

Innspill til evalueringen av bioteknologiloven: Kapittel 6 – genterapi

Da Bioteknologinemnda i 2011 leverte sitt innspill til evalueringen av bioteknologiloven, ble vurderinger av kapittel 6 om genterapi utsatt. Nemnda varslet samtidig at den i 2012 ville fortsette arbeidet med genterapi brukt på mennesker, og samtidig ta for seg veterinærmedisinsk bruk av genterapi (regulert etter genteknologiloven). Videre varslet Bioteknologinemnda at den ville utarbeide dette innspillet om genterapi til Helse- og omsorgsdepartementet våren 2012.

Bioteknologiloven åpner for bruk av genterapi for å hindre alvorlig sykdom, men Bioteknologinemnda har også belyst andre bruksområder for metoder brukt til genterapi. Blant annet arrangerte nemnda et møte om gendoping i idretten i 2011.

Utviklingen innen genterapi er beskrevet i rapporten *Evaluering av bioteknologiloven* fra Helsedirektoratet [1]. Bioteknologinemnda henviser til rapportens kapittel 6 for en kortfattet og god oppsummering av teknologier, behandlingsstrategier og utprøvende genterapi på mennesker. Det er allikevel viktig å peke på at genterapi, enn så lenge, i hovedsak er utprøvende medisinsk behandling og ikke etablerte behandlingalternativer.

Regulering av genterapi er utfordrende fordi det ikke er spesielle metoder eller teknikker som reguleres, men en bred *intensjon* om å helbrede sykdommer eller genetiske sykdomsdisposisjoner gjennom en rekke forskjellige metoder og prinsipper som involverer overføring av genetisk materiale til humane celler:

§ 6-1. Definisjon

Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner.

Dette gjelder til en viss grad reguleringen av andre former for humanmedisinsk bruk av bioteknologi, slik som gentesting og assistert befruktning, men teknologiene og bruksområdene er mer begrenset. For genterapi er bruksområdene vaksinerings, kreftbekjempelse, regulering av gener eller tilføring av gener samt mange andre formål. Sykdommer og tilstander som er mulige mål for genterapi, er også svært omfattende. I tillegg er det en rekke fundamentalt ulike metoder og prinsipper som kan benyttes til genterapi. Videre kan de samme metodene og prinsippene benyttes til andre formål enn genterapi – for eksempel vaksinerings eller forbedring av egenskaper.

En konsekvens av denne mangfoldigheten er at nyansert regulering vanskelig lar seg utforme. Alt annet enn et generelt forbud mot genterapi bør innebære en grundig og detaljert vurdering av de aktuelle sykdommene eller genetiske sykdomsdisposisjonene som skal helbredes eller endres, og hvilke metoder som kan benyttes. En metode eller teknologi som blir vurdert akseptabel for behandling av tykktarmskreft, vil kanskje ikke være akseptabel for behandling av leddgikt fordi avveiningen mellom risiko og sykdommens alvor, nytte for behandling eller lindring vil kunne lede til forskjellige konklusjoner.

Bør bioteknologiloven regulere genterapi?

Etiske utfordringer knyttet til genterapi er ikke særegne for denne formen for medisinsk behandling. De samme etiske utfordringene er også knyttet til andre former for utprøvende behandlinger innen medisin [2]. Det sentrale spørsmålet Bioteknologinemnda har stilt seg når den har vurdert genterapi under den pågående evalueringen av bioteknologiloven, er om genterapi bør særreguleres i forhold til andre former for utprøvende medisinsk behandling.

For noen er særregulering av genterapi berettiget fordi genterapi kan gripe direkte inn i menneskers arvestoff på en irreversibel måte. De mener at dette faktum alene er så viktig at det krever en særregulering av genterapi.

For andre er særregulering av genterapi ikke berettiget fordi de mener at de samme etiske utfordringene også er knyttet til andre former for utprøvende behandlinger innen medisin. De mener at genterapi skal reguleres av det samme regelverket som regulerer andre former for utprøvende medisinsk behandling.

Andre er enig i at de samme etiske utfordringene også er gjeldende for andre former for behandling innen medisin, men at genterapi, som en ny form for behandling, framhever kjente etiske problemstillinger som får lite oppmerksomhet i vanlig medisinsk praksis. Disse avviser genetisk eksepsjonalisme¹, men mener at særregulering av genterapi fremhever viktige allmenne etiske utfordringer knyttet til utprøvende medisinsk behandling.

Atter andre mener at selv om de etiske utfordringene knyttet til genterapi også er aktuelle for annen medisinsk praksis, kjennetegnes genterapi av en gruppering av etiske utfordringer som er særegen: teknologisk usikkerhet, inngrep som er irreversible, direkte endring av molekylære nettverk eller arvestoffet, levende terapeutika, potensiell virkning for senere generasjoner og sterke vitenskapelige, økonomiske og politiske interesser [2]. Denne unike grupperingen av etiske utfordringer, mener disse, forsvarer en særregulering av genterapi.

Bioteknologinemnda mener at isolert sett er ikke de etiske utfordringene knyttet til genterapi vesentlig forskjellig fra de som er knyttet til andre former for utprøvende behandling. Likevel mener nemnda at genterapi kjennetegnes ved en gruppe etiske utfordringer som er særegen, og som gjør at genterapi fortsatt bør reguleres i bioteknologiloven. Noe av kjernen i reguleringen av medisinsk bruk av bioteknologi er kontroll med bruken av metoder for å endre det menneskelige arvestoffet. Genterapi er i utvikling, og det er fornuftig å beholde nasjonale regulatoriske instrumenter som gir mulighet til å styre denne utviklingen ved behov.

Juridiske utfordringer og Bioteknologinemndas tilrådinger

Det er flere problemstillinger knyttet til reguleringen av genterapi. Først og fremst er det uklart hvordan forholdet er mellom EUs regelverk for genterapi og bioteknologiloven. Normalt er det slik at bestemmelser nedfelt i særlover går foran bestemmelser nedfelt i

¹ Krav om at tema/subjektet trenger unntak fra vanlige regler.

generelle lover. Siden bioteknologiloven adresserer genterapi spesielt og noen få andre utvalgte biologiske teknologier som kan brukes medisinsk, har det vært vanlig at bestemmelser nedfelt i denne loven går foran bestemmelser i andre norske lover. Men EU-direktiver som er tatt inn i norsk lov, kan legge føringer for hvordan genterapi kan reguleres i Norge.

EU-regelverket: Direktiv 2001/83/EC med mer

Direktiv 2001/83/EC regulerer medisinske produkter for bruk til mennesker og setter regler for markedsføringstillatelse. Regulering (EC) No 1394/2007 og direktiv 2009/120/EC tilføyer regler om avanserte terapier til direktiv 2001/83/EC. Direktiv 2001/20/EC regulerer implementeringen av god klinisk praksis for kliniske forsøk på mennesker, og direktiv 2005/28/EC regulerer god klinisk praksis for utprøving av medisinske produkter. Legemiddeloven og bioteknologiloven regulerer også disse områdene. Mange former for genterapi faller inn under definisjonen av avanserte terapier i direktiv 2001/83/EC:

Gene therapy medicinal product means a biological medicinal product which has the following characteristics:

(a) it contains an active substance which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence;

(b) its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains, or to the product of genetic expression of this sequence.

Gene therapy medicinal products shall not include vaccines against infectious diseases [våre uthevinger].

Det er European Medicines Agency (EMA) som er ansvarlig for å godkjenne legemidler og andre humanmedisinske produkter, inkludert genterapier og andre medisinske produkter basert på moderne bioteknologi, på EU-nivå. EMA skal foreta en vitenskapelig vurdering av produktenes kvalitet, sikkerhet og virksomhet før markedsføringstillatelse blir gitt. EMA har en egen komité for avanserte terapier, Committee for advanced therapies (CAT), som står for den vitenskapelige vurderingen av slike produkter.

Definisjonen av genterapi i direktiv 2001/83/EC er begrenset til rekombinant DNA/RNA (DNA/RNA som er delt opp og satt sammen med endonukleaser og ligaser), selv om det er mulig å framstille DNA- og RNA-konstruksjoner uten rekombinerende metoder. Man kan i prinsippet bestille syntetiske DNA- og RNA-konstruksjoner med de samme egenskapene og benytte dem til genterapi.

I punkt (a) står det at det er tilstrekkelig at en aktiv substans som enten inneholder eller består av rekombinerte DNA/RNA-konstruksjoner, benyttes i mennesker med den hensikt å regulere, erstatte, legge til eller fjerne en genetisk sekvens. Etter denne definisjonen vil for eksempel en bakterie som man kan ta i tablettform, og som er genetisk modifisert til å friggi et protein som reduserer inflammasjon i tarmen [3], falle inn under begrepet genterapi. Det er

til tross for at en slik bakterie ikke setter DNA/RNA inn i humane somatiske celler – som er den mer konvensjonelle forståelsen av genterapi.

Vaksiner mot smittsomme sykdommer er unntatt fra reglene for genterapi. Det kan være uklart om en sykdom skyldes smitte. Enkelte kreftformer skyldes helt eller delvis smittsomme patogener, noe som lenge var ukjent. Sykdommer som i dag ikke har noen kjent kobling til smittsomme patogener, kan i morgen få en slik kobling. En trygg og effektiv vaksine mot en ikke-smittsom sykdom vil derimot regnes som et genterapeutisk medisinsk produkt. Vaksiner mot smittsomme sykdommer kan også falle inn under reguleringen for genterapi hvis de inneholder komponenter, slik som interleukin 12 [4], som øker vaksinens effektivitet (adjuvans), men strengt tatt ikke er rettet mot den smittsomme sykdommen.

Sykehusunntaket i direktiv 2001/83/EC

Det er likevel noen situasjoner som ikke dekkes av EU-regelverket. Spesielt gjelder det utprøvende behandling som faller inn under «sykehusunntaket» i direktiv 2001/83/EC, Artikkel 3, punkt 7 (M6, regulering [EC] No 1394/2007). Sykehusunntaket sier at:

This Directive shall not apply to:

[...]

Any advanced therapy medicinal product, as defined in Regulation (EC) No 1394/2007, which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient.

To alternativer for regulering kan fange opp situasjoner som ikke dekkes av EUs regelverk: 1) utforme bioteknologiloven slik at den dekker alle situasjoner og gir spesifikt unntak der det blir dobbeltregulering med EUs direktiver, eller 2) utforme bioteknologilovens bestemmelser snevert for å dekke kjente «hull» i EUs regelverk. Juridisk filosofi vil her trolig bli bestemmende for valg av alternativer.

Utfordringen ved å tette igjen «hullet» som sykehusunntaket utgjør, er at det kan skape problemer med patentlovgivningen. EUs direktiv 2001/83/EC er myntet på vitenskapelig rådgivning og godkjenning med henblikk på markedsføringstillatelse. Dette er en svært kostbar prosess, og det er bare produkter som har kommet langt i, eller har fått slutført, den kliniske utprøvningsprosessen, som får slik behandling. I en lang rekke tilfeller vil små akademiske miljøer ha behov for å prøve nye behandlinger. Ca. 60 % av de organisasjonene som utvikler genterapeutika, er rent akademiske (Rune Kjekken, Statens legemiddelverk, personlig meddelelse), og disse har ikke midler, kunnskap og tid til å søke patentbeskyttelse og markedsføringstillatelse i tidlige faser av utviklingen. Sykehusunntaket bidrar derfor til at akademiske institusjoner kan drive utviklingen av genterapi framover.

