

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo

Kopi: Helse- og omsorgskomiteen

Vår ref.: 2021/213

Dato: 23.12.2021

Mitokondriedonasjon i Norge: biologiske, etiske og juridiske problemstillinger

Bioteknologirådet har diskutert mitokondriedonasjon på flere møter i 2021. Med denne uttalelsen ønsker Bioteknologirådet å følge opp Stortingets anmodningsvedtak om mitokondriedonasjon fra 26. mai 2020.

Stortingets anmodningsvedtak (vedtak 610 (2019-2020)) lyder:

Stortinget ber regjeringen om å jobbe for endringer i biomedisinkonvensjonen, eller forståelsen av den, slik at mitokondriedonasjon kan tillates i Norge når metoden er trygg og faglig forsvarlig.

Anmodningsvedtaket kom som følge av et samarbeid mellom Ap, FrP og SV, kjent som bioteknologiforliket. I Bioteknologirådets uttalelse fra 18.05.20 om bioteknologiforliket står følgende [1]:

Bioteknologirådet vil diskutere mitokondriedonasjon på et av de neste rådsmøtene og komme med en ny uttalelse.

Også i 2016 uttalte Bioteknologirådet seg om mitokondriedonasjon. Da anbefalte et flertall å ikke tillate mitokondriedonasjon siden vi foreløpig vet for lite metoden [2]. Metoden var ikke en del av høringen som gjaldt evaluering av bioteknologiloven, og Bioteknologirådet uttalte seg derfor ikke om tematikken i høringssvarene sine i 2019.

Mitokondriesykdom er en sykdomsgruppe med sjeldne til svært sjeldne sykdommer, hvor mange tilstander er svært alvorlige. Mitokondriedonasjon gjør det mulig å redusere risikoen for at mor overfører mitokondriesykdom til barnet der årsaken er genfeil i mitokondrielt DNA. Siden

mitokondriedonasjon har potensiale til å forebygge mitokondriesykdom i kommende generasjoner, kan metoden avhjelpe ufrivillig barnløshet hos mitokondriesyke kvinner som ønsker barn de har genetisk slektskap til. Dette er argumentet for å ta metoden i bruk når den er trygg.

Mitokondriedonasjon er imidlertid av natur en metode som også reiser nye etiske spørsmål. Metoden fører til genetiske endringer hos den donorunnfangede og dens eventuelle arvelinje, altså den donorunnfangedes eventuelle etterkommere. De genetiske endringene kan gå i arv, siden barn arver sine mitokondrier, med mitokondrienes DNA, fra mor. Bioteknologirådet bruker ordet mitokondriedonasjon, til tross for at det som gjøres teknisk sett er overføring av kjerne-DNA til et donoregg, der det opprinnelige kjerne-DNA-et til donor er fjernet.

I lys av diskusjonen om det er etisk riktig å ta i bruk mitokondriedonasjon, utforsker Bioteknologirådet i denne uttalelsen om regulering av mitokondriedonasjon krever spesielle hensyn.

I uttalelsen tar Bioteknologirådet utgangspunkt i to overordnede spørsmål knyttet til mitokondriedonasjon: 1) hvorvidt de arvelige genetiske endringene mitokondriedonasjon medfører, er etisk utfordrende og 2) hvordan avveie det eventuelt etisk utfordrende ved mitokondriedonasjon opp mot ønsket om å avhjelpe ufrivillig barnløshet hos mitokondriesyke kvinner.

1. Oppsummering av Bioteknologirådets anbefalinger

Bioteknologirådet har diskutert etiske og samfunnsmessige konsekvenser ved bruk av mitokondriedonasjon i Norge i en tenkt fremtidig situasjon der det er avklart at «... metoden er trygg og faglig forsvarlig».

Et samlet Bioteknologiråd mener at mitokondriedonasjon (i praksis kjerneoverføring til et donert egg) medfører genetisk endring som går i arv, dersom barnet er en jente og hun selv får egne barn. I spørsmålet om mitokondriedonasjon bør tillates, er Bioteknologirådet delt.

Av Bioteknologirådets 15 medlemmer mener 9, hvorav 7 betinget, at det kan åpnes opp for mitokondriedonasjon dersom det i fremtiden blir avklart at metoden er trygg og effektiv.

Av de 9 som mener man kan åpne opp for metoden mener:

- 2 av rådets 15 medlemmer at metoden kan tillates da verdien av å forebygge mitokondriesykdom veier tyngre enn muligheten for at arveligheten kan gi ukjente uheldige konsekvenser i påfølgende generasjoner.
- 6 av rådets 15 medlemmer at verdien av å forebygge mitokondriesykdom gjør at mitokondriedonasjon kan tillates, men at den på grunn av arveligheten for jenter kun bør tillates for guttebarn. Disse medlemmene mener slik kjønnsseleksjon er moralsk akseptabelt i en situasjon der formålet i praksis er å forhindre alvorlig arvelig sykdom.
- 1 av rådets 15 medlemmer har prinsipielt samme standpunkt som ovennevnte 6 medlemmer, men mener at innføring av kjønnsseleksjon i kombinasjon med en ny metode som mitokondriedonasjon krever en bredere etisk diskusjon før det kan aksepteres.

Av Bioteknologirådets 15 medlemmer mener 6 at mitokondriedonasjon ikke bør tillates selv om metoden skulle bli avklart trygg og effektiv. Disse medlemmene mener at det er viktig å vurdere metoden i et bredere perspektiv enn bare å vurdere hva som kan oppnås ved den. Disse medlemmene fremhever at det krysses en viktig etisk grense ved at man prinsipielt åpner for genetisk modifisering av kjønnsceller, at det er relevant at prosedyren ikke behandler sykdom i et

eksisterende individ, at det er utilstrekkelig forståelse av konsekvenser for barnet og etterkommende generasjoner, og at forebygging av sykdom i de etterfølgende generasjoner kan oppnås på andre måter.

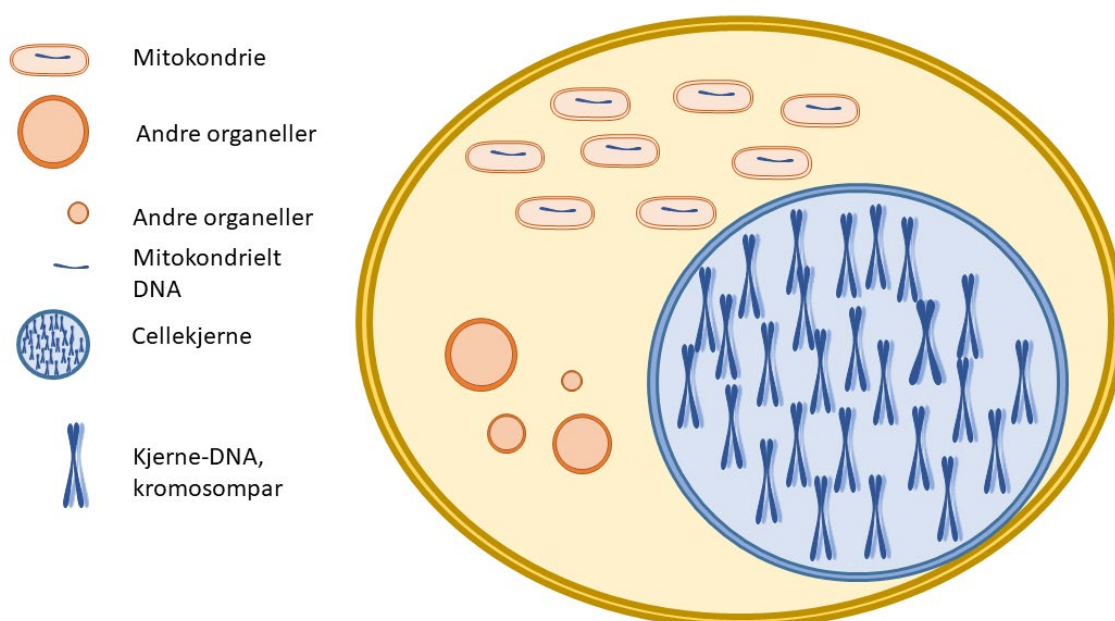
Et samlet Bioteknologiråd fremhever viktigheten av å ha en god samfunnsdialog rundt mitokondriedonasjon i Norge fordi det vil være ulike syn på problemstillingene som oppstår, og disse ble i liten grad debattert i forkant av Stortingsvedtaket.

2. Biologisk bakgrunn

2.1 Mitokondriologi

Mitokondriene finnes i alle celler (de er organeller) og forsyner celler med energi, se figur 1 for en skjematisk oversikt. Mitokondriene kalles derfor cellens kraftverk. De omdanner energien i maten vi spiser til energi cellen kan bruke. Ved å forbruke oksygen og molekylet adenosindifosfat (ADP) binder mitokondriene en fosfatgruppe til ADP-molekylet og danner molekylet adenosintrifosfat (ATP). ATP er en høyenergisk variant av ADP og bidrar med energi til svært mange biokjemiske prosesser i cellen. I de prosessene blir energi frigjort ved at en fosfatgruppe fjernes fra ATP, og dette molekylet blir omdannet til ADP. Celler med høyt energibehov har flere mitokondrier enn celler med lavt energibehov, og produserer og forbruker mer ATP. Energikrevende celler er typisk muskel- og nerveceller. Alle mennesker arver sine mitokondrier fra mor og det varierer fra menneske til menneske hvor effektivt mitokondriene produserer energi (ATP). Noen har mer effektive mitokondrier enn andre [3].

