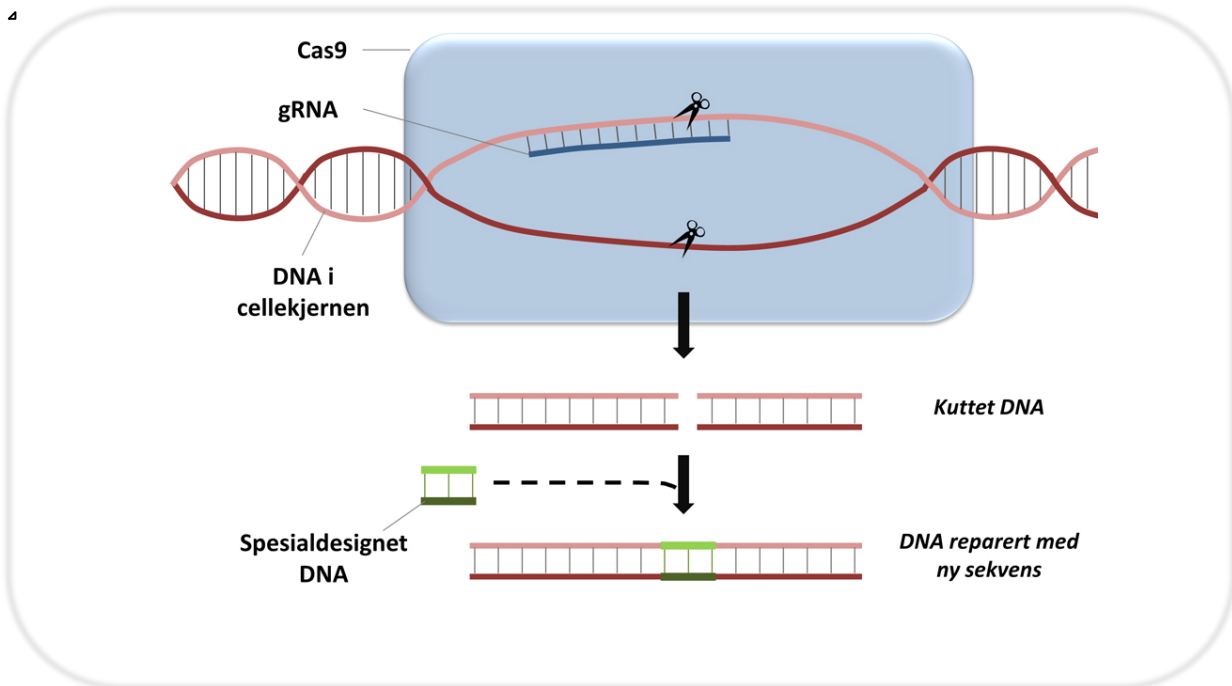
Inntil nylig har genmodifisering av kjønnsceller og befruktete egg vært vanskelig å gjennomføre i praksis, siden metodene ikke har vært gode nok.

Et stort gjennombrudd kom i 2012.² Forskere oppdaget da hvordan de kunne utnytte et system bakterier bruker til å forsvare seg mot virus, til å klippe og lime i DNA. I sitt DNA har bakterier spesielle sekvenser kalt CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), som stammer fra virus. Når en bakterie senere infiseres med viruset,

¹ www.smer.se/wp-content/uploads/2015/07/Smer-kommenterar-CRISPR_Cas91.pdf

² Jinek M et al (2012) A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science.

kopieres CRISPR-sekvensene til RNA, som deretter brukes av et enzym kalt Cas9 til å kutte virusets matchende DNA. Siden DNA har samme basisstruktur i alle levende celler, kan man bruke kunstig fremstilt RNA (gRNA) og Cas9 til å kutte et hvilket som helst DNA, for eksempel i menneskeceller. Metoden, som blir kalt CRISPR/Cas9 (se figur 1), er enklere og billigere enn andre metoder for genmodifisering, og man kan i prinsippet endre de gener man måtte ønske.



Figur 1: Ved genmodifiseringsforsøk guides enzymet Cas9 av et spesielt RNA-molekyl kalt gRNA eller guide-RNA, som binder til en matchende sekvens i cellens DNA. Cas9 kutter så begge DNA-trådene, og bruddet kan deretter repareres av andre enzymer, for eksempel ved å sette inn spesialdesignet DNA.

Bruk av metoden i forskning og humanmedisin

Målrattede endringer av gener i celler og organismer er et av de beste verktøyene vi har for å forstå basale biologiske mekanismer. Slik kunnskap vil legge til rette for at vi kan finne nye medisinske behandlingsmetoder, og er en forutsetning for å forstå hvordan slike behandlinger virker. CRISPR/Cas9-metoden har derfor svært raskt blitt tatt i bruk i biologisk og biomedisinsk forskning. Siden den kom, har metoden akselerert kartleggingen av ulike genfunksjoner i både mennesker og andre arter, og gjort det enklere å lage sykdomsmodeller i dyr.

