



BIOTEKNOLOGINEMNDA

Regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr

Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne
Redaktør: Grethe S. Foss
Utgiver: Bioteknologinemnda
1. opplag: 24. mars 2003, 500 eksemplarer
Postadr.: Postboks 522 Sentrum, 0105 Oslo
Besøksadr.: Prinsensgt. 18, Oslo
Internett: www.bion.no
E-post: bioteknologinemnda@bion.no
Grafisk produksjon: Bioteknologinemnda

Bioteknologinemnda er et frittstående, regjeringsoppnevnt organ og ble første gang oppnevnt i 1991. Nemnda er hjemlet i Lov om medisinsk bruk av bioteknologi og Lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer. Foruten å være rådgivende i saker som angår bruk av bio- og genteknologi i relasjon til mennesker, dyr, planter og mikroorganismer, skal nemnda bidra til opplysning og debatt. I sine vurderinger skal nemnda spesielt vektlegge de etiske og samfunnsmessige konsekvenser ved bruk av moderne bioteknologi.

Bioteknologinemnda har 24 medlemmer og observatører fra seks departementer. Bioteknologinemnda har et budsjett på ca. 6,3 millioner kroner for 2003.

Forord

Genteknologiloven gir i dag ikke et entydig svar på hvordan dyr som mottar DNA-vaksiner og genterapi skal reguleres, og om de skal betegnes genmodifiserte eller ikke.

Bioteknologinemnda tok opp denne problemstillingen første gang på et internseminar i Namsos 5. september 2001. På bakgrunn av seminaret ba Miljøverndepartementet Bioteknologinemnda drøfte hvordan DNA-vaksiner og genterapi på dyr bør reguleres og hvilken status de DNA-behandlede dyrene etter regelverket bør ha.

Siden problemstillingen er meget kompleks og omfattende, har Bioteknologinemndas sekretariat

utarbeidet dette diskusjonsnotatet der forskjellige aspekter ved problemstillingen er belyst.

Bioteknologinemnda har i flere møter drøftet reguleringsalternativer for DNA-vaksiner og genterapi dyr på bakgrunn av internseminaret og diskusjonsnotatet. Bioteknologinemndas anbefaling er utformet i et svarbrev til Miljøverndepartementet av 26. februar 2003, og er her lagt med som vedlegg.

Dr.scient. Grethe S. Foss ved Bioteknologinemndas sekretariat har vært ansvarlig for dette diskusjonsnotatet. Bioteknologinemndas medlemmer, fagfolk og andre har bidratt med verdifulle innspill og kommentarer.

Werner Christie
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Innhold

| | |
|---|----|
| I. BAKGRUNNEN FOR DISKUSJONSNOTATET..... | 4 |
| 2. INNLEDNING..... | 5 |
| 3. BIOLOGI: DNA-VAKSINER OG GENTERAPI..... | 7 |
| 3.1 Definisjoner..... | 7 |
| 3.2 DNA-vaksiner..... | 7 |
| 3.3 Genterapi..... | 8 |
| 3.4 Det tilsatte genmaterialets stabilitet i dyret..... | 9 |
| 3.5 Mulig integrering i kromosomer..... | 9 |
| 3.6 Nye egenskaper hos DNA-behandlede dyr..... | 10 |
| 4. DAGENS REGULERING NASJONALT OG INTERNASJONALT..... | 11 |
| 4.1 GMO og DNA i norsk lov i dag..... | 11 |
| 4.2 Genteknologilovens definisjoner | 12 |
| 4.3 Nytt EU-direktiv om utsetting av GMO..... | 14 |
| 4.4 Cartagena-protokollen om biosikkerhet..... | 16 |
| 5. MULIGE REGULERINGSMÅTER..... | 17 |
| 5.1 Regulering av dyret..... | 17 |
| 5.2 Regulering av behandlingen..... | 17 |
| 6. HENSYN VED VALG AV REGULERINGSMÅTE..... | 18 |
| 6.1 Miljø..... | 18 |
| 6.2 Dyrevelferd..... | 20 |
| 6.3 Helse..... | 22 |
| 6.4 Forbrukere..... | 23 |
| 6.5 Næringsinteresser..... | 24 |
| 6.6 Internasjonalt samarbeid..... | 25 |
| 7. OPPSUMMERING AV REGULERINGSLTERNATIVENE..... | 27 |
| 7.1 Regulering av dyret..... | 27 |
| 7.2 Regulering av behandlingen..... | 29 |
| 8. REFERANSER..... | 30 |
| VEDLEGG: Bioteknologinemndas anbefaling av reguleringsmåte..... | 31 |

I. Bakgrunnen for diskusjonsnotatet

Nye og lovende metoder for sykdomsforebygging og -bekjempelse utvikles nå for mennesker og dyr i form av DNA-vaksiner og genterapi, som begge baseres på overføring av genmateriale til celler i kroppen.

Vaksiner har, ved siden av god ernæring og rent vann, revolusjonert folkehelsen. Tradisjonelt brukes svekkede eller drepte sykdomsorganismer som vaksiner. De fleste vaksinene gir så god beskyttelse at det mer enn oppveier de få sykdomstilfeller som kan oppstå som følge av vaksinen. Mange sykdomsorganismer, spesielt virus, har det imidlertid vist seg vanskelig å utvikle vaksiner mot. DNA-vaksiner kan her representere et viktig fremskritt. DNA-vaksiner er videre billige å produsere og stabile under transport. Forsøk er i gang for å utvikle DNA-vaksiner mot malaria og AIDS.

For å få aksept i befolkningen for bruk av gener til medisinske og veterinærmedisinske formål, er det viktig med god informasjon og en hensiktsmessig regulering der risikovurderinger er en integrert del.

Metodene som brukes ved DNA-vaksiner og genterapi nærmer seg dem som brukes for genmodifisering av organismer. Dette reiser spørsmålet om et dyr blir å regne som en genmodifisert organisme (GMO) når det mottar DNA-vaksiner eller genterapi. I så fall trer Lov om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer (genteknologiloven) inn og regulerer dyrets bevegelser i naturen som en utsetting av en GMO. Mennesker dekkes ikke av genteknologiloven, så mennesker som mottar genterapi vil uansett ikke klassifiseres som GMO med dagens lovgivning.

Genteknologiloven gir i dag ikke noe tydelig svar på hvordan dyr som mottar DNA-vaksiner og genterapi, skal reguleres. Uklarheten ligger i lovens definisjon av genmodifiserte organismer som "mikroorganismer, planter og dyr hvor den genetiske sammensetningen er endret ved bruk av gen- eller celledeteknologi" og spesielt hva som ligger i å endre en "genetisk sammensetning". Må det en arvelig forandring til, eller er det nok at én av dyrets celler har fått et fremmed DNA-fragment? Et klart biologisk svar på dette spørsmålet finnes ikke, og det er her opp til myndighetene å definere hva som er hensiktsmessig regulering av menneskeskapt teknologi.

Problemstillingen er blitt aktualisert av konkrete

henvendelser rettet til Miljøverndepartementet og Direktoratet for naturforvaltning fra to forskjellige firmaer som ønsket å utvikle henholdsvis DNA-vaksiner for fisk og fisk med økt vekst ved hjelp av genterapi der et veksthormongen gis til somatiske celler i fisken. Bedriftene stilte spørsmål om vaksinert eller genterapibehandlet fisk vil bli regulert under genteknologiloven. Direktoratet for naturforvaltning har på bakgrunn av de benyttede metodene, tolkninger av genteknologiloven og forarbeidene til loven, den oppfatning at DNA-vaksiner og genterapi reguleres av genteknologiloven, slik at dyr som har fått slik behandling må kalles genmodifiserte.

Bioteknologinemnda tok opp denne problemstillingen på et seminar i Namsos 5. september 2001 der inviterte foredragsholdere fra industri og forvaltning tok for seg DNA-vaksiner, rekombinante levende virusvaksiner, ulike risikomomenter og miljøforvaltningens vurdering av feltet så langt. På bakgrunn av de ulike synspunktene som kom frem, ønsket Miljøverndepartementet at reguleringen av DNA-vaksiner og genterapi på dyr blir vurdert på prinsipielt grunnlag der ulike konsekvenser og hensyn belyses.

Genteknologiloven skal nå revideres som følge av nytt EU-direktiv (2001/18/EF) om utsetting av GMO. Det er ønskelig for myndighetene å presisere hvordan DNA-vaksiner og genterapi på dyr skal reguleres i forbindelse med denne revisjonen.

Miljøverndepartementet har bedt Bioteknologinemnda om å bistå i arbeidet. Dette dokumentet er utarbeidet som et underlagsdokument for diskusjon av hvordan DNA-vaksiner og genterapi på dyr bør reguleres. De prinsipielle og praktiske sidene ved problemstillingen er belyst, og mulige alternative reguleringsmåter er skissert. De forskjellige hensyn som vektlegges i debatten rundt genmodifiserte organismer, er vurdert i forhold til DNA-vaksiner og genterapi på dyr, og viktige konsekvenser og utfordringer ved de forskjellige reguleringsalternativene er trukket opp. Gjennom arbeidet med diskusjonsnotatet har Bioteknologinemndas medlemmer, fagfolk og andre kommet med verdifulle innspill og kommentarer. Bioteknologinemndas anbefaling av reguleringsmåte er utformet i et eget dokument (se vedlegg).

2. Innledning

Mennesket har til alle tider påvirket arter og økosystemer i sine omgivelser. Moderne jordbruk er resultatet av årtusener med seleksjon og målrettet foredling og avl. De siste tiår har mutanter og nye varianter blitt frembrakt ved hjelp av stråling og kjemikaliebehandling. Men med genteknologi er menneskets makt over naturen brått blitt betydelig større. Vi kan nå målrettet forandre dyrs og planters arvestoff, kombinere gener fra helt forskjellige arter og gjennom dette påvirke evolusjon og utvikling i mye større og raskere grad enn tidligere. Konsekvensene kan være både uforutsigbare og uheldige. Forskerne som utviklet genteknologien, utformet derfor retningslinjer for anvendelsen av teknologien allerede i 1975. Lovverket som er utformet senere, bygger på disse retningslinjene.

Den norske genteknologiloven fra 1993 omfatter levende organismer der den genetiske sammensetningen er endret ved bruk av gen- eller celleteknologi. Utsetting av genmodifiserte organismer krever godkjenning som blant annet er basert på en konsekvensutredning som tar hensyn til miljø, helse, samfunnsmessig nytte, etikk og bærekraftig utvikling. Mennesker er unntatt i genteknologiloven og får ikke betegnelsen "genmodifiserte". Bruk av genteknologi på mennesker er i stedet regulert i Lov om medisinsk bruk av bioteknologi (bioteknologiloven). Her er arvelig modifisering av mennesker forbudt, og bruken av genterapi er begrenset til behandling av somatiske celler i alvorlig syke mennesker og kun etter spesiell godkjenning etter at Bioteknologinemnda og andre instanser har fått muligheten til å vurdere saken.

Utsetting av genmodifiserte organismer er i dag både intenst debattert og omfattende regulert. Genmodifisering av dyr rører ved verdispørsmål som engasjerer. Grenseoppgangen mellom hva som er legemiddelbehandling av et dyr, og hva som innebærer en genmodifisering av dyret, vil ha mye å si for både forbrukere og produsenter. Få ønsker i dag genmodifisert norsk laks i butikkene. Hvis DNA-vaksinerte dyr defineres som genmodifiserte, vil dette i praksis hindre bruk av DNA-vaksiner for dyr, selv om disse skulle være bedre enn dagens vaksiner både for forbrukerne, dyrene, miljøet og produsenten. Hvis man derimot velger en liberal regulering av DNA-vaksiner og genterapi, kan man se for seg at genteknologilovens intensjoner kan omgås, for eksempel ved genterapi med gener som både gir dyret nye egenskaper og samtidig kan gå i arv.

Nye genteknologiske anvendelser skaper nå gråsoner som definisjonen av GMO fra 1993 ikke har tatt høyde for. DNA-vaksinering og genterapi kan forebygge og behandle sykdommer hos dyr og mennesker der det i dag ikke finnes behandling. Men vaksine- og terapibegrepet kan tøyes. Vaksineforsøk er gjort der immunreaksjoner fremkalles for å hindre rånelukt hos gris og for å gi flere lam hos sau (1). I forsøk med genterapi for fisk fører tilsetning av et veksthormongen til at fisken vokser vesentlig raskere enn ubehandlet fisk. Samme effekt kan tenkes oppnådd uten bruk av DNA, som ved direkte tilsetning av hormoner. Men bildet kompliseres med DNA-vaksiner og genterapi ved at det er en liten sannsynlighet for at det tilsatte genmaterialet kan bevege seg både rundt i dyret og ut i miljøet, og videre at det er en liten sannsynlighet for at det kan integreres i kjønncellers arvestoff slik at forandringen kan gå i arv. Ytterligere problematisk blir det når bare det å klassifisere det behandlede dyret som genmodifisert, uavhengig av om det blir godkjent for utsetting eller ikke, vanskeliggjør en markedsføring av produktet. Man må derfor trå varsomt i dette terrenget, og reguleringen av DNA-behandlede dyr må være grundig vurdert og godt begrunnet av så vel miljømessige og etiske grunner som av samfunnsøkonomiske.

I debatten om utsettinger av GMO er det forskjellige argumenter som fremholdes for å velge en restriktiv linje. Noen legger hovedvekten på trygg mat, andre på at økosystemer ikke skal trues, mens andre igjen er opptatt av maktforholdet mellom utviklingsland og store multinasjonale selskaper. DNA-vaksinering og genterapi på dyr er et område der nytteverdien kan være høy og der veiing av hensyn kommer tydelig frem. De hensynene som gis størst vekt, vil legges til grunn for hvilken definisjon av GMO som foretrekkes. Hvis man vektlegger bevaring av arten, vil kanskje skillet gå på om forandringen er arvelig eller ikke. Hvis dette er prinsipielt viktig, vil man kanskje også legge stor vekt på den lille sannsynligheten det er for at nakent DNA spres i kroppen og integreres i kjønncellenes kromosomer. Hvis det er dyrets iboende verdi som er viktigst, vil endringene det innsatte genet medfører være avgjørende, enten de er arvelige eller ikke. Hvis faren for spredning av genmaterialet til andre organismer anses som viktigst, vil kanskje det avgjørende være om fremmed DNA fremdeles er tilstede når dyret

dør/spises, og kanskje er man da mer bekymret for tilsatte frie DNA-molekyler enn for endringer i dyrets kromosomer. Er økonomi og handel viktigst, ville det være naturlig å fokusere på å ha samme regulering som våre viktigste handelspartnere. I tillegg til disse hensynene er det sentralt at reguleringsmåten har et godt biologisk fundament og lar seg gjennomføre både lovteknisk og i praksis.

Fordi det her er både praktiske og prinsipielle hensyn å ta, er det mange innfallsvinkler som er egnet for å belyse regulering av DNA-vaksiner og genterapi for dyr. Biologisk sett kan man se på hvordan genmaterialet kommer inn, hvor det blir av, hvilken funksjon det har, hvilke teknikker som blir brukt, eller hva intensjonen med behandlingen

er. Med forvaltningsøyne kan man se på hvilke lover man må forholde seg til, hvilke grep som er tilgjengelige og hva som er praktisk gjennomførbart. I et samfunnsperspektiv vil man vurdere hvilke konsekvenser reguleringsalternativene får, og hva som er nyttig og etisk forsvarlig. I dette dokumentet er problemstillingens biologiske og lovmessige rammer beskrevet først, i henholdsvis kapittel 3 og 4, etterfulgt av en gjennomgang av mulige reguleringsmåter i kapittel 5. Viktige hensyn som bør vurderes, og hvordan de forskjellige reguleringsmåtene dekker disse, er beskrevet i kapittel 6. I kapittel 7 er de forskjellige reguleringsalternativene oppsummert med de konsekvenser og utfordringer de kan tenkes å gi.

3. Biologi: DNA-vaksiner og genterapi

3.1 Definisjoner

Definisjonen av DNA-vaksiner og genterapi varierer i litteraturen. Ofte omfatter genterapi også bruk av DNA-vaksiner. I bioteknologiloven, som regulerer genterapi på mennesker, brukes en slik bred definisjon av genterapi. Ved en drøfting av DNA-vaksinering og genterapi på dyr, kan det imidlertid være nyttig å skille vaksineformål fra andre formål. Det er også hensiktsmessig med en egen betegnelse på overføring av genmateriale der det ikke benyttes genmodifiserte mikroorganismer. I dette dokumentet er derfor betegnelsene brukt som følger:

DNA-vaksine:

Tilsiktet overføring av genmateriale (DNA eller RNA) til somatiske celler i den hensikt å påvirke immunsystemet.

Genterapi:

Tilsiktet overføring av genmateriale til somatiske celler i annen hensikt enn å påvirke immunsystemet.

DNA-behandling:

Tilsiktet overføring av genmateriale til somatiske celler, enten som DNA-vaksiner eller som genterapi, på måter som ikke innebærer bruk av genmodifiserte mikroorganismer.

Ved både genterapi og DNA-vaksiner blir genetisk materiale overført til noen av dyrets celler for å utføre en funksjon. Funksjonen kan utøves ved at cellene lager proteiner fra tilsatte gener eller ved at det tilsatte genmaterialet direkte virker på genmateriale eller andre molekyler i cellen. Genmaterialet kan overføres enten som nakent DNA, som innpakket DNA, eller via genmodifiserte virus, bakterier e.l.

I hovedtrekk brukes de samme molekylære verktøyene ved DNA-vaksinering, genterapi og arvelig genmodifisering. Målet, derimot, varierer, og dette avspeiles både i valg av de elementer som bygges inn i det nye genmaterialet, hvor og hvordan genmaterialet tilsettes og hva som fokuseres på når resultatene måles.