Humane mitokondrier er celleorganeller med sitt eget DNA. Det mitokondrielle DNA-et er 16 569 basepar stort. Til sammenligning er kjerne-DNA-et ca. 3 milliarder basepar stort.



De mitokondrieproteinene som er kodet for i mitokondrie-DNA-et, utgjør en liten andel av de omtrent 1200 proteinene som har en funksjon i mitokondriene [5]. De resterende 1200 proteinene som bygger og «styrer» mitokondriene, er kodet for i kjerne-DNA-et [6]. Proteinene som er kodet for i kjerne-DNA har svært mange ulike funksjoner. Noen av dem justerer blant annet genuttrykket til det mitokondrielle genomet [7]. Mitokondrienes funksjon kan justere genuttrykket til kjerne-DNA-et [8]. Dette samspillet mellom kjernen og mitokondriene understreker hvor viktig det er med friske mitokondrier.

Mitokondriene arves bare fra mor. I motsetning til eggcellens 100 000 mitokondrier inneholder en sædcelle bare noen få mitokondrier [9]. Når sædcellen trenger inn i eggcellen, blir flesteparten av sædcellens mitokondrier igjen på utsiden sammen med «motoren» og halen. Dersom noen blir igjen i hoveddelen av sædcellen, blir de destruert. Bare i helt få tilfeller kan en feil i mekanismene knyttet til destruksjonen av sædcellens mitokondrier muligens føre til at noen svært få mitokondrier fra far overføres til egget ved befruktning [10].

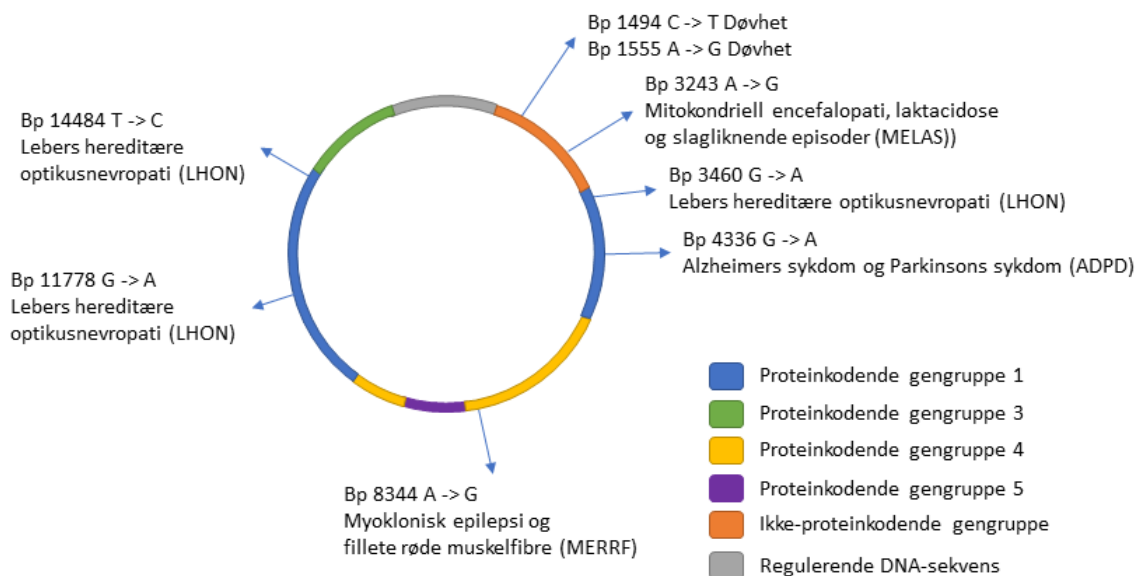
I normalt vev er alt det mitokondrielle DNA-et identisk i alle mitokondriene. Denne tilstanden med en enhetlig mitokondrie-«populasjon» er kjent som homoplasmi. Men dersom DNA-et i noen mitokondrier har genetiske endringer (mutasjoner), vil det finnes to eller flere grupper genetiske varianter av mitokondrier. Denne tilstanden kalles heteroplasmi [11]. Skillet mellom homo- og heteroplasmi er viktig for å forstå mitokondriebiologi, mitokondriesykdom og noen av utfordringene ved mitokondriedonasjon. Mange mitokondriesykdommer kommer først til klinisk uttrykk når andelen mitokondriegruppe med sykdomsmutasjon (heteroplasmi-nivået) blir tilstrekkelig høyt.

I et intervju med Bioteknologirådet fortalte professor i mitokondriemedisin og nevrogenetik Laurence Albert Bindoff [12] at et egg etter befruktning går gjennom en prosess hvor antall kopier av det mitokondrielle DNA-et blir redusert til omtrent 0,1 % av det opprinnelige antallet. De få gjenværende kopiene blir opphavet til alt det mitokondrielle DNA-et i individet. Dette blir gjerne omtalt som flaskehalseeffekten. Dersom et befruktet egg er heteroplasmisk (altså inneholder to ulike populasjoner av mitokondrier), kan forholdet mellom de to populasjonene bli forskjøvet når antallet mitokondrier reduseres. I tilfeller hvor den befruktede eggcellen er heteroplasmisk og den ene populasjonen mitokondrier inneholder en sykdomsfremkallende mutasjon, er det derfor svært vanskelig å fastslå sannsynligheten for at mitokondriesykdom kommer til uttrykk i neste generasjon. Det er altså ikke mulig å forutsi hvordan mitokondriesykdommen eventuelt vil utvikle seg.

2.2 Mitokondriesykdom

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, øye og hjerte. De alvorligste formene for mitokondriesykdom opptrer tidlig i livet og er som regel dødelige [13]. Siden mitokondrienes funksjon styres både av gener som er kodet for i mitokondrienes eget DNA, og av gener i kjerne-DNA, kan mitokondriesykdom også skyldes mutasjon i kjerne-DNA. En studie av populasjonen i Nord-England anslo antall voksne med mitokondriesykdom forårsaket av mitokondriell DNA-mutasjon til minimum ca. 1 av 10500 [14]. Pasienter med mitokondriesykdom forårsaket av mutasjon i kjerne-DNA vil ikke kunne ha nytte av mitokondriedonasjon. I figur 2 ser man en oversikt over de vanligste sykdomsframkallende mutasjonene i mitokondrie-DNA.

Gravide med mitokondriesykdom har økt risiko for spontanabort og andre medisinske komplikasjoner for moren [15]. Symptomene på alvorlig mitokondriesykdom hos barnet er ikke nødvendigvis åpenbare ved fødselen. Et foreldrepar kan oppleve at spedbarnet de trodde var friskt, gradvis får symptomer på sykdom i form av sen utvikling, for eksempel at barnet aldri begynner å gå.



Figur 2. Mitokondrielt DNA og posisjonen til vanlige sykdomsfremkallende mutasjoner i det mitokondrielle DNA-et. Eksempelvis betyr Bp 1494 C → T at det 1494. nukleotidet til det mitokondrielle DNA-et sitt 1494^e nukleotid er endret fra en cytosine til thymine (altså C til T). Under posisjonen til mutasjonen står navn på sykdommen forbundet med den mutasjonen som er oppgitt. Figuren er tilpasset fra figur 1 i Jansen et al. (2019) [8] av Håvard Øritsland Eggsetøl.

