

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Vår ref.: 2016/3

Deres ref.:

Dato: 4.3.2016

Mitokondriedonasjon

Bioteknologirådet har på sine møter 22. april og 8. september 2015 og 2. februar 2016 diskutert en ny type assistert befruktning, mitokondriedonasjon, som gjør det mulig å hindre at mor overfører mitokondriesykdom til fosteret ved å bruke et kjerneløst egg fra en annen kvinne. Mitokondriene inneholder DNA, og barnet som fødes, vil ha mitokondrielt DNA fra en tredje person.

Sammendrag av Bioteknologirådets anbefalinger

Et flertall på tretten medlemmer i Bioteknologirådet mener at kunnskapen om assistert befruktning med mitokondriedonasjon er for mangelfull til å tillate metodene nå. Flertallet mener at metoden reiser flere etiske problemstillinger, men mener likevel at teknologien kan være viktig og vil følge kunnskapsutviklingen på feltet med interesse.

Et mindretall på ett medlem mener mitokondriedonasjon bør tillates. Dette medlemmet mener at risikoen ved denne behandlingen ikke skiller seg vesentlig fra risiko som har vært forbundet med annen medisinsk behandling av tilsvarende art, og at Norge bør bidra til kunnskapsutviklingen.

Innledning

Mitokondriedonasjon er kontroversielt fordi genmodifisering i kjønnsceller og tidlige embryo er varige forandringer som vil føres videre til kommende generasjoner. Det er diskusjon i fagmiljøene om metoden er medisinsk trygg, siden mesteparten av forskningen som ligger til grunn, er gjort i dyremodeller. Flere kritikere av mitokondriedonasjon viser til at eggdonasjon er et tryggere alternativ for både mor og barn.

Assistert befruktning med mitokondriedonasjon stiller oss overfor utfordringer vi som samfunn ikke har vært borti før. Med denne teknikken er det for første gang i historien åpnet opp for å lage genetiske forandringer i kjønnsceller enten før eller rett etter befruktningen. Forandringene vil føres videre til kommende generasjoner. Det har ikke

vært lov tidligere i noe land. Som første land i verden godkjente Storbritannia i februar 2015 mitokondriedonasjon.

Mitokondriesykdommer er en fellesbetegnelse på en rekke sykdommer med ulik alvorlighetsgrad som kan ramme både barn og voksne. Karakteristisk for disse sykdommene er at de rammer organer som krever mye energi, som nervesystem, muskler og hjerte. De alvorligste formene for mitokondriesykdommer opptrer tidlig i livet og er som regel dødelige. Det finnes ingen medisiner mot sykdommene.

Bakgrunn

Hva er mitokondrier?

Mitokondriene er små kraftverk inne i cellene. De omdanner proteiner, fett og sukker i maten vi spiser, til energi som kroppen kan bruke. Antall mitokondrier i en celle gjenspeiler cellens energibehov, slik at celler med høyt energibehov, som muskelceller og hjerneceller, kan ha flere tusen mitokondrier. Mitokondrier har sitt eget DNA med 37 gener. 13 av genene koder for proteiner som er med i energiproduksjonen i mitokondriene (oksidativ fosforylering), og resten av genene koder for proteiner som er med i mitokondrienes eget proteinsynteseapparat, som lager rRNA og tRNA. Til sammenligning inneholder DNA-et i cellekjernen rundt 23 000 gener. Forskning de siste årene har gitt mye kunnskap om DNA-et i kjernen, men hvordan DNA oppfører seg i mitokondriene, vet man mindre om.

Mitokondriene arves bare fra mor. Sædceller har også mitokondrier, men ikke flere enn rundt 100. Det er få sammenlignet med antall mitokondrier i egget, som inneholder rundt 100 000. De få mitokondriene som kommer fra far, ødelegges rett etter befruktning, noe som fører til at bare mitokondrier fra mor blir igjen.