3.2 DNA-vaksiner

Lenge trodde man at nakent DNA utenfor levende celler raskt ble brutt ned. Men overraskende er det blitt observert at celler i kroppen kan ta opp

nakent DNA og uttrykke gener i DNAet (2). Denne oppdagelsen har gitt fart til utviklingen av vaksiner basert på nakent DNA.

Egenskaper til DNA-vaksiner

DNA-vaksiner består av et DNA-molekyl, oftest et sirkulært plasmid, med et gen som koder for det proteinet man ønsker en immunreaksjon mot. Rundt den proteinkodende delen er det reguleringssekvenser som sørger for god proteinproduksjon. Plasmider vil også ha en sekvens for replikasjon i bakterier og gjerne et gen for en seleksjonsmarkør. Fremover vil antibiotikaresistensgener kunne bli erstattet med andre og mindre kontroversielle seleksjonsmarkørgener. DNA-vaksinen kan gis med forskjellige metoder. Injeksjon virker best i dagens forsøk, men det utvikles også leveringsmetoder basert på blant annet dypp, spray, "genpistol" og elektrosjokk.

DNA-vaksiner har nye, lovende egenskaper i forhold til tidligere vaksiner. De kan gi bred og langvarig immunrespons, de krever ikke full kjennskap til den sykdomsfremkallende organismen, de er relativt enkle, billige og raske å produsere, og de er stabile ved romtemperatur og derfor enkle å transportere og lagre. For å gi god vaksineeffekt er det ønskelig at DNA-vaksinen er tilstede og aktiv kun i en kort periode. I denne perioden dannes det en stor mengde protein som gir opphav til en immunrespons.

Vaksineprinsipper

DNA-vaksiner er en type subenhetsvaksine i den forstand at den produserer kun et utvalgt protein fra en mikroorganisme. I andre former for subenhetsvaksiner kan proteinet bli rensset fra mikroorganismen selv, eller det kan produseres ved hjelp av genteknologi ved å klonе genet for subenheten fra arvestoffet til den patogene mikroorganismen. Når bare en bestanddel av mikroorganismen velges ut til vaksine, innebærer det begrensninger. Immunresponsen som fremkalles av DNA-vaksiner, er begrenset til å være rettet mot proteiner og ikke mot andre typer komplekse molekyler på mikroorganismens overflate. Samtidig er det lav risiko for at vaksinen selv gir opphav til sykdom, siden den ikke inneholder de andre bestanddelene av mikroorganismen.

Tradisjonelt har vaksiner blitt utviklet på to måter: enten ved å bruke døde mikroorganismer eller ved hjelp av attenuerte (svekkede), levende

mikroorganismer. En vaksine som består av drepte eller inaktiverte mikroorganismer, gir normalt en immunreaksjon mot strukturer i mikroorganismens overflate, og denne immunreaksjonen beskytter ved senere infeksjoner. Alternativt kan man vaksinere med varianter av levende bakterier og virus som er mindre sykdomsfremkallende enn dem man ønsker beskyttelse mot. Varianter kan være nært beslektede sykdomsorganismer som foretrekker andre vertsdyr (for eksempel kukopper), eller den sykdomsfremkallende organismen kan attenueres gjennom dyrking og seleksjon. Attenuering av mikroorganismer har i mange tiår vært brukt for å utvikle nye vaksiner i form av muterte stammer. Et eksempel er BCG-vaksinen mot tuberkulose. Det er imidlertid en viss risiko for at levende vaksiner faller tilbake til den sykdomsfremkallende varianten. Dagens forekomster av polio i den vestlige verden skyldes endringer i en levende, attenuert vaksine.

De genetiske forandringene i frembrakte attenuerte stammer er som regel ikke kjente eller kartlagt i detalj, og mikroorganismene kalles ikke genmodifiserte. De genetiske forandringene kan imidlertid være relativt omfattende. Nylig ble BCG-vaksinens arvestoff sammenliknet med tuberkulosebakteriens, og det ble identifisert et område med ni gener som manglet i vaksinen (3). Med genteknologi kan man nå gå målrettet inn og endre eller fjerne sykdomsfremkallende elementer i arvestoffet hos mikroorganismer. Spesielt er dette tatt i bruk for virus. Genmodifiserte virus kan brukes som vaksiner. De kalles *homologe* virusvaksiner når det sykdomsfremkallende viruset selv er modifisert. Genmodifiserte virus kan imidlertid også brukes som bærere for å fremkalle immunreaksjon mot proteiner fra *andre* mikroorganismer. Da settes genet for det ønskede proteinet inn i bærervirusets arvestoff. Disse kalles da *heterologe* virusvaksiner eller virusvektorer.

Vaksinenes virkemåter

De levende vaksinene vil ofte gi en bedre beskyttelse fordi de aktiverer flere deler av immunsystemet enn drepte eller inaktiverte mikroorganismer gjør. Selv om DNA-vaksiner ikke er levende, er de nærmere beslektet med genmodifiserte virusvaksiner enn betegnelsene skulle tilsi. Dette er et viktig aspekt når reguleringen av disse vaksinene skal vurderes. Både DNA-vaksiner og virusvaksiner har trekk av en vanlig virusinfeksjon ved sin virkemåte. De gir en bedre og mer langvarig beskyttelse enn vaksiner som består av inaktiverte mikroorganismer. Dette skyldes at både DNA-vaksiner og virus har som resultat at genmaterialet kommer *inn* i cellene og der gir opphav til nyproduksjon av proteiner. Disse proteinene har sin naturlige form og er ikke deformert slik de kan bli når mikroorganismer inaktiveres. Dette gir aktivering

av B-celler og en antistoffrespons ("humoral immunrespons"), som bedre kjenner igjen den naturlig forekommende mikroorganismen. I tillegg aktiverer DNA- og virusvaksiner en annen gren av immunsystemet: T-cellene, også kalt den "cellulære immunresponsen". T-cellene holder oppsyn med hva som skjer inne i kroppens celler ved hjelp av en mekanisme der biter av cellens innhold fraktes med vevsforlikelighetsantigener (MHC) til cellens overflate og presenteres for immuncellene. På denne måten kan virusinfiserte celler oppdages og infeksjonen hemmes ved at T-celler dreper de infiserte cellene.

Likhet mellom DNA-vaksiner og virus

Selv om virus i mange tilfeller blir kalt mikroorganismer, er de veldig enkle i sin oppbygging og er avhengig av vertscellens maskineri for å formere seg. Oftest består de bare av arvestoff pakket inn i en kappe av proteiner og eventuelt en membran. I arvestoffet har mange virus gener for enzymer som er nødvendig for mangfoldiggjøring av viruset. Ved noen virusinfeksjoner er det derfor tilstrekkelig med kun virusets arvestoff for at nye viruspartikler skal produseres. Slike virusinfeksjoner kan dermed også dannes ved at cellen tar opp nakent virusarvestoff. En DNA-vaksine bestående av et fullstendig arvestoff fra slike virus vil derfor kunne starte en ny virusinfeksjon. Nylig lyktes forskere i å lage infeksiose poliovirus ved å kjemisk syntetisere genmaterialet (4). Dette reiser spørsmål om når nakent genmateriale skal kalles en organisme. Omvendt kan man tenke seg at DNA-vaksiner kan gis på virusform ved at DNA pakkes inn i viruspartikler. Fordi det kan være en utydelig overgang mellom virus og DNA, er det viktig at DNA-vaksiner og genmodifiserte virusvaksiner sees i sammenheng ved en regulering.

3.3 Genterapi

I motsetning til ved DNA-vaksinering, hvor målet er å produsere mye protein i en kort periode for å fremkalle en immunrespons, ønsker man ved genterapi ofte å få et langvarig og fysiologisk avstemt uttrykk av genet uten at immunsystemet blir aktivert. Ved noen former for genterapi ønsker man sågar at det tilsatte genmaterialet skal integreres i kromosomene.

Genterapi krever ofte en mer målrettet og finjustert teknologi enn DNA-vaksiner gjør. Ved genterapi skal genmaterialet både nå frem til de riktige cellene, og det skal gi den ønskede graden av aktivitet. Utviklingen av genterapi har derfor ikke kommet like langt som utviklingen av DNA-vaksiner.

Genterapi kan ha forskjellige målsetninger. Ett mål kan være å tilføre gener som koder for ønskede proteiner. Disse kan enten bidra med en ny funksjon i cellen, eller de kan supplere proteiner som ikke lenger virker på grunn av skadelige mutasjoner. Det

er også mulig å tilføre genmateriale som spesifikt påvirker uttrykket av et protein. På denne måten kan man uskadeliggjøre gener som koder for uønskede eller skadelige produkter. Her kan genterapien virke ved å hemme eller hindre produksjon av proteinet. Når man tilsetter små DNA- eller RNA-molekyler som tilsvarer det ønskede genet, og derfor binder seg til det som antisens, kan enten avlesing av genet hemmes direkte, eller genets mRNA kan hindres i å virke som mønster for proteinproduksjon. Noen RNA-molekyler (ribozymer og siRNA) kan til og med designes så genets mRNA-molekyler spesifikt kuttes i stykker.

For å få det nye genmaterialet inn i cellene, er det utviklet en rekke bærersystemer. Som for vaksiner, kan de nye genene leveres med plasmider eller med virusvektorer. Små DNA-molekyler (oligonukleotider) kan gis som de er, eller de kan pakkes inn i egnede molekyllpakker, for eksempel liposomer eller andre membranblærer. Også RNA-molekyler kan leveres direkte, men disse kan også gis i form av et gen som blir avlest til RNA inne i cellen.

Dagens utfordringer for genterapi ligger i å oppnå god biologisk og terapeutisk effekt. Da er det nødvendig å få genmaterialet frem til de rette cellene, få det til å holde seg der og være akkurat så aktivt som man ønsker. Systemer for levering og målstyring av genmateriale er kontinuerlig under utvikling, og foreløpig finnes det få gode strategier for genterapi.

3.4 Det tilsatte genmaterialets stabilitet i dyret

I hovedsak skiller DNA-vaksiner seg fra genterapi ved at man ønsker en kortvarig tilstedeværelse av DNAet i dyret, mens man ved genterapi ofte ønsker at det tilsatte genmaterialet skal være tilstede i en lengre periode.

Når kroppen har fått tilsatt DNA-vaksiner, enten det er ved injeksjon i muskel eller med andre metoder, vil det meste av det tilsatte DNAet som regel brytes ned i løpet av kort tid, mens en del blir tatt opp av cellene. Noe av DNAet kan imidlertid komme over i lymfe og blod og således spres til resten av kroppen. Sædceller kan ta opp fremmed DNA, og dette benyttes nå for å utvikle nye metoder for genmodifisering av dyr, både ved å behandle sædcellene med DNA (5) og ved å injisere DNA i testikler hos dyr (6).

Ved genterapi skal genmaterialet ofte nå frem til en spesiell celletype i kroppen og kan være avhengig av å gå via blod. Det arbeides for å utvikle spesielle molekyllære merkelapper som gjør at bare målcellene tar opp DNAet. Inntil dette problemet er løst, brukes metoder der målcellene er lettere å komme til. Et eksempel er genterapi i forsøk med kreftbehandling der immunceller hentes ut av kroppen, behandles med genterapi, selekteres for om de har tatt opp

DNA og deretter settes tilbake i kroppen.

Vel inne i cellen vil mange til dels ukjente faktorer påvirke DNAets stabilitet. Uten elementer som tillater mangfoldiggjøring av DNAet, vil det kunne være aktivt i en periode og deretter brytes ned. Hvor lang tid dette tar, vil avhenge blant annet av DNA-sekvens, DNA-struktur og celletype. For å gi best effekt ved genterapi, arbeides det med å optimalisere genmaterialets stabilitet og langvarige uttrykk.

Hvis det er ønskelig å beholde genmaterialet i cellene, kan man bygge inn elementer som gjør at den kopieres (replikeres) i vertscellen. De fleste plasmider inneholder et element som muliggjør mangfoldiggjøring i bakterier, men dette elementet virker som regel ikke i dyreceller. Mange virusvektorer vil derimot kunne mangfoldiggjøres i dyreceller. Noen vil også gi en infeksjon som fører det tilsatte genmaterialet videre til cellene i nærheten, samt til omgivelsene i form av viruspartikler. Den vanligste metoden for å oppnå langvarig tilstedeværelse i cellen er derimot å nyttiggjøre seg en mekanisme som integrerer genmaterialet i cellens kromosomer.

3.5 Mulig integrering i kromosomer

Ved genterapi brukes noen ganger virusvektorer med det mål at genmateriale skal inkorporeres og bli varig tilstede i cellen. Én virusvektor som brukes (adenoassosiert virus) har til og med en mekanisme som gjør at den integrerer relativt presist i et bestemt område på humant kromosom 19. Det er imidlertid vist at den også kan integrere andre steder (7).

Det er imidlertid alltid en liten sannsynlighet for at tilsatt DNA skal integrere i cellens kromosomer, uavhengig av om det er tilsatt eller ikke. Sannsynligheten kan variere med vevstype, leveringsmåte og mengden DNA som er tilsatt. Den tradisjonelle metoden for å lage arvelig genmodifiserte (transgene) dyr benytter seg av denne sannsynligheten. Her sprøytes mange kopier av plasmider inn i en rekke befruktete egg, og kun en liten andel av eggene vil få DNAet integrert og gi transgent avkom.

Det er umulig å forutsi effektene av tilfeldig inkorporering. Det tilsatte genet kan bli satt inn på et sted uten betydning, eller det kan havne midt i et annet gen og forstyrre dette. Det er derfor en viss fare for utvikling av kreft eller andre sykdommer ved bruk av genterapi og DNA-vaksiner, som følge av virkninger på genene ved integrasjonsstedet. Dette har nylig ført til stans i mange genterapiforsøk på mennesker (8). Muligheten vil være tilstede uansett hva slags DNA som tilsettes. Mange integrasjonsmekanismer og "transposable elementer" er basert på relativt korte sekvenser, så bruk av korte DNA-molekyler gir ingen garanti mot integrering. Sannsynligheten for integrering kan reduseres ved å unngå elementer

man vet fremmer integrering og gjennom videre forskning på genmaterialers stabilitet og egenskaper i målorganismen.

Hvis det tilsatte genmaterialet sirkulerer i kroppen, tas opp i kjønnseller og i tillegg integreres i kromosomene der, vil det DNA-behandlede dyret teoretisk kunne gi opphav til arvelig genmodifisert avkom. Med genterapi kan man tenke seg at det er mulig å gi DNA som kan vandre til kjønnscellene, og deretter selektere ut avkom som har egenskaper som skyldes integrering og arvelig genmodifisering. En slik metode kunne tenkes brukt hvis noen skulle ønske å misbruke en eventuell mer liberal regulering av genterapi enn av arvelig genmodifisering.

Ved å bruke RNA istedenfor DNA kan man kanskje unngå problemet med uønsket integrering i kromosomer. I cellen er mRNA bindeleddet mellom genene og maskineriet for proteinproduksjon. Ved å tilsette RNA som fungerer som mRNA, kan man dermed gå inn på trinnet etter DNA i informasjonsrekken og likevel få laget det ønskede proteinet. RNA-vaksiner ser ut til å bli neste steg i vaksineutviklingen, etter DNA-vaksiner. For genterapi er RNA allerede i bruk. En ulempe ved bruk av RNA er at det er mer komplisert å produsere og mindre stabilt enn DNA. RNA-molekyler til bruk i genterapi blir nå kjemisk modifisert så de er mer stabile.

Selv om RNA ikke er arvestoff i dyreceller, fungerer det likevel som arvestoff i andre sammenhenger. Mange virus har RNA som arvestoff i stedet for DNA. Noen av disse (retrovirus) har et gen for enzymet revers transkriptase, som omgjør RNA til DNA etter infeksjon. Viruset kan i neste trinn sørge for at DNA-versjonen av arvestoffet integreres i vertscellens kromosomer. Retrovirus trenger imidlertid helt spesifikke sekvenser både for omgjøring fra RNA til

DNA og for integrering. Sannsynligheten for at RNA-vaksiner blir integrert hvis cellen samtidig er infisert av et retrovirus, er derfor svært liten så lenge man unngår integrasjonsfremmende sekvenser.

3.6 Nye egenskaper hos DNA-behandlede dyr

Selv om DNAet ved DNA-vaksinering og genterapi bare blir tatt opp av noen celler, kan det være nok til at dyret får nye fysiologiske egenskaper på linje med om dyret var genmodifisert. Et eksempel er tilsetning av gen for veksthormon til fisk, der de cellene som tar opp genet, skiller ut hormon som virker på hele dyret, og gir fisk som vokser betydelig raskere. Slike effekter kunne også oppnås uten bruk av DNA ved å gi fisken hormoninjeksjon. Forskjellen er at bruk av DNA flytter produksjonen av hormonet inn i dyret.

Vaksinebegrepet kan også utvides til å gi effekter langt utover sykdomsforebygging. Immunreaksjoner kan brukes til å forandre hormonbalansen i dyret og forandre dyrets naturlige egenskaper. Men slike effekter kan også oppnås med tradisjonelle vaksinemetoder og uten bruk av DNA.

Noen av de nye egenskapene som kan tilføres med DNA-vaksiner og genterapi, kan tenkes å gi en selektiv fordel i dyrets økosystem hvis de skulle gå i arv. Det faktum at det er en liten mulighet for at tilsatt DNA kan integreres og videreføres til neste generasjon, kan derfor spille inn ved valg av hva slags gener som tillates brukt til DNA-behandling av dyr. Konsekvensene av en DNA-behandling med gener som gir en selektiv fordel for dyret, kan være de samme som ved en arvelig genmodifisering, selv om sannsynligheten for at det inntreffer er mye lavere. Ved gjentatte utsetninger kan også egenskaper som ikke går i arv, få en økologisk effekt.