Sykehusunntaket ble også utformet for å skjerme behandlere som videreutvikler behandlingsformer som bygger på prinsipper som er patentbeskyttet. All den tid slik behandling er pasientrettet og av et slikt omfang at det ikke konkurrerer med godkjente

produkter, har EU åpnet et handlingsrom for behandlere på sykehus. Ved utformingen av nye regler i bioteknologiloven kan det derimot by på juridiske utfordringer om Helse- og omsorgsdepartementet eller en underliggende etat skal godkjenne genterapi eller andre bioteknologiske behandlingsformer som tas i bruk under sykehusunntaket. En formell godkjenning fra en offentlig etat vil kunne oppfattes som en offentlig godkjenning til å bryte patentrettighetene til et firma. Implantering av dyrkede chondrocytter (bruskdannende celler) fra pasienten selv (såkalt autologe chondrocytter) for å erstatte brusk i ledd er et slikt produkt (ChondroCelect) som firmaet TiGenix NV har fått markedsføringstillatelse for i EU. På tross av patentbeskyttelse og markedsføringstillatelse er det i Europa i dag mange sykehus eller behandlere som tilbyr egenutviklede prosedyrer for implantering av autologe chondrocytter. En streng etterlevelse av patentbeskyttelsen vil kunne kvele videre utvikling og raffinering av metoden. Prisen på det EMA-godkjente produktet er også dyrere enn lokalt utviklede alternativer, og igjen vil en streng etterlevelse av patentbeskyttelsen hindre at pasienter får behandlingen. Patentbeskyttelsen vil i slike tilfeller både hindre medisinsk forskning og utvikling, og pasientbehandling. Sykehusunntaket i direktiv 2001/83/EC åpner for småskala utprøving uten for omfattende regulering, men byr samtidig på utfordringer når det gjelder godkjenning av slik utprøvende behandling.

Bioteknologinemnda mener at Helse- og omsorgsdepartementet bør vurdere hvordan det handlingsrommet som sykehusunntaket åpner, skal reguleres på nasjonalt plan. Nemnda mener at bioteknologiloven vil være det naturlige juridiske instrumentet for å regulere genterapi som faller inn under sykehusunntaket. Nemnda vil samtidig peke på at andre metoder som kan benyttes til avanserte terapier i henhold til 2001/83/EC, slik som stamcelleterapi og vevsterapi, ikke er særregulert av norsk lov.

Bioteknologilovens kapittel om genterapi

Bioteknologinemnda har vurdert om definisjonen av genterapi i § 6-1 utvider bioteknologilovens virkeområde utover det som er indikert i § 1-2. Det vil si, om definisjonen av genterapi strekker seg utover det som kan regnes som humanmedisinsk bruk av bioteknologi.

§ 1-2. Lovens virkeområde

Loven gjelder humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. og omfatter assistert befruktning, forskning på befruktete egg og kloning, fosterdiagnostikk, genetiske undersøkelser av fødte og genterapi m.m.

§ 6-1. Definisjon

Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner.

Medisin kommer av det latinske begrepet *medicina* eller *mederi*, som betyr å lege. Medisinens domene er altså primært å gjenopprette en tilstand som var forut for en skade eller sykdom. I utvidet forstand er medisinenes rolle også å hindre at sykdom eller skade oppstår.

Disse begrepene blir fort vanskelige å avgrense og håndtere etisk hvis en medisinsk behandling også kan forbedre en menneskelig egenskap. For eksempel er gjennomsnittlig intelligens i den generelle befolkningen 100 IQ. Med en IQ-skåre mellom 84 og 70 regnes en person å ha nedsatt kognitiv funksjon, og flere graderinger av mental retardasjon diagnostiseres med suksessivt lavere IQ-skåre. Hvis en ny medisin kan heve IQ-skåren for alle som tar den, med 20 IQ-poeng, vil en person med 84 IQ bli over gjennomsnittlig intelligent (som målt med IQ-skala). Hvis «medisinen» blir gitt til en slagpasient som har fått redusert intelligens, vil medisinen gjenopprette hele eller deler av den intellektuelle kapasiteten slagpasienten hadde før slaget. Hvis «medisinen» derimot blir gitt til en person med en medfødt nedsatt kognitiv funksjon, vil det ikke være helbredelse, men en forbedring av personens iboende intellektuelle kapasitet. Er dette etisk relevante forskjeller i anvendelsen av den aktuelle medisinen? Kan man se på vesentlige avvik fra befolkningsgjennomsnittet for en egenskap som en sykdom? Da kan man forsvare å gi den aktuelle medisinen til alle som fyller det aktuelle «avvikskriteriet». Dilemmaet er selvsagt at man forrykker gjennomsnittet, og at andre personer nå vil kunne fylle avvikskriteriet (avhengig av hvordan det blir definert). Hvis medikamentet virker like godt på alle, og hele befolkningen begynte å ta «medisinen», ville man oppnå at alle ble «smartere», men den relative posisjonen langs IQ-skalaen ville vært nærmest uforandret.

Etiske spørsmål knyttet til hypotetiske medisiner kan være relevante for hvordan loven utformes. Aldring er en naturlig prosess som medfører en gradvis svekking av flere funksjoner, og det er store individuelle forskjeller i aldring. Hvis det kommer genterapeutiske produkter som kan redusere de biologiske årsakene til, og effektene av, aldring [5], hvordan skal vi regulere bruken? Det vil finnes personer hvis «symptomer» på aldring avviker fra gjennomsnittet på en slik måte at det kan bli ansett som sykkelig. Er det bare disse som eventuelt skal få lov til å benytte genterapi mot aldring?

Lovens definisjonen av genterapi som «overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner» later til å inkludere bruksområder som kan falle utenfor medisinsk bruk, slik som gendoping og forbedring av menneskelige egenskaper, eller bruk for å hindre at normalt funksjonstap oppstår. Ikke-medisinsk bruk av genterapi/genmodifikasjon er ikke umiddelbart etisk klanderverdig, og grensene bør derfor gås opp. I tillegg kommer andre samfunnshensyn som økt produktivitet og redusert bruk av helsetjenester etc.

Bioteknologinemnda mener at departementet bør se nærmere på hvordan definisjonen av genterapi skal forstås innenfor rammene av bioteknologiloven. Nemnda mener at det er fornuftig å regulere humanmedisinsk anvendelse av metoder for overføring av genetisk materiale, men også anvendelsesområder som ikke er rent medisinsk begrunnet.

Vilkår for genterapi – alvorlig sykdom

Bioteknologinemnda mener som tidligere nevnt, at bruken av genterapi vil øke. Nemnda har derfor vurdert om alvorlig sykdom bør være et vilkår for å benytte genterapi.

§ 6-2. Vilkår for genterapi

Genterapi kan bare benyttes for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår [vår utheving].

Bioteknologiloven begrenser genterapi til behandling av alvorlig sykdom eller til bruk for å hindre at alvorlig sykdom oppstår. Denne avgrensningen åpner imidlertid opp for en vanskelig avgrensning av som skal regnes som alvorlig sykdom. Det vil være forskjellige vurderinger av hvilke kriterier som definerer en alvorlig sykdom, og ikke minst kan det være ulike syn mellom pasienter med forskjellige sykdommer, behandlere og lovmakere. Kreftbehandling (se rapporten *Evaluering av bioteknologiloven* fra Helsedirektoratet [1]) og behandling av ereksjonssvikt [6] er to områder der genterapi prøves ut. Kreft er en livstruende sykdom. Ereksjonssvikt er ikke livstruende, men en sykdom som kan redusere livskvalitet i flere tiår, lede til emosjonelle vansker og psykisk sykdom og negativt påvirke forholdet til partner [7–10]. For de som rammes, kan ereksjonssvikt derfor oppleves som en svært alvorlig sykdom.

Tradisjonelt har det vært vurdert som mest etisk akseptabelt å gjennomføre utprøvende behandling på de pasientene som har «minst å tape», noe som vanligvis betyr at de har svært begrensede konvensjonelle behandlingsalternativer og/eller en svært dårlig prognose [11]. Utprøving av nye behandlinger i en tidlig fase har derfor som regel vært gjennomført på pasienter med en langt framskreden sykdom [11]. Det er langt vanskeligere å rettfærdiggjøre utprøvende medisinsk behandling på pasienter som kan ha god nytte av konvensjonelle behandlingsalternativer.

Selv om bioteknologiloven åpner opp for at genterapi kan benyttes til «å hindre at slik [alvorlig] sykdom oppstår», kan begrensningen til alvorlig sykdom utgjøre en rent vitenskapelig utfordring. Hvis loven og normativ medisinsk etikk forstås slik at det er de sykeste og svakeste pasientene som først og fremst vil få prøve genterapi, er det trolig også disse pasientene som vil være de vanskeligste å behandle. Hvis genterapi, som er behandlingsformer som er i en startfase, blir pålagt å bare forsøke å behandle de vanskeligste sykdommene og de sykeste pasienten, vil det ofte være mye vanskeligere å vise positive behandlingseffekter enn for mindre vanskelige sykdommer og «friskere» pasienter [11]. Genterapi vil derfor i liten grad få vist hva behandlingen er god for, selv om genterapi kan ha minst like god effekt som konvensjonelle behandlinger.

Bioteknologinemnda påpeker at de nåværende vilkårene for genterapi åpner opp for at genterapi kan benyttes for å hindre at alvorlig sykdom oppstår, og at dette betyr at også pasienter som er tidlig i et sykdomsforløp som vil ende i alvorlig sykdom, kan få tilbud om utprøvende genterapi. Ved rekruttering av deltakere bør man vurdere hvilket stadium av sykdommen som best egner seg for genterapi, og om de pasientene som har mer å tape, også kan ha mer å vinne på utprøvende genterapi.

Et tilstøtende tema er om genterapi skal tillates for mindre alvorlige sykdommer i takt med at risikoen forbundet med genterapi synker. Konvensjonelle behandlinger, for eksempel cellegift, er heller ikke uten risiko og bivirkninger. Når man vurderer bruken av genterapi, bør man også vurdere risikoen og bivirkningene forbundet med andre behandlinger. Det er

ikke umiddelbart klart at genterapi kommer ufordelaktig ut av en slik vekting av risiko og bivirkninger. Prinsipielt bør man også ta stilling til, og eventuelt argumentere for, hvorfor man skal velge en konvensjonell behandling med mange bivirkninger for mindre alvorlige sykdommer hvis det finnes trygg og effektiv genterapi mot sykdommen.

På den andre siden signaliserer man, ved å beholde alvorlig sykdom som kriterium for behandling med genterapi, at genterapi fortsatt er av eksperimentell natur, og at en viss aktsomhet bør utvises ved bruk av uprøvd teknologi. Det er et føre-var tiltak som har en verdi i seg selv.