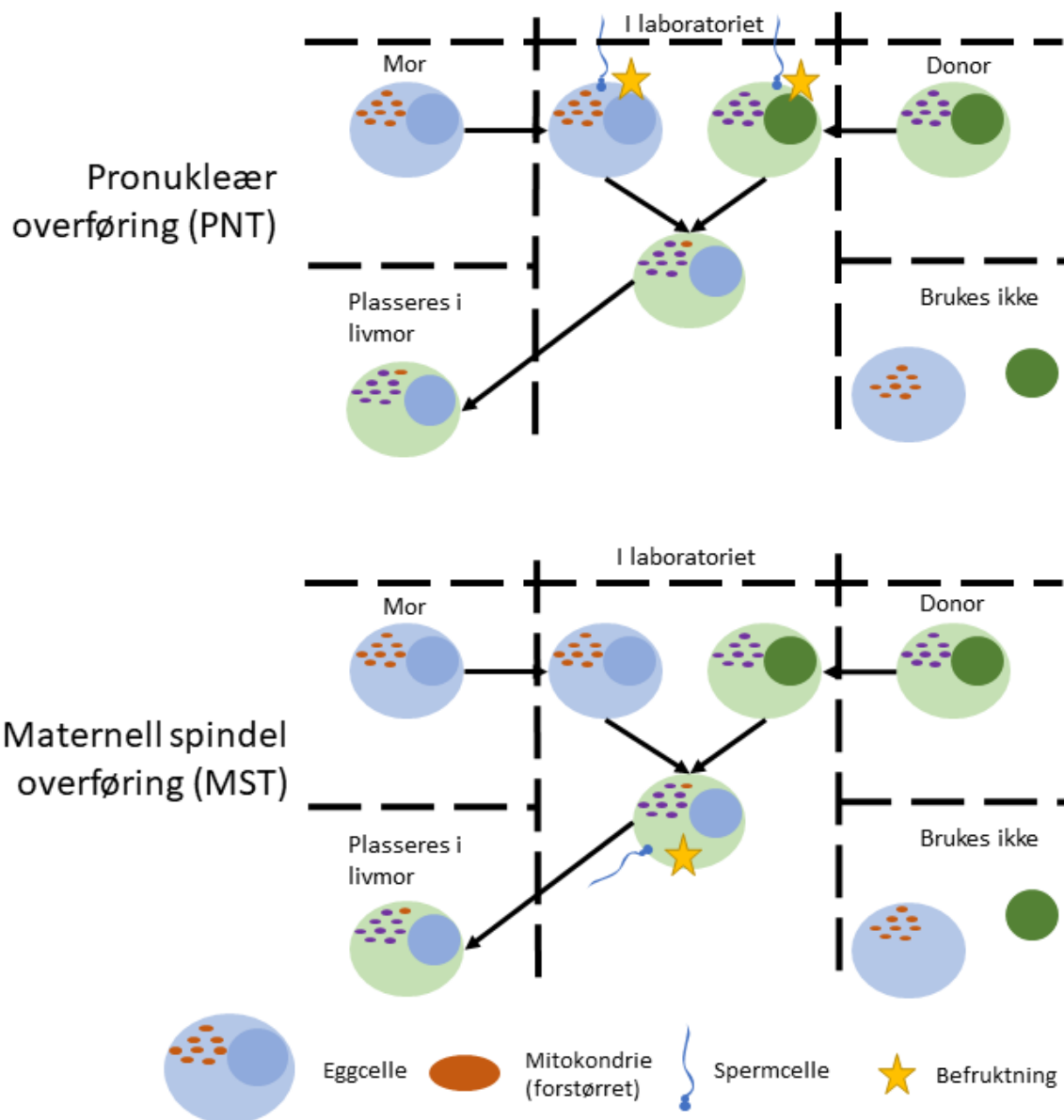
Mitokondriesykdommer kan ramme hele eller deler av kroppen og mennesker i alle aldersgrupper. Symptomer og alvorlighetsgrad varierer. Om det er nok defekte mitokondrier i de aktuelle organene kan det føre til døvhets, blindhet, kreft, diabetes, svekket muskelkraft, eller hjerte-, nyre- og leversvikt. Sykdommene kan også manifestere seg på ulike tidspunkter, fra fosterutviklingen til sent i livet. Mitokondriedefekter kan spille en rolle i aldersrelaterte lidelser som Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom [5]. Siden mitokondriesykdommer har ulike symptomer og alvorlighetsgrad, er det sannsynlig at det finnes noen som ikke er diagnostisert, eller som har fått andre diagnoser [16]. Det som bestemmer om en person med heteroplastisk mitokondriesykdom får lett eller alvorlig grad av sykdommen, er forholdet mellom defekte og friske mitokondrier (graden av heteroplasm) og på hvilken måte mitokondriene er defekte (altså hvilken mutasjon de har). Vanligvis vil den som har mer enn 60–90 % defekte mitokondrier, bli syk fordi cellene ikke klarer å produsere nok energi [17].

I dag finnes det ikke kurative behandlinger for mitokondriesykdom, men pasientene kan ha stor nytte av symptomlindrende behandling og kan få oppleve økt livskvalitet og livslengde [5]. Somatiske genterapier for Lebers hereditære optikusnevropati (arvelig synstap hos barn) som skyldes mitokondriell mutasjon, er under klinisk utprøving [18]. Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser skriver at denne sykdommen «debuterer etter fylte to år og kjennetegnes av plutselig og raskt synstap med degenerasjon av synsnerven og netthinnen og varierende neurologiske symptomer» [19]. Per 2017 kjente Frambu til «noen få personer» med denne sykdommen i Norge [20].

2.3 Mitokondriedonasjon

Mitokondriedonasjon gjør det mulig å redusere, og potensielt fjerne, risikoen for at mor overfører mitokondriesykdom til barnet der årsaken er genfeil i mitokondrielt DNA. Dette gjøres i praksis ikke ved donasjon av mitokondrier, men ved kjerneoverføring. Det vil si at kjerne-DNA først fjernes fra et

donert egg med friske mitokondrier før mors kjerne-DNA, hentet fra egget med syke mitokondrier, settes inn i det kjerneløse donor-egget. Det finnes fem ulike metoder for mitokondriedonasjon. Bare to av dem er godkjent for bruk i Storbritannia [21]. Forskjellen mellom de to godkjente metodene, pronukleær overføring (PNT) og maternell spindel overføring (MST), ligger i *når* befruktningen skjer. Ved PNT befruktes begge eggene med fars sæd før kjernen med mors DNA overføres til donoregget, der kjernen er fjernet. Ved MST skjer derimot befruktningen med fars sæd etter at mors kjerne har blitt overført til donors kjerneløse egg. Ved begge metodene settes donoregget, der kjerne-DNA er byttet ut, inn i livmoren til moren, på samme måte som ved annen assistert befruktning (IVF). Det kombinerte egget inneholder altså mitokondrielt DNA fra donor og



Figur 3. Mitokondriedonasjon ved pronukleær overføring og maternell spindel-overføring. I tillegg til å vise når kjernen blir overført, så viser figuren hvordan mitokondriell «carryover» skjer. Figuren er laget av Håvard Øritsland Eggestøl.

kjerne-DNA fra mor i en eggcelle som kommer fra en eggdonor. Se figur 3 for en skjematisk oversikt over hvordan mitokondriedonasjon ved PNT og MST skjer. De to metodene som er godkjent i Storbritannia er også de metodene Bioteknologirådet diskuterte i sin uttalelse om mitokondriedonasjon i 2016 [2].

En sentral problemstilling er om metodene er medisinsk trygg. Som første, og foreløpig eneste, land har Storbritannia aktivt tillatt mitokondriedonasjon ved PNT og MST. Dette skjedde etter at fagmyndigheten for trygghetsvurdering, Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) [22], anbefalte at metoden kan benyttes i bestemte situasjoner:

«It (HFEA. red.) recommends that, in specific circumstances, MST and PNT are cautiously adopted in clinical practice where inheritance of the disease is likely to cause death or serious disease and where there are no acceptable alternatives»

Det er få mennesker født med bruk av disse metodene, og det er enda færre medisinske beskrivelser av de donorunnfangede. Det er derfor vanskelig å vite om og når mitokondriedonasjon er trygt. Trygghetsdiskusjonen i litteraturen dreier seg i stor grad om hva man vet om de biologiske mekanismene som teoretisk sett kan spille inn for mitokondriedonasjonens trygghet.

Både ved PNT og MST er det mulig at det også overføres noen få defekte mitokondrier fra mors egg til det kombinerte egget når man «henter ut» mors kjerne-DNA [19]. Dette kalles mitokondriell «carryover». Det er derfor en viss sannsynlighet for at det kombinerte egget kan bli heteroplasmisk. I tillegg er det vist i humane embryonale stamceller at graden av heteroplasmisk kan variere mellom generasjoner av celler. Denne prosessen kalles for reversjon. Forskere har hevdet at dersom mitokondriell «carryover» skjer, og en påfølgende flaskehalseffekt (nevnt i 2.1) og reversjon inntreffer, finnes en mulighet for at et barn unnfanget ved mitokondriedonasjon kan utvikle mitokondriesykdom i løpet av livet [20]. Men basert på den kunnskapen vi har i dag, er det ikke mulig å fastslå en sannsynlighet for disse prosessene hos mennesker i noen meningsfull størrelsesorden.

Siden proteiner kodet for av gener i kjerne-DNA påvirker genuttrykket til det mitokondrielle DNA-et (mitonukleære interaksjoner), anbefaler den britiske fagmyndigheten (HFEA) at mor og donor haplotype-matches. Haplotype-matching betyr å sørge for at det er færrest mulig forskjeller mellom det mitokondrielle DNA-et til donor og kvinnen som ønsker å bli mor. Det finnes lite vitenskapelig litteratur om hvilke konsekvenser mitokondriedonasjon har for de mitonukleære interaksjonene i mennesker. Men en gjennomgang av studier av mennesker og dyr sett i lys av et teoretisk rasjonale fra populasjonsgenetikken, konkluderte med at det er få holdepunkter for at mitonukleære interaksjoner er skadelig for den som unnfanges ved mitokondriedonasjon [23]. Forfatteren mente derfor at haplotype-matching ikke var nødvendig.