4. Dagens regulering nasjonalt og internasjonalt

4.1 GMO og DNA i norsk lov i dag

Når en regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr skal presiseres, er det viktig å ha et klart bilde av hva genteknologiloven sier om dette i dag. I norsk lov er det imidlertid ikke bare genteknologiloven som omtaler genmodifiserte organismer.

Valg gjort i dagens lovgivning

Lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer (genteknologiloven) regulerer levende genmodifiserte organismer i Norge. GMO er her definert som "mikroorganismer, planter og dyr hvor den genetiske sammensetningen er endret ved bruk av gen- eller celledeteknologi". Mennesker er ikke omfattet av genteknologiloven.

Så lenge en GMO er levende, gjelder genteknologiloven. For en død GMO, eller produkter laget av en GMO, gjelder andre lover avhengig av hva som er formålet. Idet en død GMO blir til mat, er den regulert av næringsmiddeloven. Hvis den skal brukes til fôr, er det fôrvareloven som gjelder. Medisinske og veterinærmedisinske produkter produsert ved hjelp av genteknologi kommer inn under legemiddeloven. I tillegg begrenser dyrevernloven hva slags genmodifisering som kan gjøres på dyr.

Nakent rekombinant DNA er regulert av genteknologiloven utelukkende når genmaterialet inngår i fremstillingen av en GMO. I tillegg skal helse- og miljørisiko for spredning av genmateriale fra en død GMO vurderes ved søknad om utsetting av en levende GMO. I fôrvareloven er det innført forbud mot tilstedeværelse av antibiotikaresistensgener i fôr. Når nakent rekombinant DNA brukes som legemiddel, vil det falle inn under legemiddeloven.

Genteknologiloven er begrenset til genmodifisering ved bruk av gen- eller celledeteknologi. Stråling og kjemiske mutagener er lenge benyttet for å fremskaffe nye og bedre varianter av arter både i forskning og produksjon. Dette gir arvelige forandringer i form av genmutasjoner. Noen av mutasjonene vil gi endrede egenskaper, i positiv eller negativ retning, mens de fleste av mutasjonene ikke vil synes. Bruk av mutagener eller stråling sees ikke på som genmodifisering selv om hensikten også her er å få til forandringer i arvelige egenskaper.

Nedenfor følger en gjennomgang av andre lover som er spesielt relevante ved en regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr. Genteknologiloven behandles i delkapittel 4.2.

Næringsmiddeloven

For regulering av genmodifiserte matvarer, henviser næringsmiddeloven til genteknologilovens definisjon av en genmodifisert organisme. Det vil derfor være naturlig at forvaltningen av næringsmiddeloven vil følge den reguleringen av DNA-behandlede dyr som genteknologiloven legger opp til. En tolkning av DNA-behandlede dyr som GMO vil dermed kreve både godkjenning og merking av produkter fra dette dyret i Norge. Ved import av tilsvarende matvarer fra andre land, vil også i utgangspunktet disse måtte merkes som GMO, men da først etter at produktet er godkjent av Statens næringsmiddeltilsyn (SNT). Denne godkjennelsen kan imidlertid gis uten den omfattende konsekvensutredningen som er nødvendig for utsetting av levende GMO. Ved søknad om godkjenning vurderes helseeffekter ved siden av samfunnsmessige hensyn.

Statens næringsmiddeltilsyn forvalter også Forskrift om maksimumsgrenser for restmengder av veterinærpreparater i næringsmidler av animalsk opprinnelse, som omfatter "bestemmelser om fastsettelse av maksimumsgrenser for restmengder av veterinærpreparater i samtlige næringsmidler av animalsk opprinnelse, herunder kjøtt, fisk, melk, egg og honning. Forskriften omfatter ikke virksomme stoffer av biologisk opprinnelse som er beregnet på å fremkalle aktiv eller passiv immunitet eller bestemme immunitetsgrad, og som benyttes i immunologiske veterinærpreparater." Det er her gjort unntak for vaksiner, og forskriften gjelder dermed for genterapiprodukter, men ikke for DNA-vaksiner.

Fôrvareloven

Genmodifiserte fôrmidler skal merkes både ved omsetning og når de inngår i en fôrblending. Her vil det også være naturlig å legge genteknologilovens definisjoner til grunn. Det er for øvrig slått fast at bruk av genmodifisert fôr i produksjonen ikke utløser merkeplikt for fisk- og kjøttvarer så lenge sluttproduktet ikke har fått endret gensammensetning (9).

Bioteknologiloven

Genterapi på mennesker er regulert under lov om medisinsk bruk av bioteknologi. Villkårene er formulert i § 7-1: "Menneskets arveanlegg må bare endres ved genterapi på kroppsceller for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår. Behandling med sikte på endring av arveanlegg i befruktete egg er forbudt." Selv

om mennesker ikke kalles genmodifiserte organismer etter genterapeutisk behandling, blir miljøhensynene vurdert sammen med andre hensyn for hver søknad. Definisjonen av genterapi i bioteknologiloven dekker også eventuell bruk av DNA-vaksiner for mennesker.

Dyrehelseloven

I dyrehelseloven spesifiseres det i § 9 at *“vaksine til vaksinasjon av dyr (husdyr, vilt) må bare brukes når vaksinene og vaksinasjonene er godkjent av departementet. Departementet kan gi forskrifter om bruk av vaksine til vaksinasjon av dyr (husdyr, vilt).”* Alle DNA-vaksiner for husdyr og vilt vil derfor måtte godkjennes av Statens legemiddelverk og Statens dyrehelsetilsyn før de tas i bruk.

Dyrevernavloven

Dyrevernavloven ble endret i forbindelse med innføring av genteknologiloven. Den legger begrensninger på genmodifisering av dyr i § 5 om avl: *“Det er forbode å endra dyra sine arveanlegg ved bruk av genteknologiske metodar eller ved tradisjonelt avlsarbeid dersom*

- 1. dette gjer dyret uskikka til å utøve normal åtferd eller påverkar fysiologiske funksjonar i uheldig lei,*
- 2. dyret blir påført unødige lidning,*
- 3. endringer vekker ålmenne etiske reaksjoner.*

Det er forbode å avle dyr som har vorte slik som nevnt i fyrste ledd.”

Store deler av hensynet til dyrets egenart vil dermed være dekket i denne loven når det gjelder arvelige forandringer. Dette gjelder imidlertid ikke ved forandring av det enkelte dyr når arveanleggene ikke påvirkes. Hvis DNAet i behandlingen derimot skulle vise seg å gå i arv, og forandringen går utover dyrets egenart, vil siste ledd i denne paragrafen altså forby videre avl.

Bruk av dyr i forskning er regulert i § 21 Bruk av dyr i forsøksverksemd: *“Ingen må gjera biologiske forsøk med dyr utan særskilt løyve. Løyve kan gjevast dersom føremålet er å finne ut kva slags sjukdom dyr eller menneske lid av eller dersom føremålet er å forebygge eller utrydde sjukdom. Løyve kan og gjevast når føremålet gjeld forskning, tilverking eller utprøving av medisin, medikament, preparat, gift, o.l. til bruk på menneske dyr eller planter. Slike forsøk o.a. må gjennomførast såleis at dyret ikkje kjem i fåre for å lida meir enn det som er strengt turvande etter føremålet.”* Nærmere retningslinjer og godkjeningsprosedyrer er gitt i dyrevernavlovens forskrift om forsøk med dyr. Her er det imidlertid gjort unntak for *“behandling og inngrep som gjøres i klinisk veterinærvirksomhet etter anerkjente metoder og forsøk som angår avl/oppdrett, føring og miljø (husdyr og akvatiske organismer) hvis det ikke er grunn til å anta at forsøket vil medføre en ufysiologisk tilstand hos forsøksdyret.”* Genterapiforsøk som medfører en *“ufysiologisk tilstand”* hos dyret krever dermed

tillatelse fra forsøksdyrutvalget, mens forsøk med vaksiner etter anerkjente metoder ikke krever tillatelse etter dyrevernavloven.

Legemiddeloven

Legemiddelovens § 2 definerer hva som regnes som legemiddel: *“Med legemidler forstås i denne lov stoffer, droger og preparater som er bestemt til eller utgis for å brukes til å forebygge, lege eller lindre sykdom, sykdomssymptomer eller smerter, påvirke fysiologiske funksjoner hos mennesker eller dyr, eller til ved innvortes eller utvortes bruk å påvise sykdom. Kongen gir nærmere forskrifter om hva som skal regnes som legemidler. I forskriftene kan det fastsettes at visse stoffer, droger eller preparater alltid skal regnes som legemidler uansett om de også har annen anvendelse, og at visse stoffer, droger eller preparater som kommer inn under bestemmelsen i første ledd, likevel ikke skal regnes som legemidler.”*

De fleste DNA-vaksiner vil defineres som legemidler fordi de forebygger sykdom hos dyrene. Også genterapi som ikke er sykdomsrelatert, men som påvirker fysiologiske funksjoner, vil komme under definisjonen på legemiddel. Det åpnes dessuten for at Statens legemiddelverk kan avgjøre hva som skal kalles legemidler, og hva som ikke skal ha betegnelsen. I henhold til § 4-6 i legemiddelforskriften, skal en søknad om markedsføringstillatelse for legemiddel til dyr blant annet inneholde *“vurderinger av mulig risiko for miljø og menneskers og dyrs helse ved normal bruk av legemidlet, samt den dokumentasjon som ligger til grunn for vurderingen”*. Legemidler som er basert på genteknologi får markedsføringstillatelse gjennom en felleseuropeisk søknadsprosedyre.

Legemiddelverket skal også vurdere klinisk utprøving av legemidler på dyr. Det er blant annet utviklet egne retningslinjer for klinisk utprøving av vaksiner til fisk. Dyreforsøk som inngår i utviklingen av legemidler for mennesker, blir derimot ikke vurdert av Legemiddelverket i forkant av forsøkene.

4.2 Genteknologilovens definisjoner og intensjoner

I dag er definisjonen av GMO etter genteknologiloven som følger: *“Mikroorganismer, planter og dyr hvor den genetiske sammensetningen er endret ved bruk av gen- eller celleteknologi.”*

De enkelte begreper er definert videre:

“Mikroorganismer: enhver cellulær eller ikke-cellulær mikrobiologisk enhet som er i stand til å formere seg eller til å overføre genetisk materiale”

“Genteknologi: teknikker som innebærer at arvestoff isoleres, karakteriseres, modifiseres og innsettes i levende celler eller virus”

“Celleteknologi: teknikker for framstilling av levende celler med nye kombinasjoner av genetisk materiale ved fusjon av to eller flere celler.”

Utdypning av definisjonene

I odelstingsproposisjon (Ot.prp.) nr. 8 (1992-93), der forslaget til genteknologiloven ble lagt frem, er det utdypet hvordan man har arbeidet frem definisjonen for GMO. Dette kan belyse de mulige tolkningsmulighetene for reguleringen av DNA-behandlede dyr.

Kan nakent genmateriale i seg selv tolkes som GMO?

En mulig tolkning av definisjonen på mikroorganisme kunne være at nakent DNA, når det er selvreplikerende, er en "ikke-cellulær mikrobiologisk enhet som er i stand til å formere seg", og derved i seg selv defineres som en GMO. Dette finner man imidlertid ikke støtte for i forarbeidene. Her har man sluttet seg til det daværende EFs tolkning av hva som går under begrepet "ikke-cellulær mikrobiologisk enhet" (Ot.prp. nr.8 s. 70): "Man kom da fram til en tolkning som innebærer at definisjonen omfatter virus, herunder bakteriofager, men ikke plasmider eller annet nakent genmateriale. Departementet slutter seg til denne avgrensningen. Definisjonen av mikroorganismer omfatter dermed virus, bakterier, encellede planter og dyr, plante- og dyreceller (herunder humane celler) i kultur, og mikroskopiske gjær- og muggsopper."

Nakent genmateriale i seg selv faller derfor utenfor dagens definisjon av en genmodifisert organisme.

Vil en organisme med tilsatt nakent genmateriale være en GMO?

Genteknologiloven gjelder levende organismer der den genetiske sammensetningen er endret ved hjelp av gen- eller celledeteknologi. Hva som legges i "genetisk sammensetning" er ikke utdypet i odelstingsproposisjonen. Det er ikke helt tydelig om det gjelder all tilsetning av nytt genmateriale eller bare når det tilsatte genmaterialet vil gå i arv.

Imidlertid er det vist eksempler på hva som faller utenfor loven (s. 68 i Ot.prp. nr.8): "Det vil si at arbeid med genetisk materiale som er ekstrahert fra en organisme eller er syntetisert samt biokjemisk forskning på polynukleotider faller utenfor loven når det direkte målet ikke er å introdusere arvestoff i en levende celle eller virus."

Ut fra dette kan det tyde på at det er nok at genmaterialet er introdusert og at det ikke er et krav at materialet skal gå i arv.

Hva som inngår i begrepet "genmodifisert organisme" er også noe utdypet (s. 70): "Med et genmodifisert dyr eller såkalt "transgent dyr" menes også kryssning av et transgent dyr med et ikke-modifisert dyr, samt dyr med transplantert transgent vev."

Transplantert transgent vev gir normalt ikke en arvelig forandring, og dette kan tyde på at tanken var at genmodifikasjonen ikke trenger å gå i arv for å kunne regnes med i dagens genteknologilov.

Er metoden som brukes for tilsetning av nakent genmateriale essensiell?

Det kan være uklart hva som kan legges i lovens definisjon av "genteknologi" (se over). Definisjonen kan leses som at arvestoff enten isoleres, eller karakteriseres, eller modifiseres, eller innsettes i levende celler eller virus. Alternativt kan definisjonen av genteknologi bety at arvestoffet både isoleres, og karakteriseres, og modifiseres, og innsettes i levende celler eller virus. Betydningen her kan få konsekvenser for hvilke vaksineteknologier som i dag regnes som genteknologi.

På side 70 i odelstingsproposisjonen er det utdypet hvilken betydning opptak av arvestoff har for definisjonen av "genteknologi": "Det er alltid et vilkår at målet er å ta opp arvestoff i en levende celle eller i et virus. Det er ikke noe vilkår at arvestoff både isoleres, og karakteriseres, og modifiseres. En av disse arbeidsoperasjonene, kombinert med at arvestoffet innføres i en levende celle eller virus (se foran), er nok."

Imidlertid er det fremdeles ikke helt entydig hva som legges i "innføres" og "tas opp", og om dette innebærer inkorporering i kromosomer eller ikke.

I genterapi er det flere mulige leveringsmetoder for genmaterialet. Når man vurderer hvor aktiv innsetningshandlingen er, er det viktig å merke seg at lovens saklige virkeområde omfatter framstilling i tillegg til bruk: "Loven gjelder framstilling og bruk av genmodifiserte organismer. Lovens bestemmelser om genmodifiserte organismer gjelder også for stoffer og produkter som består av eller inneholder genmodifiserte organismer."

I odelstingsproposisjonen er dette utdypet på side 68: "Med framstilling menes de ledd i prosessen som konkret leder fram til at en organisme genmodifiseres."

Det er således ikke noen krav til måten genmaterialet innføres på. For stoffer eller produkter som består av eller inneholder genmodifiserte organismer, gjelder kravet om at GMOene må være levende: "Loven gjelder ikke for produkter som er framstilt ved hjelp av genmodifiserte organismer når sluttproduktet ikke inneholder levende organismer."

Denne gjennomgangen viser at heller ikke når lovteksten sees i lys av odelstingsproposisjon nr. 8 (1992-93), er det helt entydig om bruk av DNA-vaksiner og genterapi på dyr skal defineres som genmodifisering eller ikke. Det er mulig, ved å støtte seg til ulike setninger i lovteksten og i odelstingsproposisjonen, både å finne støtte for en tolkning som sier at DNA-behandlede dyr er GMO, og å tolke ordlyden dithen at de ikke vil betraktes som GMO. Bildet kan muligens klargjøres ved å se på intensjonen med genteknologiloven.

Intensjonen med genteknologiloven

Ved regulering av GMO er mange hensyn vektlagt. Disse er reflektert i innstillingen som Stortingets kommunal- og miljøkomité la frem i mai 1991:

“Ved utsetting av genmodifiserte organismer i naturen, mener flertallet i likhet med regjeringen at regelverket må være svært restriktivt [...] En forutsetning for tillatelse til utsetting er at det ikke foreligger fare for uønskede økologiske eller helsemessige effekter, og for uønsket spredning av organismen eller dens genetiske materiale. Flertallet vil også understreke at tillatelsen må være betinget av nytteverdi og de etiske, helsemessige og økologiske spørsmål som utsettingen reiser gjennom forutgående kontrollerte forsøk og konsekvens- og risikoanalyser.”

Av miljøhensyn ønskes det altså ikke uheldig spredning av verken GMO eller deres genetiske materiale. En viktig faktor ved vurderingen av DNA-vaksiner og genterapi blir derfor hvordan det tilsatte genmaterialet blir behandlet av kroppen, samt de mulige miljøvirkninger det nakne genmaterialet kan ha når det frigjøres fra dyret. Intensjonen med loven gir ikke en avklaring på hvilken status de behandlede dyrene får. De kan fremdeles enten betraktes som en GMO i seg selv, eller de kan sees på og vurderes som en del av det miljøet genmaterialet settes ut i.