Det har også kommet rapporter om vellykkede forsøk med bruken av CRISPR/Cas9 i cellelinjer fra mennesker med sikte på å bruke det i sykdomsbehandling i fremtiden. For eksempel viste forskere at metoden var både effektiv, forutsigbar og presis under forsøk på å genmodifisere blodstamceller, og at disse cellene utviklet seg til normale blod- og

immunceller i etterkant.³ Forsøk på å bruke CRISPR/Cas9-metoden til å behandle sykdom er også nært forestående. Blant annet har Novartis planer om å bruke metoden i genterapi mot blodkreft,⁴ og en rekke andre industriaktører er også i gang med utvikling av teknologien.

Genmodifisering av arvestoffet

Fordi oppdagelsen av CRISPR/Cas9-metoden har senket terskelen for hva som er teknisk mulig, begynte etter hvert fagmiljøene å bekymre seg for hvorvidt noen ville forsøke å endre arvestoffet i kjønnseller eller befruktede egg. Konkrete rykter om at dette faktisk pågikk, fikk derfor ledende forskere i begynnelsen av 2015 til å gå offentlig ut og fraråde slike forsøk.^{5,6}

Kort tid etter at disse advarslene var offentliggjort, kom den første vitenskapelige artikkelen som dokumenterer genmodifisering av menneskeembryoer fra nylig befruktede egg.⁷ Artikkelen ble publisert av kinesiske forskere, ledet av Junjiu Huang ved Sun Yat-sen-universitetet i Guangzhou. Ved hjelp av CRISPR/Cas9 ville de endre genet som forårsaker betatalassemi, en blodsykdom som reduserer produksjonen av hemoglobin og dermed hindrer oksygentransport til kroppen via røde blodceller.

Selv om det er delte meninger om nytten av studien, er det bred enighet om én ting – at den viser at metoden i dag er uegnet til medisinsk bruk fordi den er for upresis. Av embryoene som overlevde injeksjonen av CRISPR/Cas9 og ble testet, hadde omtrent halvparten fått det riktige genet kuttet. Av disse hadde kun 14 prosent fått genet erstattet med den spesialdesignede DNA-sekvensen forskerne ønsket å sette inn. I tillegg var det flere embryoer der ikke alle cellene hadde de samme endringene i genet.

Mest bekymringsfullt var det at mange av embryoene hadde fått kutt andre steder i sitt DNA. Uønskede kutt i DNA kan være alvorlig nok i kroppsceller, og kunne hatt katastrofale følger dersom det skjedde i embryoer som fikk utvikle seg til mennesker. Da ville alle kroppens celler vært påvirket, og genfeilene ville også gått i arv til fremtidige generasjoner. Det viser at metoden ennå ikke er presis nok for å genmodifisere mennesker, fordi behandlingen kan føre til nye alvorlige sykdommer. Det er nevnt flere forklaringer på disse problemene, blant annet at de aktuelle forskerne ikke har vært dyktige nok, og at embryoene de eksperimenterte med, ikke var levedyktige, og at det kan ha bidratt til den høye feilprosenten. Uansett er det fortsatt lenge til man har nok kunnskap og kontroll til at det er forsvarlig å bruke dette i medisinsk øyemed – dersom det noen gang blir vurdert som moralsk akseptabelt.

Artikkelforfatterne understreket at forsøket ble gjort på embryoer som ikke var levedyktige, og at det ble gjort som en øvelse for å vurdere metodens grad av presisjon og egnethet i genmodifisering av menneskeembryoer – ikke for å behandle potensielle mennesker.

³ Mandal PK et al (2014) Efficient Ablation of Genes in Human Hematopoietic Stem and Effector Cells using CRISPR/Cas9. Cell Stem Cell.

⁴ www.novartis.com/news/media-releases/novartis-collaborates-intellia-therapeutics-and-caribou-biosciences-explore

⁵ Baltimore et al (2015) A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. Science.

⁶ Lanhier et al (2015) Don't edit the human germ line. Nature.

⁷ Liang P et al (2015) CRISPR/Cas9-mediated editing in human tripronuclear zygotes. Protein & Cell.

Presis eller upresis metode?