Et flertall av nemndsmedlemmene bestående av Torunn Fiskerstrand, Nina Tangnæs Grønvold, Knut Hjelt, Anne Synnøve Røsvik, Arne Sunde, Odd Vangen og Lars Ødegård mener at genterapi skal tillates for mindre alvorlige sykdommer i takt med at usikkerheten og risikoen forbundet med genterapi synker. Flertallet peker på at konvensjonelle behandlinger, for eksempel cellegift, ikke er uten risiko og bivirkninger. Genterapi bør vurderes etter de samme kliniske kriteriene som konvensjonelle terapier, og vurderingen bør, i tillegg til nytte, risiko og usikkerhet forbundet med genterapi, også inkludere risikoen og bivirkningene forbundet med andre behandlinger.

Et mindretall bestående av Thor Amlie, Liv Arum, Kristin Eiklid, Berge Solberg og Toril Wikesland mener at dagens vilkår om at genterapi bare kan benyttes for behandling av alvorlig sykdom, eller for å hindre at slik sykdom oppstår, bør bevares. Mindretallet mener at genterapi fortsatt er forbundet med mer usikkerhet og risiko enn veletablerte konvensjonelle behandlingsalternativer, og at en større aktsomhet bør utvises ved bruk av genterapi.

Vilkår for genterapi – embryo og foster

§ 6-2, andre ledd

Genterapi på foster og befruktete egg og genterapi som *kan* medføre genetiske endringer i kjønnsceller, er forbudt [vår utheving].

Tidligere² har flertallet i Bioteknologinemnda ment at forbudet mot forskning på overtallige embryo som medfører genetiske forandringer som kan gå i arv hos mennesker (§ 3-2³), bør opprettholdes. I § 3-2 forutsetter forbudet at forskningen medfører (høy sannsynlighet) genetiske forandringer som kan gå i arv hos mennesker, men i § 6-2 trer et forbud i kraft hvis genterapien *kan* (lav sannsynlighet) medføre genetiske endringer i kjønnsceller. Det kan stilles spørsmål om det er en god vekting av risikoen forbundet med genterapi. Under diskuterer nemnda dette og andre etiske problemer knyttet til utilsiktet og tilsiktet genterapi av kimbanen (genterapi på kjønnsceller).

² Bioteknologinemndas innspill til evalueringen av bioteknologiloven, 14.12.2011.

³ «Forskning som medfører genetiske forandringer som kan gå i arv hos mennesker, er ikke tillatt.»

Godkjenning av genterapi

§ 6-3. Godkjenning av genterapi

Behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd, skal godkjennes av departementet.

Departementet kan gi forskrifter om saksbehandlingen.

Før departementet avgjør om godkjenning skal gis, skal søknaden forelegges Bioteknologinemnda.

I henhold til direktiv 2001/83/EC er det EMA som godkjenner og gir markedsføringstillatelse for avanserte terapier. Er det da riktig at departementet skal stå oppført i bioteknologiloven som den instans som godkjenner genterapi? Skal det være en dobbel godkjenning?

Bioteknologinemnda mener at når det gjelder produkter som er godkjent av EMA, bør departementet vurdere om første ledd kan omskrives eller få en unntaksregel som sier at slike produkter er unntatt fra godkjenning etter bioteknologiloven.

Etiske utfordringer ved genterapi

Beskyttelse av pasienter og forskningsdeltakere

Risiko er en iboende egenskap ved all utprøving av nye behandlingsmetoder. I forbindelse med utprøvende genterapi har det vært en håndfull dødsfall som direkte kan tilskrives selve genterapien. I kliniske forsøk (fase I-III [IV]) er det årlig mange dødsfall (se tabell 1), men det er ofte ingen etablert sammenheng mellom behandlingen under utprøving og dødsfallet. Det skyldes ganske enkelt at det er pasienter som er innrullert i kliniske studier, og det er som forventet at noen av dem dør av naturlige eller sykdomsrelaterte årsaker i løpet av studienes forløp. I tillegg til dødsfallene er det selvsagt andre bivirkninger (se tabell 1).

Risiko er ikke et utvetydig begrep. Mange fagdisipliner, inkludert statistikk, psykologi, økonomi, filosofi, juss og samfunnsvitenskaper, har forskjellige innfallsvinkler og forståelser av risiko [11]. Statistikk fokuserer på de kvantifiserbare sidene ved risiko, psykologi ser på risiko som et kognitivt og atferdsmessig fenomen og filosofi er opptatt av påliteligheten til kunnskap om risiko og om når det er moralsk akseptabelt å ta risiko [11]. Når flere interessenter har en interesse i å definere og analysere risiko, kan det lett oppstå konflikter, men i biomedisinsk forskning er det risiko i statistisk forstand som legges til grunn. Forståelsen av risiko i biomedisin blir til gjennom grunnstudier i cellekulturer og dyremodeller, men vurderinger av risiko er likevel ladet av personlige og kulturelle verdier.

Det er i utgangspunktet ikke større risiko forbundet med genterapi enn med andre former for utprøvende behandling [2]. Noen mener derimot at det som skiller genterapi fra andre former for konvensjonell behandling, er nivået av kompleksitet og usikkerhet forbundet med genterapi [2,12,13]. Det er mange grunnleggende forskjeller mellom vanlige forsøksdyr brukt i preklinisk utprøving av genterapi (og andre behandlinger, inkludert farmasøytiske produkter) og mennesker. Disse forskjellene gjør det vanskelig å forutse alle konsekvenser genterapi vil ha i mennesker. Det er for eksempel ingen generelt akseptert måte å vurdere risikoen for at retrovirus-vektorer skal sette sitt DNA inn i arvestoffet på et skadelig sted [14].

På den andre siden er nesten all klinisk utprøving av nye terapeutika forbundet med stor kompleksitet og en vesentlig grad av usikkerhet. Det er per i dag ingen måte å estimere hvordan systemisk anvendelse av et stoff vil påvirke alle cellene i kroppen som er følsomme for stoffet, og hvordan den sammenlagte effekten av alle kroppens celler, systemer og organer vil vise seg som behandlingseffekt og «bivirkninger». Selv om cellene eller organet som er målet for terapeutikumet, responderer som forventet, vil det nesten alltid være andre celler eller organer som responderer på uventede måter. Dette er hovedgrunnen til at utviklingen av mange lovende terapeutika avbrytes når man går fra dyremodeller til kliniske studier på mennesker. Bivirkninger, skader eller sykdommer kan også være konsekvenser av langvarig bruk av konvensjonelle behandlinger.

Bioteknologinemnda mener at vurdering av genterapi krever andre kvalifikasjoner enn mer konvensjonelle behandlinger (kjemikalier og kirurgi), og det er en ytterligere grunn til at søknader om utprøving av genterapi på mennesker bør behandles særskilt.

Utprøvende behandling av mennesker

I innflytelsesrike etiske rammeverk for klinisk utprøving av medisinske behandlinger, slik som Helsinkierklæringen (World Medical Association), settes de individuelle deltakernes helse og interesser foran alle andre interesser:

6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.

Det kan likevel være vanskelig å vite hva som er i forskningsdeltakernes interesse og hva som er best for deres helse. Rettferdiggjøring av risiko er derfor et grunnleggende tema i forskningsetikk.

Når risiko og fordeler skal vektas og vurderes, er det komplekse avveininger som må gjøres. Risikoen kan bæres av pasientene selv, deres familier eller den pasientgruppen de er en del av. Pasienten bærer naturligvis en direkte fysisk risiko, mens familien ofte kan løpe en informasjonsrisiko (spredning av sensitiv informasjon og retten til ikke å vite), og pasientfelleskapet løper en risiko knyttet til utviklingen av nye behandlingsformer (utvelgelse av de riktige pasientene kan få konsekvenser for effekten av en ny behandling). På samme måte er fordelene ved deltakelse fordelt på (1) direkte fordeler for forskningsdeltakeren (den eventuelle terapeutiske effekten) og (2) fordeler for pasientgruppen og samfunnet (vitenskapelig innsikt). Helsinkierklæringen legger vekt på at det for vitenskapen og pasientene som gruppe, men ikke nødvendigvis som individer, skal være en fordelaktig fordeling av forventede gevinster i forhold til risiko og ulemper:

21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.

Håpet/troen på en direkte behandlingsfordel for pasienten selv, ofte kalt den terapeutiske misforståelse, skal ikke være utslagsgivende for om han eller hun velger å delta i studien. Et

ekspisitt eller implisitt løfte om helbredelse kan gjøre pasienter villige til å akseptere en større personlig risiko enn de ellers ville akseptert. Utprøvende genterapi bringer ofte sammen en blanding av sterke interesser fra alvorlig syke pasienter, ambisiøse forskere, bioteknologiselskaper og interesseorganisasjoner [2]. Under slike forhold kan det være vanskelig å foreta en nøktern vurdering av hvordan risiko og potensielle fordeler er fordelt mellom aktørene.

Bioteknologinemnda mener at vurderingen av genterapi først og fremst skal ta sikte på å sikre at pasientenes helse og velferd ikke blir skadelidende, og at det må gjøres en god utredning av risiko og usikkerhet i forkant av utprøvende behandling med genterapi.

Utprøvende genterapi på barn

Utfordringene knyttet til å vurdere risiko og nytte for forskningsdeltakerne i kliniske studier av genterapi blir spesielt vanskelige når det gjelder barn. Helsinkierklæringen sier:

5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research [vår utheving].

Barn er en gruppe som det er strenge regler for å inkludere i kliniske forsøk, og som derfor i liten grad blir forsket på. Det er helt naturlig å ha spesiell beskyttelse for barn, både fordi barn ikke er i stand til å gi juridisk gyldige samtykker og fordi kliniske forsøk på barn for mange oppleves som emosjonelt problematisk. Men barn blir også syke, og bioteknologiloven åpner for genterapi på barn:

§ 6-4. Samtykke

Før genterapi igangsettes må den som skal behandles, gi skriftlig samtykke. Før det igangsettes genterapi på barn under 16 år, skal det gis skriftlig samtykke fra foreldrene eller andre med foreldreansvar [vår utheving].

Det må naturligvis foretas den samme vurdering av risiko og fordeler ved genterapi anvendt på barn som for voksne. Både barn og deres foreldre kan ha klare interesser i å få delta i kliniske studier av genterapi. Og når barnas, foreldrenes og forskernes vurderinger står mot hverandre, kan det bli svært vanskelig å gjøre gode vurderinger av risiko og gevinst ved genterapi.

Fra null til seksten år har barn ulike forutsetninger for å ta egne valg, og for å ta stilling til konsekvensene av egne valg. I norsk lov får barn gradvis mer selvbestemmelsesrett. I barneloven står det blant annet:

§ 31. Rett for barnet til å vere med på avgjerd

Etter kvart som barnet blir i stand til å danne seg egne synspunkt på det saka dreiar seg om, skal foreldra høyre kva barnet har å seie før dei tek avgjerd om personlege tilhøve for barnet. Dei skal leggje vekt på det barnet meiner alt etter kor gammalt og modent barnet er. Det same gjeld for andre som barnet bur hos eller som har med barnet å gjere.

Når barnet er fylt 7 år, skal det få seie si meining før det vert teke avgjerd om personlege tilhøve for barnet, mellom anna i sak om kven av foreldra det skal bu hos. Når barnet er fylt 12 år skal det leggjast stor vekt på kva barnet meiner.