Mitokondriesykdommer

Så langt er det kjent rundt 50 mitokondriesykdommer med ulik alvorlighetsgrad. Karakteristisk for disse sykdommene er at de rammer organer som krever mye energi, som nervesystem, muskler og hjerte. De alvorligste formene for mitokondriesykdommer opptrer tidlig i livet og er som regel dødelige. Hvor mange som har mitokondriesykdom, er ukjent, men det er estimert at i Storbritannia fødes 1 av 6500 barn med alvorlig mitokondriesykdom hvor symptomene kommer før fylte to år. Symptomene på alvorlig mitokondriesykdom er ikke nødvendigvis åpenbare ved fødselen. Et foreldrepar kan oppleve at babyen de trodde var frisk, gradvis får symptomer på sykdom i form av sen utvikling: Barnet begynner kanskje aldri å gå. Mange historier fra familier som mistet barna sine tidlig, var en medvirkende årsak til at den britiske regjeringen åpnet for denne kontroversielle metoden.¹

I normale individer er alle mitokondriene i en celle identiske, med små genetiske variasjoner. Hos pasienter med mitokondriesykdom er det en blanding av normale

¹ BBC News, Robin Banerji, The woman who lost all seven children, 20. september 2012.

mitokondrier og defekte mitokondrier. Antall defekte mitokondrier hos en pasient kan variere mellom ulike celletyper og endre seg over tid. Mitokondriesykdommer kan derfor ramme hele eller deler av kroppen og mennesker i alle aldersgrupper. Symptomene er derfor ulike og kan omfatte døvhhet, blindhet, kreft, diabetes, svekket muskelkraft og hjerte-, nyre- og leversvikt. Mitokondriedefekter kan også spille en rolle i aldersrelaterte lidelser som Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom. Siden mitokondriesykdommer har ulike symptomer, er mange pasienter trolig ikke diagnostisert eller har fått andre diagnoser.² Det som bestemmer om pasienten får lett eller alvorlig grad av sykdommen, er forholdet mellom defekte og friske mitokondrier. Hovedregelen er at hvis det er flere enn 60–90 % defekte mitokondrier, blir pasienten syk fordi cellene ikke klarer å produsere nok energi.^{3,4}

Under utviklingen av kjønnsceller i kvinner deler en celle seg to ganger og gir opphav til 4 egg (meiose). Mitokondriene i den opprinnelige cellen fordeles ulikt under celledelingen, slik at de fire eggene kan inneholde ulik mengde mitokondrier med genfeil (fra 0 til 100 %). Det betyr at en symptomfri kvinne med 20 % defekte mitokondrier kan være i risikogruppen for å få syke barn, fordi noen av eggene hennes kan inneholde flere enn 60 % defekte mitokondrier.

I Storbritannia er det anslått at 3500 kvinner har en arvelig genfeil i mitokondriene som kan gi dem syke barn.⁵ Så langt har eggdonasjon vært den sikreste måten for disse kvinnene å bli gravide med et barn uten mitokondriesykdom. Men mange kvinner ønsker barn som arver deres gener. Noen av kvinnene kan få preimplantasjonsdiagnostikk (PGD) for å velge embryo med lav forekomst av defekte mitokondrier. Da må genet som gir sykdom, være kjent. Men hvis kvinnen har mange defekte mitokondrier, vil ikke PGD være en mulighet. Med mitokondriedonasjon kan disse kvinnene få egne genetiske barn uten mitokondriesykdom. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) har beregnet at 80 barn årlig kan bli født i Storbritannia ved denne metoden.⁶ Lovendringen gir fertilitetsklinikker i Storbritannia mulighet til å søke om lisens fra HFEA for å behandle kvinner med mitokondriesykdommer.

To metoder for mitokondriedonasjon

Lovendringen i Storbritannia har ikke fastsatt hvilken metode som skal brukes for mitokondriedonasjon, og laboratorier rundt om arbeider med å finne den metoden som er mest hensiktsmessig. I dag er det hovedsakelig to metoder som er aktuelle. I den første metoden, *maternal spindle transfer* (MST), blir cellekjernen med DNA i det friske egget fjernet ved hjelp av en nål og erstattet med kjernen fra et egg fra moren. Det nye egget inneholder da friske mitokondrier fra én kvinne og cellekjernen med DNA fra en annen kvinne, som skal bli barnets mor. Det nye egget kan befruktes som ved vanlig assistert befruktning, før det settes inn i livmoren til moren.

² Mitokondrieforeningens hjemmeside.

³ Amato et al., *Fertility and sterility*, 2015.

⁴ Jeppesen et al., *Arch neuro*, 2006.

⁵ The Lancet, Brown DT et al., *Transmission of mitochondrial DNA disorders: possibilities for the future*, 2006.