Huang-studien viser at CRISPR/Cas9-metoden ikke alltid er så presis som forventet, og at den kan ha ulik presisjonsgrad i ulike celletyper. Presisjonsgraden avhenger av både lengden på gRNA-et og hvor stor ulikhet mellom DNA-et og gRNA-et som tillates for at enzymet Cas9 fremdeles kan kutte DNA-et. Molekylærgenetiske metoder vil dessuten alltid medføre en større eller mindre risiko for utilsiktede hendelser. Ved behandling av cellelinjer i laboratoriet vil man i større grad kunne kontrollere det (fordi man har en enkelt cellype i et begrenset antall) enn ved direkte behandling av pasienter, hvor et stort antall celler og mange ulike celletyper potensielt eksponeres for genterapien. Statistisk sett vil det øke faren for at utilsiktede hendelser inntreffer.

Uansett om det er somatiske eller embryonale celler, er det bred enighet om at CRISPR/Cas9-metoden må utvikles og forbedres før den eventuelt kan brukes i genterapi i fremtiden. Nye studier publiseres stadig. For eksempel har forskere nylig gjort endringer på Cas9 som gjorde det opptil 25 ganger mer presist. I tillegg er det funnet andre enzymer som potensielt kan erstatte Cas9.^{8,9}

Delte meninger

Responser på Huang-studien i vitenskapsmiljøene har vært overveiende negativ. Likevel er det mange som mener slik forskning er nyttig, fordi den viser at CRISPR/Cas9-metoden foreløpig kan være upresis. Presisjonsgraden vil likevel være avhengig av hvor god metoden man bruker er, og noen hevder at den aktuelle studien ikke benyttet en tilstrekkelig oppdatert versjon. Noen mener også det er akseptabelt å bruke overskuddsembryoer som ikke er levedyktige, fra IVF-forsøk, slik de kinesiske forskerne gjorde. Dette samsvarer prinsipielt med internasjonal konsensus om at forskning på overtallige befruktede egg som skal destrueres, tillates.

I kjølvannet av studien har det også kommet offisielle uttalelser fra ulike myndigheter som omfatter både teknologien og etikken i slik forskning. Felles for de fleste er at de er restriktive i sin holdning til klinisk bruk av genmodifiseringsteknologi i befruktede egg. For eksempel sa den amerikanske regjeringen i mai: «The White House fully supports a robust review of the ethical issues associated with using gene-editing technology to alter the human germline. The Administration believes that altering the human germline for clinical purposes is a line that should not be crossed at this time».¹⁰ I tillegg nekter National Institutes of Health (NIH) i USA inntil videre å gi finansiell støtte til forskningsprosjekter som medfører arvelige genetiske endringer,¹¹ og US Food and Drug Administration (FDA) ble i juni 2015 pålagt av regjeringen å ikke evaluere verken forskning på genmodifiserte kjønnsceller og befruktede egg eller bruk av slike i behandling av pasienter.¹²

⁸ www.nature.com/news/alternative-crispr-system-could-improve-genome-editing-1.18432

⁹ Shmakov et al (2015) Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR-Cas Systems. Mol Cell.

¹⁰ www.whitehouse.gov/blog/2015/05/26/note-genome-editing

¹¹ www.nih.gov/about/director/04292015_statement_gene_editing_technologies.htm

¹² www.nature.com/news/us-congress-moves-to-block-human-embryo-editing-1.17858

Andre uttaler seg positivt om genmodifisering av befruktede egg i forskning, men tar forbehold om at det kan være etisk og sikkerhetsmessig utfordrende å bruke det i behandling. I Sverige har for eksempel Statens medicinsk-etiske råd (Smer) kommet med en uttalelse hvor de «ser positivt på de muligheter som teknikken crispr kan innebære, særskilt gällande somatisk genterapi för svåra sjukdomar. Även forskning på befruktade ägg med crispr kan ge värdefull kunskap exempelvis om infertilitet och stamcellsterapi.» Likevel mener de at metoden må forbedres slik at risiko for utilsiktede effekter minimeres før den kan tas i bruk i behandling.¹³ Når det gjelder generell genterapi på kjønnsceller og befruktede egg, mener Smer at

den nuvarande svenska regleringen av genteknologisk forskning är väl avvägd. Forskarsamhället bör gå försiktigt framåt gällande forskning som syftar till att introducera ärftliga förändringar i kärn-DNA:t. Det är alldeles för tidigt att utföra kliniska forskningsförsök i dag, med hänsyn till kunskapsluckor om medicinska risker och andra eventuella effekter. Dessutom bör man väga in att det i dag finns andra metoder för att undvika svåra ärftliga sjukdomar hos blivande barn. Smer instämmer i artikelförfattarnas uppmaning till en bred samhällelig diskussion om möjligheten att utföra ärftliga genförändringar hos människor.¹³