I Storbritannia er mitokondriedonasjon et tilbud som bare gis til kvinner med svært høy sannsynlighet for å få et sykt barn (kvinner som er homoplasmiske eller som har svært høy grad av heteroplasmisk) [24]. HFEA anslo i 2015 at det kan bli født 80 barn årlig i Storbritannia ved denne metoden [25]. Etter det Bioteknologirådet kjenner til, er det foreløpig rapportert om to kvinner som har mottatt behandlingen i Storbritannia [26].

I enkelte andre land hvor mitokondriedonasjon ikke er eksplisitt tillatt ved lov, har det blitt født noen barn med hjelp av metoden. Det første barnet som ble født ved hjelp av mitokondriedonasjon, var et barn av et jordansk par. Embryoet ble til ved en klinikk i New York i USA og satt inn i moren ved en klinikk i Mexico. Barnets grad av heteroplasmisk varierte mellom ulike organer, og på tidspunktet da prøvene ble tatt lå det mellom 2,6 og 9,5 % [27]. Etter dette har det ved hjelp av

mitokondriedonasjon - så langt Bioteknologirådet er kjent med - blitt født ett barn i Kina, syv barn i Ukraina [28] og ett barn i Hellas.

Hos kvinner som er i slutten av fertil alder, kan det være mitokondriene som er årsaken til at eggene gir lav suksess for både naturlig og assistert befruktning. Det gjør at mitokondriedonasjon også kan være aktuell som del av generell fertilitetsbehandling [29]. Da metoden ble brukt ved ett tilfelle i Hellas, var det for å behandle aldersbetinget infertilitet, ikke for å forebygge mitokondriesykdom.

2.4 Kan mitokondriedonasjon sammenlignes med andre teknologier?

Det er bred enighet om at mitokondriedonasjon fører til genetiske endringer hos den donorunnfangede, og for jenter som blir til ved metoden, vil endringene være arvelig. Når vi diskuterer mitokondriedonasjon, kan det være nyttig å sammenligne med lignende teknologier. Det er tre metoder der en sammenligning med mitokondriedonasjon går igjen: genmodifisering, kloning og organdonasjon.

Når mitokondriene byttes ut, blir fremmed (ikke individets eget) DNA kombinert med individets kjerne-DNA inne i samme eggcelle. Denne nye kombinasjonen av mitokondrie-DNA og kjerne-DNA vil gå i maternell arv sammen. Det «nye» mitokondrie-DNA-et er annerledes, i sekvensinformasjon og opphav, enn DNA-et som det byttes ut med. Derfor argumenterer noen forskere for at mitokondriedonasjon kan sammenlignes med genetisk modifisering [30]. En filosofisk undersøkelse angående hvilke metoder mitokondriedonasjon kan sammenlignes med, konkluderte med at mitokondriedonasjon tilhører en undertype av genomisk modifisering som forfatterne kalte for «conditionally inheritable genomic modification» [31]. At den tilhører denne subtypen og ikke genomisk modifisering generelt, skyldes at det er kun kvinner som overfører mitokondrier til barnet, flaskehalseeffekten og uforutsigbarheten ved mitokondriell deling. Dersom den donorunnfangede er av hankjønn, vil ikke den donorunnfangede kunne overføre de genetiske endringene videre.

Mitokondriedonasjon har metodisk blitt sammenlignet med reproduktiv kloning [32]. Det mest kjente eksempelet på reproduktiv kloning er sauen Dolly. Dolly hadde sitt opphav i tre søyer, en som var opphavet til kjerne-DNA-et, en som var opphavet til eggcellen (med mitokondrier), og en surrogat som var gravid med Dolly og fødte henne [33]. I forsøket hvor Dolly ble til, ble det utført tre parallelle eksperimenter, hvor tre ulike kilder til foreldre-DNA ble brukt: jurceller, celler fra 26-dager gammelt foster og celler fra 9-dager gammelt embryo. Det ble født lam med alle tre DNA-kildene, henholdsvis 1, 3 og 4 stykker. Dolly var det eneste lammet som ble født med jurcelle-DNA. Lammene som ble klonet med kjerne-DNA fra embryoceller, er prinsipielt like et tenkt lam som blir til ved mitokondriedonasjon (ved PNT-metoden), med unntak av at embryocellene ved mitokondriedonasjon vil være 8 dager yngre enn ved kloning [34].

En viktig ulikhet mellom reproduktiv kloning og mitokondriedonasjon er at det aldri vil eksistere to genetisk identiske individer samtidig. Det er fordi mors eggcelle vil dø etter mors kjerne har blitt hentet ut.

En annen sammenligning som noen ganger gjøres med mitokondriedonasjon, er organdonasjon. Når en pasient får transplantert inn for eksempel et hjerte, vil hjertet ha et annet DNA enn resten av kroppen, men det blir likevel en del av pasientens kropp. Tanken er at de donerte mitokondriene har et annet DNA, men på lik linje med hjertet til den transplanterte pasienten, skiller ikke de donerte

mitokondriene seg substansielt fra mitokondriene som var der fra før. Til støtte for dette er det sagt at det ikke skjer noe brudd i DNA-tråden, det er bare en utbytting av DNA [35]. Ut fra dette kan det trekkes noen sammenligninger mellom mitokondriedonasjon og organdonasjon. Samtidig er det noen vesentlige biologiske ulikheter mellom mitokondriedonasjon og et transplantert organ. De donerte mitokondriene ender opp i alle celler i hele kroppen og arves fra mødre. Donerte organer finnes bare lokalt og arves ikke av eventuelle barn.

3. Sentrale etiske diskusjoner knyttet til mitokondriedonasjon

I en rapport fra 2012 har det britiske Nuffield Council of Bioethics (heretter Nuffield) gitt en oversikt over ulike etiske problemstillinger ved mitokondriedonasjon. Rapporten la vekt på spørsmål om mitokondriedonasjon fører til arvelige genetiske endringer i menneskers arveanlegg, om metoden er medisinsk faglig forsvarlig, og om den donorunngåede kan få identitetsproblemer. Nuffield mente at ettersom mitokondrielle DNA-sykdommer kan være svært alvorlige, er det fornuftig at samfunnet tillater metoden. Konklusjon deres var å anbefale metoden hvis den er medisinsk forsvarlig [36]. De samme problemstillingene ble drøftet i Bioteknologirådets uttalelse i 2016, og flere var en del av stortingsdebatten i 2020.

Kvinner med mitokondriesykdom har lav sannsynlighet for å få barn uten mitokondriesykdom uten hjelp fra helsevesenet. Denne hjelpen kan være mitokondriedonasjon eller vanlig eggdonasjon. I motsetning til ved vanlig eggdonasjon vil kvinnen ved mitokondriedonasjon også få genetisk slektskap til barnet. For noen kvinner er dette en fordel. Nyttene av mitokondriedonasjon er begrenset til kvinner med mitokondriesykdom som skyldes genfeil i mitokondrie-DNA. Mitokondriesykdom som skyldes genfeil i kjerne-DNA, kan ikke forebygges i neste generasjon med mitokondriedonasjon.

Da Bioteknologirådet sist drøftet mitokondriedonasjon i 2016, var ikke eggdonasjon tillatt i Norge. Bioteknologirådet har i denne uttalelsen sett på de aktuelle etiske problemstillingene på nytt.

3.1 Følger det av den generelle konklusjonen om at arvelige genetiske endringer i mennesker ikke bør tillates, at mitokondriedonasjon er galt?

Som nevnt ovenfor, er det stor internasjonal enighet om å ikke bruke genterapi på befruktete egg slik at det fører til arvelige genetiske endringer i mennesker. Et forbud mot slike arvelige endringer finnes i Europarådets biomedisinkonvensjon artikkel 13 [36]. Det er også reflektert i UNESCOs erklæring om menneskets arveanlegg og menneskerettigheter artikkel 24. Der står det at det å gjøre endringer i kjønnseller kan være imot menneskeverdet: «... practices that could be contrary to human dignity, such as germ-line interventions» [37]. Det blir dermed spørsmål om dette tilsier at mitokondriedonasjon ikke bør tillates, siden mitokondriedonasjon fører til arvelige genetiske endringer.

Nuffield council of Bioethics har argumentert mot en slik konklusjon. De anerkjenner at mitokondriedonasjon fører til arvelige genetiske endringer, slik Bioteknologirådet la til grunn i 2016-uttalelsen om mitokondriedonasjon [2]. Nuffield mener imidlertid at det etiske som tradisjonelt knytter seg til arvelinje-terapi ('germline therapy' på engelsk), ikke gjelder for

mitokondriedonasjon, siden det ikke skjer ikke endringer i kjerne-DNA-et, men bare i det mitokondrielle DNA-et [38].

Også andre har argumentert for at siden mitokondriedonasjon bare skaper endringer i mitokondriene, er mitokondriedonasjon greit [35].

