



Helse- og omsorgsdepartementet

Postboks 8011

Dep 0030 Oslo

HOD

Kopi: Helsedirektoratet

Vår ref.: 2023/21

Deres ref.:

Dato: 26.04.2023

Genredigering i mennesker

Genredigering kan påvirke menneskehetens fremtid, på godt og vondt. Bioteknologirådet vil med dette dokumentet løfte sentrale etiske og samfunnsmessige utfordringer ved bruk av genredigering i mennesker. Internasjonalt pågår det allerede en stor etisk debatt om bruk av genredigering i mennesker og vi ønsker med dette å opplyse om utviklingen og å legge til rette for en bred samfunnsdebatt i Norge.

Med genredigeringsteknologi kan man gjøre målrettede endringer i en organismes arvestoff. Den teknologiske utviklingen har vært stor de siste ti årene, og særlig CRISPR har vist seg som et revolusjonerende verktøy. I bruk på mennesker gir teknologien en rekke nye muligheter: fra behandling og forebygging av sykdommer til endring av egenskaper. Men med ny teknologi som gir nye muligheter, oppstår også nye etiske utfordringer.

Det pågår en stor internasjonal debatt om til hvilke formål genredigering bør tas i bruk og hvordan teknologien bør reguleres. To skillelinjer er sentrale i debatten: skillet mellom behandling av sykdommer og forbedringer av mennesker, og skillet mellom somatisk genredigering (genredigering av kroppsceller) og arvelig genredigering (genredigering av kjønnseller og embryo).

De etiske diskusjonene i denne uttalelsen er ikke ment å være uttømmende, men for å legge til rette for en god etisk debatt ønsker Rådet å løfte frem noen sentrale problemstillinger.

Uttalelsen vil rette søkelyset på ulike spørsmål knyttet til:

- Ikke-arvelig genredigering av celler i kroppen hos fødte, for å behandle eller forebygge sykdom (kapittel 3)
- Arvelig genredigering av embryo eller kjønnseller, for å forhindre at sykdom oppstår (kapittel 4)
- Genredigering for å forbedre egenskaper ved mennesket og hvor formålet ikke er å behandle eller forebygge sykdom (kapittel 5)

1 Oppsummering av Bioteknologirådets vurderinger

Ikke-arvelig genredigering for behandling og forebygging av sykdom:

Teknologier som CRISPR vil kunne gi bedre medisinsk behandling for en rekke ulike sykdommer – også sykdommer som det i dag ikke er mulig å behandle. Et samlet Bioteknologiråd ser positivt på utviklingen av nye genredigeringsterapier. De etiske problemstillingene som ikke-arvelige genredigeringsterapier medfører skiller seg i liten grad fra de problemstillingene som tradisjonelle genterapier og andre lignende behandlinger gir. Imidlertid kan den nye teknologien forsterke noen av problemstillingene her, som for eksempel:

- Mer komplekse nytte-rikisikro vurderinger
- Enda vanskeligere prioriteringsbeslutninger
- Enda større global ulikhet

Arvelig genredigering for å forhindre alvorlig sykdom:

Et samlet Bioteknologiråd mener at dagens forbud mot å gjøre genetiske endringer som går i arv, bør bestå. Det er bred enighet i det internasjonale fagmiljøet om at teknologien foreløpig ikke er trygg nok til å tas i bruk i mennesker. Det er imidlertid viktig at den etiske diskusjonen ikke begrenses til spørsmål om sikkerhet.

Arvelig genredigering medfører flere nye etiske spørsmål og fordrer helt nye vurderinger sammenlignet med ikke-arvelig genredigering. Selv om det per i dag er langt frem til at arvelig genredigering er aktuell for bruk i mennesker mener Bioteknologirådet at samfunnet må begynne diskusjonen og trekker frem en rekke etiske spørsmål som spesielt viktige:

- Hvordan kan arvelig genredigering dokumenteres som sikkert *nok* til å tas i bruk i mennesker?
- Vil det være prinsipielt galt å genredigere arvelinjen selv om metoden skulle vise seg trygg og effektiv?
- Vil det være prinsipielt galt å ikke bruke arvelig genredigering for å forhindre at det fødes barn med en alvorlig genetisk sykdom?

Genredigering av egenskaper som ikke er knyttet til sykdom:

Etter hvert som genredigering blir vanligere å bruke for å forhindre eller behandle alvorlig sykdom, kan det også åpne opp for å gjøre genetiske endringer av egenskaper som ikke er sykdom. Dette vil reise ytterligere etiske spørsmål som kan være viktige å ha med seg inn i den etiske debatten om fremtidig bruk av genredigering i mennesker:

- Hvordan skal ikke-arvelig genredigering reguleres? Skal alle inngrep som forbedrer egenskaper ved mennesket forbys, eller er det situasjoner hvor dette er etisk akseptabelt?
- Skal det være lov for foreldre å forbedre egenskaper ved deres fremtidige barn og er det noen etiske forskjeller mellom å forbedre egenskaper ved genredigering sammenlignet med andre metoder?

2 Bakgrunn

I 2012 presenterte forskerne Emmanuelle Charpentier og Jennifer A. Doudna en ny metode for genredigering, kalt CRISPR [1]. CRISPR-teknologien er en allsidig teknologi som i prinsippet kan benyttes i alle levende organismer – fra mikroorganismer til planter og dyr, og også i mennesker [2, 3].