I Storbritannia har en rekke organisasjoner nå fremhevet viktigheten av forskning som omhandler genmodifisering av befruktede egg. De har til og med uttalt at det potensielt også kan finnes bruksområder for sykdomsbehandling i fremtiden, men at dette må forankres i etisk konsensus og reguleres strengt. En samlet uttalelse fra en rekke store forskningspolitiske organisasjoner i Storbritannia (Wellcome Trust, the Medical Research Council, the Academy of Medical Sciences, the Association of Medical Research Charities og the Biotechnology and Biological Sciences Research Council) sa for eksempel:

We will continue to support the use of genome editing in preclinical biomedical research as well as studies that progress and refine these technologies. Within the UK, this research may involve the use of somatic (non-reproductive) or germ cells, including human embryos up to 14 days old – within the confines of the HFE Act 2008 – where appropriately justified and supported by rigorous scientific and ethical review. We believe that genome editing technologies may hold significant potential for clinical application in the future; and we would be open to supporting the development of new therapeutic approaches should the evidence from research advance sufficiently to justify their use. We also recognise, however, that there may be future potential to apply genome editing in a clinical context using human germ cells or embryos, though this is prohibited by law in the UK and unlikely to be permissible in other European jurisdictions at present.¹⁴

En lignende uttalelse har kommet fra et innflytelsesrikt internasjonalt konsortium innen stamcelleforskning, etikk og lov kalt the Hinxton group, med medlemmer fra både Storbritannia og USA: «We do not believe that sufficient knowledge is available to consider the use of genome editing for clinical reproductive purposes at this time. However, we acknowledge that when all safety, efficacy and governance needs are met, there may be morally acceptable uses of this technology in human reproduction, though further substantial

¹³ www.smer.se/wp-content/uploads/2015/07/Smer-kommenterar-CRISPR_Cas91.pdf

¹⁴ www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Spotlight-issues/Genome-editing/WTP059704.htm

discussion and debate will be required [...].»¹⁵ De fremhevet også spesielt: «it is our conviction that concerns about human genome editing for clinical reproductive purposes should not halt or hamper application to scientifically defensible basic research.»¹⁵

For å forsøke å finne felles internasjonale retningslinjer for redigering av menneskegener møttes flere hundre fagpersoner, deriblant noen av verdens fremste forskere og etikere på feltet, i Washington DC i desember 2015 til diskusjon. Hovedkonklusjonene fra møtet, som ble publisert i en offentlig uttalelse, var todelt. På den ene siden mente de det er uansvarlig å gjennomføre medisinsk behandling med genterapi på kjønnseller og befruktete egg før uavklarte spørsmål om sikkerhet og effektivitet er besvart, og det er bred samfunnsmessig enighet om bruk av metoden. På den andre siden var de positive til bruk av genmodifiserte overtallige befruktete egg og kjønnseller i forskning, forutsatt at disse ikke brukes til å igangsette graviditet. Dette kan, i tillegg til å gi forståelse av mulige fordeler og ulemper ved bruk av metoden, gi viktig kunnskap om menneskets biologi.

Ønske om å drive grunnforskning

En forskningsgruppe i Storbritannia ønsker nå tillatelse til å genmodifisere befruktete egg for å studere gener som kan være viktige for tidlig fosterutvikling. Det håper de kan gi ny kunnskap om for eksempel hvorfor noen kvinner mister fostre tidlig i svangerskapet. De understreker at de utelukkende vil gjøre grunnforskning for å oppnå ny kunnskap, ikke for å utvikle eller prøve ut CRISPR/Cas9-metoden til behandling. Grunnforskning er, som definert av store norske leksikon; «eksperimentell eller teoretisk virksomhet som primært utføres for å skaffe til veie ny kunnskap om det underliggende grunnlaget for fenomener og observerbare fakta, uten sikte på spesiell anvendelse eller bruk». Selv om det kan være uklart hvor grensen mellom grunnforskning og anvendt forskning går, skiller denne studien seg prinsipielt fra Huang-studien i Kina, hvor hensikten var å prøve ut metoden som genterapi. De vil heller ikke la embryoene vokse utover 14-dagersgrensen. Studien i Storbritannia faller dermed innenfor det som er tillatt ifølge engelsk lovgivning, men må godkjennes av Human Fertilisation and Embryology Authority på grunnlag av en etisk vurdering. Utfallet gjenstår å se.

Det at forskere aktivt forsøker å genmodifisere menneskets arvestoff, viser at det nå må tas prinsipielt standpunkt til problematikken. I utgangspunktet er det rimelig å skille mellom forskning og sykdomsbehandling i vurderingen, men det er imidlertid også grunn til å være klar over at forskning vil bidra til utvikling av kunnskap og metodikk som gjør behandling mulig. Denne kunnskapen vil kunne få moralsk betydning når bruk i behandling skal vurderes senere. Et sentralt spørsmål er hvordan slik forskning skal reguleres i Norge nå som teknologien for første gang gjør det mulig å utføre slike forsøk.