4.3 Nytt EU-direktiv om utsetting av GMO

EU-parlamentet har godkjent et nytt direktiv for utsetting av genmodifiserte organismer, kalt 2001/18/EF. Det fastslås der at utsetting av GMO skal være basert på føre var-prinsippet. DNA-vaksiner og genterapi er ikke nevnt konkret i det nye direktivet, men definisjonene kan indikere hvordan EU vil regulere DNA-behandling og DNA-behandlede dyr.

Definisjonen av GMO i EU-direktiv 2001/18/EF

I EU-direktivets danske versjon defineres organisme og GMO som følger:

1) *“organisme”*: enhver biologisk enhed, der er i stand til at replikere eller overføre genetisk materiale

2) *“genetisk modificeret organisme (GMO)”*: en organisme, bortset fra mennesker, hvori det genetiske materiale er blevet ændret på en måde, der ikke forekommer naturligt ved formering og/eller naturlig rekombination. Inden for rammerne af denne definition:

a) forekommer genetisk modification i det mindste ved anvendelse af de teknikker, der er opført i bilag 1 A, del 1

b) [...]

Definisjonen av organisme er svært lik den som brukes i den norske genteknologiloven, og det spesifiseres ikke om replikerende plasmider inngår i definisjonen. I forarbeidene til den norske loven ble det daværende EFs definisjon lagt til grunn

når man ekskludere plasmider fra definisjonen av en organisme. EU-kommisjonen har under forhandlingene om Cartagena-protokollen uttalt at den ikke regner plasmider og annet nakent genmateriale som organismer.

Behandling med nakent DNA kan imidlertid tenkes å føre til at dyret blir en GMO. Til definisjonen av GMO hører et bilag der teknikker for genmodifisering nevnes:

Bilag 1 A, del 1: Teknikker til genetisk modifikasjon, jf. direktivets artikkel 2, nr. 2, litra a), er bl.a.:

1) teknikker til nukleinsyrerekombination, hvorved der dannes nye kombinasjoner af genetisk materiale ved indsættelse af nukleinsyremolekyler fremstillet på en hvilken som helst måde uden for en organisme i et virus, et bakterieplasmid eller et andet vektorsystem og indføring heraf i en værtsorganisme, hvor de ikke forekommer naturligt, men hvor de er i stand til at formere sig

2) teknikker til direkte indføring i en organisme af arvemateriale, der er præpareret uden for organismen, herunder mikroinjektion, makroinjektion og mikro-indkapsling

3) [...]

DNA-behandling kan tenkes å dekkes av punkt 1 i de tilfeller hvor det innsatte genmaterialet kan formere seg i organismen. Dette vil i så fall gjelde ved genterapi i større grad enn for DNA-vaksiner. Det er likevel rom for andre forståelser basert på hva som legges i “formere seg”.

DNA-behandling ser også ut til å kunne komme inn under punkt 2, som omtaler direkte innføring av arvemateriale i en organisme. Det er derimot ikke entydig hvorvidt “arvemateriale” her betyr nukleinsyrer generelt, eller om det betyr at materialet skal være nedarvbart. Under punkt 1 i bilaget er uttrykkene “nukleinsyremolekyler” og “genetisk materiale” valgt istedenfor “arvemateriale”. Til sammenlikning er det i den engelske teksten brukt henholdsvis “genetic material” og “heritable material”, og den samme distinksjonen finnes i den franske teksten. Dette kan tyde på at EUs definisjon av genmodifisering ikke inkluderer direkte innføring av nukleinsyremolekyler som ikke er nedarvbare, men det er ikke klart uttrykt. En alternativ forklaring kan være at betegnelsen er ment å skulle dekke også andre typer molekyler som kan overføre egenskaper, som prioner.

Det nye EU-direktiv ser dermed ikke ut til å være helt entydig når det gjelder hvorvidt DNA-behandlede dyr generelt blir å betrakte som genmodifiserte. Her er det rom for skjønn og ulike tolkninger.

Det er få internasjonale uttalelser der det uttrykkelig er tatt stilling til hvilken status DNA-behandlede dyr bør ha. The Agriculture and Environment Biotechnology Commission (AEBC) i Storbritannia publiserte imidlertid rapporten

“Animals and Biotechnology” den 3. september 2002. På side 13 er DNA-vaksinerte dyr omtalt: *“Importantly, the foreign DNA is not expected to integrate into the host’s genome and so the vaccinated animal is not genetically modified.”*

Med dette kriteriet vil de fleste DNA-vaksinerte dyr ikke være genmodifiserte, mens genterapi kan innebære en genmodifisering.

Egne regler for genmodifiserte medisinske produkter

Det er planlagt i EU at én søknad skal være nok for å vurdere både utsetting av en GMO og for å godkjenne produkter av denne som mat eller fôr. I forbindelse med direktivet er det derfor kommet nye reguleringer av sporbarhet og merking av genmodifisert mat og fôr. Dette er formulert i forordningene 2001/0173 og 2001/0180. Her er godkjenning og merkekrav knyttet til mat og fôr, eller ingredienser i dette, som er *fremstilt av genmodifiserte organismer*, men ikke dem som er *fremstilt med en genmodifisert organisme*. Kriteriet er om materiale fra den genmodifiserte organismen er tilstede i produktet. Det spesifiseres her at produkter fra dyr som har fått genmodifisert fôr og genmodifiserte medisinske produkter ikke er omfattet av forordningen: *“Godkendelses- eller mærkingskravene i den foreslåede forordning gjelder således hverken for f.eks. ost, der er fremstillet med et genetisk modificeret enzym, som ikke forekommer i det endelige produkt, eller for produkter fra dyr, som er blevet fodret med genetisk modificeret foder eller behandlet med genetisk modificeret medicin.”*

Siden én søknad skal gjelde både for utsetting og produktgodkjenning, kunne direktivet med de tilhørende forordningene da tolkes dithen at behandling av dyr med genmodifiserte medisinske produkter heller ikke gjør dyrene genmodifiserte når de er i live, selv om det genmodifiserte medisinske produktet er tilstede i en periode.

Ytterligere ett unntak er gjort for genmodifiserte medisinske produkter, og dette gjelder produktet i seg selv. I punkt 31 i 2001/18/EF-direktivt spesifiseres det at genmodifiserte legemidler som skal markedsføres, ikke er dekket av direktivet, men at en miljørisikovurdering likevel skal foretas: *“(31) Del C i dette direktivet finder ikke anvendelse på produkter, der er omfattet av Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 av 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedisinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering, forudsat at nævnte forordning omfatter en miljørisikovurdering svarende til den, der er foreskrevet i dette direktiv.”*

(Del C: Markedsføring av GMO'er, der utgør eller indgår i produkter; del B: Udsætning af GMO'er i ethvert andet øjemed end markedsføring.)

En genmodifisert organisme som skal

markedsføres som veterinærmedisinsk legemiddel, er dermed ikke direkte omfattet av utsetningsdirektivet. Unntaket er imidlertid betinget av at det foretas en tilsvarende miljørisikovurdering, av de samme instanser som vurderer andre GMO-utsettinger. I miljørisikovurderingen inkluderes de artene legemiddelet skal brukes på. Dyrene blir dermed omfattet av en risikovurdering i form av å være en del av det miljøet legemiddelorganismen settes ut i.

Unntaket i punkt 31, med betingelse om miljørisikovurdering, gjelder for medisinske produkter der en GMO utgjør eller inngår i produktet. Det gjelder dermed for genmodifiserte virus til bruk for vaksiner og genterapi. Det er imidlertid uklart hvorvidt DNA-behandlingsprodukter regnes som *genmodifiserte* medisinske produkter, siden ingen organisme utgjør eller inngår i produktet.

Hvis produkter for DNA-behandling ikke anses som genmodifiserte organismer eller genmodifiserte medisinske produkter, er det ikke et krav om at de miljørisikovurderes av den instans som vurderer GMO-utsettinger. Denne miljørisikovurderingen kan derimot i neste trinn bli aktuell ved en vurdering av om dyr behandlet med disse produktene blir å anse som genmodifiserte.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har utformet retningslinjer for legemiddelutvikling der DNA-vaksiner for dyr dekkes blant annet av følgende retningslinjer:

- *“DNA vaccines non-amplifiable in eukaryotic cells for veterinary use”*

- *“Environmental risk assessment for immunological veterinary medicinal products”*

Det stilles her krav til trygghet og dokumentasjon om spredning av DNAet i dyret, integrering i kromosomer og toksisitet for dyret selv og for dyrets reproduksjon.

I USA omfattes både genterapi og arvelig genmodifisering av dyr av legemiddelbegrepet. Området forvaltes av Center for Veterinary Medicine (CMV) under Food and Drug Administration (FDA). På hjemmesiden til FDA er dette utdypet under “Q&A”: *“Most, but probably not all, gene-based modifications of animals for production or therapeutic claims fall under CVM regulation as new animal drugs.”*

“The animal drug provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act best fit the transgenic animals that have agronomic traits now being investigated and developed. Other transgenics will no doubt come along that could be viewed as containing food additives, color additives, and vaccines.”

The Pew Initiative on Food and Biotechnology i USA påpekte nylig i en rapport at reguleringen i USA er uklar når det gjelder genmodifiserte dyr til mat, og at f.eks. genmodifisert laks ikke kan reguleres på bakgrunn av miljøhensyn alene (10).

4.4 Cartagena-protokollen om biosikkerhet

Når en norsk regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr skal formuleres, bør det tas hensyn til internasjonale avtaler som Norge har undertegnet.

Cartagena-protokollen gjelder biosikkerhet av genmodifiserte organismer i miljøet og er en del av konvensjonen om biologisk mangfold. Protokollen er ratifisert både av Norge, EU-kommisjonen og flere EU-land. Den er ventet å tre i kraft i løpet av 2003.

Formålet med protokollen er ta hensyn til det biologiske mangfoldet ved handel og bruk av levende, genmodifiserte organismer. Det er formulert som følger: *“In accordance with the precautionary approach contained in Principle 15 of the Rio Declaration on Environment and Development, the objective of this Protocol is to contribute to ensuring an adequate level of protection in the field of safe transfer, handling and use of living modified organisms resulting from modern biotechnology that may have adverse effects on the conservation and sustainable use of biological diversity, taking also into account risks to human health, and specifically focusing on transboundary movements.”*

I Cartagena-protokollen er betegnelsen “LMO” brukt om genmodifiserte organismer:

“Living modified organism” means any living organism that possesses a novel combination of genetic material obtained through the use of modern biotechnology;

“Living organism” means any biological entity capable of transferring or replicating genetic material, including sterile organisms, viruses and viroids;

“Modern biotechnology” means the application of

a. *In vitro* nucleic acid techniques, including recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) and direct injection of nucleic acid into cells or organelles, or

b. *Fusion of cells beyond the taxonomic family, that overcome natural physiological reproductive or recombination barriers and that are not techniques used in traditional breeding and selection.*

I denne protokollen brukes formuleringen “ny kombinasjon av genmateriale”, men det står ikke spesielt at den nye kombinasjonen skal være arvelig. Her er det dermed mulig å tolke DNA-behandling som en metode for å genmodifisere en organisme, og dyret som en LMO så lenge den nye kombinasjonen er tilstede. Protokollen gjelder imidlertid bare så lenge dyret er levende, og egne regler gjelder for organismer som skal brukes direkte som mat eller fôr.

Også i denne avtalen er det gjort unntak for legemidler, men for *veterinærmedisinske* legemidler er det en forskjell fra EU-direktivet. I Cartagena-protokollen er legemidler for mennesker unntatt, mens veterinærmedisinske legemidler ikke er unntatt (artikkel 5): *“Notwithstanding Article 4 and without prejudice to any right of a Party to subject all living modified organisms to risk assessment prior to the making of decisions on import, this Protocol shall not apply to the transboundary movement of living modified organisms which are pharmaceuticals for humans that are addressed by other relevant international agreements and organisations.”*

I definisjonen av hva som er en organisme, inkluderes her biologiske enheter som kan overføre eller replikere genetisk materiale. Definisjonen likner på den som er brukt i det nye EU-direktivet, men nevner i tillegg sterile organismer, virus og viroider spesielt. I *The New Penguin Dictionary of Biology* forklares viroider slik: *“Small naked RNA loops, 300-400 nucleotides long. Replicated by host enzymes as their genomes do not encode any. Lacking capsids, only able to pass from one damaged cell to another. Analogous to plasmids.”*

Den prinsipielle forskjellen mellom viroider og replikerbare plasmider er ikke så stor, men plasmider er ikke uttrykkelig inkludert i definisjonen av en levende organisme. Levende, genmodifiserte virusvaksiner til dyr er dermed inkludert i definisjonen av LMO, mens DNA-behandlingsprodukter basert på plasmider ikke ser ut til å være LMO i seg selv i henhold til protokollen.

5. Mulige reguleringsmåter

Det er to hovedmåter å regulere DNA-vaksiner og genterapi på dyr på: å regulere dyret som har blitt behandlet eller å regulere selve behandlingen. En kombinasjon er selvfølgelig en mulighet.

5.1 Regulering av dyret

En regulering av DNA-behandlede dyr under genteknologiloven kan innebære at dyret under gitte betingelser vil kalles genmodifisert. Kjernepunktet blir her hva man legger i begrepet "genmodifisering" og mer spesifikt i begrepet "genetisk sammensetning". Alternativt kan man innføre en ny kategori eller regulere DNA-behandling under andre lover. Tradisjonelt er betegnelsen "genmodifisert dyr" brukt om dyr som er fremstilt ved at kromosomalt DNA i befruktede egg eller embryoer er blitt endret ved hjelp av genteknologi. Men hvilke kriterier kan brukes når det skal bestemmes om DNA-behandling av et utviklet dyr vil gjøre det genmodifisert? Her vil det være flere muligheter:

1a. GMO når dyret en gang har fått genmateriale tilsatt

Dyr som har fått genmateriale tilsatt, enten som vaksine eller for andre formål, vil kalles genmodifisert for all fremtid. Man kan vurdere om dette da også skal gjelde for avkom av dyret.

1b. GMO så lenge tilsatt genmateriale fremdeles er tilstede

Dyret vil kalles genmodifisert bare så lenge det tilsatte genmaterialet er tilstede i dyret. Det må da sannsynliggjøres at DNAet ikke lenger er tilstede før dyret ikke lenger kalles genmodifisert.

1c. GMO når det tilsatte genmaterialet kan komme til å gå i arv

Noen genkonstruksjoner vil kunne innebære genetisk forandring av kjønnsceller. Dyret blir genmodifisert bare når det er sannsynlig at det tilsatte genmaterialet vil kunne gå i arv. Det blir her en vurdering av hva som er akseptabel risiko for tilfeldig integrering i kjønnscellenes kromosomer.

1d. GMO når det nye genmaterialet har spesielle karakteristika

Her åpnes det for retningslinjer som spesifiserer når genmaterialet er av en art som vil gjøre dyret

genmodifisert, og når det ikke er det. Det kan gjelde kombinasjoner av kriteriene i alternativene ovenfor eller hvis dyret får nye egenskaper som forandrer dyrets egenart. Ved tvil kan det åpnes for at hvert tilfelle vurderes for seg.

1e. Et DNA-behandlet dyr gis en helt ny betegnelse

Fremfor et skarpt skille mellom genmodifisert og ikke genmodifisert, kan man gradere genmodifisering ved å innføre en eller flere nye kategorier, for eksempel "DNA-behandlet", som betegnelse på de dyr som har fått DNA-vaksiner eller genterapi.

1f. GMO-betegnelsen forbeholdes målrettede arvelige forandringer

Et mulig valg er å ikke regulere DNA-behandlede dyr under genteknologiloven, men i stedet la GMO-betegnelsen være forbeholdt organismer med målrettet, arvelig genmodifisering.

5.2 Regulering av behandlingen

DNA-vaksiner og genterapi på dyr kan også tenkes regulert ved å regulere behandlingen i stedet for, eller i tillegg til, de DNA-behandlede dyrene.

2a. Genmateriale for DNA-behandling reguleres under genteknologiloven

Genteknologilovens definisjon av organisme omfatter i dag virus, men ikke nakent DNA. Denne kan utvides til også å gjelde nakent genmateriale når dette er en replikerende enhet eller oppfyller andre valgte kriterier.

2b. En egen lovregulering for DNA-behandling av dyr

DNA-behandling av dyr kan reguleres i en egen lov eller i et eget kapittel under genteknologiloven der det ikke nødvendigvis tas endelig stilling til definisjonen av GMO.

2c. DNA-behandling av dyr dekkes av annen lovgivning

DNA-vaksiner og genterapi for dyr vil i de fleste tilfeller komme inn under andre lover. Spesielt dekkes veterinærmedisinske legemidler av legemiddeloven og bruken av dem av dyrehelseloven. En utdypning av genteknologiloven på disse områdene vil derfor ikke være nødvendig, men tilleggsbetingelser kan innføres under annen lovgivning.

6. Hensyn ved valg av reguleringsmåte

Hvilke av de mulige reguleringsmåtene vil gi en hensiktsmessig regulering av DNA-behandlede dyr? Det kommer an på hvilke verdier man legger til grunn, hvilke hensyn man ønsker å ta og hvordan disse hensynene vektlegges der de går i motstridende retninger. I det følgende drøftes de viktigste hensynene som må tas i betraktning ved problemstillingen. Hensynene er valgt ut fra dagens situasjon, men i den grad det er mulig også med tanke på konsekvenser av fremtidig utvikling.