Genredigering er ikke noe nytt, men CRISPR-teknologien er mer presis, enklere og rimeligere i bruk sammenliknet med andre genredigeringsteknologier.¹ Dette gjør at CRISPR i dag er den dominerende genredigeringsmetoden globalt [2, 3].

2.1 CRISPR

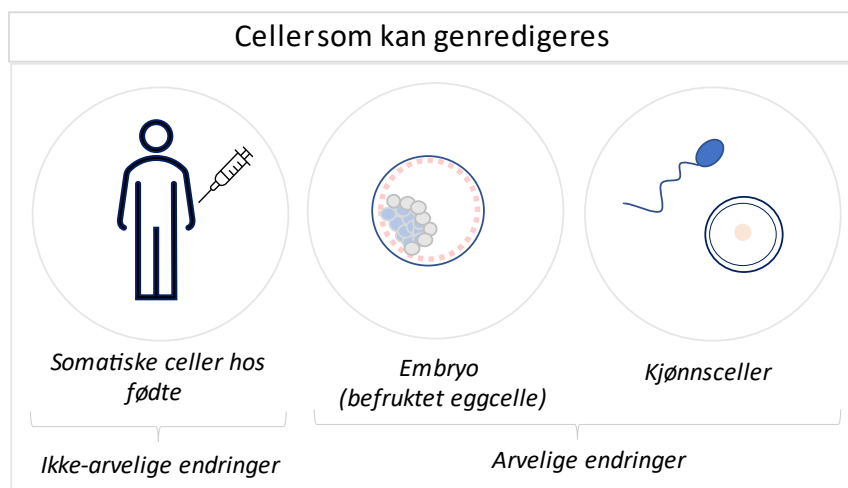
CRISPR er en forkortelse for Clustered Regularly Interspaced Short Palendromic Repeats, som er en beskrivelse av et system bakterier har utviklet som forsvar mot virus. Når man bruker CRISPR-metoden benyttes det et Cas-protein, som Cas-9 eller Cas-12 m.fl, til å klippe i genomet, veiledet av en kort RNA-sekvens som styrer hvor i DNA-et endringen skal skje.

Med CRISPR er det mulig å gjøre flere, ulike typer genetiske endringer: man kan slå ut et gen, sette inn kortere sekvenser i et gen, endre på en enkelt base i et gen og erstatte et gen. Det er også mulig å gjøre målrettede endringer i epigenomet,¹ og på denne måten påvirke hvordan ulike gener uttrykkes i cellen.

Teknologien er tatt i bruk i biologisk og biomedisinsk forskning, også i Norge, og forventes å få stor betydning for flere felt. Utenfor Europa brukes CRISPR allerede som et avlsverktøy innen matproduksjon, særlig for å utvikle planter som er mer motstandsdyktige mot sykdom, som tåler klimaendringene bedre og som er mer næringsrike [4]. Også på produksjonsdyr er genredigering blitt tatt i bruk i avlsarbeidet - for eksempel fisk som er genredigert for å vokse raskere.

I mennesker er CRISPR-teknologien tatt i bruk for å gjøre genetiske endringer i kroppsceller hos fødte (somatisk genredigering) og flere terapier er under klinisk utprøving [5]. Teknologien kan også benyttes i kimceller (kjønnceller og deres forløpere) og embryo (befruktede egg). Dersom genredigerte kimceller eller genredigerte befruktete egg blir til et barn, vil alle kroppens celler hos et fremtidig menneske være genredigerte og endringene vil være arvelige i kommende generasjoner (Figur 1).

¹ Epigenetikk er informasjon som kommer i tillegg til den genetiske informasjonen og påvirker hvordan DNA-et leses og uttrykkes. Informasjonen kommer blant annet i form av kjemiske merkelapper (f.eks. metylering/acetylering) som festes på DNA-et eller på proteiner rundt DNA-et.



Figur 1 Genetiske endringer av kroppsceller (somatiske celler), vil ikke være arvelige. Genetiske endringer som gjøres i kjønnceller eller i et tidlig embryo (befruktet eggcelle), vil være arvelige.

2.2 Tekniske utfordringer

Det er en rekke tekniske utfordringer knyttet til genredigering med CRISPR. I dag setter disse begrensninger for hva det er mulig å bruke denne teknologien til. Flere av de etiske problemstillingene rundt bruk av genredigering av mennesker er knyttet til de tekniske utfordringene med denne teknologien.

Utilsiktete off- og on-target effekter: Tradisjonell CRISPR (CRISPR-Cas9) lager et dobbeltbrudd i DNA. En kjent utfordring med CRISPR er at DNA-et kan bli kuttet andre steder i et genom enn det som er målet for genredigeringen – såkalt *off-target-effekter*. Slike kutt kan føre til at det introduseres uønskede endringer i genomet som kan påvirke andre gener negativt [5, 6]. En annen utfordring er at CRISPR klipper på riktig sted i DNA-et, men at reparasjonsmekanismene i cellen feiler og DNA-segmenter mistes eller stokkes om [5, 6]. Slike utilsiktede endringer kalles *on-target effekter*.

Off- og on-target effekter viser seg å være spesielt utfordrende ved genredigering av embryo [7-9] Ett eksempel er en studie publisert i 2021 der en forskningsgruppe fra Columbia University (USA) brukte CRISPR i humane embryo for å reparere en genfeil som fører til arvelig blindhet. Resultatene viste at det som følge av genredigeringen skjedde flere store, utilsiktede endringer i cellenes kromosomer [7].