Forarbeidene til kapittel 3 i bioteknologiloven fremhever at «anvendelse av overtallige befruktete egg til forskning bør begrenses til formål hvor forskningen innebærer søken etter kunnskap som ikke kan erverves på andre, mindre etisk kontroversielle, måter».¹⁶ Forskning

¹⁵ www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf

¹⁶ Ot.prp. nr. 26 (2006–2007) side 17, siste setning i seksjon 3.4.1

lik den foreslåtte studien i Storbritannia vil falle inn under dette, siden tidlig fosterutvikling i mennesket vanskelig vil kunne studeres i andre organismer eller celletyper. Blant annet har forskere uttalt at «lignende studier er allerede gjort i mus. Men mus er ikke mennesker, og for å ha en realistisk sjanse til å få flere, vellykkede utfall av graviditeter fra IVF må det gjøres slik forskning på humane embryoer».¹⁷ Kloningsforsøk viser også at befruktede egg fra mennesker oppfører seg svært annerledes enn de fra andre arter. Det viser at detaljkunnskap om menneskets biologi bare kan erverves gjennom studier på vev fra mennesker.

Forarbeidene til endringene i kapittel 3 i bioteknologiloven presiserer at grunnforskning for å øke forståelsen av basale mekanismer skulle tillates, og at reglene om hvilken forskning som skal tillates, ikke må tolkes så restriktivt at det skaper vanskelige grenseoppganger.¹⁸

Noen forskningsområder vil være spesielt aktuelle for genmodifisering av befruktede egg og kjønnseller:

- studier av gener som er viktige for tidlig fosterutvikling – kan lede til bedre metoder for IVF (som ikke i seg selv innebærer genmodifisering)
- studier av gener som er viktige for utvikling av kjønnseller – kan lede til bedre metoder for IVF (som ikke i seg selv innebærer genmodifisering) og utvikling av nye prevensjonsmetoder
- studier av hvordan arvelige genetiske sykdommer utvikler seg – kan lede til bedre diagnostikk og behandling
- studier av gener som er viktige for kreftutvikling – kan lede til bedre diagnostikk og behandling

Et av de store satsingsområdene både i Norge og internasjonalt er forskning innen kreftmedisin. Utvikling av embryoet innebærer store endringer i genuttrykk. Kreftceller har mange av de samme egenskapene som veldig tidlige embryonale celler; de er udødelige, uspesialiserte og kan vokse inn i omkringliggende vev, og studier viser at dette skyldes regulering av mange av de samme genene.^{19,20} Muligheten til å studere slike gener i befruktede egg og tidlige embryo (ikke bare i embryonale stamceller), spesielt ved hjelp av de nye metodene for genmodifisering, vil derfor kunne være svært relevant for kreftmedisin.

Detaljregulering av forskning på overtallige befruktede egg

Forskning på overtallige befruktede egg reiser grunnleggende etiske spørsmål. Generelle prinsipper om respekt for menneskeverd, menneskerettigheter og personlig integritet er nedfelt i bioteknologilovens formålsparagraf. Det er også et formål med loven at medisinsk bruk av bioteknologi skal utnyttes til beste for mennesker i et samfunn der det er plass til alle. Ulike hensyn kan i den forbindelse stride mot hverandre. På den ene siden har man blant annet ønsket om å generere ny kunnskap og forhåpentligvis utvikle nye metoder som kan helbrede alvorlige og dødelige sykdommer. På den andre siden ønsker man å ivareta

¹⁷ www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/UK-asks-to-use-CRISPR-on-human-embryos

¹⁸ Ot.prp. nr. 26 (2006–2007) side 31, andre avsnitt i seksjon 3.9.3

¹⁹ Monk and Harding (2001) Human embryonic genes re-expressed in cancer cells. *Oncogene*.

²⁰ www.scientificamerican.com/article/cancer-clues-from-embryos/ (2009)

respekten for menneskeembryoer, for integritet og menneskeverd. Dette har vært benyttet som argumenter mot bruk av befruktede egg for forskningsformål.

Da det ble åpnet for forskning på embryonale stamceller (enkeltceller hentet ut fra et befruktet egg (embryo)) i 2007, inkludert muligheten til å introdusere genetiske endringer, var et av argumentene i forarbeidene at disse «ikke lenger har potensial til å bli et menneske». Teknisk sett er dette likevel ikke riktig, siden genmodifiserte embryonale stamceller kan settes tilbake i embryoet. Det er for eksempel en etablert metode for å lage genmodifiserte mus. I mennesker er det forbudt å sette embryoer det har blitt forsket på, tilbake i en livmor. Forbudet er en skranke mot videreføring av endringer til neste generasjon.