Det samme prinsippet kjenner vi fra internasjonal juss som såkalt Gillick-kompetanse (Gillick v West Norfolk and Wisbech Area Health Authority and another):

Having regard to the reality that a child became increasingly independent as it grew older and that parental authority dwindled correspondingly, the law did not recognise any rule of absolute parental authority until a fixed age. Instead, parental rights were recognised by the law only as long as they were needed for the protection of the child and such rights yielded to the child's right to make his own decisions when he reached a sufficient understanding and intelligence to be capable of making up his own mind. [15]

I USA har man nasjonale regler for når barn kan inkluderes i kliniske forsøk:

For example, US federal regulations prescribe when pediatric research is permissible according to the level of risk and the extent of benefit to the child, including research involving “minimal risk” which is defined as not greater than risks ordinarily encountered in daily life or during ordinary physical or psychological testing [11].

Bioteknologinemnda mener at det er naturlig at barn også får en gradvis større innflytelse på avgjørelser knyttet til egen medisinsk behandling, og at dette også må gjelde genterapi.

Erfaring med genterapi på barn

Forskning på genterapi har i flere tilfeller inkludert barn i kliniske forsøk, blant annet barn med alvorlig kombinert immunsvikt (SCID). *X-linked severe combined immunodeficiency* (X-SCID) er en gruppe genetiske sykdommer (feil uttrykk av Y-kjeden av interleukin 2-reseptoren; IL2RG) som resulterer i et immunforsvar som ikke fungerer. Barn født med denne sykdommen blir som regel svært syke i løpet av det første levehalvåret. «Tradisjonelt» har disse barna blitt behandlet med overføring av blodstamceller fra et søsken med lik human leukocyte antigen (HLA; vevstype), en metode som i seg selv var eksperimentell for ca. 40 år siden. Ved beinmargsoverføring fra et søsken med lik HLA har barnet 90 % sjanse for å overleve, men hvis en annen donor med ulik HLA må benyttes, er sjansen for å overleve mellom 50 og 70 %. Cavazzana-Calvo m.fl. [16] brukte genterapi (virusvektor med fungerende gener) i to barn (8 og 11 måneder gamle) som ikke hadde søsken med lik vevstype, og lyktes med å gjenopprette normalt immunforsvar i disse barna. Over flere år ble til sammen 20 barn behandlet på denne måten, men det viste seg etter hvert at 5 av barna utviklet leukemi-lignende sykdommer [2,17]. Ett av disse barna døde. I etterkant har det vært en diskusjon om årsakene til at barna utviklet leukemi [17–19]. Genterapi mot X-SCID har alle de mest medisinsk lovende og etisk kontroversielle sidene ved genterapi, men i forhold til det beste konvensjonelle behandlingsalternativet kommer genterapi bedre ut med 95 % overlevelse.

Bioteknologinemnda mener at barn og andre svake grupper har rett til å få delta i forskning. Barn skal kunne forvente at det forskes på sykdommer og tilstander som rammer dem spesielt. Nemnda er tilfreds med bioteknologilovens regulering av genterapi på barn.

Rutinemessig klinisk anvendelse

Genterapi har hatt en vanskelig vei mot klinisk bruk. Tidlig optimisme ble avløst av en mer realistisk forståelse av kompleksiteten knyttet til virusvektorer, andre leveringssystemer, immunsystemet og forskjeller mellom arter [20] (se også figur 1). Over tid mistet også genterapiforskningen oppmerksomheten fra offentligheten, og investorene ble utålmodige når resultatene ikke stod i forhold til forskernes visjoner [20]. Genterapi har derfor spøkefullt blitt karakterisert som permanent fem år fra rutinemessig klinisk anvendelse [2].

Som ved utprøvende bruk av genterapi og formelle kliniske studier av genterapi, må det foretas en vurdering av risiko og nytte før og etter markedsføringstillatelse blir gitt til genterapiprodukter. Forhåndsvurderingen gjøres av EMA, der Statens legemiddelverk er en av partnerne. På samme måte som for konvensjonelle medikamenter er det behov for kontinuerlig overvåkning av bivirkninger etter at et genterapiprodukt har kommet i klinisk bruk. Kliniske forsøk er av begrenset varighet, og det er derfor behov for å overvåke utilsiktede effekter som kan tre fram etter langvarig bruk. Statens legemiddelverk har et program for overvåkning av bivirkninger.

Kostnader og tilgang

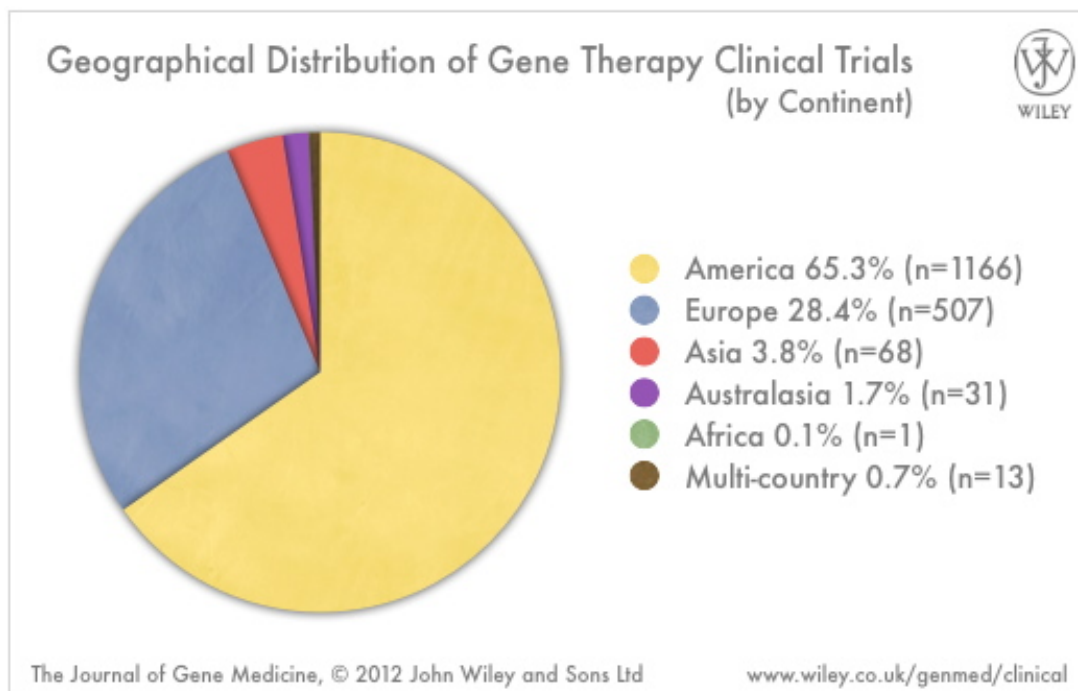
Rettferdig tilgang til genterapi kan bli en etisk utfordring. Det har blitt pekt på tre forhold som kan gi en skjev tilgang til genterapi [2]:

- Det er svært store kostnader knyttet til utviklingen av genterapi. Disse kostnadene skal beregnes inn i prisen på produktet.
- Genterapi er ofte rettet mot sjeldne sykdommer som tradisjonelt er svært kostbare å behandle. Utviklingskostnadene må derfor dekkes av få pasienter.
- Genterapi leveres gjerne som en engangsbehandling. Kostnadene ved behandling blir tra

Disse tre forholdene kan fort lede til at det kun er de som er velstående som har råd til å benytte genterapi. Det er et mål både i Norge og i EU at det skal være lik tilgang til behandlingsformer, og dette var en av grunnene til at EU innførte en sentral godkjenningsordning gjennom EMA.

Genterapi på tvers av landegrensene

Lenge var forskning og klinisk utprøving av genterapi i stor grad begrenset til Nord-Amerika, Europa, Japan og et fåtall andre velstående land. Men de siste årene har andre land som Kina og Brasil også startet egne programmer innen genterapi [2]. Sammen med en trend blant farmasøytisk industri og bioteknologiselskaper mot å legge kliniske forsøk til lavkostland i Asia og Øst-Europa, fører globaliseringen av genterapi med seg nye etiske utfordringer.



Figur 1. Geografisk fordeling av alle registrerte kliniske forsøk med genterapi fram til 2012. Kilde: The journal of gene medicine, 2012.

Rent vitenskapelig representerer globalisering av klinisk utprøving av nye medisinske produkter og behandlingsformer en fordel for sluttbrukere over hele verden. Det har lenge vært kjent at ikke alle medikamenter virker likt i alle befolkningsgrupper. Det er derfor en styrke at flere ulike genotyper blir inkludert i kliniske utprøvinger. Men det er ikke en positiv utvikling hvis, slik man nå ser, kliniske forsøk flyttes fra Nord-Amerika og Vest-Europa til fordel for Asia og Øst-Europa. Det man da risikerer, er at sluttbrukerne i Vest-Europa og Nord-Amerika får mindre egnede medikamenter, og at forekomsten av alvorlige bivirkninger og dødsfall øker blant sluttbrukerne i disse områdene. Forskningsdeltakerne og pasientene i Asia og Øst-Europa bærer risikoen og ulempene ved utvikling av nye medisinske produkter og behandlingsformer myntet på sluttbrukere i Vesten, mens sluttbrukerne i Vesten får en økt risiko for bivirkninger fordi de nye medisinske produktene og behandlingsformene ikke er testet på deres genotype. Det er en etisk betenkelig utvikling, og det er uheldig for både forskningsdeltakerne og sluttbrukerne.

Reduksjon i kostnader er derimot ikke den eneste grunnen til at Asia og Øst-Europa tiltrekker seg kliniske studier. Et «avslappet» regelverk og store «velvillige» pasientgrupper er også en del av tiltrekningen. En av grunnene til at Kina, for eksempel, er et attraktivt land for kliniske forsøk innen kreftforskning, er tilgjengeligheten av store grupper av svært samarbeidsvillige pasienter som ikke får kreftbehandlingen dekket av det kinesiske helsesystemet [2,21]. Hvis disse [fri]villige forskningsdeltakerne ikke har andre behandlingstilbud, kan det stilles grunnleggende spørsmål om hvorvidt de er i en tvangssituasjon, og om informerte samtykker fra disse pasientene er gyldige. I Helsinkierklæringen står det:

26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be

sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.

Flytting av kliniske studier av genterapi og konvensjonelle behandlinger kan likevel bli sett på som en vinn-vinn-situasjon for kinesiske pasienter og forskningsorganisasjonene, men det er etisk betenkelig om de nyvinningene som kommer gjennom denne kliniske forskningen, i stor grad bare kommer rike «helseturister» og sluttbrukere fra Vesten til gode.

Et annet potensielt problem som følger med globaliseringen av avanserte biomedisinske terapier, er alvorlig syke og desperate «helseturister» som er villige til å reise over hele kloden for å forsøke uprøvde behandlinger med genterapi eller stamceller [22]. Disse pasientene kan bli økonomisk utnyttet av useriøse aktører som tilbyr behandlinger uten effekt, eller i verste fall påfører pasientene ytterligere helseproblemer. Når disse «helseturistene» kommer hjem, kan de påføre helsevesenet nye kostnader for behandling av den skade som er gjort ved eksperimentelle behandlinger hos de useriøse aktørene i det internasjonale «helsemarkedet.»