⁶ <http://researchbriefings.files.parliament.uk/documents/SN06833/SN06833.pdf>

I den andre metoden, *pronuclear transfer* (PNT), lages to embryoer, et med morens egg og et med donorens egg. Begge har blitt befruktet med farens sæd. Kjernen i embryoet med donoregg erstattes av kjernen fra embryoet hvor morens egg har blitt brukt. Kjernene hentes ut etter at sædcellen har trengt inn i egget, men før mors og fars kromosomer kommer sammen, noe som skjer ved første celledeling.⁷ Det nye embryoet settes inn i morens livmor.

Ved begge behandlingene vil barnet arve DNA i kjernen fra mor og far, mens mitokondriene og resten av egget vil komme fra kvinnen som donerte egget. Begge teknikkene har fått kallenavnet «tre-foreldre-babyer», siden barnet som blir født, vil ha kjerne-DNA fra to personer og mitokondrielt DNA fra eggdonoren. Arvestoffet fra donoregget bidrar til 0,1–0,2 % av barnets DNA, ettersom det er 37 gener i mitokondriene og rundt 23 000 gener i kjernen.

Det er forskningsgrupper i Storbritannia og USA som har utviklet metodene for mitokondriedonasjon. Disse behandlingene for assistert befruktning har fått flere navn, blant annet «mitochondria replacement», «mitochondria manipulation», «oocyte modification», «3-person IVF», «three-person embryo», «three-parent babies» og «nuclear genome transfer». «Nuclear genome transfer», på norsk *kjerneoverføring*, er den faglige termen som er mest korrekt, siden metoden innebærer at kjernen fra en celle eller et embryo overføres til en annen celle eller et annet embryo. I Norge er det «mitokondriedonasjon» som oftest brukes i media.

På nittitallet ble det født 30–50 barn i USA etter assistert befruktning hvor deler av en annen kvinnes egg ble brukt for å øke kvaliteten på morens egg. Metoden kalles cytoplasmaoverføring, og noe av cytoplasmaet fra donoregget, inkludert mitokondrier, ble sprøytet inn i morens egg før assistert befruktning. Det amerikanske mat- og legemiddeltilsynet, Food and Drug Administration (FDA), stoppet behandlingen fordi de ønsket mer forskning på metoden. Metoden er ikke identisk med dagens metoder for mitokondriedonasjon fordi alle morens mitokondrier blir værende i egget ved cytoplasmaoverføring.

Genmodifisering av mennesker?

I Storbritannia er det laget en ny forskrift som trådte i kraft 29. oktober 2015, og som tillater mitokondriedonasjon.⁸ Frem til endringen i Storbritannia i 2015 var det internasjonal enighet om at genmodifisering av kjønnsceller fra mennesker (egg/sperm) ikke var ønskelig. Over 40 land har egne lover som forbyr genmodifisering av kjønnsceller, inkludert EUs regelverk.⁹

⁷ Annex VIII: Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: update. Report provided to the Human Fertilisation and Embryology Authority, March 2013

⁸ The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015 www.legislation.gov.uk

⁹ EU Clinical trials directive (2001/20/EC), Article 9(6).

I UNESCOs erklæring om menneskets arveanlegg og menneskerettigheter står det at det å gjøre forandringer i kjønnsceller er «imot menneskeverdet» («contrary to human dignity»)¹⁰

I Storbritannia og i andre land i Europa er det nå en diskusjon om mitokondriedonasjon er genmodifisering av mennesker, siden arvematerialet i kjernen ikke endres. Det britiske helsedepartementet (UK Department of Health) har valgt å skille mellom forandringer som gjøres i DNA i kjernen, og i DNA i mitokondriene, og kaller bare forandringer som gjøres i DNA i kjernen, for genmodifisering. Derfor har de konkludert med at mitokondriedonasjon ikke er genmodifisering av mennesker. Denne argumentasjonen impliserer at endring av genmateriale i mitokondrier ikke vil omfattes av begrepet genmodifisering. Hvorvidt mitokondriedonasjon skal defineres som genmodifisering, bør etter Bioteknologirådets oppfatning vurderes prinsipielt.

Mitokondriedonasjon har aldri blitt gjennomført i sin helhet på mennesker, bare på egg og embryo som har fått vokse noen få dager etter befruktning. Forsøkene som ligger bak mitokondriedonasjon, er derfor så langt hovedsakelig basert på aper og andre dyremodeller (se kapittelet «Forskningen bak mitokondriedonasjon» på side 6).