Problemet med å tillate grunnforskning med metoder som også kan benyttes i genmodifisering av befruktede egg på et senere tidspunkt, har paralleller med det såkalte Collingridges dilemma i teknologivurdering.²¹ I en tidlig fase av teknologiutvikling har vi et informasjonsproblem, vi vet ikke hva det er som skal kontrolleres. Vi trenger altså teknologiutvikling for å opparbeide slik kunnskap. Men senere, når vi har den kunnskapen, vil også teknologien være veletablert, og da er den vanskelig å begrense eller styre. Dette argumentet har likheter med skråplansargumentet mot å tillate slik grunnforskning.

På skråplanet?

Mange hevder at vi ved å genmodifisere befruktede egg i forskningen vil ta et skritt nærmere genmodifisering av arvelige egenskaper hos mennesker. Enkelte offentlige uttalelser antyder til og med, som beskrevet over, at dette kan være mulig og ønskelig i fremtiden.

Skråplansargumenter er omstridte i etisk faglitteratur, men mange anerkjenner at de kan være gyldige i noen tilfeller.²² Et eksempel er når to grupper i samfunnet har ulike oppfatninger av om en bestemt handling, slik som genmodifisering av arvelige egenskaper, er moralsk riktig. Vi antar at det også finnes en stor gruppe som ikke har klare oppfatninger av om det er rett eller galt. Da vil innføring av et første trinn, som grunnforskning på kjønnsceller og befruktede egg som skal ødelegges, kunne gi de som ønsker at metoden tas i bruk i behandling av sykdommer, sterkere argumenter. Det vil gi dem et grunnlag for å overbevise dem som ikke allerede er overbevist.

Et vanlig motargument er at historien viser at lignende etisk kontroversielle scenarioer har blitt effektivt forhindrede når det er enighet om at en praksis er uakseptabel. For eksempel ble det mye debatt da kloning kom på agendaen for ca. 20 år siden med sauen Dolly, og mange mente det ville lede til kloning av mennesker. Det har ikke skjedd, og ingen forskning er publisert på feltet, med unntak av forsøk på å etablere humane embryonale stamceller fra kloner som kan være kilde til behandling for syke mennesker (terapeutisk kloning) i noen land. Spørsmålet er om det faktisk er enighet om at det er galt å genmodifisere arvelige egenskaper hos mennesker den dagen metoden er relativt trygg, og om enigheten er sterk nok. I så fall er skillet mellom forskning og behandling tydelig nok til at det kan settes etiske

²¹ Collingridge (1980) *The Social Control of Technology*. London: Frances Pinter.

²² Volokh (2003) *Mechanisms of the Slippery Slope*. *Harvard Law Review*, 116: 1028–1137

og juridiske skranker for å hindre en slik glidning. Hvis det ikke er slik enighet i dag, kan skråplansadvarslene vise seg å være relevante. Ettersom debatten i økende grad blir demokratisert, vil det være de etiske holdningene i samfunnet som styrer denne utviklingen.

Genterapi – arvelige genetiske endringer i generasjoner

Debatten rundt det å introdusere genetiske endringer som går i arv til barn, er ikke ny. Tilbakeholdenhet kan bunne i at vi har et særskilt ansvar overfor fremtidige generasjoner. Den overordnede problemstillingen kan også dreie seg om hvorvidt man bør eller har rett til å genmodifisere andre enn seg selv, uten deres samtykke.

Argumentasjonen baseres på tre hovedmomenter; risiko, usikkerhet og etikk, som vil vektlegges ulikt av ulike personer.

Det første er risiko for utilsiktede medisinske effekter, som for eksempel kan komme av uønskede kutt i DNA-et. Dette vil avhenge av metodene. Det er som tidligere nevnt bred enighet om at dagens metoder er for upresise til å kunne brukes i behandling, men det kan endre seg i fremtiden. Likevel vil det alltid være en mulighet for utilsiktede effekter. Det kan diskuteres hvor hensiktsmessig det er å utføre genterapi som gir risiko for å introdusere nye sykdommer, når utgangspunktet for behandlingen nettopp er å unngå sykdom.