Er forskning på genterapi for «risikoredd»?

I 1999 døde 18 år gamle Jesse Gelsinger i en utprøving av genterapi mot ornithine transcarbamylase (OCT)-underskudd. Det viste seg at Gelsinger fikk en massiv immunrespons mot virusvektoren (adenovirusvektor) som ble benyttet til å overføre OCT til leveren hans. USAs *Food and Drug Administration* (FDA) konkluderte med at Gelsingers død skyldtes brudd på den godkjente forskningsprotokollen, blant annet ble inkluderingskriteriene ignorert eller endret [2]. Gelsinger, og de andre frivillige i studien, var i stand til å kontrollere sykdommen med medisiner og diett, og de skulle derfor ikke vært inkludert i studien. Det ble også vist til at virusvektoren var designet for å behandle spedbarn som ikke kunne behandles med medisiner og diett, men at kravet om å ta leverbiopsi førte til at eldre deltakere ble rekruttert [2]. Etikere har pekt på at deltakerne i studien ikke fikk relevant informasjon om at aper hadde omkommet i prekliniske forsøk med virusvektoren, og at noen av forskerne hadde økonomiske interesser i genterapien under utprøving [2,23].

Gelsinger-saken fikk stor oppmerksomhet i media, og Deakin og medarbeidere [11] har argumentert med at medias fokus og offentlighetens engstelse kan ha gjort forskere innen genterapi for «risikoredde». Forskerne har naturlig nok en interesse i å beskytte fagfeltet mot ufordelaktig mediaomtale, og den sikreste måten å gjøre det på, å være restriktiv med å starte nye kliniske utprøvinger av genterapi. Både blant forskere innen genterapi og innen stamcelleterapi er det et klart mål å hindre at «cowboyer» og «bajaser» bringer fagfeltene i vanry ved å starte kliniske studier med høyere usikkerhet. Deakin og medarbeidere peker på at samme år som Gelsinger døde under utprøving av genterapi (her var virusvektoren en direkte årsak til dødsfallet), døde 17 399 pasienter i USA mens de var inkludert i andre typer kliniske forsøk (men det er uklart om behandlingen var direkte eller indirekte årsak til disse dødsfallene). Tabell 1 viser alle rapporterte alvorlige bivirkninger og dødsfall for pasienter inkludert i kliniske forsøk i USA mellom 2000 og 2010. Deakin og medarbeidere mener at den disproporsjonale mediaoppmerksomheten rundt genterapi skaper urimelig frykt i befolkningen, og gjør muligens at utvikling av genterapi går saktere enn den ellers ville ha gjort.

Tabell 1. Dataene i tabellen beskriver utfallet for pasienter slik det er definert i USAs rapporteringsreglement 21 CFR 310.305, 314.80, 314.98, 600.80, og skjema FDA 3500 og 3500A (MedWatch skjema). Inkludert i «alvorlige utfall» er død, sykehusinnleggelse, livstruende tilstander, uførhet, medfødte misdannelser og andre alvorlige utfall. Det er ikke nødvendigvis noen direkte kausale forhold mellom de medisinske produktene under utprøving og utfallene for pasientene.

År	Dødsfall	Alvorlig bivirkning
2000	19,445	153,818
2001	23,988	166,384
2002	28,181	159,000
2003	35,173	177,008
2004	34,928	199,510
2005	40,238	257,604
2006	37,465	265,130
2007	36,834	273,276
2008	49,958	319,741
2009	63,846	373,535
2010	82,724	471,291

Kimmelman [24] har pekt på at selv om både forskere og pasienter er innstilt på å ta større risiko i utprøving av genterapi, er det ikke et rent privat anliggende mellom aktørene å prøve ut nye behandlinger. Klinisk utprøving av genterapi legger beslag på begrensede humane, økonomiske og infrastrukturressurser [2], og eventuelle negative hendelser kan «*initiate a chain of events that seriously derail [a] field*» [20]. Et lovende felt kan implodere som følge av alvorlige negative hendelser: Det kan bli vanskelig å rekruttere nye pasienter, lovende forskere og investorer, og det kan bli innført kontrollorganer som følge av en opplevd mangel av selvjustis i fagmiljøet [24]. I sum kan det føre til at lovende forskningsfelt kommer i vanry. En restriktiv tilnærming til utprøvende genterapi kan derfor, i tillegg til å ta hensyn til risiko for pasientene, bidra til å beskytte biomedisinsk forskning generelt.

Bioteknologinemnda mener at Norges representanter i EMA og CAT må bidra aktivt til å bringe inn etiske og samfunnsmessige aspekter i vurdering av genterapi og andre avanserte biomedisinske produkter som det søkes om markedsføringstillatelse for i EU og EØS.

Genterapi som påvirker kjønnsceller

Kimbanen, det vil si celler som viderefører arvestoff til senere generasjoner, har en spesiell stilling i regulering av bioteknologi.

6-2, andre ledd:

Genterapi på foster og befruktete egg og genterapi som *kan* medføre genetiske endringer i kjønnsceller, er forbudt [vår utheving].

Genterapi som kan endre kjønnsceller og primordiale kjønnsceller, åpner opp spesielt vanskelige etiske spørsmål. For det første, er det etisk akseptabelt å risikere utilsiktet endring i kimbanen? For det andre, er genterapi rettet mot kimbanen akseptabelt hvis det benyttes a) for å eliminere alvorlig sykdom eller (b) for å forbedre menneskelige egenskaper?

Utilsiktet genetisk endring av kimbanen

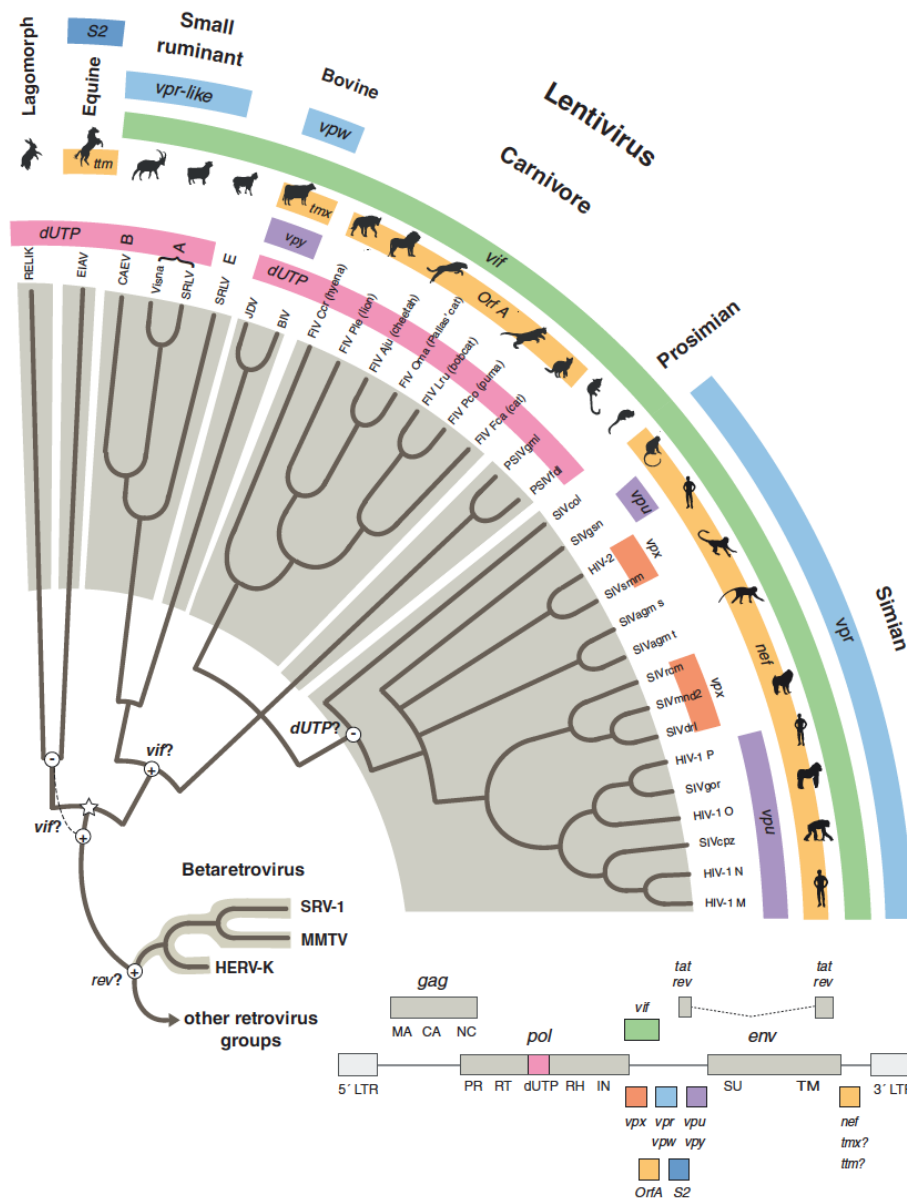
Det menneskelige arvestoffet har DNA-sekvenser som er satt inn av virus (endoretrovirus; [25,26]. Virusklassen kjent som retrovirus (*Retroviridae*), som inkluderer lentiviruset humant immunsviktvirus (HIV), kjennetegnes ved at virusene setter inn sine egne gener i vertscellens arvestoff⁴ [27]. Det menneskelige genom inneholder ca. 98 000 virusfragmenter [28], som til sammen utgjør 5–8 % av genomet [25,26], men på grunn av genomdynamikk og reinfeksjon stammer disse fragmentene fra bare et fåtall unike innsetningshendelser [26]. Slike «virusfossiler» [29] gir oss informasjon både om utviklingen av forskjellige virusklasser og hvor ofte slike innsetninger av virusgenomer forekommer (se figur 3). Vi vet derfor at virusbårne gener noen ganger kan settes inn i arvestoffet til celler som inngår i kimbanen.

I genterapi benyttes ofte endrede virus som transportører, eller vektorer, av DNA eller RNA som skal påvirke målcellene. Det er derimot vanskelig å garantere at disse virusvektorene ikke vandrer til andre vev i kroppen. Derfor er det en liten risiko for at virusvektorene setter sin last av DNA eller RNA inn i kimbanen. Det har aldri blitt dokumentert tilfeller av genterapi som har ført til slik utilsiktet genetisk endring av kimbanen, men problemstillingen ble aktuell i 2001 da det ble påvist virusvektorer i sædvæsken til forsøksdeltakere [30]. Videre undersøkelser viste at sædcellene ikke var påvirket, og studien kunne fortsette.

Gitt at det er en liten sannsynlighet for at genterapi utilsiktet kan endre arvestoffet i kimbanen, og at endringen overføres fra en generasjon til den neste, er det etisk akseptabelt å benytte metoder for genterapi som risikerer utilsiktet endring i kimbanens arveanlegg?