Kunnskap om gener og genvarianter: Gener virker sammen på komplekse måter vi ikke kjenner til og konsekvenser av endringer kan vi ofte ikke forutse. Den genetiske endringen man gjør kan påvirke andre gener, eller funksjoner i cellen som man ennå ikke har kjennskap til.

Levering av genredigeringsverktøy: En annen utfordring er å sikre at CRISPR leveres til de riktige cellene i kroppen, og at et tilstrekkelig antall celler blir genredigert. Dette er en særlig utfordring dersom genredigeringen skal gjøres direkte i kroppen. Mens noen celler, som for eksempel øyeceller eller stamceller i blodet, er relativt tilgjengelig for redigering, er andre vev i dag vanskelig eller ikke mulig å nå, som for eksempel lunge- eller hjernevev [10].

Immunogenisitet: Både CRISPR og verktøyet som benyttes til å levere CRISPR til celler i kroppen, kan forårsake en immunologisk respons som kan påvirke både effekten av behandlingen og risikoen for bivirkninger [11].

Mosaikk: Genredigering av embryo innebærer en sannsynlighet for mosaikk-tilstander. Mosaikk i en organisme er en tilstand hvor arvematerialet i noen celler har fått den genetiske endringen, mens arvematerialet i andre celler ikke har fått endringen, eller har fått feil endring. Dette kan for eksempel oppstå dersom man ikke klarer å redigere alle cellene i et embryo. Mosaikk-tilstander etter genredigering kan både redusere effekten av behandlingen og øke risikoen for bivirkninger.

I de senere årene er CRISPR -teknologien betydelig forbedret. For eksempel har forskere utviklet bedre metoder for levering av CRISPR til ulike steder i kroppen. I tillegg er det blitt utviklet nye CRISPR-varianter som gjør det mulig å redigere DNA uten å lage et dobbelttrådkutt: baseredigering og primæredigering. Dette vil kunne øke presisjonen og redusere risikoen for on- og off-target effekter betydelig.

2.3 Internasjonal etisk diskusjon

Den etiske diskusjonen rundt genredigering i mennesker er ikke ny, men utviklingen av CRISPR -metoden har ført til at debatten er intensivert de siste årene.

Spesielt muligheten til å gjøre genetiske endringer som går i arv har gitt grobunn for mye debatt. I 2015 viste forskere for første gang at det var mulig å bruke CRISPR til å genredigere embryo [12, 13]. Studien ble i stor grad kritisert av fagmiljøet og det var bred enighet om at forskerne med dette hadde krysset en viktig etisk grense [14]. Som en reaksjon på dette, foreslo flere forskere å nedlegge et moratorium – et midlertidig selvpålagt forbud – mot å gjøre genetiske endringer som er arvelige [15]. Moratoriet kan på mange måter minne om "Asilomar-forbudet" mot rekombinant DNA-teknologi som kom på midten av 1970-tallet.

I 2015 møttes fagfolk fra hele verden for å diskutere fremtidens bruk av genredigering. Lederen for organisasjonskomiteen, David Baltimore, innledet det første internasjonale toppmøtet ved å si at vi står ved inngangen til en ny æra i menneskets historie [16]:

We could be on the cusp of a new era in human history. Today, we sense that we are close to being able to alter human heredity. Now we must face the questions that arise. How, if at all, do we as a society want to use this capability? This is the question that has motivated this meeting.

Den brede debatten om arvelig genredigering tok for alvor fart i 2018, da det ble kjent at to genredigerte tvillingebabyer var født i Kina (les mer på side 16, Boks 3). Flere forskere bad i 2019 for andre gang om et moratorium: i et brev skriver de at det er nødvendig å ta seg tid til en grundig diskusjon av tekniske, medisinske, samfunnsmessige og etiske spørsmål rundt arvelige endringer i mennesker før genredigering kan tas i bruk til dette [17].

Diskusjoner om genredigering i mennesker har i senere tid også fokusert på somatisk genredigering (ikke-arvelig genredigering). Her har det vært en enorm utvikling de siste årene og det er stort håp om man ved denne metoden kurere en rekke genetiske sykdommer. Utviklingen har imidlertid også reist debatt. På det tredje internasjonale toppmøtet om human

genredigering, som ble avholdt i mars 2023, var det særlig ett spørsmål som stod sentralt: hvem vil få tilgang til nye og potensielt livreddende genterapier; og hvordan kan vi sikre lik tilgang, både nasjonalt og globalt?

Den teknologiske utviklingen har også skapt diskusjoner om regulering. Flere internasjonale rapporter og anbefalinger rundt genredigering i mennesker har blitt publisert de siste årene. De tar opp tekniske, etiske, samfunnsmessige og regulatoriske aspekter ved arvelig og somatisk genredigering (Appendix 1).

Bioteknologirådet mener det er viktig at også Norge diskuterer disse spørsmålene nasjonalt og deltar i den internasjonale diskusjonen rundt genredigering i mennesker. Denne uttalelsen har som formål å bidra til dette.

Denne uttalelsen er delt i tre og vil ta for seg bruk av ikke-arvelig genredigering for å behandle sykdom (kapittel 3), arvelig genredigering for å forhindre sykdom hos et fremtidig menneske (kapittel 4) og til slutt bruk av genredigering til forbedring, hvor formålet ikke er å behandle eller forebygge sykdom (kapittel 5).

3 Ikke-arvelig genredigering for behandling og forebygging av sykdom

Genredigering av somatiske² celler (kroppsceller) for å behandle sykdom er ofte omtalt som somatisk genredigeringsterapi eller genterapi 2.0 [18].