Storbritannia har fått gode tilbakemeldinger på at de har hatt en lang prosess i forkant av godkjenningen av mitokondriedonasjon. De startet i 2008, blant annet med åpne møter og ekspertgrupper som har vurdert risiko og etikk. Likevel er mange innen fagfeltet overrasket over at godkjenningen kom allerede nå, siden forskningen bak i stor grad baserer seg på dyremodeller. De peker på at det kan være grunnleggende forskjeller i tidlig utvikling mellom aper og mennesker.

Forskning på egg og embryo fra mennesker har ikke vært mulig i de fleste land. Kritikere sier at ved å innføre mitokondriedonasjon som medisinsk behandling allerede nå, vil barna som blir født, være en del av et eksperiment hvor vi for første gang genmodifiserer mennesker. Hvis noe går feil, kan det få umiddelbare konsekvenser for barnet.

De samme usikkerhetene om langtidsvirkninger gjelder også andre metoder for assistert befruktning som brukes i klinikker i dag.

Meningene om mitokondriedonasjon er delte.¹¹ Noen mener det er starten på en utvikling hvor man kan gå inn og endre genene i kjernen, for eksempel fjerne gener som gir sykdom. De siste årene har det blitt utviklet teknikker (CRISPR, Zink finger-nukleaser) som gjør det mulig å fjerne, endre eller tilføre gener i menneskets arvestoff mer målrettet, inkludert i kjønnsceller. I prestisjetunge tidsskrift som *Nature* har en rekke sentrale forskere advart mot utviklingen.¹² I april 2015 ble det for første gang publisert en artikkel hvor DNA i kjernen til menneskeembryo var forandret ved hjelp av

¹⁰ UNESCO, Universal declaration on the human genome and human rights, Article 24.

¹¹ Marcy Darnovsky, A slippery Slope to human germline modification. *Nature*, 2013.

¹² Don't edit the human germ line, Lanphier et al., *Nature*, 2015; Embryo editing divides scientists, Cyranoski, *Nature*, 2015.

disse teknikkene.¹³ Tidsskriftene *Nature* og *Science* ville ikke publisere artikkelen, siden den kinesiske gruppen hadde genmodifisert embryoer fra mennesker. Artikkelen har fått mye oppmerksomhet i media. Mange er redde for at hvis mitokondriedonasjon blir akseptert, er det enklere og mindre dramatisk å åpne opp for å gjøre forandringer i kjernen.

HFEA konkluderte med at siden DNA i mitokondriene koder for proteiner som kun er med på energiproduksjonen, vil ikke endringer i mitokondrienes DNA påvirke personlighet eller utseende. Forskere som er uenige, har pekt på at siden mitokondriene styrer 90 % av energiomsetningen i en celle, kan det tenkes at endringer i energiomsetningen kan føre til for eksempel endret vekt hos barnet. Siden defekte mitokondrier fører til sykdommer med ulike kliniske symptomer, kan det ikke utelukkes at genetiske endringer i mitokondriene kan gi utslag i vev med stort energibehov, som hjernen. Da er det vanskelig å utelukke at disse metodene kan påvirke personlighet og mental kapasitet.

Forskningen bak mitokondriedonasjon

De første forsøkene på mitokondriedonasjon startet på mus i 1980-årene.¹⁴ Siden den gang har begge metodene, både *maternal spindle transfer* (MST) og *pronuclear transfer* (PNT), blitt utført på en rekke dyremodeller, blant annet mus og rotte. Dyreforsøkene har vist at avkommet er friskt, og ingen negative langtidseffekter er observert.¹⁵

I 2009 kom den første publikasjonen hvor MST ble brukt i aper.¹⁶ Et kull på fire aper ble født, og alle var friske. Avkommet hadde kun mitokondrier fra donoregget, det vil si at ingen mitokondrier ble overført fra de syke eggene. Ingen negative langtidsvirkninger ble observert i løpet av de fire første årene.¹⁷

HFEA har nedsatt et ekspertpanel av forskere og klinikere som har evaluert forskningen som ligger til grunn for mitokondriedonasjon. De har avlevert tre rapporter (2011, 2012, 2013). Rapporten fra 2011 konkluderte med at dyreforsøkene var tilfredsstillende, men at de ønsket mer forskning på egg og embryoer fra mennesker.¹⁸ Som følge av dette ble et nytt forskningscenter etablert i Newcastle (The Newcastle Group, Centre for Mitochondrial Research). Det var spesielt to forsøk som måtte gjennomføres før metodene kunne bli godkjent:

1. MST ved bruk av ubefruktede menneskeegg som deretter befruktes. Dette er gjennomført, og flere artikler er publisert (se avsnittet under).