Her kan man innvende at ordet mitokondriedonasjon er misvisende, ettersom det som faktisk gjøres, er kjerneoverføring. Ordvalget innebærer et valg av perspektiv, donors mitokondrier eller mors kjerne. Dersom vi legger kjerneperspektivet til grunn, blir premisset om å ikke endre kjerne-DNA brutt. Derfor kan det argumenteres for at det ikke er noen prinsipiell forskjell mellom den type arvelige genetiske endringer som mitokondriedonasjon gir, og den typen arvelige genetiske endringer som det tradisjonelt har vært enighet om at ikke skal tillates, nemlig endringer i kjerne-DNA. Dette støttes av enkelte forskere som mener at begrepet mitokondriedonasjon brukes intensjonelt for å villed diskusjonen [39], [40], [41]. Disse vil at vi heller skal bruke kjerneoverføring som betegnelse i stedet for mitokondriedonasjon.

Hvorvidt det følger av den generelle konklusjonen om å ikke tillate endringer i kjerne-DNA at mitokondriedonasjon ikke bør tillates, avhenger av om man mener at forskjellene mellom endringer i kjerne-DNA og mitokondriedonasjon er etisk relevante eller ikke. Hvorvidt forskjellene er etisk relevante eller ikke, avhenger av de etiske prinsippene man legger til grunn for å vurdere om arvelige genetiske endringer kan være akseptable eller ikke. Det er derfor mer hensiktsmessig å se direkte på disse prinsippene og hva som følger med hensyn til mitokondriedonasjon, enn å gå omveien der man sammenligner med endringer av kjerne-DNA. Rådet vil først drøfte argumenter knyttet til positive og negative konsekvenser av mitokondriedonasjon (3.2). Deretter skal rådet drøfte prinsipporienterte argumenter knyttet til mitokondriedonasjon (3.3.)

3.2. Konsekvensorienterte argumenter for og mot mitokondriedonasjon

Grunnen til at noen ønsker å tillate mitokondriedonasjon er først og fremst at man mener at det kan ha positive konsekvenser ved å bidra til at barn blir født uten sykdommer. Et sentralt premiss for diskusjonen er dermed at metoden faktisk kan bidra til dette på en trygg måte, og uten å medføre uønskede bivirkninger for barnet som blir født. Rådet drøfter dette spørsmålet i 3.2.1 og 3.2.2. En annen mulig konsekvens som må tas i betraktning i en konsekvensvurdering, er imidlertid muligheten for eventuelle uønskede bivirkninger av metoden som påvirker ikke bare barnet som blir født, men også fremtidige generasjoner. Rådet drøfter dette i 3.2.3.

Dersom mitokondriedonasjon skal tilbys i Norge, vil dette tilbudet konkurrere mot andre tiltak i helsevesenet. Både egg, kunnskap, personell og finansiering er begrensede ressurser. Tilbudet vil derfor måtte vurderes opp mot de samme prioriteringskriteriene som resten av helsevesenet: helsenytt, ressursbruk og tilstandens alvorlighet. Det er derfor et spørsmål om mitokondriedonasjon bør *prioriteres*. I en prioriteringssammenheng kan mitokondriedonasjon bli satt opp mot eggdonasjon.

Når det gjelder prioritering av egg, kan man tenke at det kan være enklere å rekruttere eggdonorer, dersom det er bare mitokondriene som tas i bruk og ikke kjernen. Samtidig kan det være like sannsynlig at noen eggdonorer kan bli mer skeptisk til å donere egg, når de blir klar over at det kan brukes til kjerneoverføring.

3.2.1 Medisinsk forsvarlighet hos første generasjon – sikkerhet, effektivitet og nytte

Det er fortsatt spørsmål knyttet til om mitokondriedonasjon er medisinske forsvarlig for individet som blir til ved hjelp av mitokondriedonasjon. For vurderingen av slike spørsmål har Storbritannia lagt opp til en arbeidsdeling mellom Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) og Nuffield, hvor HFEA tar stilling til tekniske spørsmål og Nuffield til etiske spørsmål. Denne arbeidsdelingen har blitt kritisert av dem som mener at hybridspørsmål best besvares av hybridpanel som er sammensatt av eksperter med både etisk og teknisk bakgrunn. HFEA har fått kritikk for at de tok tekniske beslutninger som bygget på normative antakelser, samtidig som HFEA-panelet var satt sammen som et rent teknisk ekspertpanel [42]. I 2016 uttalte HFEA at mitokondriedonasjon ved MST eller PST var «not unsafe» [22].

I 2019 kom den foreløpig siste kunnskapsoppsummeringen. Da mente en ekspertkomité satt ned av australske myndigheter at det etter HFEAs rapport fra 2016 ikke har skjedd mye på teknologifronten, og at det ikke har kommet noen nye vektige bevis for at metoden er trygg [43]. HFEA har annonsert at det kommer en femte rapport om mitokondriedonasjon i februar 2021. Denne skal oppsummere kunnskapsutviklingen når det gjelder sikkerhet og effektivitet, men den har blitt utsatt. Annen litteratur kommer fortløpende.

I tillegg til vurderinger av sikkerhet og effektivitet for mitokondriedonasjon, er det også viktig å vurdere nytte og alternative behandlingsformer. Et forhold som blir fremhevet i diskusjonen om mitokondriedonasjonens nytte, er det faktum at metoden ikke forebygger eller behandler mitokondriesykdom hos et eksisterende individ, men brukes for å forhindre sykdom hos et individ som ennå ikke eksisterer. Dessuten er det mulig å forhindre dette på andre måter. For heteroplasmiske mitokondriesyke kvinner som ønsker barn, kan muligens preimplantasjonsdiagnostikk (PGD) være et alternativ. PGD kan brukes til å undersøke embryoer for heteroplasmie og gjør det mulig å velge et embryo med lav grad av heteroplasmie for implantering. Eggdonasjon ble tillatt da bioteknologiloven ble endret i 2020, og er nå i ferd med å bli et tilgjengelig alternativ i Norge. På den andre siden vil «vanlig» eggdonasjon være et dårligere alternativ for par der genetisk slektskap til mor er viktig. Siden det finnes alternativer, argumenterer noen for at ønsket om å utvikle og ta i bruk metoden ikke er så tungtveiende som det ville ha vært hvis mitokondriedonasjon var terapeutisk og eneste tilgjengelige behandlingsform.

3.2.2 Andre konsekvenser for den donorunnfangede

Den donorunnfangede vil ha DNA fra tre personer, 23 kromosomer fra far, 23 kromosomer fra mor og det mitokondrielle DNA-et fra en donor. I dette ligger det noe nytt og grenseoverskridende, ettersom tre personer avgir et genetisk bidrag til et fremtidig menneske. Dette er bakgrunnen for at blant annet engelske tabloidaviser har brukt begrepet «three parent baby». Det er viktig å være bevisst på at språket som brukes i den offentlige debatten om mitokondriedonasjon kan ha uheldige konsekvenser. Å omtale mitokondriedonor som forelder er å trekke begrepet for langt. Det er uvisst hvilken opplevelse en donorunnfangede eventuelt vil ha av identitet, sammenheng og opphav fordi vedkommende har DNA fra tre personer. For noen kan dette være en innvending av en viss vekt.

3.2.3 Konsekvenser for fremtidige generasjoner

Et viktig prinsipp som taler for å tillate mitokondriedonasjon er det generelle konsekvensetiske prinsippet som sier at hvis man kan bidra til å gjøre verden til et bedre sted, bør man gjøre det så

sant det ikke er sterke grunner som taler imot det. Dersom mitokondriedonasjon bidrar til at færre barn blir født med sykdom, er det en måte å gjøre verden bedre på, så fremt de negative bivirkningene ikke er store.

Til dette synet kan det innvendes at mitokondriedonasjon ikke er nødvendig for å bidra til at barn blir født uten sykdom. Aktuelle par eller kvinner, kan få barn uten mitokondriesykdom på andre måter, for eksempel ved vanlig eggdonasjon. Det vil løse problemet med mitokondriesykdom hos barnet og tilhørende ufrivillig barnløshet, men moren blir imidlertid ikke barnets genetiske mor.

Noen av grunnene som kan tale mot å tillate mitokondriedonasjon, er blant annet risikoen for negative konsekvenser for arvelinjen til den donorunnfangede, såkalte arvelinjerisikoer. Dette har også blitt diskutert for genterapi og fremstår som en viktig bakgrunn for dagens genterapi praksis.

I dag er det stort fokus på somatiske genterapier. Men det diskuteres også bruk av genredigering til arvelig genterapi. I 2018 sto en kinesisk forsker, He Jiankui, frem og fortalte at han hadde genredigert menneskelige embryoer som ble implantert, utviklet seg og ble født. Denne forskeren innførte angivelig en «knock-down»-mutasjon i en reseptor (CCR5) for å gi genetisk resistens mot HIV. He Jiankui ble internasjonalt fordømt og dømt til 3 år i fengsel i Kina [44].