Dette kapittelet forklarer metoden for ikke-arvelig genredigering, gir noen eksempler på sykdommer som kan forebygges og behandles før den kort drøfter de viktigste etiske og samfunnsmessige aspektene som bruk av somatisk genredigeringsterapi vil medføre.

3.1 Genterapi 2.0

Idéen om å gjøre genetiske endringer i somatiske celler for å behandle sykdom er ikke ny, og denne typen endringer i mennesker faller inn under begrepet genterapi. I tradisjonell genterapi tilføres genetisk materiale i en celle, som regel for å gi cellene en fungerende kopi av et defekt gen.³ Somatisk genredigeringsterapi er en ny type genterapi, og det er flere aspekter som skiller denne teknologien fra tradisjonelle genterapier:

Målrrettede endringer i genomet: Tradisjonell genterapi tilfører nytt DNA til cellen. Dette DNA-et vil enten integreres et tilfeldig sted i cellens genom eller så vil det ikke integreres i det hele tatt. Ved genredigeringsterapi gjør man derimot målrrettede endringer i cellens genom og endrer på en gensekvens i det genet man ønsker å påvirke.

Flere typer genetiske endringer: Der man ved tradisjonell genterapi kun kan gjøre én type modifikasjon – å sette inn nytt genetisk materiale i en celle – kan man ved

² Somatiske celler er alle celler i kroppen utenom kjønnceller og deres forløpere

³ Genterapi defineres i EU som «Overføring av nytt genetisk materiale til menneske, for eksempel for å reparere eller kompensere for et defekt gen i en bestemt type celle» (DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, Annex I).

genredigeringsterapi gjøre flere typer genetiske endringer, som for eksempel å sette feilproduserende genvarianter ut av funksjon.

Lengre varighet av effekt: Når genredigeringen gjøres direkte i cellens genom, vil den genetiske endringen bli kopiert når cellen deler seg. Derfor vil terapier som baserer seg på somatisk genredigering kunne ha mer langvarig effekt sammenlignet med mange av de tradisjonelle genterapiene hvor DNA-et ikke blir integrert.

Dette gjør at somatisk genredigering er en kvalitativt forskjellig teknologi sammenlignet med de tradisjonelle genterapiene. Dette gir nye muligheter for både behandling og forebygging av sykdom [19].

Ved somatisk genredigering kan celler enten redigeres utenfor kroppen (*ex vivo*) eller direkte i kroppen (*in vivo*) (boks 1). De fleste av genredigeringsterapiene under utvikling i dag er *ex vivo*-terapier, som for eksempel for å behandle sigdcelleanemi og betatalassemi [6]. Det er noen få *in vivo*-terapier under klinisk utprøving i USA, hvor alle er i den tidligste fasen av utviklingen (fase 1/2). Disse er blant annet rettet mot behandling av tilstander som familiær hyperkolesterolemi og transtyretin amyloidose (ATTR).

Utvikling av terapier som baserer seg på somatisk genredigering reguleres i dag innenfor eksisterende regelverk for legemidler, som avanserte terapier (ATMP) – legemidler som inkluderer genmateriale, vev eller celler. Godkjenningsmyndigheter som EMA (European Medicines Agency) og FDA (U.S Food and Drug Administration) har sett et behov for å tilpasse dagens regelverk for å gjøre disse mer dekkende for genterapier som involverer genredigering av somatiske celler [20, 21].

3.1.1 Behandling av sykdom

Så langt er det ingen godkjente genredigeringsterapier på markedet, men det er per mars 2023 over 60 kliniske studier for ulike genredigeringsterapier registrert i WHO's register.⁴ Disse er eksempelvis rettet mot behandling av blodsykdommer (som sigdcelleanemi og betatalassemi) og forskjellige kreftformer (som non-Hodgkin lymfom og akutt myelogen leukemi).⁵

I dag kjenner vi til flere tusen genetiske sykdommer som skyldes mutasjoner i ett enkelt gen (monogene sykdommer). Flere av disse tilstandene vil potensielt kunne behandles og kanskje til og med kureres ved somatisk genredigering [19]. Eksempler på monogene sykdommer er cystisk fibrose, betatalassemi, sigdcelleanemi og Huntingtons sykdom. De klassiske monogene sykdommene er hver for seg sjeldne, men siden det finnes veldig mange ulike sykdommer, rammes rundt én av hundre personer globalt av en monogen sykdom.⁵

Genredigering kan potensielt også benyttes for å behandle tilstander hvor flere gener og miljøet spiller inn (multifaktorielle/polygene sykdommer). Eksempler er diabetes, hjerte- og karsykdommer og visse kreftformer. Disse forekommer hyppigere i befolkningen sammenlignet med de monogene sykdommene.

⁴ WHO Human Genome Editing (HGE) Registry - et register for kliniske studier for genterapier som inkluderer genredigering: [klikk her for adgang](#)

⁵ WHO Genomics and World Health (2002): <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42453/a74580.pdf>

Genredigering blir også brukt til å utvikle nye typer immunterapier.⁶ For eksempel kan man gjøre genetiske endringer i T-celler slik at de gjenkjenner og bekjemper kreftceller mer effektivt (CAR-T⁷ terapier). Det utvikles også nye, mer persontilpassede behandlinger hvor de genetiske endringene som blir gjort i immuncellene, tilpasses individuelle pasienters kreftceller sine egenskaper [22].