Videre hersker det usikkerhet rundt hvilke biologiske og sosiale følger slike arvelige endringer vil få, uavhengig av om metodene er presise. Vi vet lite om hvordan ulike gener påvirker hverandre. Eliminering av genvarianter som gir sykdom, kan dermed medføre uønskede konsekvenser på både individ- og samfunnsnivå. En direkte inngripen i vårt arvestoff regnes av mange derfor som å gå for langt i å påvirke vår egen evolusjon, og mange mener at de langsiktige konsekvensene forblir uforutsigbare fordi menneskets biologi er så kompleks. Der vitenskapelig kunnskap mangler, benyttes ofte føre-var-prinsippet som beslutningsverktøy. Dette prinsippet er innarbeidet i en rekke reguleringsdokumenter, spesielt innen miljølovgivning, og skal forhindre at menneskelig aktivitet får alvorlige negative konsekvenser. Imidlertid argumenteres det for at det bør være en reell sannsynlighet for at slike konsekvenser kan inntreffe, for at prinsippet skal kunne brukes, for å unngå uforholdsmessig streng regulering og hindring av medisinsk utvikling og behandling. Hvor sannsynlige konsekvensene er, er omdiskutert, og det kan også avhenge av hvilke genetiske endringer det er snakk om.

Dersom fremtidig metodikk og kunnskap skulle gjøre usikkerhet og risiko marginal, finnes det likevel etisk begrunnede argumenter mot å genmodifisere arverekken, noe som danner grunnlaget for den prinsipielle debatten.

For mange er nettopp endringer i arvestoffet som påvirker påfølgende generasjoner uten deres samtykke, uholdbart, uavhengig av motivasjonen for å gjøre endringen. Dette baseres blant annet på tanken om at man ikke skal styre framtidige menneskers livsbetingelser, særlig når det gjelder deres grunnleggende genetiske forutsetninger. Man kan snakke om vår plikt til å sikre etterkommere en åpen framtid. På den andre siden vil noen mene at det er etisk uforsvarlig å ikke forhindre overføring av alvorlig genetisk sykdom dersom vi har

muligheten til det.²³ I det perspektivet vil det være medisinsk, etisk og praktisk lite hensiktsmessig å behandle alle påfølgende generasjoner for den samme lidelsen når man heller kan behandle sykdomsdisposisjonen én gang for alle, og dermed hindre fremtidig lidelse for individene og kostnader for samfunnet. Argumentet forutsetter at man kan overskue langtidsvirkninger av slike inngrep over generasjoner, og at det å behandle den enkelte med somatisk genterapi, altså å reparere cellene i kroppen, vil være krevende. Det er stor usikkerhet knyttet til slike antakelser.

Respekt for menneskeverd innebærer å avstå fra muligheten til å gjøre et individ til et instrument for å oppfylle noens ønsker uten samtykke. Når nytte og risiko tilfaller ulike personer, uten at de får mulighet til å samtykke, brytes dette prinsippet. Genterapi på kjønnsceller og befruktete egg kan være til nytte for foreldrene og andre, og avkommet tar risikoen. Noen mener likevel at genterapi på kjønnsceller og/eller befruktete egg er etisk akseptabelt for å redusere forekomsten av alvorlige sykdommer, slik at bærere av genetisk sykdom kan få eget avkom uten den aktuelle sykdommen.

I mange tilfeller vil preimplantasjonsdiagnostikk (PGD), hvor man ved assistert befruktning velger ut embryo som ikke har arvet anlegg for den sykdommen det blir undersøkt for, være tilstrekkelig for å unngå alvorlig sykdom. Eksempler på dette er sykdommer som skyldes feil i ett enkelt gen, som Huntingtons sykdom eller kjønnsbundne sykdommer. Likevel finnes det enkelte begrensninger for PGD. Det er utfordrende å benytte kun PGD for mer enn én genfeil samtidig, siden sjansen for å finne et friskt embryo er liten. Det utelukker sykdommer som forårsakes av flere gener, eller der mor og far er bærere av gener for ulike sykdommer. CRISPR/Cas9-metoden tillater i prinsippet å gjøre flere genetiske endringer parallelt, og setter dermed ingen slik begrensning.

Et annet alternativ kan være eggdonasjon. Dette utelukker derimot muligheten til å få genetisk egne barn, som for mange vil være problematisk. Det vil alltid finnes de som vil gå langt for å få genetisk egne barn, og som ser eggdonasjon og adopsjon som uaktuelle alternativer.

Det mange advarer mot, er at vi med forbedrede og mer kostnadseffektive teknikker over tid vil senke terskelen for hva som er etisk forsvarlig å behandle, og dermed bevege oss i retning av et sorteringssamfunn. Innføring av genmodifisering av arvelige egenskaper vil kunne åpne for å fjerne mange sykdommer, men også andre egenskaper, siden metodene også kan benyttes utover medisinsk behandling. Typiske eksempler kan være forbedring av egenskaper som utseende, intelligens og fysisk prestasjonsevne. Men det er uklart hva som legges i helsebegrepet. WHO definerer: «Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity». Dette tydeliggjør de vanskelige grenseoppgangene mellom sykdom, normalitetsavvik og menneskelige egenskaper, samtidig som de preges av subjektive oppfatninger. Derfor er det viktig å vurdere nøye hvor eventuelle skranker skal settes.