Våren 2021 publiserte EU-kommisjonen en rapport om etiske spørsmål ved genredigering, deriblant i arvelinjen til mennesker [45]. Rapporten konkluderte med at det så langt er tilnærmet konsensus om at genredigering ikke er trygt nok til medisinsk bruk. I medisinen er det lang tradisjon for å veie nytte opp mot risiko ved ulike inngrep. Ved genredigering i arvelinjen blir risikovurderingen derimot langt mer kompleks og vanskelig enn ved tradisjonell medisinsk behandling av fødte individer. I rapporten står følgende om det etiske vanskelige ved å genredigere i arvelinjen:

Its difficulty mainly relates to the fact that the genetic conditions – the biological starting point for the entire organism throughout the whole life of the person – are changed, and that future generations will be affected by this.

Ifølge rapporten er det vanskelig ved arvelig genterapi først og fremst at det gir irreversible endringer som endrer det biologiske utgangspunktet for en person og alle fremtidige generasjoner. Dette gjelder også for mitokondriedonasjon, men da bare for jenter.

EU-kommisjonens rapport går videre inn på hvordan konsekvensen av arvelig genterapi bør vurderes [45]. Der heter det at det må ligge en proporsjonalitetsvurdering til grunn. Denne vurderingen skal se på nytte og risiko, og må vurdere risiko for å ikke korrigere den genetiske feilen, samt vurdere muligheten for å introdusere utilsiktede alvorlige endringer i individet og arvelinjen som kan være mer alvorlige enn den man forsøker å rette opp.

Arvelinjerisikoer følger også av mitokondriedonasjon. De kan bestå av:

- forstyrrelser av samspillet mellom kjerne-DNA-et og mitokondrie-DNA-et (mitonukleære interaksjoner).
- at flere generasjoner senere kan mitokondriesykdommen gjenoppstå som følge av intergenerasjonell reversjon.
- at andre cytoplasmatiske faktorer blir forstyrret gjennom foreløpig ukjente mekanismer som er avhengig av mitokondriene.

Bekymringen knyttet til mitonukleære interaksjoner dreier seg om hvorvidt mitokondriedonasjon kan påvirke et eventuelt genetisk samspill mellom mitokondrier og kjernen. Noen forskere mener at det har skjedd en ko-evolusjonær utvikling mellom mitokondriene og kjernen. Bekymringen er at mitokondriedonasjon kan forstyrre dette samspillet [46], [47], [48]. Andre forskere mener at den eventuelle forstyrrelsen vil innebære liten risiko, siden mennesker ofte får barn på tvers av ulike etnisiteter uten at det får medisinske konsekvenser. Dessuten kan mor og donor haplotype-matches før mitokondriedonasjonsbehandling [49]. En forsker innen populasjonsgenetikk har konkludert at det er få holdepunkter for at det finnes skadelige mitonukleære interaksjoner [23]. Den vitenskapelige kunnskapen om mitokondriedonasjon i mennesker er imidlertid begrenset.

Intergenerasjonell reversjon har ikke vært mye fremme i debatten, men er en annen mulig arvelinjerisiko ved mitokondriedonasjon. Intergenerasjonell reversjon betyr at første generasjonsledd etter mitokondriedonasjon blir mitokondriefriske, men at senere generasjoner kan utvikle mitokondriesykdom via reversjon. Det kan skje dersom det inntreffer såkalt mitokondriell «carryover», der den første generasjonen blir heteroplasmisk, og de syke mitokondriene går videre i arv.

Bekymringer knyttet til påvirkning av andre cytoplasmatiske faktorer dreier seg om hvorvidt mitokondriedonasjon kan påvirke viktige funksjoner i tidlig embryoutvikling [50].

Noen vil mene at kunnskapen om og forståelsen av mulige konsekvenser mitokondriedonasjon kan få for barnet som fødes, er for utilstrekkelig til å tillate mitokondriedonasjon. Andre vil mene at man har nok kunnskap til å tillate metoden, sett i lys av at mitokondriedonasjon vil kunne forebygge alvorlig sykdom.

I tillegg til konsekvensorienterte argumenter, finnes det argumenter som er mer prinsipporienterte.

3.3 Prinsipporienterte argumenter for og mot mitokondriedonasjon

Prinsippet om respekt for den enkeltes autonomi tilsier for mitokondriedonasjon at dersom det er viktig for den enkelte kvinne å få barn som de har et genetisk slektskap til, bør det tillates, med mindre gode grunner taler for noe annet.

Andre prinsipper kan tjene som motargumenter. Et premiss som noen trekker frem i diskusjonen om arvelig genterapi, er at genetikken som påvirker identiteten vår, har et særskilt krav på beskyttelse. Hva identitet er, er omdiskutert. Samtidig har forskningsfunn fra dyr vist at mitokondrielt DNA har en relevant effekt på egenskaper (fenotyper) som hos oss mennesker kan være relevante for den personlige identiteten vår [30]. For eksempel er det vist i mus at mitokondrielt DNA er involvert i kognisjon [51].

Mitokondriedonasjon kan også forstås som noe prinsipielt grenseoverskridende, for eksempel ved at et menneske lages ved hjelp av genetisk materiale fra tre personer. Noen vil mene at spørsmålet er om prosedyren kan ses på som en ren teknisk løsning som lar alt annet forbli uberørt. Andre igjen vil mene prosedyren trenger inn i menneskets urørlighetssone og utfordrer forståelsen av hva et menneske er. I allmenn språkbruk er «individets integritet» et viktig begrep her. Det svarer i denne sammenhengen til det man i religiøse betraktninger gjerne kaller «livets hellighet», men kan også være relevant for ikke-religiøse.

Et annet argument for ikke å tillate mitokondriedonasjon er skråplaneffekten. Det har for genterapi vært konsensus om at det går en etisk grense mellom arvelig og somatisk genterapi. Denne grensen har blitt sett på som en viktig barriere i et skråplan hvor et eugenisk samfunn som driver med genetisk forbedring ('enhancement') av mennesker er på enden av skråplanet [52]. Mitokondriedonasjon fører også til arvelige genetiske endringer. Derfor kan det argumenteres for at om vi åpner opp for mitokondriedonasjon, svekkes barrieren mellom arvelig og somatisk genterapi.

4. Stortingsvedtaket sett opp mot biomedisinkonvensjonen

Stortinget ba regjeringen om å arbeide for å endre Europarådets biomedisinkonvensjon eller forståelsen av den. Dette kom inn som en konsekvens av Helse- og omsorgsdepartementets innspill til Helse- og omsorgskomiteen, hvor det sies at å tillate mitokondriedonasjon kan være i strid med biomedisinkonvensjonen [53]. Biomedisinkonvensjonen er undertegnet og ratifisert av de fleste europeiske land, med noen unntak, blant annet Storbritannia, Tyskland, Russland, Belgia og Østerrike [36]. Sverige har undertegnet, men ikke ratifisert biomedisinkonvensjonen. Storbritannia er det eneste landet som har tillatt mitokondriedonasjon i lov.

Biomedisinkonvensjonen sitt formål fremkommer i artikkel 1:

Parties to this Convention shall protect the dignity and identity of all human beings and guarantee everyone, without discrimination, respect for their integrity and other rights and fundamental freedoms with regard to the application of biology and medicine. Each Party shall take in its internal law the necessary measures to give effect to the provisions of this Convention.

Artikkel 2 legger ned et viktig premiss for hele konvensjonen. Der slår den fast følgende:

The interests and welfare of the human being shall prevail over the sole interest of society or science.

Konvensjonens artikkel 13 dreier seg om arvelige genetiske endringer, og sier følgende:

An intervention seeking to modify the human genome may only be undertaken for preventive, diagnostic or therapeutic purposes and only if its aim is not to introduce any modification in the genome of descendants.

Hvorvidt det å tilby mitokondriedonasjon i Norge vil bryte med biomedisinkonvensjonens artikkel 13 («... modification in the genome of descendants»), beror på en juridisk vurdering som myndighetene bør utrede. Bioteknologirådet uttaler seg ikke om det juridiske spørsmålet, men fremhever at det er biofaglig enighet om at mitokondrie-DNA-et er en del av det humane genomet.

Dersom mitokondriedonasjon viser seg å være i strid med artikkel 13, antar Bioteknologirådet at mitokondriedonasjon vil forutsette enten a) å endre ordlyd i artikkel 13, eller b) å endre ordlyd eller tolking av artikkel 14. Konvensjonens artikkel 14 lyder:

The use of techniques of medically assisted procreation shall not be allowed for the purpose of choosing a future child's sex, except where serious hereditary sex-related disease is to be avoided.

En endring av ordlyden eller tolkingen av artikkel 14 kan gjøre det mulig å tilby mitokondriedonasjon i kombinasjon med kjønnsseleksjon for å lage utelukkende gutte-embryo. Artikkel 14 åpner imidlertid bare for kjønnsseleksjon dersom det er tale om «sex-related disease», og mitokondriesykdom er ikke knyttet til kjønn i vanlig betydning. Om unntaket i artikkel 14 kan omfatte mitokondriedonasjon, beror derfor på en nærmere juridisk vurdering, som relevante myndigheter eventuelt må utføre.