3.1.2 Forebygging av sykdom

De aller fleste genredigerings- og gensterapier som er under utvikling i dag, er utviklet for å *behandle* sykdom. Genredigering kan i prinsippet også benyttes til å korrigere genvarianter for å forhindre eller forebygge at sykdom oppstår. Slik forebyggende behandling fordrer at man har kjennskap til at man er genetisk disponert for å få en sykdom.

Genredigering vil være særlig aktuelt i tilfeller hvor én genvariant bidrar mye til sykdomsutviklingen. Noen genvarianter vil med sikkerhet gi sykdom senere i livet, som for eksempel varianter av huntingtin-genet, som gir Huntingtons sykdom. Andre genvarianter gir en betydelig økt sannsynlighet for å utvikle sykdom, men vil ikke med sikkerhet føre til sykdom. Ett eksempel på dette er bestemte genvarianter av BRCA1 og -2, som gir omtrent 35-85 prosent sannsynlighet for å utvikle brystkreft og 10-65 prosent sannsynlighet for å utvikle eggstokkreft (jf. Store Medisinske Leksikon).⁸

Genredigering kan i prinsippet også benyttes til å redusere risikoen for å utvikle en multifaktoriell/polygen tilstand, men slik bruk er imidlertid mer omdiskutert. Dette skyldes at sammenhengen mellom genotype og andre faktorer involvert i sykdomsutvikling er langt mer komplisert enn for de monogene sykdommene. I tillegg er det mulig å redusere risikoen for å utvikle en multifaktoriell tilstand ved å påvirke ytre faktorer. Dette gjør at den relative nytten ved en slik forebyggende behandling er mer usikker.

Ved genredigering er det også mulig å introdusere «beskyttende» genvarianter. Et slikt inngrep vil befinne seg i grenseområdet mellom *forebygging* og *forbedring*: man behandler et menneske som i utgangspunktet er friskt og ikke er genetisk disponert for sykdom, men *intensjonen* er å forebygge sykdom. Det finnes flere eksempler på slike beskyttende genvarianter som forekommer naturlig i befolkningen. Ett eksempel er genvarianter som gir mennesker resistens mot HIV-infeksjon (CCR5-variant).⁹ Andre eksempler er genvarianter som reduserer risiko for å utvikle Alzheimer's sykdom (APP-variant A673T) [24], kreft (GRH-variant) og hjerte- og karsykdom (PCSK9-variant) [25].

⁶ Immunterapi er en type behandling som styrker pasientens eget immunsystem til å bekjempe sykdom.

⁷ CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T): CAR-T terapi er en form for immunterapi for behandling av kreft. Genteknologi (som for eksempel CRISPR) benyttes til å omprogrammere kroppens T-celler, slik at de bli bedre til å gjenkjenne og drepe kreftcellene.

⁸ https://sml.snl.no/BRCA1_og_BRCA2

⁹ CCR5-Δ32: Denne genvarianten finnes hos rundt 10% av mennesker med europeisk opphav. Solloch, U.V., et al., *Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers*. Hum Immunol, 2017. **78**(11-12): p. 710-717.

BOKS 1: EKSEMPLER PÅ EX VIVO OG IN VIVO CRISPR-TERAPIER

Ex vivo-terapi

Eksempel: Behandling av sigdcelleanemi



Sigdcelleanemi er en arvelig, genetisk sykdom som skyldes en enkelt basemutasjon i et av genene som koder for hemoglobin. Hemoglobin er et protein som binder oksygen og transporterer det rundt i kroppen. Mutasjonen i hemoglobingenet fører til at de røde blodcellene blir sigdformede og lettere ødelegges. Dette skaper sirkulasjonsforstyrrelser, organskader, sterke smerter og økt risiko for død.

Her tar man ut pasientens blodmargceller, genredigerer disse stamcellene og setter de genredigerte cellene tilbake i pasientens kropp [26]. De «nye» stamcellene kan deretter produsere en annen type hemoglobin uten sigdformen. Studien er i fase 2/3 i utviklingsprogrammet [26]. *For detaljer se [clinicaltrials.gov \(NCT03745287\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03745287).*

Lokal in vivo-terapi

Eksempel: Behandling av Lebers medfødte synstap



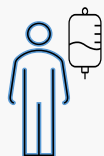
Lebers medfødte synstap er en sjelden, arvelig netthinnesykdom som medfører betydelig synstap. Sykdommen skyldes ofte mutasjoner i et gen som heter CEP290, som fører til inaktivering av øyets lysfølsomme sanseceller (fotoreseptorene).

CRISPR-behandlingen injiseres lokalt, bak netthinnen. Behandlingen tar sikte på å «klippe ut» en del av CEP290-genet. Målet er å kunne reaktivere de lysfølsomme sansecellene og forbedre synet hos pasientene.

De første resultatene fra denne kliniske studien tyder på at behandlingen kunne ha en positiv effekt hos enkelte pasienter, men ikke hos alle. Det gjenstår fortsatt flere spørsmål rundt effekt og sikkerhet og studien er foreløpig satt på pause på grunn av lav effektivitet [27, 28]. *For detaljer se [clinicaltrials.gov \(NCT03872479\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03872479).*

Systemisk in vivo-terapi

Eksempel: Behandling av transtyretin amyloidose



Transtyretin amyloidose er en livstruende, genetisk sykdom som skyldes mutasjoner i TTR-genet. Genet koder for et protein som heter transtyretin. Mutasjoner i TTR-genet fører til at transtyretin-proteinet folder seg feil og hoper seg opp i ulike organer som hjerte og nervesystemet.