¹³ Liang et al., *Protein Cell*, 2015.

¹⁴ McGrath et al., *Science*, 1983.

¹⁵ Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception; update, March 2013.

¹⁶ Tachibana et al., *Nature*, 2009.

¹⁷ Tachibana et al., *Nature*, 2013.

¹⁸ Mitochondrial donation: an introductory briefing note, Human Fertilisation and Embryology Authority, October 2014.

2. Sammenligning av utviklingen hos ubefruktede egg ved vanlig IVF og PNT. Forsøkene har startet, men er ikke publisert.

I 2013 ble det publisert to studier som sammenlignet MST i egg med defekte mitokondrier og i normale egg.^{19,20}

I den første studien ble MST gjennomført på 99 egg (66 egg med defekte mitokondrier og 33 normale egg). I begge gruppene ble like mange egg befruktet (75 %), men andelen egg som ble befruktet på en unormal måte, var høyere i egg hvor kjernen kom fra egg med defekte mitokondrier (52 %). Forandringene var synlige i mikroskop. Tallet på unormale befruktninger var høyere i egg fra mennesker sammenlignet med tilsvarende tall fra dyreforsøkene. En mulig årsak kan være at menneskeeggene ble aktivert for tidlig, slik at det oppsto unormale kromosomer. Dette kan tyde på at egg fra mennesker tåler flyttingen av cellekjernen dårligere enn andre dyremodeller. Rundt 20 % av embryoene som var laget av egg med defekte mitokondrier, utviklet seg slik at de teoretisk sett kunne settes inn i livmoren (Det var 13 egg med defekte mitokondrier, og embryoene utviklet seg til blastocyster og videre til embryonale stamcellelinjer på samme måte som kontrollene. De embryonale stamcellene hadde samme egenskaper som normale embryonale stamceller og inneholdt kun mitokondrier fra donoreggene).

Den andre studien viste at embryo som blir til ved MST, utviklet seg til blastocyster og videre til embryonale stamceller på samme måte som kontrollene. Ved overføring av cellekjernen fra det syke egget over i det friske donoregget ble det observert 1 % overføring av mitokondrier fra det syke egget. Når egget begynte å dele seg til blastocyster og videre til embryonale stamceller, var mengden av defekte mitokondrier så lav at det ikke var mulig å detektere (under 1 %). Nivået av defekte mitokondrier var fremdeles under deteksjonsgrensen i de embryonale stamcellene ett år etter mitokondriedonasjonen. Studien viste videre at de embryonale stamcellelinjene kunne utvikle seg til nerver, hjerteceller og bukspyttkjertelceller, og at energiomsetningen og oksygenopptaket var identisk med kontrollcellene.

The Newcastle Group har rapportert til HFEA om upubliserte data om MST og PNT.²¹ Gruppen arbeider med å optimalisere metodene før de skal brukes på pasienter. De sammenligner også egg som blir befruktet ved vanlig assistert befruktning, med egg som gjennomgår PNT. Disse studiene er ennå ikke publisert.

Etter det Bioteknologirådet er kjent med, er det så langt ikke publisert studier som har sett på hvordan metodene for mitokondriedonasjon påvirker aktiviteten til genene i kjernen i egg og embryo fra mennesker (epigenetikk).

¹⁹ Tachibana et al., Cell 2013.

²⁰ Paull et al., Nature, 2013.

²¹ Annex VIII: Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: update. Report provided to the Human Fertilisation and Embryology Authority, March 2013.

Hvor trygt er mitokondriedonasjon?

Britiske myndigheter konkluderte i 2014 med at metodene ikke er utrygge («not unsafe»), men at forskning på dyremodeller og embryo og cellelinjer fra mennesker aldri kan vise at metodene for mitokondriedonasjon er helt trygge. Det vil bare vise seg når metodene tas i bruk og barna og videre generasjoner blir voksne. Det er spesielt tre risikofylte områder som ble trukket frem i den engelske debatten:

1. Antall syke mitokondrier endres over tid

Det er få studier som har fulgt opp barn født etter PGD ved mitokondriesykdom.²² I én studie ble en familie med mitokondriesykdommen MELAS fulgt over flere år. Familien brukte PGD for å få et friskt barn, og ved PGD på dag 5 ble et embryo med 12 % defekte mitokondrier valgt. Barnet var tilsynelatende friskt ved fødselen og hadde 15 % defekte mitokondrier ved 1 måneds alder. Ved 18 måneder hadde imidlertid barnet flere problemer, og antall defekte mitokondrier var steget til 46 % i blodet og 42 % i urinen.²³ Forskerne bak studien peker på behovet for mer forskning på dette området.