Dersom alternativ b legges til grunn, åpner det for spørsmål om ulike metoder for kjønnsseleksjon.

I Norge har kjønnsseleksjon vært forbudt, med mindre det gjøres for å unngå alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom. De senere årene har det for eksempel vært et unntak for å avbryte svangerskap når NIPT og bekreftende invasiv diagnostikk bekrefter at gutt og far er bærer av kjønnsbunden sykdom på Y-kromosomet. Dette stiller seg annerledes i USA, hvor en undersøkelse viste at 22 % av de undersøkte klinikkene rapporterte at de hadde utført ikke-medisinsk kjønnsseleksjon ved testing av befruktet egg (PGD) før implantering i livmor [54].

HFEA anbefalte i sin tredje rapport [55] å unngå mitokondriedonasjon ved kjønnsseleksjon for å unngå dobbel håndtering av egget når PGD i tillegg må brukes for å selektere kjønn. Det amerikanske National Academies of Science ga i 2016 en motsatt anbefaling, nemlig at så lenge det er vitenskapelig usikkerhet knyttet til mitokondriedonasjon, bør kjønnsseleksjon brukes slik at mitokondriedonasjon bare brukes for å lage gutte-embryoer [56]. Et alternativ til PGD er å benytte kjønnsseparering av spermier og avslutning av svangerskap for å kontrollere kjønn til den som unnfagnes ved mitokondriedonasjon. Det er utenfor denne uttalelsen å gå videre inn i spørsmål knyttet til kjønnsseleksjon.

5. Bioteknologirådets anbefalinger

Bioteknologirådet mener at bruk av mitokondriedonasjon innebærer medisinskfaglige, juridiske og etiske problemstillinger som er både utfordrende og viktige. Rådet fremhever viktigheten av å ha en god samfunnsdialog om mitokondriedonasjon i Norge, fordi det kan være ulike syn på disse problemstillingene og de ble i liten grad debattert i forkant av Stortingets vedtak.

I spørsmålet om lovregulering av mitokondriedonasjon krever spesielle hensyn, altså hensyn som går utover det som gjelder for medisinske terapier generelt, hviler anbefalingene til Bioteknologirådet på to hovedspørsmål: 1) hvorvidt de arvelige genetiske endringene mitokondriedonasjon medfører er etisk utfordrende og 2) hvordan det som eventuelt er etisk utfordrende ved mitokondriedonasjon, avveies opp mot ønsket om å avhjelpe ufrivillig barnløshet hos mitokondriesyke kvinner.

Det er i dag fremdeles usikkert hvorvidt mitokondriedonasjon er en effektiv og trygg metode. Så lenge metoden ikke er avklart trygg og effektiv, legger Bioteknologirådet til grunn at metoden ikke blir tillatt i Norge. For å kunne gi gode etiske vurderinger og tydelige anbefalinger velger Bioteknologirådet å legge til grunn en situasjon der metoden er avklart trygg og effektiv for den som unnfanges ved mitokondriedonasjon.

Ni medlemmer av Bioteknologirådet mener at metoden kan tillates når den er effektiv og trygg i første generasjon, fordi den forebygger alvorlig sykdom hos barnet og mor får genetisk tilhørighet til barnet. Av de 9 som mener man kan åpne opp for metoden mener følgende:

Medlemmene Raino Sverre Malnes og Hans Ivar Hanevik mener at verdien av å forebygge alvorlig mitokondrierelatert sykdom veier tyngre enn muligheten for at mitokondriedonasjon kan gi uheldige konsekvenser i de derpå følgende generasjoner. Medlemmene fremhever også at utviklingen innen medisinsk teknologi er rask, og at morgendagens medisinske behandlingsformer vil kunne håndtere de potensielt uheldige konsekvensene som kan oppstå i kommende generasjoner.

Medlemmene Benedicte Paus, Jakob Elster, Trygve Brautaset, Synne Lerhol, Arne Holst-Jensen og Ole Frithjof Norheim er imidlertid bekymret for mulige utilsiktede konsekvenser i senere generasjoner og anser at det ikke finnes tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å vurdere denne risikoen i dag. Disse medlemmene ønsker derfor kun å tillate mitokondriedonasjon for å lage guttebarn, da mitokondrier kun nedarves fra mor, og risiko for utilsiktede konsekvenser i etterfølgende generasjoner derfor kan antas å være neglisjerbar. Disse medlemmene mener at kjønnsseleksjon er moralsk akseptabelt når formålet er å forhindre alvorlig arvelig sykdom.

Medlemmet Bente Sandvig mener også at verdien av å forebygge alvorlig mitokondrierelatert sykdom veier tungt, og er i utgangspunktet positive til at metoden kan tas i bruk om den blir vurdert som sikker. Dette medlemmet er imidlertid bekymret for mulige utilsiktede konsekvenser i senere generasjoner. Vi innser at det er svært utfordrende, hvis ikke umulig, å framskaffe et tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å vurdere risiko ikke bare for første generasjon barn født etter mitokondriedonasjon, men også følgende. Medlemmet mener det reiser noen særlige etiske utfordringer, og er ikke enige i at dette nødvendigvis kan håndteres gjennom et optimistisk syn på framtidig medisinsk utvikling. For å unngå mulige utilsiktede konsekvenser i kommende generasjoner, er et alternativ bare å lage guttebarn. Dette medlemmene mener kjønnsseleksjon krever en bredere etisk diskusjon når det er snakk om å innføre en ny metode som mitokondriedonasjon.

Medlemmene Morten Magelssen, Marianne Klungland Bahun, Inge Lorange Backer, Kristin Solum Steinsbakk, Geir Sverre Braut og Trine Hvoslef-Eide er imot å innføre mitokondriedonasjon selv om metoden skulle bli vurdert som effektiv og uten alvorlige bivirkninger. Disse medlemmene fremhever at det er viktig at metodens usikkerhet ikke bare blir vurdert i avgrenset, vitenskapelig forstand knyttet til utfallet av prosedyren. Metoden må også vurderes i et økologisk, sosialt og økonomisk bærekraftperspektiv. I tillegg anfører disse medlemmene følgende argumenter:

- Det krysses en viktig etisk grense ved å åpne for genmodifisering av kjønnsceller, som fører til genetiske endringer som nedarves til kommende generasjoner.
- Det er utilstrekkelig kunnskap om og forståelse av konsekvensene prosedyren får for barnet og kommende generasjoner.
- Det er relevant at prosedyren ikke behandler noen sykdom hos et eksisterende individ.
- Selv om metoden kan forebygge sykdom hos etterfølgende generasjoner, kan slik forebygging også oppnås på andre måter.

Med vennlig hilsen



Ole Frithjof Norheim

leder



Petter Frost

direktør

Saksbehandler: seniorrådgiver Håvard Øritsland Eggestøl

Appendiks A: Litteraturliste

Uttalelser fra Bioteknologirådet

1. Uttalelse om bioteknologiforliket fra ap, frp og sv. 2020, <https://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2020/05/2020-05-18-Uttalelse-om-bioteknologiforliket-med-sign.pdf>.
2. Mitokondriedonasjon. 2016, <https://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2016/03/Mitokondriedonasjon.pdf>.

Vitenskapelige artikler

3. Tranah, G.J., et al., *Mitochondrial DNA variation in human metabolic rate and energy expenditure*. Mitochondrion, 2011. **11**(6): p. 855-861. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586348>
4. Chan, D.C., *Mitochondria: Dynamic organelles in disease, aging, and development*. Cell, 2006. **125**(7): p. 1241-52. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814712>
5. Russell, O.M., et al., *Mitochondrial diseases: Hope for the future*. Cell, 2020. **181**(1): p. 168-188. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220313>
6. Wallace, D.C., *A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine*. Annu Rev Genet, 2005. **39**: p. 359-407. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16285865>
7. Ali, A.T., et al., *Nuclear genetic regulation of the human mitochondrial transcriptome*. Elife, 2019. **8**: p. e41927. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420317/pdf/elife-41927.pdf>
8. Janssen, J. J. E., et al., *Mito-Nuclear Communication by Mitochondrial Metabolites and Its Regulation by B-Vitamins*, Frontiers in Physiology, 2019 **10**(78). Tilgjengelig fra: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.00078>
9. May-Panloup, P., et al., *Increased sperm mitochondrial DNA content in male infertility*. Human Reproduction, 2003. **18**(3): p. 550-556. Tilgjengelig fra: <https://academic.oup.com/humrep/article/18/3/550/626038?login=true>
10. Luo, S., et al., *Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2018. **115**(51): p. 13039-13044. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304937/pdf/pnas.201810946.pdf>
11. Nandakumar, P., et al., *Nuclear genome-wide associations with mitochondrial heteroplasmy*. Science Advances, 2021. **7**(12): p. eabe7520. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7968846/pdf/abe7520.pdf>
13. Alston, C.H., *The genetics and pathology of mitochondrial disease*, the Journal of Pathology, 2016. **241**(2): p. 236-250. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4809>
14. Gorman, G.S., *Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease*, Annals of Neurology, 2015, **77**(5): p. 753-759. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24362>
15. Karaa, A., et al., *Effects of mitochondrial disease/dysfunction on pregnancy: A retrospective study*. Mitochondrion, 2019. **46**: p. 214-220.
17. Amato, P., et al., *Three-parent in vitro fertilization: Gene replacement for the prevention of inherited mitochondrial diseases*. Fertility and sterility, 2014. **101**(1): p. 31-35. Tilgjengelig fra: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(13\)03290-1/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)03290-1/pdf)
18. El-Hattab, A.W., et al., *Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials*. Molecular genetics and metabolism, 2017. **122**(3): p. 1-9. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773113/pdf/nihms908018.pdf>