I dag finnes det én *in vivo* CRISPR-behandling under utvikling som er rettet mot denne sykdommen [29]. Behandlingen gis intravenøst og CRISPR leveres til levercellene ved hjelp av en lipid-nanopartikkel (LNP). Levercellenes DNA blir klippet i TTR-genet, slik at cellene lager mindre av det dysfunksjonelle proteinet. Studien er i fase 1 av utviklingen. *For detaljer se [clinicaltrials.gov \(NCT04601051\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04601051).*

3.2 Ethiske og samfunnsmessige aspekter

Problemstillinger rundt utvikling og bruk av genredigerings terapier er i stor grad lik problemstillinger rundt de tradisjonelle genterapiene [30, 31]. Dette er blant annet vurdering av nytte og risiko, informert samtykke, og prioritering og lik tilgang til nye terapier.

3.2.1 Nytte og risiko

En nytte-risikovurdering skal sikre at en behandling er nyttig og effektiv sett opp mot potensiell risiko. En slik vurdering er sentral i, og ligger til grunn for, vurderingen av alle legemidler og terapier som godkjennes for markedsføring og bruk.

En rekke av genredigerings terapiene er utviklet for små pasientgrupper fordi sykdommene er sjeldne og det er derfor vanskelig å gjennomføre klinisk utprøving som kan dokumentere effekt. I tillegg er det gjerne snakk om en engangsbehandling med kurativt siktemål, uten at de kliniske studiene vil kunne dokumentere langtidseffekten. Dette gir usikkerhet rundt nytten av behandlingen.

I tillegg er det noen tekniske utfordringer ved genredigeringsmetoden som kan påvirke både nytte og risiko ved behandlingen [5]. Disse utfordringene avhenger av om genredigeringen blir gjort utenfor kroppen (*ex vivo*) eller direkte i kroppen (*in vivo*). Ved genredigering direkte i kroppen kan det for eksempel være en fare for at celler i andre vev enn det som var tilsiktet blir endret. Det vil for eksempel alltid være en mulighet, om enn marginal, for at kjønnsceller eller deres forløpere endres utilsiktet når genredigering gjøres direkte i kroppen. Det kan gi endringer som går i arv over generasjoner.

3.2.2 Informert samtykke

Etter bioteknologiloven § 6-4 skal pasienten gi skriftlig samtykke før behandling med genterapi. Dette gjelder både ved klinisk utprøving av nye genterapier, og ved behandling med etablerte genterapier. For at samtykket skal være informert, må pasienten ha fått god informasjon om den aktuelle behandlingen. Det skal særlig informeres om risiko som er forbundet med behandlingen og hvilken nytte behandlingen kan forventes å ha. Usikkerhet rundt risiko og nytte for somatiske genredigerings terapier kan være utfordrende å fastslå. I tillegg er behandlingene ofte komplekse og det kan derfor være vanskelig å formidle informasjonen til pasienten på en god måte.

3.2.3 Prioritering og lik tilgang i Norge

På samme måte som for andre legemidler, må en ny genredigerings terapi som skal finansieres av den offentlige helsetjenesten, først vurderes og godkjennes i *Systemet for nye metoder*.¹⁰

Tre kriterier ligger i dag til grunn for prioritering av nye tiltak i den norske helsetjenesten: nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Hensikten er likebehandling: at ulike behandlinger for ulike pasientgrupper skal vurderes på samme måte etter fastsatte kriterier.

Det er noen forhold som gjør at somatiske genredigerings terapier kan være spesielt vanskelig å vurdere. Langtidseffekten kan være vanskelig å anslå og derfor er det ofte knyttet usikkerhet

¹⁰ <https://www.fhi.no/kk/metodevurdering/nye-metoder/>

til vurderingen av nyttekriteriet. At behandlingene ofte testes på små pasientgrupper, svekker også kunnskapsgrunnlaget og gjør det vanskeligere å vurdere nyttekriteriet.

Prisen på dagens genterapier er svært høy, og det forventes at somatiske genredigeringsterapier også vil bli spesielt dyre. Dette påvirker vurderingen av ressurskriteriet. I motsetning til tradisjonelle legemiddelbehandlinger vil genredigeringsterapier bare bli gitt én gang. Prisen for én behandling med tradisjonell genterapi i dag varierer mellom 370 000 og 3,5 millioner dollar - opp mot 40 millioner norske kroner med dagens kronekurs [32].

Om dette skal vurderes som mye eller lite fordrer vurderinger rundt de langsiktige helseeffektene og kostnadene forbundet med den aktuelle sykdommen. For eksempel kan en ny terapi være dyr, men kanskje forhindre andre kostbare behandlinger i fremtiden. Det avgjørende blir forholdet mellom effekt, netto kostnader og tilstandens alvorlighetsgrad. Alvorlighetskriteriet er et sentralt kriterium i prioriteringsvurderingene, og innebærer at et tiltaks prioritet vil øke i takt med tilstandens alvorlighet. Sykdommene som er aktuelle for behandling med somatisk genredigeringsterapi er ofte ansett som svært alvorlige, men dette behøver ikke alltid være regelen.

Mange mener at nye genterapier som bare gis én gang, og hvor langtidseffekten er usikker, utfordrer det nåværende systemet for prioriteringer.¹¹ Et forslag for å bøte på dette er alternative betalingsmodeller. Et eksempel er genterapien Zolgensma,¹² hvor helsevesenet betaler legemiddelselskapet deler av summen når behandlingen starter, mens resten betales senere, dersom effekten vedvarer over tid [33].