Siden DNA-behandling av dyr beveger seg i gråsonen av genteknologiloven, og den restriktive reguleringen av GMOer er godt akseptert i dagens samfunn, er det viktig å se om de hensyn som er lagt til grunn for denne loven, også bør gjelde for DNA-behandlede dyr. Fremstilling og bruk av GMO skal ifølge genteknologilovens intensjoner skje uten skadevirkninger på miljø og helse. Videre skal den foregå på en etisk og samfunnsmessig forsvarlig måte, i samsvar med prinsippet om bærekraftig utvikling. Vurderingen av de overordnede hensynene er imidlertid avhengig av de verdiene som legges til grunn for dem, og hvordan disse uttrykkes. Det er derfor her satt fokus på hensyn som kan bli tillagt vekt i slike vurderinger, slik som dyrevelferd, forbrukerinteresser, næringsinteresser og internasjonalt samarbeid. I tillegg er det viktig at en regulering av DNA-behandlede dyr er biologisk fundert og at den er mulig å gjennomføre både lovteknisk og i praksis.

For hvert at hensynene er det sett på hvorvidt de forskjellige reguleringsalternativene ivaretar dem på en god måte.

6.1 Miljø

Miljøhensyn

Miljøhensyn er et sentralt element ved reguleringen av genmodifiserte organismer, og dette blir også et viktig hensyn ved vurderingen av hvordan DNA-behandlede dyr bør reguleres.

Verdisyn knyttet til miljø

Verdien av miljøet vil for mange bety den verdien miljøet har for oss mennesker, både vi som lever i dag og for fremtidige generasjoner. Hensynet til fremtidige generasjoner er sentralt for en "bærekraftig utvikling". I en vurdering av samfunnsmessig nytte, vil miljøhensyn veies mot andre hensyn, slik at vi

kan stå inne for avveiningene i forhold til dagens mennesker og den vekt vi velger å legge på hensynet til fremtidige generasjoner. Miljøet kan imidlertid også representere en verdi som går utover det som er nyttig for oss mennesker. Miljøet sies da å ha en iboende verdi. Med denne tankegangen vil mange kunne argumentere for at vi ikke har noen rett til å misbruke naturen selv om det skulle være aldri så nyttig for oss. Begge disse verdisyne vil kunne legges til grunn ved vurderingen av de forskjellige miljøhensynene, og de vil ofte føre til sammenfallende konklusjoner.

Integrasjon og økologisk balanse

Langtidseffekter av DNA-behandling kan komme når mennesker gjentar de samme handlingene i lang tid, for eksempel ved vaksinerings av oppdrettsfisk, eller når nye egenskaper blir arvelige. For DNA-behandlede dyr vil arvelige egenskaper kunne oppstå som følge av en tilsiktet integrasjon av genkonstruksjoner i kromosomalt DNA, eller det kan skyldes en utilsiktet integrasjon. Man kan begrense bruken av integrasjonsfremmende genelementer, men tilfeldig integrasjon kan skje uavhengig av sekvensen. Fremstilling av transgene dyr baseres nettopp på tilfeldig integrasjon. Selv om gensekvensene er så "ufarlige" som mulig, og de ikke inneholder kjente integrasjonssekvenser, kan man ikke kontrollere hvor i genomet slike tilfeldige integrasjoner vil skje. Det kan skje på forskjellige steder i genomet og gi ulike effekter. Her vil det alltid ligge en usikkerhet. Hva slags effekter vil dette kunne gi? I mange tilfeller vil det gå utover dyret selv i form av utvikling av kreft eller andre sykdommer. I sjeldne tilfeller kan det skje en forandring som gir en selektiv fordel for dyret i økosystemet, noe som ofte vil være uønsket.

Spredning av genmateriale og rekombinasjon

Genmaterialet kan få uønsket spredning f.eks. ved overføring av plasmider til andre arter når dyret dør, eller via kroppsvæsker dyret skiller ut (11). En rekombinasjon med naturlige virus kan dessuten skje inne i dyrets celler, spesielt ved bruk av virusvektorer (12). Ved frie plasmider kan sannsynligheten for mobilitet være større enn ved en genforandring i kromosomene. Tilsatt genmateriale kan dermed tenkes å kunne bli tatt opp av mikroorganismer som lever i dyret.

Risikovurderinger og føre var-prinsippet

I henhold til genteknologiloven skal utsetninger skje uten skadevirkninger på miljøet. Ved hver søknad om utsetting av en GMO skal det derfor være en risikovurdering der det redegjøres for mulige påvirkning av miljøet. De miljømessige skadevirkningene som fryktes, er blant annet uforholdsmessig og irreversibel påvirkning av ikke-målorganismer, genflyt til ville artsfrender eller nærstående arter, rekombinasjon og dannelse av f.eks. nye virusstammer, og spredning av egenskaper som antibiotikaresistens ved horisontal genoverføring. Mange av disse aspektene er vanskelige å vurdere på grunn av komplekse systemer og ukjente risiki. Spesielt vanskelig er det å anslå langtidseffektene, for små og kanskje ukjente selektive fordeler kan gi store konsekvenser på lang sikt. Føre var-prinsippet skal derfor legges til grunn ved utsetninger av GMOer i miljøet.

For DNA-behandlede dyr vil sannsynlighetene for spredning av genmateriale og effekter på miljøet være andre enn for arvelig genmodifiserte dyr. Fordi risiko defineres som sannsynlighet ganger konsekvens, vil en forandret sannsynlighet alene påvirke risikoen. Spredning av genmaterialet til mikroorganismer kan tenkes å forekomme i større grad ved en DNA-injeksjon enn når DNAet er integrert i kromosomene. Samtidig er det ved DNA-behandling fire forhold som alle må inntreffe, for at genmaterialet skal gå i arv: Det tilsatte DNAet må vandre i kroppen, det må tas opp i kjønnscellene, det må integreres i kromosomene i kjønnscellene uten at disse dør og disse cellene må senere gi opphav til avkom. Videre vil de tilsatte genene kanskje i mindre grad enn ved tilsatt arvelig modifisering gi dyret en selektiv fordel. Men selv om sannsynligheten for hendelsene her er en annen, kan likevel de uønskede miljøkonsekvensene være de samme og risikoen tilsvarende høy. Hvor grensen går for akseptabel risiko, eller for en anvendelse av føre var-prinsippet, vil måtte vurderes i hvert enkelt tilfelle.

For å kunne kontrollere at det tas hensyn til mulige effekter på miljøet ved bruk av DNA-vaksiner og genterapi, trenger myndighetene å kunne vurdere potensielle miljøeffekter. En risikovurdering som inkluderer miljøkonsekvenser vil i så fall være påkrevd. Fordi forskjellige dyrearter har forskjellig fysiologi og genetik, vil det være nødvendig med forsøk som viser effekten i den dyrearten behandlingen foregår. I så fall innebærer det krav til dokumentasjon for hver ny dyreart og hver ny type behandling. Avhengig av omgivelsene dyret skal ferdes i, kan det bli aktuelt å analysere mulige konsekvenser for miljøet rundt det behandlede dyret og vurdere å begrense dets bevegelsesfrihet.

Ivaretagelse av miljøhensyn ved en regulering av dyret

Hvis DNA-behandlede dyr reguleres som GMO under genteknologiloven, vil de dyrene som ikke skal være til innesluttet bruk, bli vurdert som ved utsetting av GMO, med utførlig konsekvensutredning for miljøet i hvert tilfelle. Her inngår blant annet mulige konsekvenser av spredning utenfor utsettingsområdet, muligheter for genetisk overføring til andre organismer, muligheter for andre vekselvirkninger med miljøet og muligheter for patogene eller helseskadelige effekter av levende eller døde genmodifiserte organismer. I tillegg kreves sikkerhetstiltak for å unngå spredning og metoder for sporbarhet og egenkontroll. Miljøhensynene vil dermed være ivare tatt under reglene for utsetting av GMO.

Hvis man definerer alle dyr som en gang har fått DNA-behandling, som GMO, er man sikret at det lokale økologiske miljøet til dyret er tatt med i betraktningen og at det er mulig å si nei der forholdene skulle tilsi det. Det er også lagt til grunn en føre var-holdning basert på at det er umulig å utelukke at noe av det tilsatte genmaterialet fremdeles vil være tilstede i dyret, og at det *kan* ha blitt integrert i kjønnscellene og gi opphav til avkom med arvelig genmodifisering.

Føre var-prinsippet tones noe ned hvis det åpnes for at dyret kan være midlertidig genmodifisert. Det må da fremlegges forsøksresultater som viser at genmaterialet er brutt ned og ikke lenger tilstede i vevet. I tillegg bør en tidsmargin legges inn før dyret ikke lenger skal kalles en GMO.

Ved genterapi kan det være et mål at genmaterialet skal integreres i kromosomene i målcellene. Det er da en vesentlig mulighet for at genkonstruksjonen også kan integreres i kjønnsellekromosomene. Ved en regulering kan hovedvekten legges på denne muligheten for at genmaterialet gir en arvelig genmodifisering, og mindre vekt legges på tilstedeværelsen av genmaterialet. Fordi integrasjon sjelden kan utelukkes fullstendig, må det stilles krav til dokumentasjon av at metoden har minimalisert sannsynligheten for at dette vil skje.

En nærmere spesifisering av kriterier for å få betegnelsen GMO, og derved krav om godkjenning for hver utsetting, kan alternativt gis. Her kan andre faktorer enn miljøhensyn inkluderes, som genmaterialets innvirkning på dyrets egenart.

Forskjellen i miljørisiko mellom DNA-behandlede dyr og arvelig genmodifiserte dyr synliggjøres hvis man innfører "DNA-behandlet" (eller liknende) som en egen kategori ved siden av "genmodifisert". Som for GMO, kan man stille krav til konsekvensutredning og godkjenning før DNA-behandlede dyr settes ut i miljøet. Det er her også mulig å vurdere fra sak til sak om dyret blir en GMO eller ikke, og knytte

miljøriskovurderingen til dette.

Hvis et DNA-behandlet dyr på forhånd defineres til ikke å være en GMO, kan det likevel innføres en miljørisikovurdering av den behandlingen dyret mottar. Dyret kan da sees på som en del av det miljøet genmaterialet settes ut i (se under).

Ivaretagelse av miljøhensyn ved en regulering av behandlingen

Ved å innlemme plasmider, og kanskje andre genkonstruksjoner, i definisjonen av GMO, vil spredning av genmaterialet og dets effekt på miljøet vurderes før bruk av behandlingen. I denne vurderingen kan man inkludere de dyrene behandlingen brukes på og hvilke effekter genmaterialet kan få gjennom dem. En lokal vurdering av miljøet er derimot vanskelig fordi godkjenning vil gis før man kjenner det lokale anvendelsesmiljøet.

Et krav om miljørisikovurdering kan også stilles til behandlingen uten å utvide GMO-begrepet, enten reguleringen formuleres i en egen lov (eller i eget lovkapittel) eller om DNA-behandling kun dekkes under eksisterende lover. Ved sistnevnte alternativ er det imidlertid viktig for ivaretagelse av miljøhensynene at DNA-behandling for alle formål blir regulert, ikke bare for bruk som legemiddel.

6.2 Dyrevelferd

Vaksiner og sykdomsbehandling for dyr er viktig både for velferden til dyret og for å hindre tap av produksjonseffektivitet der dyret er et produksjonsdyr. Samtidig er et sentralt argument som brukes mot genmodifisering av dyr, at modifiseringen kan gå på bekostning av dyrets egenart og helse. DNA-vaksiner og genterapi for dyr innebærer metoder som likner genmodifisering, men hensikten er ofte å bedre dyrets helse og velferd. Det er derfor viktig å se på hvilke hensyn som bør tas til dyrevelferd når DNA-vaksiner og genterapi skal reguleres, og hvilke konsekvenser forskjellige reguleringsalternativer kan få.

Hensyn til dyrevelferd

Som ved en vurdering av miljøhensyn, kan forskjellige verdier ligge til grunn for de hensynene man ønsker å ta til dyrevelferd. Menneskene har til alle tider nyttiggjort seg dyr, og på den bakgrunn kan forskjellige dyr sies å ha mer eller mindre verdi for mennesker. Det er imidlertid forskjell på ren instrumentalisering av dyr, der dyret sees på som kun et middel for mennesker, og å tillegge dyret en verdi som et mål i seg selv. Når vi ønsker å ta vare på et dyrs egenart, kan det enten være fordi vi synes det har en verdi for oss at dyret beholder sine naturlige egenskaper, eller det kan være fordi vi tillegger dyret en iboende verdi. Hvis dyret tillegges en iboende verdi, vil vi ha en plikt til å ta hensyn til dette ved behandlingen av

dyret, utover den verdi vi som mennesker kan ha av behandlingen.

Påvirkning av dyrets egenart

Ville dyr har utviklet seg gjennom evolusjonen til dem vi ser i dag. Over lang tid har mennesker drevet målrettet avl på husdyr slik at de nå er vidt forskjellige fra sitt ville opphav. Genmodifisering av dyr kan sees på som en fortsettelse av dette, men det er visse forskjeller. Tidsskalaen er en annen; ved genmodifisering kan store forandringer gjøres fra en generasjon til den neste. I tillegg kan helt nye egenskaper bringes inn fra andre arter slik at spekteret av mulige forandringer er mye større. Genteknologi gir dessuten muligheten til å gjøre målrettede forandringer, og kontrollen menneskene har fått over dyrs egenart er dermed større. I motsetning til nedarvbar genmodifisering, vil genterapi og DNA-vaksiner i utgangspunktet ha konsekvenser for det enkelte dyr og ikke for dets avkom. Det er imidlertid en viss sannsynlighet for videreføring av det tilsatte genmaterialet til avkom gjennom kjønnsceller. Det er for eksempel funnet vaksine-DNA i sæd fra griser som er vaksinert med DNA (13). Noen typer tilsatte gener vil kunne forandre det enkelte dyrs naturlige egenskaper, mens vaksiner mot sykdommer ikke vil oppleves som påvirkning av dyrets egenart.

Dyrehelse ved genmodifisering og ved DNA-behandling

Ved mange former for genmodifisering av dyr, vil dyret merke lite eller ingenting til genmodifiseringen. I andre tilfeller, som der dyr brukes til forskning på menneskelige genetiske sykdommer, kan dyret komme til å lide. Vaksiner av dyr, inkludert DNA-vaksiner, vil generelt ha som mål å *unngå* sykdom og derved kunne bidra til bedre dyrehelse. Ved genterapi der målet ikke er å forebygge sykdom, vil vurderingen avhenge av egenskapene dyret får av det tilsatte genmaterialet (se nedenfor). Både ved DNA-vaksiner og genterapi vil det dessuten alltid være en liten sannsynlighet for at det tilførte genmaterialet vil integreres på et uheldig sted i kromosomene og føre til utvikling av kreft eller stoffskiftesykdom hos dyret.

Valg av metode for forebygging og behandling av sykdom

Mange hensyn spiller inn ved valg av behandling for et dyr, og mye vil avhenge av den rollen dyret har for menneskene. For fisk i oppdrett er en viss dødelighet regnet med i produksjonskostnadene. Ganske andre hensyn kan gjelde når et kjæledyr tas med til veterinæren.

Mange av dagens vaksiner har bivirkninger for dyret. For eksempel får fisk sammenvoksninger ved injeksjonsstedet når det brukes oljeadjuvans i vaksineblandingen. Adjuvans er nødvendig for å få

god effekt av inaktiverte vaksiner. Både virusvaksiner og DNA-vaksiner kan gis uten oljeadjuvans. DNA-vaksiner og andre subenhetsvaksiner er også tryggere enn attenuerte virusvaksiner fordi man kan unngå sykdomsutbrudd som skyldes ufullstendig attenuering eller tilbakefall.

Vaksiner gitt som injeksjon innebærer stress for dyret. Hvis det lykkes å bruke dypp som leveringsmetode for fisk, og neseppray eller spiselige vaksiner for andre dyr, vil dette være bedre vaksinasjonsmetoder for dyrene. Det arbeides i dag med slike leveringsmetoder for DNA-vaksiner.

Ved behandling av sykdom hos dyr, som for mennesker, er det en fordel å ha muligheten til å velge den behandlingen som er den beste for dyret i form av god effekt og få bivirkninger. Både eiere av kjæledyr og produksjonsdyr vil nok ønske å benytte de beste vaksiner og legemidlene som finnes. Ved en mer restriktiv regulering av DNA-behandling i Norge i forhold til utlandet, kan det tenkes at den beste behandlingen ikke vil bli tilgjengelig her i landet.

Sykdom hos dyr kan også begrenses med andre midler ved siden av vaksinasjon. Dyrets motstandsdyktighet mot angrep kan bedres med riktig ernæring og gode leveforhold, og dyret kan vernes bedre mot mulige smitekilder hvis disse kartlegges og unngås. Det er derfor viktig å se på de ulike aspektene ved en vaksinasjon. Kanskje kan dyrenes leveforhold i noen tilfeller forverres som følge av gode vaksiner fordi de da kan presses i større grad uten å bli syke. Dette kan være spesielt relevant i oppdrettsnæringen.

DNA-behandling av dyr for andre formål

Ved valg av reguleringsmåte for DNA-vaksiner og genterapi for dyr, er det viktig å ta med i betraktningen at DNA-behandling kan ha anvendelser utover forebygging og behandling av sykdom. Her vil det være områder som kan være i konflikt med de intensjoner som genteknologiloven er fundert på.

Noen av fremtidens vaksiner kan ha som hensikt å styre dyrets forplantningsevne og stoffskifte. Det er allerede utført vaksineforsøk for å fjerne ranelukt hos gris og for å øke antall lam hos sau. Ved å bruke vaksiner mot molekyler på fettceller, kan avleiringen av fett hos slaktedyr reduseres, og også fargen på fett kan påvirkes gjennom immunsystemet (14).