²³ Munson R, Davis LH (1992) Germ-Line Gene Therapy and the Medical Imperative. *Germ-Line Gene Therapy and the Medical Imperative*. 2: 137–158.; Savulescu J (2001) Procreative beneficence: why we should select the best children. *Bioethics* 15: 413–426.

Med fremmarsjen av metoder som CRISPR/Cas9 og bruk i humane embryoer har debatten om å introdusere arvelige genetiske endringer blitt svært aktualisert, siden slik genmodifisering er en faktisk mulighet. Samtidig hersker det uklarhet og uenighet om hva som er etisk forsvarlig, spesielt med tanke på skillet mellom forskning og behandling. Mange oppfordrer til bred debatt på tvers av alle samfunnslag, myndigheter og vitenskapsmiljøet, for å sikre at veien videre forankres i etisk konsensus. Det er derfor viktig å ta stilling til hvordan dette skal reguleres nasjonalt, og hvilke holdninger som skal signaliseres også globalt.

Bioteknologirådets tilrådinger

Bioteknologirådet mener at forskning på overtallige befruktede egg (embryoer) ikke må føre til genetiske forandringer som går i arv i mennesker, og går inn for å opprettholde forbudet mot dette i bioteknologiloven § 3-2 fjerde ledd.

Et flertall i Bioteknologirådet, de tolv medlemmene Inge Lorange Backer, Petter Frost, Kristin Halvorsen, Arne Holst-Jensen, Torolf Holst-Larsen, Bernadette Kumar, Raino Malnes, Bjørn Myskja, Bente Sandvig, Sonja Sjøli, Nils Vagstad og Dag Inge Våge, mener at det likevel bør åpnes for forskning på kjønnsceller og overtallige befruktede egg (embryoer) som innebærer genmodifisering, på det vilkår at embryoene destrueres etter 14 dager. Flertallet legger til grunn at en slik praksis vil innebære at forbudet mot genetisk forandring som går i arv, blir etterlevd. Departementet bør da se på lovteksten i § 3-2 fjerde ledd og tolkningen av den. Dersom en tolkningsendring ikke er nok, mener flertallet at lovteksten bør endres for å tillate slik forskning. Flertallet mener at tillatelse til genmodifisering av kjønnsceller og overtallige befruktede egg (embryoer) for forskningsformål også forutsetter at formålene og vilkårene som er spesifisert i §§ 3-1 og 3-2 første, andre og tredje ledd, oppfylles. Det er i tillegg en forutsetning at forskningen ikke innebærer metodeutvikling med tanke på fremtidig genterapi på kjønnsceller og befruktede egg.

Flertallet begrunner sin tilråding med at genmodifisering av kjønnsceller og befruktede egg i forskning kan gi verdifull kunnskap om menneskets biologi og alvorlig sykdom. Når det er tillatt å bruke overtallige befruktede egg i forskning, bør de beste metodene benyttes for å få mest mulig biologisk kunnskap og det best mulige utgangspunktet for medisinsk bruk av kunnskapen.

Et mindretall i Bioteknologirådet, de tre medlemmene Gunnar Heiene, Terje Mesel og Benedicte Paus, mener at dagens forbud mot forskning som innebærer å introdusere arvelige genetiske endringer, bør bestå gjennom en videreføring av dagens tolkning av lovteksten i bioteknologiloven § 3-2 fjerde ledd.

Bioteknologirådet mener at forbudet i bioteknologiloven § 3-2 tredje ledd mot å sette befruktede egg som har vært gjenstand for forskning, inn i en kvinne, bør utvides til også å omfatte celler fra befruktede egg. Rådet begrunner det med at embryonale stamceller hentet ut fra befruktede egg som det har vært forsket på, kan settes tilbake i embryoet og på den

måten føre til arvelige endringer som faller utenfor dagens forbud.

Et enstemmig Bioteknologiråd mener forbudet i bioteknologiloven § 6-2 mot genterapi på foster og befruktede egg og genterapi som fører til genetiske endringer i kjønnsceller, bør beholdes. I tillegg til medisinsk risiko og vitenskapelig usikkerhet er endring av arvestoffet til fremtidige generasjoner en etisk grense som ikke bør krysses.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen
leder

Audrun Utskarpen
fungerende direktør

Saksbehandler: Sigrid Bratlie Thoresen, seniorrådgiver