Noen har argumentert til fordel for å akseptere den lille risikoen for utilsiktet genterapi av kimbanen ved å peke på at endringer i arvestoffet i kimbanene oppstår regelmessig i normal medisinsk behandling med ioniserende stråling (med ioniserende stråling menes stråling fra radioaktivt stoff, røntgenstråling og partikkelstråling; [31]). De peker også på at utilsiktede endringer i kimbanen trolig drukner i de naturlige endringene i arvestoffet som er forårsaket av rekombinasjon og retrotransposisjonering [32]. Det kan derimot være etiske relevante forskjeller i de biologiske effektene av mutasjoner som oppstår etter bestråling og retrotransposisjonering, og de biologiske effektene av integrering inn i arvestoffet av hele

⁴ Retrovirus er virus med arvestoff av RNA. Virusets RNA-arvestoff blir kopiert til DNA gjennom enzymet revers transkriptase, og DNA-kopien blir satt inn i vertscellens eget arvestoff av enzymet integrase [27]. Virusets gener blir deretter vedlikeholdt og kopiert av vertscellen [26]. Hvis viruset infiserer en kjønnselle kan virusets gener bli forplantet videre til senere generasjoner, men det forutsetter at det blir fiksert i populasjonen gjennom å gi bedre fitness og spre seg til mange nok etterkommere [29].



Figur 2. Fylogenetisk tre for Lentivirus. Se kilde for detaljer [29].

funksjonelle genetiske elementer [12]. Det er for eksempel ikke klart om virusvektorer og transposoner har forskjellig tilbøyelighet til å integrere inn i ulike posisjoner i arvestoffet.

Andre mener at i et konsekvensetiskperspektiv er det godt innenfor medisinsk etikk og praksis å akseptere framtidig risiko for å oppnå bedre helse i dag [33]. Det er derimot uklart hvilke, og hvor store, konsekvenser utilsiktet endring av arveanlegget i kimbanen har, og det gjør det vanskelig å vurdere om genterapi som kan overføres via kimbanen, er lik andre former for medisinsk behandling som forskyver risiko fram i tid. Det er også, i noen tilfeller, forskjell på hvem som løper risikoen og hvem som høster gevinsten. Slike spørsmål må trolig behandles individuelt for hver enkelt genterapibehandling, basert på sykdom og behandlingsteknologi. Hvis for eksempel genterapien er av livreddende karakter, vil det ikke gi mening å nekte behandling med henvisning til at framtidige barn – som ikke vil bli født om pasienten dør – løper en liten risiko for utilsiktet endring i arvestoffet.

Bioteknologinemnda mener at genterapi bør vurderes likt med konvensjonelle behandlinger som kan forårsake endringer i arvematerialet eller lede til sterilitet. Nemnda mener at det er etisk akseptabelt å ta en framtidig risiko for å helbrede sykdom i dag, selv om risikoen også involverer framtidige barn. Hvis risikoen for utilsiktet endring av kjønnsceller regnes som høy, kan man lagre kjønnsceller (eller vev fra testikler og eggstokker) før behandlingen påbegynnes [34–36]. Det er vanlig praksis ved kreftbehandling som kan redusere fertiliteten vesentlig, å lagre kjønnsceller, og pasienter som benytter genterapi som medfører en risiko for utilsiktet endring av arvestoffet i kjønnsceller, bør oppfordres til å benytte denne muligheten.

Genterapi av kimbanen for å eliminere alvorlig sykdom

Bioteknologinemnda aksepterer altså en liten risiko for utilsiktet endring av arvestoffet til kjønnsceller ved genterapi. Genterapi rettet mot kjønnsceller eller embryo, derimot, reiser langt tydeligere motforestillinger.

I 1997 rapporterte Jacques Cohen og medarbeidere [37] at de hadde overført cytoplasma fra et ubefruktet egg fra en 27-år gammel kvinne til et egg fra en 39-år gammel kvinne, og at den eldre kvinnen hadde født et friskt jentebarn. Fordi cytoplasma inneholder mitokondrier som har eget arvestoff, regnes denne prosedyren på en indirekte måte som genterapi av kjønnsceller. I 2001 informerte US Food and Drug Administration om at videre behandling med overføring av cytoplasma mellom eggceller måtte regnes som klinisk forskning og kun kunne skje etter en søknad om status som «investigational new drug» (IND)⁵. Begrunnelsen var usikkerheten knyttet til at barn ble født med to populasjoner av mitokondrier (heteroplasm). Bestemmelsen førte til en drastisk reduksjon i slike prosedyrer i USA.

Cytoplasmaoverføring og beslektede metoder⁶ kan likevel bli den første formen for genterapi av kjønnsceller som blir akseptert i et europeisk land. I Storbritannia har man begynt å undersøke hvilke kriterier som skal oppfylles før maternell spindeloverføring [38,39] og pronukleon-overføring [40] kan godkjennes for medisinsk bruk mot arvelige mitokondriesykdommer⁷.

Effektiv og trygg genterapi av kimbanen, der cellekjernens arvestoff blir endret eller regulert, vil trolig kun være aktuelt et godt stykke fram i tid. Men som eksemplet med overføring av mitokondrier viser, er det viktig å diskutere de etiske utfordringene forbundet med genterapi av kjønnsceller. Hvis det for eksempel blir vist at en form for genterapi av kjønnsceller er trygg å bruke, vil det da være etisk akseptabelt å fjerne genetiske anlegg for alvorlige sykdommer før unnfangelse?

Noen mener at retten til reproduktiv selvbestemmelse taler for at trygge former for genterapi av kimbanen skal være tillatt, og at det ikke er overbevisende argumenter for generelle forbud mot genterapi av kimbanen [41–45]. Andre vil gå enda lenger, og si at dersom det er mulig å

⁵ www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105852.htm

⁶ Se [Bioteknologinemndas innspill til evalueringen av bioteknologiloven](#), 14.12.2011.

⁷ www.hfea.gov.uk/docs/2011-04-18_Mitochondria_review_-_final_report.PDF

unngå det, vil det være etisk urimelig å la barn bli født med genetiske anlegg som med stor sannsynlighet vil resultere i alvorlig sykdom som gir redusert livskvalitet [42,46–49]. På samme måte som det er etisk klanderverdig å ikke hindre overføring av alvorlige smittsomme sykdommer, vil det etter dette synet være etisk urimelig å ikke hindre overføring av alvorlig genetisk sykdom [42,44,45,47,49].

Under forutsetning av at vitenskapen en gang i framtiden har etablert effektive og sikre former for genetisk modifisering av kimbanen, mener noen at det er medisinsk og etisk urimelig å fortsette å behandle påfølgende generasjoner for de samme genetiske sykdommene. I dette perspektivet er det etisk sett bedre å behandle sykdomsdisposisjonene én gang for alle, og på den måten hindre framtidig lidelse for individer og kostnader for samfunnet. I den innflytelsesrike boka *A Theory of Justice* skriver John Rawls [50] om genetiske egenskaper:

But it is also in the interest of each to have greater natural assets. This enables him to pursue a preferred plan of life. In the original position, then, the parties want to insure for their descendants the best genetic endowment (assuming their own to be fixed). The pursuit of reasonable policies in this regard is something that earlier generations owe to later ones, this being a question that arises between generations. Thus over time a society is to take steps at least to preserve the general level of natural abilities and to prevent the diffusion of serious defects. (s. 108.)

Mot dette synet står de som mener at genetisk endring av kimbanen, selv om det er for å hindre alvorlig sykdom, er en inngripen i *barnets rett til en åpen framtid* [51]. Sentralt i dette perspektivet er bevaring av barnets selvbestemmelsesrett: Barnets skal beholde mulighetene til å bestemme over eget liv og forfølge den foretrukne plan for sitt eget liv [52]. Dette innebærer at foreldrene i minst mulig grad skal begrense de naturlige mulighetene barnet har til å ta egne valg når det blir myndig. Det gjelder også spørsmål om genterapi og annen medisinsk behandling. Hvis foreldrene griper inn og fjerner en genetisk sykdomsdisposisjon fra barnets arvemateriale før det er blitt til, er det foreldrenes verdier og vurderinger som legges til grunn. Det er foreldrenes tanker om hva som er et godt liv, og deres foretrukne plan for barnets liv, som er førende for genterapien. Det utgjør en vesentlig reduksjon av barnets selvbestemmelsesrett.

En konsekvent påkalling av barnets rett til en åpen framtid kan få konsekvenser også for hvordan man vurderer religiøs og sekulær oppdragelse, skolegang og medisinsk behandling av barn. Forståelsen av genterapi av kimbanen som en krenkelse av barnets rett til en åpen framtid forutsetter et gave- eller takknemlighetsperspektiv [53–55], der enten naturens genetiske lotteri forstås som et etisk gode eller genetiske sykdomsdisposisjoner forstås som intendert av gud eller «naturen». I slike perspektiv vil barnet miste noe av sin autentisitet gjennom genterapi. En alternativ tolkning av barnets rett til en åpen framtid, derimot, er å legge vekt på å maksimere mulighetene for å bestemme over eget liv og forfølge en foretrukken plan for eget liv [46,47,49]. I dette perspektivet vil genterapi av kimbanen for å fjerne genetisk disposisjon for alvorlig sykdom øke barnets mulighet for livsutfoldelse (jf. Rawls [50]).

Motstanden mot genterapi av kimbanen er også knyttet til bekymringen for at slik genterapi uavvendelig vil lede til «designerbabyer» og tingliggjøring av menneskebarn [56–58]. Man er bekymret for at genterapi av kimbanen rettet mot å fjerne risiko for alvorlig sykdom vil bli utvidet til å hindre mindre alvorlige sykdommer, og deretter til «kosmetiske» egenskaper ved barna. Det vil naturligvis være enda større inngrep i barnets rett til en åpen framtid.

Det blir pekt på at alvorlig genetisk sykdom kan oppdages gjennom preimplantasjonsdiagnostikk (PGD), og at embryo uten arveanlegg for alvorlig genetisk sykdom dermed kan brukes til reproduksjon [56,58]. På den andre siden har også PGD etiske kostnader [42]. For å benytte PGD blir det skapt flere embryo enn det paret planlegger å benytte til reproduksjon. PGD benyttes til å velge ut det eller de embryo som ikke har arvet anlegg for den sykdommen det blir undersøkt for. De andre, syke embryoene blir destruert. Noen mener at mennesker oppstår som etisk likeverdige individer ved unnfangelsen, og oppfatter destruksjon av syke embryo som å ta liv. Den etiske kostnaden ved å destruere 5–6 embryoer blir for dem som har denne oppfatningen, kanskje større enn den etiske kostnaden ved genterapi anvendt på kimbanen. Hvorvidt PGD eller genterapi av kimbanen har de største etiske kostnadene, vil derfor trolig være avhengig av hvilket livssyn eller perspektiv som legges til grunn.

Bioteknologinemnda mener at genterapi av kimbanen fortsatt skal være forbudt i Norge. Nemnda mener at økende kunnskap om den komplekse genetiske og epigenetiske regulering av utviklingsforløpet og sykdomsdisposisjoner tilsier en fortsatt restriktiv tilnærming til genterapi av kimbanen.