Mange av disse formålene vil også kunne oppnås med andre midler enn med DNA-behandling, for eksempel med legemidler basert på proteiner. I stedet for å injisere fisk med et veksthormon for å øke størrelsen, kunne fisken få veksthormon direkte slik storfe får i USA. Immunreaksjoner mot dyrets egne proteiner kan også oppnås ved bruk av andre typer vaksiner enn DNA-vaksiner. Slike behandlinger er i dag regulert av dyrevern-,

dyrehelse- og legemiddeloven, og DNA-behandling vil også bli dekket av disse.

I flere sammenhenger foreslås det nå å genmodifisere dyr for tjenlige formål. I Australia er det foreslått å bruke genmodifiserte virusvaksiner for å hemme fruktbarheten hos kaniner gjennom en immunreaksjon mot kaninens egne eggceller (15), og å genmodifisere karpe så det bare produseres avkom av hankjønn (16). Begge forslag har som mål om å bremse disse introduserte artenes utbredelse i Australia. I fremtiden kan det komme flere tilsvarende forslag der genteknologi inngår, og en behandling som kun har en midlertidig effekt, kan være lettere å få gehør for enn arvelige og varige forandringer. I noen tilfeller vil derfor DNA-behandling kunne bli aktuelt som et alternativ til arvelig genmodifisering. DNA-behandling kan være både enkel å utvikle og billig i bruk og kan således bidra til en ytterligere instrumentalisering av dyr. En selektiv fordel som følger av behandlingen, kan tenkes å gjøre utslag for arten på lang sikt hvis det tilsatte DNAet likevel skulle integreres og går i arv. En regulering av DNA-behandling må også ta høyde for disse perspektivene.

Ivaretagelse av hensyn til dyrevelferd ved en regulering av dyret

Hvis alle DNA-behandlede dyr får betegnelsen GMO, vil man for både produksjonsdyr og kjæledyr måtte søke om godkjenning for utsetting av dyret i forbindelse med behandlingen. Bruken av DNA-behandling vil da bli kraftig begrenset, inkludert der slik behandling ville ha vært til dyrets beste. Også ved en innføring av begrepet "midlertidig GMO", må en utsetting godkjennes, med mindre dyrets bevegelsesfrihet begrenses i så stor grad at det kan kalles innesluttet bruk i den perioden dyret regnes som en GMO. En periode med innesluttet bruk kan tenkes å kunne gjennomføres for både oppdrettsfisk og andre produksjonsdyr, men neppe for alle kjæledyr.

Hvis dyret kalles GMO kun når det kan sannsynliggjøres at det tilsatte genmaterialet vil komme til å gå i arv, vil bruk av DNA-vaksiner i større grad kunne bli praktisk mulig, mens mange former for genterapi vil begrenses av kravet om godkjenning av utsetting. Hensynet til bevaring av dyrets egenart ivaretas hvis det i reguleringen settes kriterier for hvilke endringer det tilsatte genmaterialet kan gi.

Dersom DNA-behandlede dyr ikke kalles GMO som følge av behandlingen, vil dyrene fritt kunne behandles med DNA-vaksiner og genterapi så lenge behandlingen er godkjent etter regelverket. Dette vil gi en friere stilling for produsenter av animalsk mat i valg av veterinærmedisinsk behandling av dyrene siden de verken må søke om godkjenning for

utsetting eller merke produktene sine GMO.

Ivaretagelse av hensyn til dyrevelferd ved en regulering av behandlingen

Med et GMO-begrep som inkluderer mange av DNA-konstruksjonene til vaksiner og genterapi, vil dyrene i seg selv være en arena for utsetting av GMO. Dyret vil i en tid etter behandlingen kunne inneholde det modifiserte DNAet, og begrensninger av dyrets frihet vil kunne bli en del av kriteriene for utsetting av DNAet.

Med en egen lovregulering av DNA-vaksiner og genterapi, vil dyr som behandles med disse kunne bli gjenstand for krav som begrenser muligheten for spredning av genmaterialet, for eksempel at de ikke må brukes til avl. Dette vil kunne påvirke behandlingen dyret får, og kanskje hindre dem i å få den beste behandlingen. På en annen side kan det også åpne for utvikling av gode DNA-vaksiner for dyr. Samtidig vil spesielle kriterier kunne formes som sikrer at DNA-behandling ikke går på bekostning av dyrets egenart.

Både behandling av dyr og veterinærmedisinske legemidler er regulert av andre lover. Fra et dyrehelseperspektiv kan de fordelene og ulempene som ligger i DNA-behandling, tas til høyde for i disse lovene, slik genmodifisering av dyr i dag er begrenset i dyrevernslovens § 5 om avl.

6.3 Helse

Hensyn til helse

Trygg mat

Maten vi spiser skal være trygg. Dette er et sentralt prinsipp ved tilsyn med næringsmidler. Helse- og sikkerhetsrisikoen ved nye matvarer blir vurdert ut fra om matvaren er vesentlig lik eksisterende matvarer. Statens næringsmiddeltilsyn har utarbeidet regler for dette. Genmodifisert mat skal vurderes med hensyn på nye komponenter, eventuelle antibiotikaresistensgener og allergifremmende stoffer. Analyser av ernæringsmessige og fysiologiske effekter kan eventuelt kreves. Dette gjøres i form av dyreforsøk og fôringsforsøk, eventuelt også ved ernæringsstudier med mennesker.

Hvis DNA-behandlede dyr brukes til matproduksjon, vil også nye komponenter og fremmede gener kunne være tilstede i maten. Det kan tenkes at det vil være en større sannsynlighet for opptak i tarmen av plasmider enn av kromosombiter fra genmodifiserte dyr. Også produkter fra DNA-behandlede dyr bør derfor vurderes med hensyn på mulig helse- og sikkerhetsrisiko, både av det tilsatte genmaterialet og av direkte og indirekte forandringer som følge av genene.

Det er innført regler for restmengder av veterinærpreparater i kjøtt og fisk, i tråd med EUs regelverk. I stedet for nulltoleranse, settes det grenseverdier for de forskjellige medisinske preparatene basert på at de ikke skal medføre helsefare. Dette gjelder også for produkter fra dyr som kan bli mat uten å være produksjonsdyr, som for eksempel veddeløpshester. Disse reglene vil gjelde også for veterinærmedisinsk genterapi, men i utgangspunktet ikke for vaksiner.

Beskyttelse mot infeksjoner

Dyr kan også innebære helse- og sikkerhetsrisiko for mennesker utover rollen som mat. Omgang med dyr kan føre til infeksjoner og sykdommer (zoonoser). Behandling av dyr må derfor vurderes også ut fra hvordan dette vil påvirke mennesker. For eksempel kan påvirkning av vertsspesifisiteten ved utviklingen av virusvaksiner for dyr ha betydning. Mulige helseeffekter for mennesker generelt, og for veterinæren og dyreproduzenten i deres arbeidsmiljø spesielt, blir vurdert før vaksiner for dyr godkjennes. Bruk av vaksiner kan imidlertid også føre til at mutanter av sykdomsorganismen utvikles, som kanskje kan overføres til mennesker. Samtidig vil mindre sykdom hos dyr generelt kunne føre til færre tilfeller av dyresykdommer hos mennesker.

Mulighet for god medisinsk behandling

Flere DNA-vaksiner er under utvikling for mennesker, blant annet mot malaria og HIV. I tillegg arbeides det videre med å utvikle genterapi. For å sikre best mulig medisinsk behandling av mennesker, er det viktig at utviklingen av DNA-vaksiner og genterapi for mennesker ikke hindres av en for restriktiv regulering av DNA-behandlede dyr. Dette kan skje hvis potensielle DNA-vaksiner og genterapimetoder for mennesker ikke først kan testes ut på dyr. En sterk begrensning av DNA-behandling av forsøksdyr i Norge, vil medføre at utvikling av DNA-vaksiner og genterapi for mennesker blir avhengig av dyreforsøk i utlandet. Imidlertid vil de fleste dyreforsøk være innesluttet bruk og ikke innebære en utsetting av dyret i miljøet. En differensiering mellom innesluttet bruk og utsetting ved DNA-behandling ivaretar derfor store deler av hensynet til forskningen. I tillegg gir utvikling av dyrevaksiner økt forskning på vaksiner generelt og dermed bedre kompetanse på dette området.

Ved en vurdering av medisinsk behandling av mennesker med DNA-vaksiner og genterapi, vil hensynet til helse og samfunnsmessig nytte bli veid mot miljøhensyn. Det vil derfor være mulig å forsvare en politikk der mennesker kan få DNA-behandling mens man samtidig er restriktiv med DNA-behandling av dyr i miljøet. Det er selvfølgelig også mulig som pasient å velge bort en slik DNA-behandling hvis man ikke ønsker å få den.

Ivaretagelse av helseaspekter ved en regulering av dyret

Siden maten blir vurdert helsemessig ut fra de komponenter og medisinerer som er tilstede, skal ikke en betegnelse som GMO eller ikke GMO i utgangspunktet ha avgjørende betydning for helseaspektet ved matvaren. Likevel kan man tenke seg at det vil bli lagt ned mer arbeid i å vise at matvarene fra DNA-behandlede dyr ikke er helsefarlige hvis de må merkes spesielt.

En regulering av DNA-behandling av dyr som er så restriktiv at forskning og kompetanse ikke bygges opp, vil kunne ha uheldige effekter på den medisinske kompetansen på DNA-vaksiner og genterapi for mennesker. En mer nyansert regulering, der det stilles krav til egenskapene ved genmaterialet, vil derimot kunne bidra med erfaringer til forskning og utvikling av DNA-behandling til medisinsk bruk for mennesker.

Ivaretagelse av helseaspekter ved en regulering av behandlingen

Nye veterinærmedisinske legemidler basert på bio- og genteknologi skal alle vurderes for helserisiko, både for veterinæren som skal anvende dem, og for mulig effekt på andre. Dette gjelder uavhengig av om legemiddelet betegnes GMO eller ikke. Hvis man imidlertid utvider GMO-begrepet til også å gjelde genkonstruksjoner brukt i DNA-behandling, vil flere genterapiprodukter og DNA-vaksiner til bruk på mennesker måtte godkjennes som utsetting av GMO før bruk. Menneskene selv vil derimot ikke være GMO.

6.4 Forbrukere

Hensyn til forbrukere

God informasjon og valgfrihet

Innføring av merkekrav for genmodifisert mat er en følge av at folk har forskjellige syn på genmodifisert mat, og dette kan også være aktuelt for produkter av DNA-behandlede dyr. Forbrukerne kan i stor grad påvirke markedet, og en merking av laks som genmodifisert på bakgrunn av DNA-vaksinering kan bremse salget av fisken. Hvis merkekravet også vil omfatte importerte produkter fra dyr som har fått DNA-vaksiner, kan imidlertid omfanget av GMO-produkter bli så stort at mange forbrukere etter hvert resignerer og oppfatter det som at "alt" er genmodifisert. En innføring av en ny merkekategori, for eksempel "DNA-behandlet", vil gi mer nyansert informasjon, men kan samtidig gjøre det vanskeligere for forbrukerne å forholde seg til merkingen. For mange forbrukere vil dessuten tilgang til informasjon om produksjonsmåten være viktig. Dette er bakgrunnen for innføring av prosessmerking av

GMO både i Norge og EU. Et alternativ kan være at informasjonen er tilgjengelig for forbrukere på annen måte enn ved merking.

Rikt utvalg, god kvalitet og lave priser

Forbrukere er også interessert i et bredt utvalg i butikkene, gode kvalitetsprodukter fra sunne dyr og lave priser. Effektiv sykdomsbekjempelse ved produksjon av dyr til mat er viktig for å oppnå dette. Det er derfor også i forbrukernes interesse at produksjonen går så smidig som mulig og at produsentene kan velge de legemidlene de mener er de beste for dyrene. På en annen side kan svært intensiv produksjon av dyr kunne føre til dårlige levevilkår for dyrene og forringede kvaliteten av produktene. God næringsutvikling kan videre bidra til verdiskapning i samfunnet og bedre kjøpekraft for den enkelte.

Tillit til myndighetene

Det er naturlig med en skepsis til nye og ukjente teknikker, og den oppfattede risikoen kan ofte avvike fra den faktiske. Det er viktig at reguleringen skaper en trygghet hos forbrukerne og at de føler at deres interesser blir ivarettatt. Dette gjelder både for objektiv informasjon, kontrolltiltak, risikoforskning og ved at reguleringen er i samsvar med befolkningens verdier. Hvis hovedmotstanden mot GMO er begrunnet i motstand mot tilsiktede arvelige forandringer, vil et GMO-begrep som også omfatter DNA-vaksinerte dyr, kunne oppleves som en uheldig utvanning av begrepet, slik at det mister sin kraft.

Ivaretagelse av forbrukerhensyn ved en regulering av dyret

Ved en regulering der DNA-behandlede dyr regnes som GMO ved slaktetidspunkt, vil produktene bli merket "genmodifisert". Forbrukere kan enten oppleve at tilliten til myndighetene øker ved dette, eller det kan bli en uheldig utvanning av begrepene ved at for mange produkter merkes. Det kan føre til svekket tillit hos noen av forbrukerne hvis reguleringen går på tvers av deres begrunnelser for å ønske merking av GMO-produkter. Tilbudet av mat kan også synke, og prisene stige, som følge av importrestriksjoner.

Ved valg av "DNA-behandlet" som betegnelse på dyr som har fått DNA-vaksiner eller genterapi, og merking av produktene som dette, vil forbrukere måtte forholde seg til en ny kategori. Dette krever godt informasjonsarbeid, og det er ikke opplagt hvordan reaksjonene blir på dette. Tilbudet av mat kan dessuten bli dårligere på grunn av importbegrensninger, avhengig av de reglene som settes for import av produkter fra DNA-behandlede dyr og om disse avviker fra reglene våre handelspartnere følger.

Hvis DNA-behandlede dyr ikke regnes som GMO og ikke merkes spesielt, blir det opp til den enkelte forbruker å innhente kunnskap om legemiddelbehandling av dyrene og ellers stole på at medisinerer er under nivået for helseeffekter. Dette alternativet vil innebære få importrestriksjoner for dyreprodukter.

Ivaretagelse av forbrukerhensyn ved en regulering av behandlingen

Ved en regulering av behandlingen og ikke av dyret, vil forbrukerne ikke kunne velge fra hyllene basert på egen oppfatning. Imidlertid kan en hensiktsmessig regulering av behandlingen bidra til god kvalitet på produktene.

6.5 Næringsinteresser

Hensyn til næringsinteresser

For næringsutvikling er det generelt viktig med klare og tydelige retningslinjer slik at selskapene kan unngå å investere feil. Samtidig er det et poeng å ikke ha et så vanskelig og omstendelig byråkrati at det blir praktisk vanskelig å gjennomføre noe.

I dagens marked satses det på like betingelser for å fremme konkurranse mellom bedriftene. Norge er her en del av EØS-området, og fri konkurranse skal gjelde over landegrensene. For norske produsenter som ønsker å være en del av dette markedet, vil det være viktig at Norge ikke har mer restriktive regler enn våre handelspartnere når det gjelder utnyttelse av naturressurser og utvikling og salg av produkter.

Veterinærmedisinsk legemiddelutvikling

Norge har omtrent halve verdensmarkedet for fiskevaksiner, og det er et stort fremtidig marked innen annen havbruk. Firmaer og forskningsmiljøer i Norge er langt fremme innen utvikling av legemidler for fisk, og dette gir kompetansemiljøer som danner grobunn for videre vekst i næringen. De fleste firmaene er kjøpt opp av store, internasjonale legemiddelfirmaer som har sett potensialet innen havbruk, og som kan bidra med erfaring og finansiell kraft til å få nye legemidler godkjent gjennom sentraliserte prosedyrer.

DNA-vaksiner er relativt enkle å utvikle siden man ikke er avhengig av å finne gode dyrkningsforhold for nye patogene organismer. Vaksinerne er også billige å produsere fordi man kan bruke standardmetoder for rensing. DNA er videre stabilt ved et bredt spekter av temperaturer og krever ikke kjøletemperatur. Hvis vaksinen kan gis oralt eller ved dypp istedenfor injeksjon, blir vaksinasjonsprosessen i tillegg mye rimeligere. DNA-vaksiner ser derfor ut til å kunne ha et stort potensial som legemidler.

Legemiddelprodusenter ønsker seg en liberal situasjon der det er mulig å finne frem til den beste

vaksinen eller terapien uavhengig av hvilken metode som brukes. I det internasjonale markedet vil god effekt og god pris selge best. Spesifikke legemidler kan erstatte de mer generelle, som har bieffekter, slik vaksiner mot spesifikke sykdommer har erstattet bruken av antibiotika i oppdrettsnæringen. Dette er en utvikling som vil være ønskelig for samfunnet, og som det derfor kan lønne seg å satse på. Gode samarbeidspartnere og brukere i Norge vil fremme legemiddelutvikling her i landet. En mer restriktiv lovregulering i Norge enn i andre land kan derimot hemme utviklingen av slike legemidler i Norge. Samtidig vil en regulering kunne bidra med et press på industrien til å fremstille enda mer miljøvennlige legemidler.

Havbruksnæring

Et godt tilbud i valg av vaksineteknologi gir bedre sykdomsbekjempelse i oppdrettsanlegg. Hvis injeksjon kan unngås og vaksinen i stedet gis oralt eller ved dypp, blir vaksinasjon dessuten billigere å gjennomføre. Legemidler kan også bidra til å øke produksjonseffektiviteten utover bekjempelse av sykdom, for eksempel ved å fremme rask vekst og andre egenskaper. Et fritt valg av de beste legemidlene, blant dem DNA-vaksiner, levende genmodifiserte virusvaksiner og genterapi, kan på denne måten bidra til å øke produksjonen i anleggene.