2. Overføring av defekte mitokondrier

Ved begge metodene for mitokondriedonasjon kan defekte mitokondrier bli med over i det nye egget når kjernen overføres. Publikasjoner viser at det overføres et høyere antall mitokondrier fra det syke egget under PNT sammenlignet med MST i humane celler (opp til 2 % versus 0–0,3 %).²⁴ Utfordringen med PNT er at man flytter cellekjernen på et tidspunkt i celledelingen hvor den ikke er omgitt av en membran. Det gjør det vanskelig å unngå å få med deler av cytoplasma hvor mitokondriene befinner seg.

Overføring av defekte mitokondrier til det nye egget eller embryoet kan medføre en risiko hvis de defekte mitokondriene deler seg raskere enn de normale mitokondriene. Da kan et lite antall defekte mitokondrier dominere i en celle etter kort tid. Dette er spesielt kritisk hvis det fører til at det blir mange defekte mitokondrier i kjønnscellene hos barnet som blir født. Da kan barnet som fødes, føre de defekte mitokondriene videre til neste generasjon. Imidlertid finnes det få, om noen, publikasjoner som viser at dette skjer.²⁵

To studier har vist at overføring av mindre enn 5 % defekte mitokondrier ikke fører til sykdom i videre generasjoner.²⁶ HFEA konkluderte med at overføring av opp til 2 % defekte mitokondrier ikke utgjør en stor risiko, siden terskelverdien for å bli syk er rundt 60 %. Men siden det er en teoretisk mulighet, anbefaler HFEA at døtre som fødes etter mitokondriedonasjon, følges opp og får tilbud om PGD for å avdekke antall defekte mitokondrier i kjønnscellene.

²² Cree and Loi, *Molecular Human Reproduction*, review, 2015.

²³ Wallace and Chalkia, 2013; Treff et al., 2012; Mitalipov et al., 2014.

²⁴ Tachibana et al., *Cell*, 2013; Paull et al., *Nature*, 2013; Craven et al., *Nature*, 2010.

²⁵ Burgstaller et al., *Review i Molecular Human Reproduction*, 2015.

²⁶ Craven et al., *Nature*, 2011; Samules et al., *Plos Genet*, 2013.

3. Kommunikasjon mellom mitokondrier og kjerne

Mitokondrienes 37 gener koder for proteiner som deltar i energiproduksjonen. Resten av proteinene som behøves for energiproduksjonen i mitokondriene, kodes for av 1500 gener i kjernen. Det innebærer at genene i kjernen må kommunisere med genene i mitokondriene.²⁷ Kommunikasjonen skjer ved at cellen måler energiproduksjonen i mitokondriene (nivået av ATP og reaktive oksygenforbindelser) og øker eller senker aktiviteten til genene i mitokondriene etter behov. Cellen endrer aktiviteten ved å lage proteiner og RNA i kjernen som transporteres til mitokondriene. Så langt er det ingen studier som viser at genprodukter i mitokondriene transporteres til kjernen.²⁸

Noen studier fra mus og bananflue viser at fremmed DNA i mitokondriene kan påvirke hvordan DNA i kjernen uttrykkes.²⁹ Andre studier fra mus og aper viser imidlertid ingen påvirkning,³⁰ og i forsøk hvor det er brukt egg fra mennesker, er det ingen funn som viser det. Flere publikasjoner har vist at det er stor fleksibilitet i hvordan celler håndterer kommunikasjonen mellom DNA i kjernen og DNA i mitokondriene.³¹

HFEA sier at de vurderer risikoen for at noe går galt i kommunikasjonen mellom mitokondriene og kjernen når mitokondriene kommer fra en tredjeperson, som liten. Men det kan ikke utelukkes at det kan komme effekter som vil vise seg senere i livet.

Hvilke alternativer har kvinner med mitokondriesykdommer til å få friske barn?