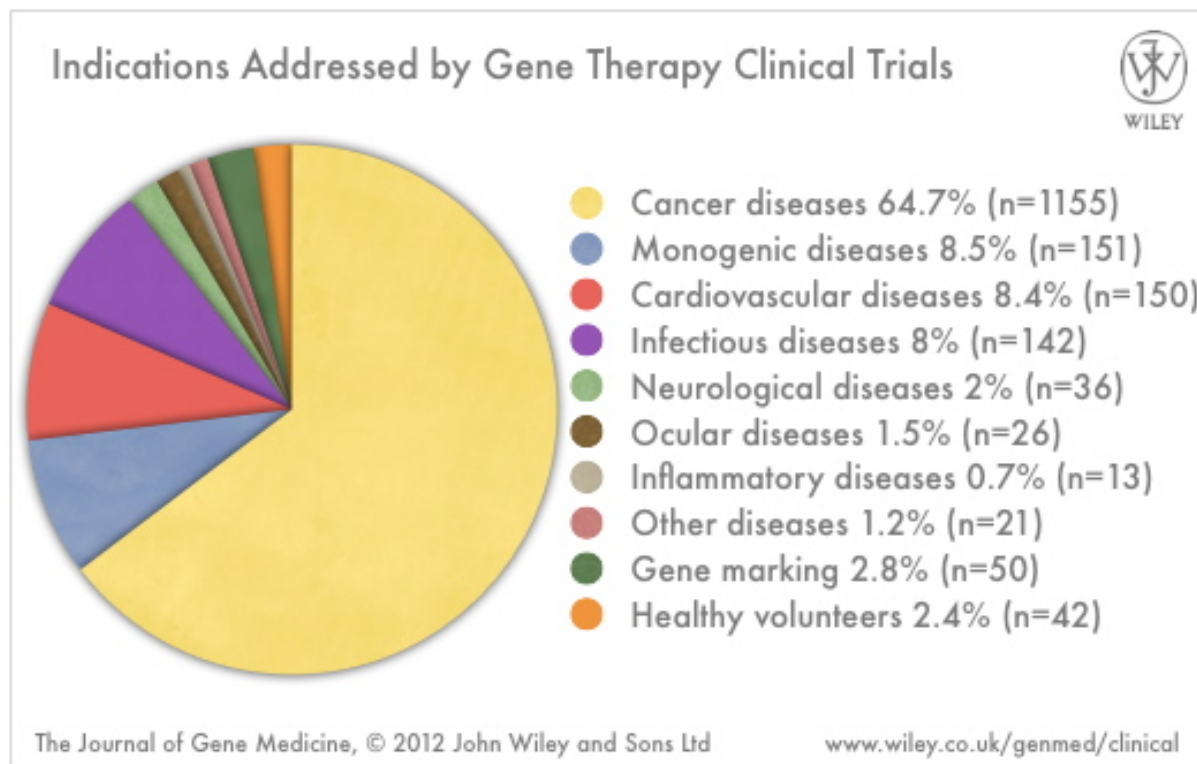
Bioteknologinemnda mener at de ulike utfordringene ved tilsiktede og utilsiktede genetiske endringer av kimbanen kanskje kan reguleres gjennom å dele dagens bestemmelse i to:

Genterapi på foster, befruktete egg og kjønnsceller er forbudt. Genterapi som utilsiktet kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller skal godkjennes enkeltvis.

Genterapi i livmoren

En beslektet utfordring er knyttet til genterapi av foster. Hvis man avviser genterapi av arvelige sykdommer rettet mot kjønnsceller, er det for en rekke genetiske sykdommer svært gode grunner til å komme i gang med behandlingen så tidlig som mulig. Leveringsteknologier for genterapi, slik som virusvektorer, er ofte bare i stand til å levere genterapien til en liten prosentandel av cellene i et vev. I et foster er det langt færre celler enn i et nyfødt barn, og organene er mindre. Det gjør det i utgangspunktet lettere for genterapien å nå sine målceller i terapeutisk tilstrekkelig konsentrasjon. Hvis suksessen av en form for genterapi er avhengig av å dekke flest mulig celler og vev i kroppen (med unntak av kjønnscellene), kan det være fornuftig å starte genterapien så tidlig som mulig i mors liv.

Selv om genterapi i mors liv kan gi viktige terapeutiske fordeler, er det etisk problematisk at moren også blir utsatt for risiko. Risiko gjelder både tilføring av genterapeutika og risikoen assosiert med selve genterapien. Hvis genterapien er avhengig av å komme i gang så fort som



Figur 3. Oversikt over anvendelsesområder for genterapi under klinisk utprøving i dag. Langt de fleste kliniske utprøvingene er rettet mot alvorlige sykdommer. Kilde: The Journal of gene medicine, 2012.

mulig, er det videre grunn til å tro at den helst bør begynne før det er *praktisk* mulig å identifisere primordiale kjønnseller og begrense avleveringen av genterapien til somatiske celler. Hvis det ikke er mulig, vil de samme etiske utfordringene som er knyttet til genterapi på kimbanen, være relevant for genterapi på foster.

Bioteknologinemnda mener at genterapi på embryo og foster i mors liv fortsatt skal være forbudt i Norge. Nemnda mener at økende kunnskap om den komplekse genetiske og epigenetiske regulering av utviklingsforløpet og sykdomsdisposisjoner tilsier en fortsatt restriktiv tilnærming til genterapi på embryo og foster. Forbudet bør likevel ikke være til hinder for at genterapi kan gis til en gravid kvinne, selv om det er en liten risiko for at fosteret kan bli påvirket.

Forbedring av menneskelige egenskaper

Bioteknologiske metoder brukt til genterapi kan også benyttes til andre formål, slik som å forbedre eller endre menneskelige egenskaper. Noen venter med spenning og entusiasme på at bioteknologiske metoder skal gi muligheter for å forbedre eller endre fysiske, kognitive eller emosjonelle egenskaper [46,47,49,59]. Andre er derimot svært skeptiske til en slik utvikling, og frykter at viktige sosiale verdier vil bli truet hvis bioteknologisk forbedring av mennesker blir tilgjengelig [53–55,60–62]. Forbedring av menneskelige egenskaper (*human enhancement*) har derfor vært ett av de anvendelsesområdene for «genterapi» som har skapt mest etisk og politisk debatt de siste årene [2].

Gitt dagens teknologi innen genterapi, er det noen grunn til å være bekymret for at slik bioteknologi skal benyttes til annet enn genterapi mot alvorlige sykdommer? I databasen over godkjente kliniske forsøk med genterapi over hele verden, som holdes av *The Journal of Gene Medicine*, er det tydelig at det i all hovedsak forskes på alvorlige sykdommer (figur 3). Men under Bioteknologinemnda og Antidoping Norges møte om prestasjonsforbedrende bruk av bioteknologi (gendoping) i 2011, kom det fram at forskere på genterapi allerede hadde blitt kontaktet av trenere og idrettsutøvere som ønsket å benytte prestasjonsfremmende bioteknologi. Undersøkelser viser også at ca. halvparten av alle eliteutøvere er villig til å risikere sin egen helse for å oppnå et konkurransefortrinn [63–65]. Det er også en tendens til at genterapi benyttes til å korrigere tilstander som ikke normalt anses som alvorlige (men som kan forringe livskvalitet) eller kan behandles på konvensjonelle måter. Ett eksempel er genterapi mot ereksjonssvikt [6].

Det er to grunnleggende utfordringer i utformingen av en etikk for genetisk forbedring av mennesker [2]. Den første utfordringen er å finne et etisk relevant, klart og robust skille mellom terapi og forbedring [46,60]. Når går for eksempel behandling mot en muskelsykdom over til å bli forbedring av menneskelig fysisk yteevne? Den andre utfordringen er å finne et etisk relevant skille mellom akseptable former for forbedring av menneskelige egenskaper, slik som forbedring av immunsystemet gjennom vaksiner, og forbedringer av menneskelige egenskaper som samfunnet ikke aksepterer.

Noen er prinsipielt tilhengere av metoder som kan forbedre menneskelige egenskaper, forutsatt at de aktuelle metodene er effektive, spesifikke og sikre [45,46,66]. Selv om det ikke skulle være noe iboende galt med genetisk forbedring av menneskelige egenskaper, er noen bekymret for at en privatisert og uregulert tilgang til genetiske forbedringer skal øke allerede eksisterende sosiale forskjeller mellom de som har tilgang til ressurser og de som ikke har det. Økende sosiale ulikheter kan underminere liberale demokratier hvis tilgang til genetiske forbedringsteknologier blir forbeholdt de som har ressurser til å betale for det i et privat marked [67,68]. Men det er et etisk spørsmål om rettferdig fordeling av knapphetsgoder, ikke om selve godene [46,68].

Andre er prinsipielt kritiske til bruk av bioteknologi for å forbedre menneskelige egenskaper. Kritikken er rettet både mot metodene og målsettingene [2,53–55,60,62]. Målet om å forbedre menneskelige egenskaper sees som etisk problematisk fordi det truer viktige sosiale verdier som ubetinget kjærlighet til egne barn, retten til en åpen framtid og takknemlighet for livets gaver og utfordringer [53–55,60]. Mener man likevel at målsettingen er god – å forbedre menneskelige prestasjoner innen forskjellige områder – mener noen at trening og utdanning er etisk bedre måter å oppnå slik forbedring på. Blant annet er personen mer delaktig og ansvarlig i sin egen forbedring og sitt eget liv enn om han eller hun bare får en injeksjon av et genprodukt [53].

Til tross for at det i enkelte sammenhenger kan være utfordrende å trekke et klart skille mellom terapi og forbedring av menneskelige egenskaper, mener Bioteknologinemnda at teknologier for genterapi i overskuelig framtid ikke bør

anvendes til rent estetiske eller ytelsesfremmende forbedringer av menneskelige egenskaper. Disse teknologiene bør være forbeholdt terapeutiske formål.

Andre etiske utfordringer

Biosikkerhet

Teknologier som kan anvendes til å overføre genetisk materiale til menneskeceller, slik som virusvektorer, har flere bruksområder. Det er klart at en teknologi som kan brukes til genterapi, også kan brukes som et genvåpen [69–72]. I de senere år har det vitenskapelige fellesskapet og myndighetene flere ganger diskutert grensene for fri bioteknologisk forskning og publisering [73–75], sist i forbindelse med arbeid på fugleinfluensaen [76,77]. Genterapi og annen moderne bioteknologi reiser derfor spørsmål knyttet til offentlig helse, bioterror, biosikkerhet og hemmelighold [2], og EU⁸ og USA⁹ har implementert etiske standarder og overvåking for å hindre at bioteknologi blir brukt som våpen.

Bioteknologinemnda mener at spørsmål omkring utilsiktet bruk av bioteknologi generelt, og genterapi spesielt, bør vurderes i forbindelse med evalueringen av bioteknologiloven.

Genterapi og dyrevelferd

Ved utprøving av genterapi er man som regel avhengig av dyremodeller av de aktuelle genetiske sykdommene. Dyrene som er genetiske modeller for menneskelige sykdommer kan, som mennesker, oppleve lidelsen assosiert med disse sykdommene. Dette er en etisk kostnad ved biomedisinsk forskning.

Bioteknologinemnda mener at der det ikke er til vesentlig hinder for forskningen (for eksempel forskning på smerte og smertebehandling), er det viktig å redusere lidelse hos dyr som inngår i forsøk med genterapi. Nemnda henviser til 3R-standarden for dyrevelferd i forskning [78].

Hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Olve Moldestad, seniorrådgiver

⁸ ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/misconduct-misuse_en.pdf

⁹

oba.od.nih.gov/oba/biosecurity/PDF/United_States_Government_Policy_for_Oversight_of_DURC_FINAL_version_032812.pdf

Referanser

1. Helsedirektoratet (2011) Evaluering av bioteknologiloven: Status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven. Oslo.
2. Kimmelman J (2008) The ethics of human gene transfer. *Nature reviews Genetics* 9: 239–244.
3. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, et al. (2006) A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 4: 754–759.
4. Afonso LC, Scharton TM, Vieira LQ, Wysocka M, Trinchieri G, et al. (1994) The adjuvant effect of interleukin-12 in a vaccine against *Leishmania major*. *Science (New York, NY)* 263: 235–237.
5. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, et al. (2012) Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Molecular Medicine*: n/a-n/a.
6. Melman A, Davies K (2010) Gene therapy for erectile dysfunction: what is the future? *Current urology reports* 11: 421–426.
7. Porst H, Vardi Y, Akkus E, Melman A, Park NC, et al. (2010) Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *The journal of sexual medicine* 7: 414–444.
8. Tan HM, Tong SF, Ho CCK (2012) Men's Health: Sexual Dysfunction, Physical, and Psychological Health-Is There a Link? *The journal of sexual medicine* 9: 663–671.
9. Fisher WA, Eardley I, McCabe M, Sand M (2009) Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. *The journal of sexual medicine* 6: 2746–2760.
10. Farre JM, Fora F, Lasheras MG (2004) Specific aspects of erectile dysfunction in psychiatry. *International journal of impotence research* 16 Suppl 2: S46–9.
11. Deakin CT, Alexander IE, Kerridge I (2009) Accepting risk in clinical research: is the gene therapy field becoming too risk-averse? *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 17: 1842–1848.
12. Kimmelman J (2005) Recent developments in gene transfer: risk and ethics. *BMJ (Clinical research ed)* 330: 79–82.
13. Dettweiler U, Simon P (2001) Points to consider for ethics committees in human gene therapy trials. *Bioethics* 15: 491–500.

14. Will E, Bailey J, Schuesler T, Modlich U, Balcik B, et al. (2007) Importance of Murine Study Design for Testing Toxicity of Retroviral Vectors in Support of Phase I Trials. 15: 782–791.
15. Gillick v West Norfolk and Wisbech Area Health Authority. (n.d.). The all England law reports 1985: 533–559.
16. Cavazzana-Calvo M (2000) Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease. *Science* 288: 669–672.
17. Thrasher AJ, Gaspar HB, Baum C, Modlich U, Schambach A, et al. (2006) Gene therapy: X-SCID transgene leukaemogenicity. *Nature* 443: E5–6; discussion E6–7.
18. Woods N-B, Bottero V, Schmidt M, von Kalle C, Verma IM (2006) Gene therapy: therapeutic gene causing lymphoma. *Nature* 440: 1123.
19. Pike-Overzet K, de Ridder D, Weerkamp F, Baert MRM, Versteegen MM, et al. (2006) Gene therapy: is IL2RG oncogenic in T-cell development? *Nature* 443: E5; discussion E6–7.
20. Wilson JM (2009) A History Lesson for Stem Cells. 324.
21. Jia H, Kling J (2006) China offers alternative gateway for experimental drugs. *Nature biotechnology* 24: 117–118.
22. Kiatpongsan S, Sipp D (2008) Offshore stem cell treatments. *Nature Reports Stem Cells*.
23. Resnik DB (2012) *Bioethics of Gene Therapy*. eLS. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
24. Kimmelman J (2009) Tomorrow, interrupted? Risk, ethics, and medical advance in gene transfer. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 17: 1838–1839.
25. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860–921.
26. Belshaw R, Pereira V, Katzourakis A, Talbot G, Paces J, et al. (2004) Long-term reinfection of the human genome by endogenous retroviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101: 4894–4899.
27. Sakuma T, Barry M a, Ikeda Y (2012) Lentiviral vectors: basic to translational. *The Biochemical journal* 443: 603–618.
28. Paces J, Pavlíček A, Paces V (2002) HERVd: database of human endogenous retroviruses. *Nucleic acids research* 30: 205–206.

29. Gifford RJ (2012) Viral evolution in deep time: lentiviruses and mammals. *Trends in genetics : TIG* 28: 89–100.
30. Marshall E (2001) Gene therapy. Panel reviews risks of germ line changes. *Science (New York, NY)* 294: 2268–2269.
31. Koukourakis MI (2012) Radiation damage and radioprotectants: new concepts in the era of molecular medicine. *The British journal of radiology* 85: 313–330.
32. Kazazian HH (1999) An estimated frequency of endogenous insertional mutations in humans. *Nature genetics* 22: 130.
33. Kaplan JM, Roy I (2001) Accidental germ-line modifications through somatic cell gene therapies: some ethical considerations. *The American journal of bioethics : AJOB* 1: W13.
34. Bagchi A, Critser JK (2008) Cryopreservation and vitrification : recent advances in fertility preservation technologies.
35. Holoch P, Wald M (2011) Current options for preservation of fertility in the male. *Fertility and Sterility* 96: 286–290.
36. Shufaro Y, Schenker JG (2010) Cryopreservation of human genetic material. 1205: 220–224.
37. Cohen J, Scott R, Schimmel T, Levron J (1997) Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *The Lancet* 350: 186–187.
38. Tachibana M, Sparman M, Mitalipov S (2010) Chromosome transfer in mature oocytes. *Nature protocols* 5: 1138–1147.
39. Tachibana M, Sparman M, Sritanaudomchai H, Ma H, Clepper L, et al. (2009) Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature* 461: 367–372.
40. Craven L, Tuppen H a, Greggains GD, Harbottle SJ, Murphy JL, et al. (2010) Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature* 465: 82–85.
41. Robertson J a (1998) Oocyte cytoplasm transfers and the ethics of germ-line intervention. *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics* 26: 211–220, 179.
42. Munson R, Davis LH (1992) Germ-Line Gene Therapy and the Medical Imperative *Germ-Line Gene Therapy and the Medical Imperative*. 2: 137–158.

43. Powell R, Buchanan A (2011) Breaking evolution's chains: the prospect of deliberate genetic modification in humans. *The Journal of medicine and philosophy* 36: 6–27.
44. Harris J (2001) One principle and three fallacies of disability studies. *Journal of medical ethics* 27: 383–387.
45. Harris J (1993) Is gene therapy a form of eugenics? *Bioethics* 7: 178–187.
46. Allhoff F (2005) Germ-line genetic enhancement and Rawlsian primary goods. *Kennedy Institute of Ethics journal* 15: 39–56.
47. Savulescu J (2007) In defence of Procreative Beneficence. *Journal of medical ethics* 33: 284–288.
48. Savulescu J (2001) Procreative beneficence: why we should select the best children. *Bioethics* 15: 413–426.
49. Harris J (2011) Sparrows, hedgehogs and castrati: reflections on gender and enhancement. *Journal of medical ethics* 37: 262–266.
50. Rawls J (1971) *A theory of justice*. Cambridge, MA, USA: Harvard University Press.
51. Feinberg J (1980) A Child's Right to an Open Future. In: Aiken W, LaFollette H, editors. *Whose Child? Parental Rights, Parental Authority and State Power*. Totowa, NJ, USA: Littlefield Adams & Co. pp. 124–153.
52. Suzuki D, Knudtson P (1988) *Genethics. The ethics of engineering life*. Toronto: Stoddart Publishing Company Ltd. p.
53. Parens E (1995) The Goodness of Fragility : On the Prospect of Genetic Technologies Aimed at the Enhancement of Human Capacities. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 5: 141–153.
54. Sandel M (2004) The Case Against Perfection: What's wrong with designer children, bionic athletes, and genetic engineering. *The Atlantic Monthly*.
55. Sandel M (2007) *The Case Against Perfection: Ethics in the Age of Genetic Engineering*. Cambridge, MA, USA: Harvard University Press.
56. Wivel NA, Walters L (1993) Germ-line gene modification and disease prevention: some medical and ethical perspectives. *Science (New York, NY)* 262: 533–538.
57. Zimmerman BK (1991) Human germ-line therapy: the case for its development and use. *The Journal of medicine and philosophy* 16: 593–612.
58. Mauron A, Thévoz JM (1991) Germ-line engineering: a few European voices. *The Journal of medicine and philosophy* 16: 649–666.

59. Friedmann T, Roblin R (1972) Gene Therapy for Human Genetic Disease? *Science* 175: 949–955.
60. Kass LR (2003) Ageless bodies, happy souls: biotechnology and the pursuit of perfection. *New Atlantis* (Washington, DC): 9–28.
61. Kass LR (1997) The wisdom of repugnance: why we should ban the cloning of humans. *New republic* (New York, NY) 216: 17–26.
62. Fukuyama F (2002) *Our Posthuman Future: Consequences of the Biotechnology Revolution*. Farrar, Straus and Giroux. p.
63. Neuberger EWI, Jurkiewicz M, Moser D a, Simon P (2012) Detection of EPO gene doping in blood. *Drug testing and analysis*.
64. Goldman B, Bush PJ, Klatz R (1984) *Death in the Locker Room: Steroids & Sports*. Icarus Pr.
65. Connor JM, Mazanov J (2009) Would you dope? A general population test of the Goldman dilemma. *British journal of sports medicine* 43: 871–872.
66. Powell R, Buchanan A (2011) Breaking evolution’s chains: the prospect of deliberate genetic modification in humans. *The Journal of medicine and philosophy* 36: 6–27.
67. Mehlman MJ (2005) Genetic Enhancement: Plan Now to Act Later. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 15: 77–82.
68. Lindsay R (2005) Enhancements and Justice: Problems in Determining the Requirements of Justice in a Genetically Transformed Society. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 15: 3–38.
69. Persson I, Savulescu J (2011) The turn for ultimate harm: a reply to Fenton. *Journal of medical ethics* 37: 441–444.
70. Fenton E (2010) The perils of failing to enhance: a response to Persson and Savulescu. *Journal of Medical Ethics* 36: 148–151.
71. Douglas T, Savulescu J (2010) Synthetic biology and the ethics of knowledge. *Journal of medical ethics* 36: 687–693.
72. Persson I, Savulescu J (2011) Getting Moral Enhancement Right: the Desirability of Moral Bioenhancement. *Bioethics* 9702: 16–17.
73. Cello J, Paul AV, Wimmer E (2002) Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* (New York, NY) 297: 1016–1018.

74. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, et al. (2005) Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* (New York, NY) 310: 77–80.
75. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG (1997) Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. *Science* (New York, NY) 275: 1793–1796.
76. Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, et al. (2012) Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature* 486: 420–428.
77. Russell CA, Fonville JM, Brown AEX, Burke DF, Smith DL, et al. (2012) The Potential for Respiratory Droplet-Transmissible A/H5N1 Influenza Virus to Evolve in a Mammalian Host. *Science* 336: 1541–1547.
78. Russell WMS, Burch RL (1959) *The Principles of Humane Experimental Technique*. London: Methuen.