En konsekvens av prioriteringsbeslutninger allerede i dag er at flere pasienter betaler for behandling privat. Dette vil kunne bli ytterligere forsterket om nye, dyre genredigeringsterapier ikke blir tilgjengelig i den offentlige helsetjenesten. Noen spår også at det kan bli et økt tilbud av udokumenterte, somatiske genredigeringsterapier [34, 35]. Problemstillingen rundt uregulerte terapier har vært særlig tydelige innen regenerativ medisin og stamcellebaserte terapier, hvor utenlandske klinikker tilbyr stamcellebehandlinger hvor nytte og risiko ikke er godt dokumentert [36].

3.2.4 Likhhet og tilgang - et globalt perspektiv

Urettferdig fordeling av globale helseressurser er et stort problem, og grunnet de høye prisene som genredigeringsterapier er forventet å få, vil slike behandlinger kunne forsterke ulikhetene ytterligere.

For mange av sykdommene som det utvikles nye genredigeringsterapier for, er prevalensen langt høyere i lav- og middelinntektsland. Eksempler på dette er HIV, sigdcelleanemi og betatalassemi. En grunnleggende utfordring er at somatiske genredigeringsterapier for disse sykdommene vil være vanskelig å innføre i land hvor sykdomsbyrden er høy, men hvor de i dag

¹¹ <https://www.regjeringen.no/contentassets/09874a0573eb480384061da473458ed1/rapport-evaluering-nye-metoder-2021115-ferdig.pdf>

¹² Zolgensma er en genterapi for behandling av muskelsykdommen spinal muskelatrofi (SMA). I 2021 ble den godkjent for barn opptil 18 måneder, etter visse kriterier.

ikke en gang har ressurser til grunnleggende helsetiltak. Dette vil kunne forsterke allerede eksisterende globale forskjeller.

3.3 Bioteknologirådets vurderinger

Teknologier som CRISPR vil kunne gi bedre medisinsk behandling for en rekke ulike sykdommer - også sykdommer som det ikke er mulig å behandle i dag. Et samlet Bioteknologiråd ser derfor positivt på utviklingen av nye genredigeringsterapier. De etiske problemstillingene som ikke-arvelige genredigeringsterapier medfører skiller seg i liten grad fra de problemstillingene som tradisjonelle genterapier og andre lignende behandlinger gir. Imidlertid kan den nye teknologien forsterke noen av problemstillingene:

- **Mer komplekse nytte-risiko vurderinger:** Nytt-risiko-vurderingene for genredigeringsterapier vil kunne være mer komplisert sammenlignet med andre legemidler. Rådet vil særlig påpeke at det alltid vil være en mulighet – om enn marginal – for at kjønnceller eller deres forløpere endres utilsiktet når genredigering gjøres direkte i kroppen. Bioteknologirådet mener det er viktig at denne risikoen inngår i den generelle nytte-risiko-vurderingen dersom det er snakk om en *in vivo* behandling.
- **Enda vanskeligere prioriteringsbeslutninger:** Vi har allerede en stor prioriteringsdebatt rundt ressursbruk i helsevesenet i Norge, og denne debatten vil spisses enda mer når nye og dyre genredigeringsterapier, som kanskje kan være kurative, blir tilgjengelig for bruk.
- **Enda større global ulikhet:** Flere av genredigeringsterapiene som nå er under utvikling er rettet mot sykdommer som er hyppigst i lav- og mellominntektsland. Dette, sammen med de svært høye prisene disse terapiene vil ha, vil forsterke den globale ulikheten som allerede eksisterer.
- **Useriøse aktører:** Utviklingen av nye metoder innen genredigering gjør at vi kan få et marked for udokumenterte genredigeringsterapier, slik som har vært tilfelle innen stamcellefeltet. I fremtiden vil det bli viktig å overvåke om slike udokumenterte behandlinger blir tilgjengelige og unngå at mennesker med alvorlig sykdom og som er i en sårbar situasjon utnyttes av useriøse aktører.

4 Arvelig genredigering for å forhindre alvorlig sykdom

CRISPR-teknologien kan brukes på alle typer celler, og det er også mulig å gjøre genetiske endringer i kjønnsceller og embryo – i den aller tidligste fasen av menneskets utvikling. Dersom genredigerte kjønnsceller eller et genredigert embryo leder til et barn, vil endringene være arvelige og de vil videreføres fra generasjon til generasjon.

Mens ikke-arvelig genredigering, som diskutert i kapittel 3, stort sett kan vurderes og reguleres som andre medisinske behandlinger, stiller arvelig genredigering oss også ovenfor helt nye typer vurderinger. Teknologien kan gi oss muligheten til å unngå at det fødes barn med alvorlig arvelig sykdom og dermed unngå sykdommen i fremtidige generasjoner. Samtidig innebærer dette irreversible endringer i fremtidige menneskers arvemateriale. Når er dette trygt? Og er det i seg selv etisk problematisk å genredigere arvelinjen hos mennesker?

Teknologien som anvendes er lik som for ikke-arvelig genredigering, slik det er beskrevet i kapittel 2. Forskjellen er at cellene som endres er befruktete egg eller kjønnsceller, slik at endringene vil være arvelige (se Figur 1).

Dette kapittelet beskriver hvordan arvelig genredigering er regulert i dag, før det presenterer noen sentrale etiske og samfunnsmessige problemstillinger knyttet til bruk av teknologien for å *forhindre alvorlig sykdom*.