Imidlertid satser norske fiskeoppdrettere i dag på å kunne tilby "rene" produkter. Dette er i tråd med den økende forbrukerbevisstheten, som også gir økt omsetning av økologisk mat. Oppdretterne er avhengig av tillit hos forbrukerne og er derfor i dag ikke interessert i å utforske muligheten for genmodifiserte produkter. Hvis DNA-behandling reguleres på en liberal måte, vil norsk oppdrettsfisk kunne få uønsket konkurranse av f.eks. importert fisk som har fått genterapi med veksthormongen. En regulering av genmodifisering og DNA-behandling i Norge som tar behørig hensyn til miljø, kan derimot brukes i en markedsføring av norske matprodukter som mer miljøvennlige enn produkter fra mange andre land.

Landbruksnæring

For landbruksnæring, som for havbruksnæring, gjelder det at et stort tilbud av gode legemidler kan gi bedre sykdomsbekjempelse i besetninger og lavere produksjonskostnader. Nye egenskaper kan bidra til videreutvikling av produktene. Både genmodifisering, genterapi og DNA-vaksiner kan brukes for å nå disse målene. Samtidig er produsentene tjent med tillit blant forbrukerne, og så lenge det er motstand mot produkter merket som GMO, vil mange produsenter søke å unngå dette stempelen på sine produkter.

Utmarksnæring

Det er også aktuelt å utvikle legemidler for å bekjempe sykdom i ville populasjoner. Et eksempel er en genmodifisert virusvaksine som ble lagt i åte til rev i Belgia for å bekjempe rabies. Nylig ble den første DNA-vaksinen i praktisk anvendelse gitt til utrydningstruede californiske kondorfugler for å beskytte dem mot det dødelige Vest-Nil-viruset (17). Slike legemidler vil også kunne erstatte mer uspesifikke tiltak, som rotenon-behandling av elver i bekjempelsen av lakseparasitten *Gyrodactylus salaris*.

Ivaretagelse av næringsinteresser ved en regulering av dyret

Ved en regulering av DNA-behandlede dyr som GMO, vil det være komplisert å utvikle og selge DNA-vaksiner. Mange dyreprodusenter vil ikke bruke DNA-behandling hvis de risikerer merking av dyret som GMO, og en bruk vil kreve godkjenning for hver utsetting. Begrenset valgfrihet kan tenkes å hemme bekjempelse av sykdom hos dyrene og holde produksjonskostnader oppe. Ved en regulering av DNA-behandlede dyr som midlertidig GMO, vil mange DNA-vaksiner kunne anvendes, men det kan være ekstra kostnader forbundet med å holde dyrene innesluttet i en periode. Også en merking som "DNA-behandlet" vil være uønsket av mange dyreprodusenter.

Hvis DNA-behandlede dyr ikke må merkes spesielt, og godkjenning ikke må søkes for hver behandling, vil det åpne for en friere bruk av DNA-vaksiner og genterapi i dyreproduksjon. Dette kan også bidra til vekst i utviklingen av veterinærmedisinske legemidler i Norge. Hvis kriteriene for hvilke behandlinger som gjør dyret til en GMO, nyanseres, og søknadene vurderes fra sak til sak, vil legemiddelfirmaene og -brukerne være avhengige av at reguleringen gir klare retningslinjer og rimelig forutsigbare godkjenningsprosedyrer.

Uansett reguleringsmåte vil det være mulig for enkeltprodusenter å satse på en produksjon som ikke innebærer bruk av DNA-behandling, hvis de skulle ønske det.

Ivaretagelse av næringsinteresser ved en regulering av behandlingen

Ved en utvidelse av GMO-begrepet til å omfatte former for nakent genmateriale, eller hvis DNA-behandling underlegges det samme regelverket, vil prosedyrene for å godkjenne DNA-behandling bli de samme som for bruk av levende, genmodifiserte virusvaksiner. Mange store farmasøytiske selskaper vil ha både midler og erfaring til å gjennomføre en godkjenning i Norge. Dette er imidlertid avhengig av at salgspotensialet oppfattes som stort nok, noe som videre kan påvirke pris og tilbud i uheldig lei

for brukerne. Brukere bør derfor også kunne søke om godkjenning av produktene.

Ved en regulering av DNA-behandling på annen måte enn som metode for genmodifisering, bør retningslinjene være klare og ikke innebære en unødige stor arbeidsmengde for produsenter og brukere. Import og bruk av legemidler, og import og eksport av dyreprodukter, er enklest hvis Norge og EU praktiserer regelverket på samme måte.

6.6 Internasjonalt samarbeid

Hensyn til internasjonalt samarbeid

Import- og eksportavtaler

Hvis GMO-definisjonen tolkes annerledes i Norge enn i landene rundt oss, inkludert i EU-området, kan det bli vanskelige forhold for import og eksport. DNA-behandling som i Norge ville gjøre dyr til genmodifiserte, vil kanskje av den grunn ikke bli brukt her. I så fall kan noen produkter bli utkonkurrert av billigere produkter fra andre land. Ved import av dyreprodukter til mat og fôr, kan det bli et krav om merking som genmodifisert (eller som DNA-behandlet), og skal de merkes, må de først være godkjente. Hvis de ikke vil være klassifisert som GMO i det landet de kommer fra, kan det være vanskelig å få nok informasjon til å foreta en grundig vurdering av hvert produkt her i landet før det importeres. Hvis det er dyret som er klassifisert som GMO, vil import av levende dyr innebære at dyret skal vurderes som en utsetting av GMO. Her kan den nødvendige informasjonen lettere ordnes i form av vaksinasjonssertifikater e.l. En slik regulering stiller imidlertid store krav til forvaltningen. For å bidra til et godt samarbeidsklima, bør man også søke å begrense unødige beskyldninger om handelshindringer.

Siden det nye EU-direktivet om GMO-utsettinger er hjemlet i Amsterdamtraktaten og ikke åpner for strengere regler i de enkelte land, er det opp til Norge å forhandle gjennom EØS-avtalen hvis en annen regulering er ønskelig her i landet. Hvis Norge velger å regulere DNA-behandlede dyr som GMO og EU ikke gjør det, vil et hovedspørsmål i neste runde kunne bli om mange dyreprodukter fra EU-land må stoppes på grensen i mangel av godkjenning og merking av produktene som GMO. Siden DNA-vaksiner ennå ikke er i bruk for produksjonsdyr i EU, er det imidlertid uklart om forskjellige EU-land vil tolke og praktisere EUs regler ulikt.

Hav som utsetningsarena

Norges reguleringspraksis ved genmodifisering og DNA-behandling av dyr i naturen vil kunne ha konsekvenser for andre land ut over det som er regulert i handelsavtaler. Dette gjelder spesielt for fisk og andre dyr i havet, men også for fugler og insekter.

Tilsvarende vil Norge påvirkes av den praksis som gjelder i andre land. En regulering av dette området bør derfor sees på som et internasjonalt anliggende.

Mulige påvirkningsmuligheter

Det uklart om godkjente produkter for DNA-behandling regnes som genmodifiserte medisinske produkter i EU, og også hvorvidt DNA-behandling som ikke er medisinsk, vil gjøre dyr genmodifiserte. Ulike EU-land kan tolke EU-direktiv 2001/18/EF forskjellig. Norge kan her bidra til å belyse problemstillingen og arbeide for en reguleringspraksis som møter utfordringene på en god måte. Hvis Norge med en grundig begrunnelse velger en klar regulering og argumenterer godt for denne, kan det bidra til en debatt om reguleringen innad i EU, og også i andre land.

Utviklingsland

Utviklingen av DNA-vaksiner kan gi nye vaksiner til bruk for både mennesker og dyr i utviklingsland der stabilitet uten kjøling og rimelige produksjonskostnader er viktig aspekter. En regulering som fremmer utvikling av DNA-vaksiner med god trygghet for helse og miljø, kan derfor bidra til bedre sykdomsbekjempelse i utviklingsland.

Ivaretagelse av hensyn til internasjonalt samarbeid ved regulering av dyret

EUs utsettingsdirektiv er åpent for ulike tolkninger av

GMO-begrepet, og ved å knytte reguleringen av DNA-behandlede dyr til en tolkning det er dekning for i EU-direktivet, kan Norge arbeide for en konstruktiv dialog med handelspartnere i EU. Hvis Norge velger å beholde muligheten for å utøve skjønn i tolkningen av GMO-betegnelsen, kan en avvikende praktisering justeres dersom handelskonflikter skulle oppstå.

Ivaretagelse av hensyn til internasjonalt samarbeid ved regulering av behandlingen

Hvis GMO-definisjonen i Norge utvides til å omfatte plasmider, kan import av mange legemidler bli vanskelig fordi de skal vurderes som en GMO. Virusvaksiner fra EU vil ha gjennomgått en miljørisikovurdering som GMO, men DNA-vaksiner kanskje ikke i samme grad. Dette vil også påvirke samarbeidsrelasjoner mellom norske og internasjonale forskere på DNA-vaksiner og genterapi for mennesker, fordi mange av disse genkonstruksjonene også vil bli definert som GMO. Videre vil det komplisere norsk deltakelse i forskningssamarbeid innen molekylærbiologi generelt, der utveksling av plasmider er viktig.

Hvis en regulering knyttes til bruken av DNA-behandlingen og ikke til produktet, vil det også kunne bremse handel med land som har et annet regelverk. Det vil imidlertid også være en mulighet for å bidra til at det bygges opp et felles internasjonalt regelverk for DNA-behandling.

7. Oppsummering av reguleringsalternativene

7.1 Regulering av dyret

1a. GMO når dyret en gang har fått genmateriale tilsatt

Vektlagte hensyn:

- Det er umulig å utelukke at noe av DNAet kan ha nådd kjønnscellene og blitt inkorporert der. Videre kan noen av disse dyrene rømme og føre genene ukontrollert videre.
- Nakent, modifisert DNA kan overføres til andre arter uten at konsekvensene kan vurderes på forhånd. En føre var-holdning tilsier at dette bør unngås så langt som mulig.
- Ved genterapi vil det være mulig å selektere (med eller uten hensikt) for de dyrene som har fått DNAet inkorporert i genomet. Alternativt vil det være mulig å selektere på avkom som har arvet det tilsatte genmaterialet. Metoden vil da være omtrent identisk med den som vanligvis brukes når arvelig genmodifiserte dyr fremstilles.
- Det blir mulig for forbrukere å velge bort produkter også fra DNA-behandlede dyr uten å forholde seg til en egen kategori for dette.

Konsekvenser:

- Alle dyr som har fått DNA-vaksiner eller genterapi må betegnes som GMO. Dette vil utløse merkekrav.
- Det kan føre til konflikter på grunn av importrestriksjoner fordi våre handelspartnere kan ha andre regler for merking. Det kan også bli vanskelig å få informasjon om DNA-behandling av importerte dyr og produkter fra land med andre merkeregler.
- Forskjellige kombinasjoner av dyr og vaksinasjoner må vurderes som separate utsetninger, og dette kan hindre utvikling og bruk av disse legemidlene.
- Utvikling av DNA-vaksiner for mennesker kan også bli bremsset.

Utfordringer:

- GMO-begrepet kan bli utvannet.
- Det kan tenkes metoder for indirekte DNA-behandling av dyr som ikke vil være "bruk av gen- eller celleteknologi" i form av tilsatt "innsetting i levende celler", for eksempel i form av fôrtilsetninger.
- Dyr som har fått levende, attenuerte virusvaksiner, har også fått tilsatt DNA eller RNA. Det kan da vurderes om disse dyrene skal få betegnelsen GMO, selv om virusgenene har blitt tilsatt uten "bruk av

gen- eller celleteknologi". Videre vil karakterisering av attenuerte virus kunne føre til at kravene til å kalles "genteknologi" etterhvert oppfylles.

1b. GMO så lenge tilsatt genmateriale fremdeles er tilstede

Vektlagte hensyn:

- Genmateriale kan spres i miljøet, og det er derfor viktig å ha det under kontrollerte forhold til det er nedbrutt. Dyret reguleres derfor som GMO til man kan anta at tilsatt DNA er brutt ned. Replikerende og integrerende genkonstruksjoner vil være tilstede i lengre perioder enn korte DNA-molekyler, så bruken av disse vil begrenses.
- Det er viktig å ikke utvanne GMO-begrepet, og det er derfor skilt mellom de dyr man vet har fått arvelige forandringer, og de dyr som har fått DNA-vaksine/genterapi kun på somatiske celler. Sannsynligheten for inkorporering av tilsatt DNA i kjønnscellenes kromosomer anses som så liten at den ignoreres.

Konsekvenser:

- Dyret vil bare kalles genmodifisert når det er fremmede gener tilstede i dyrets celler. Det vil dermed betegnes GMO kun i en periode og er etter en antatt DNA-nedbrytningstid ikke lenger å regne som en GMO.
- Det er mulig å anvende DNA-vaksiner og samtidig ta hensyn til miljøaspektene.
- Hvert vaksinasjonsforhold må vurderes separat hvis det er snakk om utsetting. Hvis vaksinerer skjer under innsluttet bruk med senere utsetting eller salg, må likevel GMO-periodens lengde bestemmes.
- Importerte dyr og produkter må vurderes om de møter kriteriene for merking eller ikke. Dette kan føre til handelsrestriksjoner for noen produkter.

Utfordringer:

- Det vil være vanskelig å vite på hvilket tidspunkt det tilsatte DNAet er brutt ned.
- Det kan bli vanskelig å få informasjon om DNA-behandling av importerte dyr og produkter.

1c. GMO når det tilsatte genmaterialet kan komme til å gå i arv

Vektlagte hensyn:

- Det legges vekt på bevaring av arten ved at en mulig arvelig genmodifisering reguleres på linje med

målrettet, arvelig genmodifisering. Samtidig legges det vekt på hvor stor sannsynlighet det er for at dette vil skje.

- Bruk av DNA-vaksiner vil kunne gi bedre sykdomsbekjempelse ved dyreproduksjon.

Konsekvenser:

- Det åpnes for bruk av DNA-vaksiner der sannsynligheten er liten for at genmaterialet skal gå i arv.
- Genterapi på dyr vil i større grad enn DNA-vaksinering kunne innebære at dyret reguleres som en GMO.
- Det vil kreves grundig informasjon om eventuelle DNA-behandlinger ved import av levende dyr.

Utfordringer:

- Det vil bli vanskelig å anslå om det tilsatte genmaterialet vil kunne gå i arv, og forsøk vil kreves for å sannsynliggjøre at det ikke vil integreres i kjønnscellene.

1d. GMO når det nye genmaterialet har spesielle karakteristika

Vektlagte hensyn:

- Det kan her tas hensyn til at noen typer genmateriale gir dyret helt nye egenskaper som kan innvirke på dyrets egenart.
- Det er mulig å ta hensyn til både spredningsrisiko og integrasjonsrisiko.

Konsekvenser:

- Det kan åpnes for DNA-behandling i sykdomsbekjempelse samtidig som genterapi for andre formål kan begrenses.
- Det må utarbeides utførlige retningslinjer som tar høyde for mange forskjellige typer genkonstruksjoner, og det vil være naturlig med en sak-til-sak-behandling av søknader.
- Det vil være mulig å utføre skjønn, samt å justere praktiseringen underveis hvis ønskelig.

Utfordringer:

- Retningslinjene som utarbeides for produsenter og forvaltere må være gode for at produsenter av legemidler og dyr kan vite hva de har å forholde seg til.

1e. Et DNA-behandlet dyr gis en helt ny betegnelse

Vektlagte hensyn:

- Det skilles mellom arvelig genmodifisering og DNA-behandling, samtidig som DNA-behandling blir regulert.

- Dyrene gis en betegnelse som gir informasjon om de faktiske forhold.

Konsekvenser:

- Matproduktene kan merkes spesielt med "DNA-behandlet" e.l.
- GMO-begrepet vil ikke bli utvannet.
- Det er mulig å utforme en egen regulering av DNA-behandling.
- Importert mat vil kunne merkes tilsvarende på bakgrunn av informasjon fra produsenten.
- Merkekrav kan virke fordyrende.

Utfordringer:

- Det kan være en utfordring for forbrukerne å forholde seg til en egen kategori for DNA-behandlede dyr.
- Det kan bli et mer komplisert regelverk rundt anvendelse av genteknologi på dyr.
- En ny merkekategori kan føre til handelshindringer.

1f. GMO-betegnelsen forbeholdes målrettede arvelige forandringer

Vektlagte hensyn:

- Sannsynligheten for arvelig forandring ved DNA-behandling er liten, og GMO-begrepet bør ikke utvannes.
- Dyreprodusenter bør stå fritt til å velge den behandlingen som er best for dyrene og for produksjonseffektiviteten.

Konsekvenser:

- Dyr som er behandlet med DNA-vaksiner eller genterapi som medisinske produkter vil ikke betegnes GMO.
- Annen genterapi på dyr vil heller ikke dekkes av genteknologiloven.
- Produsenter i Norge kan få gode konkurransevilkår, men det kan også minske mulighetene for å markedsføre spesielt "rene" produkter.

Utfordringer:

- Behandling med DNA som ikke er legemiddel vil kunne nærme seg metoden for målrettet genmodifisering, og klare retningslinjer må utformes.

7.2 Regulering av behandlingen

2a. Genmateriale for DNA-behandling reguleres under genteknologiloven

Vektlagte hensyn:

- Det tas hensyn til at noen genkonstruksjoner kan

replikeres og spres i omgivelsene, og det oppmuntres til å bruke mer miljøvennlige genkonstruksjoner.

Konsekvenser:

- Noen DNA-vaksiner og genterapiprodukter for mennesker kan også få betegnelsen GMO.
- Hvis noen DNA-konstruksjoner defineres som GMO bare i Norge, kan import av mange nye legemidler bli vanskelig.
- Norsk deltakelse i internasjonalt forskningssamarbeid innen molekylærbiologi kan bli vanskeliggjort.