Hos kvinner hvor ikke alle mitokondriene er defekte, kan PGD brukes til å velge embryo med få defekte mitokondrier. PGD kan brukes i tilfeller der mitokondriemutasjonen hos mor er kjent, og brukes i dag for noen mitokondriesykdommer, blant annet MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) og NARP (*neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa*).

PGD vil ikke fullstendig eliminere sannsynligheten for å få et barn med mitokondriesykdom, men vil redusere sannsynligheten i stor grad. En utfordring er at antall defekte mitokondrier kan være ulikt fordelt i cellene til et tidlig embryo og kan forandre seg over tid. For tilbakeføring av et embryo i livmor etter PGD har det blitt foreslått en grense på 18 % defekte mitokondrier, uavhengig av type mutasjon. Det gir en sjanse på 95 % eller mer for å få et barn uten mitokondriesykdom.³²

Andre muligheter for kvinner med mitokondriesykdom til å få barn uten mitokondriesykdom er eggdonasjon eller adopsjon.

²⁷ Johnson et al., *Nature genet*, 2001; Reinhardt et al., *Science*, 2013.

²⁸ Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception; update, March 2013.

²⁹ Reinhard et al., *Review Science*, 2013.

³⁰ Tachibana et al., *Nature*, 2009; Tachibana et al., *Cell*, 2013; Lee et al., *Cell Rep*, 2012; Chinnery et al., *Nature genet*, 2014.

³¹ Browles et al., *Stem Cells*, 2008; Cannon et al., *Mitochondrion*, 2011.

³² Hellebrekers et al., 2012.

Hva står på spill?

Etisk vanskelige spørsmål

I Storbritannia har Nuffield Council on Bioethics (NCB) ansvaret for å utrede de etiske problemstillingene ved mitokondriedonasjon.³³ De konkluderte i 2012 med at de vil anbefale metoden hvis den er medisinsk forsvarlig: «given the seriousness of mitochondrial DNA disorders, it is reasonable that society should permit women seeking to avoid the transmission of mutated mitochondria to access such treatment».³⁴

Men Nuffield Council on Bioethics pekte på tre områder som er etisk vanskelige:

1. Assistert befruktning med mitokondriedonasjon fører til forandringer i kjønnsceller og tidlige embryo. Dette kan være et problem i seg selv, eller være første skritt på veien til å godkjenne endringer i DNA i kjernen for å få barn med spesielle egenskaper. Derfor anbefalte Nuffield Council on Bioethics myndighetene at lovendringen blir strengt regulert.³⁵
2. De to metodene for mitokondriedonasjon, MST og PNT, er nye metoder hvor langtidsvirkningene er ukjente. Hvis metodene skaper uforutsette hendelser, kan det potensielt gjelde påfølgende generasjoner. Derfor anbefalte Nuffield Council on Bioethics at barna som blir født etter denne metoden, og gjerne deres barn også, blir fulgt opp for å fange opp eventuelle langtidsvirkninger.
3. En person som blir født med DNA fra tre personer, kan få identitetsproblemer. Et sentralt tema i debatten om assistert befruktning har vært at barn skal ha en mulighet til å kjenne sitt biologiske opphav. Tilhengere av assistert befruktning med mitokondriedonasjon mener at selv om fosteret vil bestå av tre personers genmateriale, er donorens bidrag forsvinnende lite sammenlignet med de to foreldrenes bidrag. Det er derfor lite trolig at donoren vil ønske å spille en rolle i barnets liv.

Nuffield Council on Bioethics har tatt utgangspunkt i at metoden er medisinsk forsvarlig, og har vurdert etikken rundt metoden med det som utgangspunkt. Det er uenighet i fagfeltet nettopp om metoden er medisinsk trygg. Et spørsmål som stilles, er om det er riktig av Nuffield Council å anbefale mitokondriedonasjon når dette ikke er avklart. Flere har pekt på at selve fundamentet for en etisk vurdering må være at metoden i seg selv er trygg.

³³ Nuffield Council on Bioethics, Novel Techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review, June 2012.

³⁴ Nuffield Council on Bioethics, Novel Techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review, June 2012, side 61.

³⁵ HFEA, Mitochondria replacement consultation; advice to Government, March 2013.