23. Eyre-Walker, A., *Mitochondrial replacement therapy: Are mito-nuclear interactions likely to be a problem?* Genetics, 2017. **205**(4): p. 1365-1372. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360127>
27. Zhang, J., et al., *Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease*. Reproductive biomedicine online, 2017. **34**(4): p. 361-368. Tilgjengelig fra: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(17\)30041-X/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(17)30041-X/pdf)
29. Wolf, D.P., Mitalipov, N., and Mitalipov, S., *Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine*. Trends in molecular medicine, 2015. **21**(2): p. 68-76.
30. Gómez-Tatay, L., Hernández-Andreu, J.M., and Aznar, J., *Mitochondrial modification techniques and ethical issues*. Journal of clinical medicine, 2017. **6**(3): p. 25. Tilgjengelig fra: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/3/25>
31. Newson, A.J. and Wrigley, A., *Is mitochondrial donation germ-line gene therapy? Classifications and ethical implications*. Bioethics, 2017. **31**(1): p. 55-67. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bioe.12312>
32. Sendra, L., et al., *Mitochondrial DNA replacement techniques to prevent human mitochondrial diseases*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(2): p. 551.
33. Wilmut, I., et al., *Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells*. Nature, 1997. **385**(6619): p. 810-813. Tilgjengelig fra: <https://www.nature.com/articles/385810a0>
34. Craven, L., et al., *Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease*. Nature, 2010. **465**(7294): p. 82-85. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875160/pdf/ukmss-28871.pdf>
35. Pompei, M. and Pompei, F., *Overcoming bioethical, legal, and hereditary barriers to mitochondrial replacement therapy in the USA*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2019. **36**(3): p. 383-393. Tilgjengelig fra: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439114/pdf/10815_2018_Article_1370.pdf
37. Jones, D.A., *The other woman: Evaluating the language of 'three parent' embryos*. Clinical ethics, 2015. **10**(4): p. 97-106.
38. Nisker, J., *The latest thorn by any other name: Germ-line nuclear transfer in the name of "mitochondrial replacement"*. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC, 2015. **37**(9): p. 829-831.
39. Baylis, F., *Human nuclear genome transfer (so-called mitochondrial replacement): Clearing the underbrush*. Bioethics, 2017. **31**(1): p. 7-19. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bioe.12309>
40. Lewens, T., *The division of advisory labour: The case of 'mitochondrial donation'*. European Journal for Philosophy of Science, 2019. **9**(1): p. 1-24.
42. Friedmann, T., *A brief history of gene therapy*. Nature genetics, 1992. **2**(2): p. 93-98. Tilgjengelig fra: <https://www.nature.com/articles/ng1092-93>
44. Sloan, D.B., Fields, P.D., and Havird, J.C., *Mitochondrial linkage disequilibrium in human populations*. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2015. **282**(1815): p. 20151704. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614761/pdf/rsob20151704.pdf>
45. Havird, J.C., Hall, M.D., and Dowling, D.K., *The evolution of sex: A new hypothesis based on mitochondrial mutational erosion: Mitochondrial mutational erosion in ancestral eukaryotes would favor the evolution of sex, harnessing nuclear recombination to optimize compensatory nuclear coadaptation*. Bioessays, 2015. **37**(9): p. 951-958. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4652589/pdf/nihms-736969.pdf>
46. Dobler, R., et al., *A systematic review and meta-analysis reveals pervasive effects of germline mitochondrial replacement on components of health*. Human Reproduction Update, 2018. **24**(5): p. 519-534. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757366/>

47. Chinnery, P.F., et al., *The challenges of mitochondrial replacement*. PLoS genetics, 2014. **10**(4): p. e1004315. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3998882/pdf/pgen.1004315.pdf>
48. Kim, K.-H. and Lee, K.-A., *Maternal effect genes: Findings and effects on mouse embryo development*. Clinical and experimental reproductive medicine, 2014. **41**(2): p. 47. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102690/pdf/cerm-41-47.pdf>
49. Roubertoux, P.L., et al., *Mitochondrial DNA modifies cognition in interaction with the nuclear genome and age in mice*. Nature genetics, 2003. **35**(1): p. 65-69. Tilgjengelig fra: <https://www.nature.com/articles/ng1230>
50. Evans, J.H., *Setting ethical limits on human gene editing after the fall of the somatic/germline barrier*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021. **118**(22): p. e2004837117. Tilgjengelig fra: <https://www.pnas.org/content/pnas/118/22/e2004837117.full.pdf>
53. Baruch, S., Kaufman, D., and Hudson, K.L., *Genetic testing of embryos: Practices and perspectives of us in vitro fertilization clinics*. Fertility and sterility, 2008. **89**(5): p. 1053-1058. Tilgjengelig fra: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(07\)01216-2/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)01216-2/pdf)

Rapporter

22. The Human Fertilisation and Embryology. *Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update*. 2016, https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf.
25. *Mitochondrial donation*. 2015, Library, London, Available from: <https://researchbriefings.files.parliament.uk/documents/SN06833/SN06833.pdf>.
36. Nuffield Council on Bioethics. *Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: An ethical review*. 2012, https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Novel_techniques_for_the_prevention_of_mitochondrial_DNA_disorders.pdf.
43. European Commission. *On ethics of genome editing*. 2021, Opinion, Brussel, Available from: https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/ege/ege_ethics_of_genome_editing-opinion_publication.pdf.
54. The Human Fertilisation and Embryology. *Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2014 update*. 2014.
55. Committee on The Ethical Social Policy Considerations of Novel Techniques for Prevention of Maternal Transmission of Mitochondrial, D. N. A. Diseases Board on Health Sciences, Policy Institute of, Medicine National Academies of Sciences, Engineering Medicine, in *Mitochondrial replacement techniques: Ethical, social, and policy considerations*, A. Claiborne, R. English, and J. Kahn, Editors. 2016, National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).

Nettsider

16. *Diagnoser*. 05.10.2021; Available from: <https://mitokondrieforeningen.no/index.php/diagnoser>.
19. *Lebers hereditære optikusnevropati (lhon)*. 05.10.2021; Available from: <https://frambu.no/diagnose/lebers-hereditaere-opticus-nevropati/>.
20. *Medisinsk beskrivelse av lebers hereditære optikusnevropati*. 05.10.2021; Available from: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/medisinsk-beskrivelse-lebers-hereditaere-opticus-nevropati/?c=95&d=735>.
24. Embryology, T.H.F.A. *Mitochondrial donation treatment*. 05.10.2021; Available from: <https://www.hfea.gov.uk/treatments/embryo-testing-and-treatments-for-disease/mitochondrial-donation-treatment/>.
26. Sample, I. *UK doctors select first women to have 'three-person babies'*. Science 2018 05.10.2021; Available from:

<https://www.theguardian.com/science/2018/feb/01/permission-given-to-create-britains-first-three-person-babies>.

28. Walas, D. *3 parent baby – groundbreaking pronucleus transfer – interview with nadiya clinic*. 06.10.2021; Available from: <https://www.eggdonationfriends.com/3-parent-baby-groundbreaking-pronucleus-transfer-interview-with-nadiya-clinic>.
42. Hollingsworth, J. and Yee, I. *Chinese scientist who edited genes of twin babies is jailed for 3 years*. 2019. World, CNN. Cited. Tilgjengelig fra: <https://edition.cnn.com/2019/12/30/china/gene-scientist-china-intl-hnk/index.html>

Andre

12. Eggestøl, H.Ø., *Intervju om mitokondriedonasjon*, L.A. Bindoff, Editor. 2021.
21. The human fertilisation and embryology (mitochondrial donation) regulations 2015.
36. *Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164)*, 1997, Council of Europe, Oviedo, Treaty no. 164.
37. UNESCO, *Universal declaration on the human genome and human rights*, 11.11.1997, UNESCO, Resolution 29 C/17.
41. Richards, B., *Expert statement - mitochondrial donation expert working comitee*, N.H.a.M.R. Council, Editor. 2020: Australia.
51. Omsorgskomiteen, H.-O., *Innstilling fra helse- og omsorgskomiteen om endringer i bioteknologiloven mv.* 2020, Stortinget: Oslo, Norge. p. 94.