Utfordringer:

- Nakent DNA er ikke tidligere regulert i genteknologiloven, og hvis noen genkonstruksjoner inkluderes i GMO-betegnelsen, fører dette til at resten av loven må tas opp til vurdering med hensyn på dette.

2b. En egen lovregulering for DNA-behandling av dyr

Vektlagte hensyn:

- Forskjellen mellom arvelig genmodifisering og DNA-behandling tydeliggjøres i regulering og eventuell merking.
- Et eget krav om miljørisikovurdering kan spesifiseres.

Konsekvenser:

- GMO-begrepet vil ikke bli utvannet.

- Produktene kan utvikles og markedsføres selv om bruken kan bli noe begrenset for norske dyreprodusenter.

Utfordringer:

- Det kan skapes nye gråsoner mellom lovregulering av DNA-behandling og regulering av arvelig genmodifisering.

2c. DNA-behandling av dyr dekkes av annen lovgivning

Vektlagte hensyn:

- Genmodifisering anses som kun å gjelde nedarvbare forhold, og bevaring av art og økosystem anses ikke å være truet av DNA-behandling som ikke har dette som formål.
- DNA-vaksiner og genterapi vil oftest være dekket av legemiddeloven og andre lover, og en unødig dobbeltregulering kan unngås.

Konsekvenser:

- DNA-behandlede dyr og produkter av disse betegnes ikke GMO.
- Det blir ikke en ekstra regulering av utvikling og bruk av legemidler basert på DNA.

Utfordringer:

- DNA-behandling som med rimelig sannsynlighet kan resultere i arvelig genmodifisering, er ikke nødvendigvis dekket av reguleringen. En avgrensning mot genteknologiloven blir derfor nødvendig.

8. Referanser

1. Gudding, R. (2000) "Immunprofylakse i veterinærmedisinen", Scandinavian Veterinary Press, s. 130.
2. Wolff, J.A., Malone, R.W., Williams, P., Chong, W., Acsadi, G., Jani, A. & Felgner, P.L (1990) "Direct gene transfer into mouse muscle cells in vivo", Science 247, 1465-8.
3. Lewis, K.N., Liao, R., Guinn, K.M., Hickey, M.J., Smith, S., Behr, M.A. & Sherman, D.R. (2003), "Deletion of RD1 from Mycobacterium tuberculosis mimics bacille Calmette-Guerin attenuation", J. Infect. Dis. 187, 117-23.
4. Cello, J., Paul, A.V. & Wimmer, E. (2002) "Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template", Science 297, 1016-8.
5. Lavitrano, M., Forni, M., Bacci, M.L., Di Stefano, C., Varzi, V., Wand, H. & Seren, E. (2003), "Sperm mediated gene transfer in pig: Selection of donor boars and optimization of DNA uptake", Mol. Reprod. Dev. 64, 284-91.
6. Sato, M., Ishikawa, A. & Kimura, M. (2002) "Direct injection of foreign DNA into mouse testis as a possible in vivo gene transfer system via epididymal spermatozoa", Mol. Reprod. Dev. 61, 49-56.
7. Miller, D.G., Rutledge, E.A. & Russell, D.W. (2002) "Chromosomal effects of adeno-associated virus vector integration", Nature Genetics 30, 147-8.
8. Check, E. (2003) "Second cancer case halts gene-therapy trials, Nature 421, 305.
9. Rundskriv 4039 R fra Statens næringsmiddeltilsyn, 1997.
10. Gillis, J. (2003) "Old laws, new fish. Environmental regulation of gene-altered foods is a grey area", Washington Post 15. januar 2003.
11. Traavik, T. (1995) "For tidlig kan være for sent. Økologiske faremomenter ved anvendelse av nakent DNA i biologiske verktøy innen forskning, produksjon og terapi", utredning for DN nr. 1995-5.
12. Traavik, T. (1999) "An orphan in science: Environmental risks of genetically engineered vaccines", utredning for DN 1999-6.
13. Gudding, R. (2000) "Immunprofylakse i veterinærmedisinen", Scandinavian Veterinary Press, s. 121.
14. Gudding, R. (2000) "Immunprofylakse i veterinærmedisinen", Scandinavian Veterinary Press, s. 128-31.
15. O'Neill, G. (2002) "The contraceptive plague", New Scientist 10. august 2002, s. 4-5.
16. Nowak, R. (2002) "Gene warfare", New Scientist 11. mai 2002, s. 6.
17. Redaksjonell kommentar, Nature Biotechnology 21, 11 (2003).

Miljøverndepartementet
Postboks 8013 Dep
0030 Oslo

Deres ref.: 2001/2807 N/AMy

Vår ref.: 01/87

Dato: 26. februar 2003

Regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr

Miljøverndepartementet ba i brev av 02.10.01 Bioteknologinemnda drøfte hvordan DNA-vaksiner og genterapi på dyr bør reguleres og hvilken status de "DNA-injiserte" dyrene etter regelverket bør ha.

Det utvikles nå nye og lovende metoder for sykdomsforebygging og -bekjempelse i form av DNA-vaksiner og genterapi, som baseres på overføring av genmateriale til celler i kroppen. Disse metodene nærmer seg derfor metodene som brukes ved genmodifisering av organismer. Dette reiser spørsmålet om et dyr blir å regne som en genmodifisert organisme (GMO) når det får DNA-vaksiner eller genterapi. I så fall skal dyret reguleres etter genteknologiloven.

Bioteknologinemnda tok opp problemstillingen første gang på et internseminar i Namsos 05.09.01 og har etter henvendelsen fra Miljøverndepartementet utarbeidet et eget underlagsdokument der de forskjellige aspektene av problemstillingen er belyst (se vedlegg). Nemnda har gjennom flere møter drøftet mulige reguleringsmåter for DNA-behandling av dyr på bakgrunn av internseminaret og underlagsdokumentet og kommet frem til en anbefalt reguleringsmåte.

Begrepet "DNA-behandling"

Vaksiner og genterapi kan gis i form av genmodifiserte virus og bakterier. Begrepet "DNA-behandling" brukes imidlertid her om overføring av nukleinsyrer, enten DNA eller RNA, på måter som ikke innebærer bruk av genmodifiserte organismer. Betegnelsen dekker både DNA-vaksiner og genterapi med annen hensikt enn å påvirke immunsystemet. I diskusjonen av en regulering av bruk av DNA-vaksiner og genterapi på dyr er det hensiktsmessig med en egen betegnelse på overføring av nukleinsyrer som ikke skjer ved hjelp av genmodifiserte virus eller bakterier.

I bioteknologiloven brukes betegnelsen "genterapi" for å dekke all tilsiktet overføring av genetisk materiale til celler i menneskekroppen. Denne bruken av begrepet inkluderer både DNA-vaksiner og genterapi i form av nakent eller innpakket DNA og overføring av genetisk materiale ved hjelp av genmodifiserte virus og bakterier. Ved en lovregulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr vil betegnelsen "genterapi" kunne defineres og brukes tilsvarende hvis det er ønskelig med samsvar mellom genteknologiloven og bioteknologiloven.

Regulering av DNA-behandling i et eget kapittel i genteknologiloven

Fordi DNA-behandling kan gi et bredt spekter av mulige konsekvenser, ønsker Bioteknologinemnda, med unntak av to medlemmer, at DNA-behandling reguleres i henhold til prinsippene nedfelt i genteknologiloven. Nemndsmedlemmene Grethe Evensen og Christina Abildgaard finner det imidlertid naturlig at Norge følger den reguleringspraksis som blir valgt innen EU når det gjelder DNA-vaksiner og genterapi som legemidler (se nedenfor).

DNA-behandling kan innebære alvorlige miljøkonsekvenser også når genmaterialet ikke går i arv. Fordi DNA-behandling videre omfatter en rekke ulike metoder og genkonstruksjoner, er det viktig med en sak-til-sak-vurdering som sikrer en god konsekvensanalyse. Flertallet i nemnda anbefaler derfor at DNA-behandling reguleres i form av et eget kapittel i genteknologiloven der det spesifiseres hvilke regler som skal gjelde for DNA-behandling. Nemnda mener dette kapittelet kan utformes slik at det gjelder for DNA-behandling av alle typer flercellede organismer, deriblant planter, og ikke bare for dyr. Medlemmene Grethe Evensen og Christina Abildgaard støtter en sak-til-sak-behandling av søknader, men mener at dette for legemidler vil bli ivaretatt ved en regulering gjennom eksisterende lovverk.

Fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer er nå inndelt i henholdsvis innesluttet bruk og utsetting, der kravene til innesluttet bruk må være oppfylt for at det ikke skal klassifiseres som en utsetting. Bioteknologinemnda foreslår at dette skillet opprettholdes. I hovedsak vil reglene og vurderingene for både innesluttet bruk og utsetting kunne være de samme for DNA-behandling som for genmodifisering av organismer, men barrierene mot spredning av genmaterialet og kriteriene for innesluttethet vil kunne avvike noe.

Det bør vurderes om dyrevernløvens § 5¹ skal justeres slik at den også omfatter DNA-behandling og ikke bare genmodifisering knyttet til avl.

Definisjonen av GMO

Genteknologilovens definisjon av "genmodifisert organisme" gir rom for ulike tolkninger når det gjelder DNA-behandlede dyr. Tilsvarende tolkningsrom finnes i EUs direktiv 2001/18/EF om utsetting av genmodifiserte organismer.

Bioteknologinemnda ønsker at begrepet "genmodifisert organisme" ikke skal utvannes og går derfor inn for at anvendelse av DNA-vaksiner og genterapi på dyr som hovedregel ikke skal regnes som genmodifisering. Nemnda ønsker imidlertid å beholde muligheten for at det kan utøves skjønn i en sak-til-sak-vurdering og vil derfor anbefale at det ikke stilles et absolutt krav til arvbarehet for at dyret skal kunne kalles genmodifisert. Hvis det kan sannsynliggjøres enten 1) at det tilsatte genmaterialet vil komme til å gå i arv, 2) at genmaterialet, hvis det skulle bli integrert og gå i arv, kan innebære risiko for helse eller miljø, 3) at genmaterialet, gjennom rekombinasjon, kan gi organismer med nye, uheldige egenskaper eller 4) at genmaterialet vil gi organismen egenskaper som kan vekke allmenne etiske reaksjoner, anbefaler nemnda at det

¹ Dyrevernløven § 5. Avl

Det er forbode å endra dyra sine arveanlegg ved bruk av genteknologiske metodar eller ved tradisjonelt avlsarbeid dersom

1. dette gjer dyret uskikka til å utøve normal åtferd eller påverkar fysiologiske funksjonar i uheldig lei,
2. dyret blir påført unødige lidings,
3. endringa vekker almenne etiske reaksjonar.

Det er forbode å avle dyr som har vorte slik som nevnt i fyrste ledd.

åpnes for å definere organismen som genmodifisert, med tilhørende utløsning av merkekrav. Med disse kriteriene vil de fleste DNA-vaksineplasmider ikke gjøre dyr genmodifisert, mens en del former for genterapi vil dekkes av kriteriene. Samtidig blir DNA-behandling slik det inngår i fremstillingen av en genmodifisert organisme, ikke unntatt fra de regler som gjelder i dag.

Utsetting av genmodifiserte organismer skal vurderes med henblikk på risiko, og om nødvendig skal føre var-prinsippet anvendes. Dette gjelder i norsk lov, i EU-direktiv 2001/18/EF og i Cartagena-protokollen om biosikkerhet. Hvis Norge spesifiserer at de samme regler skal gjelde for DNA-behandlede dyr uten samtidig å kalle dem for genmodifiserte organismer, kan dette oppfattes som en særregulering. Nemnda anbefaler derfor at reguleringen utformes slik at kravet om en risikovurdering kan knyttes til behovet for å kunne vurdere om behandlingen gjør dyret genmodifisert eller ikke, slik at risikovurderingen er dekket av gjeldende internasjonale regler.

Reguleringen kan formuleres slik at den også gjelder for utsetting av DNA-behandlede dyr som importeres levende etter at de er behandlet. Det bør også åpnes for å vurdere om dyr som har fått DNA-vaksiner og genterapi i form av levende genmodifiserte virus eller bakterier møter kriteriene for en genmodifisert organisme. Dette for å unngå at genmodifiserte virus brukes i stedet for plasmid der plasmider innebærer en mindre miljørisiko.

Regulering av DNA-behandling i forhold til legemiddelregulering

Bioteknologinemnda anbefaler en regulering av selve behandlingen, det vil si *bruken* av DNA-vaksiner og genterapi på dyr. Fordi Norge er knyttet til EUs system for legemiddelgodkjenning (EMA), kan ikke Norge legge begrensninger på markedsførings-tillatelsen for DNA-vaksiner og genterapiprodukter hvis de er blitt godkjent som veterinærmedisinske legemidler. Bruken av dem kan derimot begrenses hvis ønskelig.

DNA-vaksiner og genterapi kan også gis i form av genmodifiserte virus eller bakterier. Legemidler som samtidig er genmodifiserte organismer, er unntatt fra bestemmelsene i EU-direktiv 2001/18/EF om markedsføring av GMOer, men de er underlagt krav om en tilsvarende miljørisikovurdering. I denne vurderingen inngår dyr og miljø der GMO-legemidlene skal brukes. Samtidig slås det fast i den tilhørende før- og matforordningen at dyr behandlet med genmodifiserte medisinske produkter ikke er å betrakte som genmodifiserte.

DNA-vaksiner og genterapiprodukter som ikke er genmodifiserte organismer, er ikke dekket av et tilsvarende lovfestet krav om miljørisikovurdering. Dyrene som skal behandles, og andre organismer i bruksmiljøet, er derfor heller ikke del av en lovfestet risikovurdering slik de er for GMO-legemidler. Bioteknologinemndas flertall mener det er viktig å lovfeste en risikovurdering knyttet til legemidler basert på nukleinsyrer og at vurderingen bør gjøres av de samme som i dag vurderer utsettinger av GMO. Nemndas flertall oppfordrer miljøvernmyndighetene til å arbeide for at dette også gjennomføres i EU. Dette vil sikre både hensyntagen til miljøet og tillit til produsentene.

Nemndsmedlemmene Grethe Evensen og Christina Abildgaard mener at Norge, av hensyn til norsk næringsliv og dets konkurransedyktighet, bør avvente og følge EUs praksis for regulering av dyr behandlet med EMA-godkjente DNA-vaksiner og genterapiprodukter. En harmonisert reguleringspraksis i Norge vil være av avgjørende betydning for å bevare den industrielle kompetansen som er bygget opp i Norge, samt sikre den videre satsningen på utvikling av produkter med mål om å oppnå bruks- og markedsføringsstillatelse i Norge. Norge

har stor oppdrettsnæring og omtrent halve verdensmarkedet for fiskevaksiner. Dette tilsier at Norge bør gå varsomt fram i denne saken.

Krav til søker

Søknader om utsetting av DNA-behandlede dyr eller behandling av dyr som er i miljøet, vil i utgangspunktet kreve en konsekvensutredning og gis en sak-til-sak-vurdering etter de samme prinsipper som utsetting av genmodifiserte organismer. Med oppbygging av erfaring med DNA-behandlede dyr, kan kravene eventuelt justeres i forskrift. For å kunne gjennomføre en praktisk sak-til-sak-vurdering når det gjelder bruk av markedsførte produkter, foreslår nemnda at enten produsenten, importøren eller potensielle brukere skal kunne søke om godkjenning for bruk av produktet. For å ha kontroll med antall dyr som får behandlingen, kan det sørges for et meldingssystem. For forsøksvirksomhet og kliniske utprøvinger med ikke-godkjente produkter, vil prosjektansvarlig være søker.

Ved DNA-behandling av dyr er det nødvendig med informasjon om varighet og spredning i dyret, risiko for integrasjon, antall dyr som behandles m.m. Kravene til konsekvensutredning i søknad om DNA-behandling kan bygge på de retningslinjer som er utviklet for DNA-vaksiner og genterapi av EMEA, WHO og FDA og den konsekvensutredningen som gjelder for utsetting av genmodifiserte organismer.

Merking

Bioteknologinemnda ønsker å unngå en ”utvanning” av GMO-begrepet og går derfor inn for at dyr som har fått DNA-vaksiner og genterapi for veterinærmedisinske formål, ikke omfattes av GMO-begrepet med mindre de oppfyller kriteriene for å kalle dyret en genmodifisert organisme, som skissert ovenfor.

Innføringen av en egen merkekategori for DNA-behandlede dyr kan være en aktuell mulighet. Bioteknologinemnda mener at det i den forbindelse må legges vekt på forbrukernes ønsker om relevant informasjon – ikke bare om sluttproduktet, men også om produksjonsmetoden. Også forholdet til EØS-avtalen må vurderes, samt om en egen merkekategori eller en negativ merking bør være internasjonalt anerkjent før den gjennomføres. Informasjonen kan også gjøres tilgjengelig for forbruker på andre måter enn ved direkte merking av varene. For å sikre forbrukernes trygghet, bør det videre stilles krav til restnivået av det tilsatte genmaterialet i sluttproduktet, tilsvarende reglene for restmengder av veterinærpreparater i dyreprodukter.

Med hilsen

Werner Christie
leder

Sissel Rogne
direktør

Vedlegg:
Underlagsdokument (manuskript, 26.02.03)

Saksbehandler: Grethe S. Foss
seniorrådgiver

Adresse: Boks 522 Sentrum, 0105 Oslo • Tlf: 22 24 27 45 • Fax: 22 24 27 45 • e-post: bioteknologinemnda@bion.no • www.bion.no



BIOTEKNOLOGINEMNDA