Kloning

Metoden for mitokondriedonasjon ligner på metodene som brukes ved reprodutiv kloning. Ved reprodutiv kloning skapes individer som er genetisk helt like. Det gjøres ved at en cellekjerne fra et individ settes inn i en eggcelle som har fått fjernet sin kjerne. Hvis dette egget begynner å dele seg normalt, kan det settes inn i livmoren til en surrogatmor. Den første og mest kjente kloningen av dyr skjedde i Skottland i 1996, da sauen Dolly ble født. Siden har metoden blitt gjennomført på flere dyr, blant annet mus, ku, gris, katt og ape, men så langt har man ikke fått det til på mennesker.

I motsetning til ved reprodutiv kloning vil barn som fødes etter mitokondriedonasjon, ha sitt eget, unike DNA som barnet har arvet etter sin mor og far. Barnet blir et eget individ genetisk sett, ingen klon av et annet menneske. Det samme barnet blir født, bare uten mitokondriesykdom. Ved reprodutiv kloning må også DNA-et reprogrammeres, ettersom cellene fra et individ er spesialisert til forskjellige celletyper. Denne spesialiseringen gjøres ved å inaktivere gener avhengig av hvilken celletype det er snakk om. Reprogrammeringen er svært komplisert, og det er grunnen til at det er så vanskelig å klonе dyr.

Åpner det for andre pasientgrupper?

I prinsippet kan mitokondriedonasjon også være aktuelt for andre pasientgrupper. I USA har professor Mitalipov ved Oregon Health and Science University i Portland søkt om å bruke teknikken for å hjelpe eldre kvinner med å få barn. Hos mange kvinner synker kvaliteten på eggene fra 35-årsalderen. Når det brukes deler av et donoregg fra en yngre kvinne, har det vist seg at kvaliteten på egget øker, og at det er lettere å bli gravid.

Kan det likestilles med eggdonasjon?

Ved eggdonasjon vil barnet ha to mødre, én som er den genetiske moren (kvinnen som donerte egg), og én som bærer barnet frem (den biologiske moren). Den biologiske moren er også barnets juridiske og sosiale mor. I mitokondriedonasjon er det bare en liten del av DNA-et som doneres. Dermed kommer barnet som fødes, genetisk sett i hovedsak fra den moren som også skal være den biologiske og den sosiale og juridiske moren.

I Storbritannia forventes det at det blir enklere å få kvinner til å donere egg til mitokondriedonasjon enn tradisjonell eggdonasjon. Det er fordi DNA-et på kromosomene i cellekjernen til egget ikke føres videre. Situasjonen er dermed annerledes enn ved vanlig eggdonasjon, hvor det blir et skille mellom genetisk mor og biologisk og juridisk mor. I Storbritannia anbefaler myndighetene også at eggdonoren skal være anonym.

Situasjonen i andre land

Til nå er Storbritannia det eneste landet i verden som har endret lovene for å tillate mitokondriedonasjon. I USA har mat- og legemiddeltilsynet, Food and Drug Administration (FDA), holdt en høring om saken og vil komme med en rapport hvor de

vurderer blant annet oppstart av kliniske studier og de etiske spørsmålene som kan oppstå.

Gjeldende regelverk

Med gjeldende regelverk er mitokondriedonasjon ulovlig i Norge. Det er forbudt med eggdonasjon og forbudt med overføring av cellekjerner.

Bioteknologirådets tilråding:

Et flertall på tretten medlemmer, Inge Lorange Backer, Cathrine Bjorvatn, Kristin Halvorsen, Gunnar Heiene, Arne Holst-Jensen, Torolf Holst-Larsen, Benedicte Paus, Bente Sandvig, Sonja Sjøli, Birgit Skarstein, May Thorseth, Nils Vagstad og Dag Inge Våge, mener at kunnskapen om assistert befruktning med mitokondriedonasjon er for liten til å tillate metodene nå. Flertallet mener at metoden reiser flere etiske problemstillinger, men mener likevel at teknologien kan være viktig og vil følge kunnskapsutviklingen på feltet med interesse.

Et mindretall, Raino Malnes, mener mitokondriedonasjon bør tillates. Dette medlemmet mener at risikoen ved denne behandlingen ikke skiller seg vesentlig fra risiko som har vært forbundet med annen medisinsk behandling av tilsvarende art, og at Norge bør bidra til kunnskapsutviklingen.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen
leder

Audrun Utskarpen
fungerende direktør

Saksbehandler: Elisabeth Larsen, seniorrådgiver