4.1 Regulering

I dag er det forbudt å gjøre arvelige genetiske endringer i mennesker i en rekke land [37]. Dette er nedfelt i lovverk og retningslinjer for forskning og gjennom internasjonale avtaler. I Norge er det lov å gjøre genetiske endringer i befruktete egg fra mennesker for å forske på dem, så lenge det befruktete egget destrueres innen 14 dager og ikke settes inn i en kvinnes livmor (jf. §3-1 i bioteknologiloven). Norge er også bundet av Oviedokonvensjonen (Biomedisinkonvensjonen), som fastslår at det ikke er lov å gjøre genetiske endringer som vil gå i arv (jf. artikkel 13, Oviedokonvensjonen).

En av grunnene til å opprettholde et forbud er at teknologien ikke er ansett som sikker nok. I 2020 utga den internasjonale kommisjonen for arvelig genredigering en rapport rundt de tekniske og sikkerhetsmessige aspektene ved arvelig genredigering. Kommisjonen konkluderer med at teknologien for øyeblikket ikke er trygg nok, men skisserer hvordan man trinnvis kan gå frem for å etter hvert starte kliniske studier i mennesker. De understreker at veien fra laboratoriet til klinikken vil være utfordrende og dyr [38].

Flere etikk-komitèer har tatt stilling til spørsmålet om et forbud skal oppheves dersom metoden blir ansett som trygg nok (se boks 2).

BOKS 2: RAPPORTER FRA ANDRE BIOETIKK-KOMITÈER

En rekke bioetikk-komitèer har tatt stilling spørsmålet om et forbud skal oppheves dersom metoden en dag vil anses som sikker og trygg nok [14]: blant annet det britiske Nuffield Council on Bioethics (2018), Det Amerikanske vitenskapsakademi (2017) og det Tyske etiske

råd (2019). Komiteene finner alle at det ikke er noen prinsipielle grunner til å forby arvelig genredigering. Det Amerikanske vitenskapsakademi skriver [35]:

In some situations, heritable genome editing would provide the only or the most acceptable option for parents who desire to have genetically related children while minimizing the risk of serious disease or disability in the prospective child.

Likeledes skriver Nuffield Council on Bioethics i sin rapport fra 2018 [39]:

We can, indeed, envisage circumstances in which heritable genome editing interventions should be permitted.

4.2 Etiske og samfunnsmessige aspekter

Mens konsekvensene av ikke-arvelig genredigering er begrenset til noen celler i individet som mottar behandlingen, gjør arvelig genredigering endringer i *alle* cellene i et fremtidig menneske, også det fremtidige menneskets kjønnsceller. Disse endringene vil dermed gå i arv i fremtidige generasjoner.

Dette gjør at vurderingene av informert samtykke, nytte og risiko blir annerledes. Et viktig spørsmål er hvordan man kan avgjøre når metoden er sikker og trygg nok til å tas i bruk på mennesker. I tillegg blir spørsmål rundt autonomi, menneskeverd, genomets integritet og konsekvenser for samfunnet mer sentrale i diskusjoner rundt arvelig genredigering. Til sist er også spørsmålet om hvilke alternativer vi har til arvelig genredigering, og om det er et behov for arvelig genredigering.

Mens noen mener at det er de tekniske utfordringene som er den største barrieren for å ta metoden i bruk, mener andre at det er en rekke etisk begrunnede argumenter mot å gjøre arvelige genetiske endringer i mennesker. Dette danner grunnlaget for den prinsipielle debatten.

4.2.1 Potensielle bruksområder

Et sentralt argument for å ta i bruk arvelig genredigering er at metoden kan forhindre at det fødes et barn med en kjent alvorlig genetisk sykdom, også sykdommer som det ikke er mulig å behandle i dag. Dette vil gi foreldre med alvorlig arvelig sykdom et nytt reproduktivt alternativ for å kunne få barn som er genetisk beslektet til begge foreldre uten den aktuelle sykdommen.

Det er flere genetiske sykdommer som påvirker celler og vev som i dag ikke er tilgjengelig for somatisk genredigering. Noen genetiske sykdommer vil også påvirke flere ulike vev i kroppen samtidig, og utvikling av somatisk genterapi eller annen behandling kan være utfordrende. I noen tilfeller kan det også være lettere å forhindre sykdommer før de oppstår, enn å behandle dem senere i livet. Dette gjelder særlig sykdommer som gjør permanent skade tidlig i fosterutviklingen.

Det kan argumenteres med at dette potensialet er så stort at vi har en moralsk plikt til å ta metoden i bruk [40, 41]. I et slikt perspektiv fremheves det at det medisinsk, etisk og praktisk sett er bedre å fjerne en sykdom en gang for alle, enn å behandle flere påfølgende generasjoner for den samme lidelsen.

Andre kan også mene at arvelig genredigering kan være nyttig fordi det kan sørge for at flere embryoer blir tilgjengelig for innsetting og dermed også øke sannsynligheten for en vellykket graviditet [14, 42]. Dette kan være relevant i tilfeller hvor én eller begge foreldre har mer enn én genetisk sykdom og hvor mange av embryoene vil ha sykdomsgivende mutasjoner.

Andre har også argumentert for at arvelig genredigering kan benyttes til å fjerne sykdomsgivende mutasjoner hos bærere, med den fordel at det vil redusere forekomst av slike sykdommer i samfunnet [40, 41].

4.2.2 Alternativer til arvelig genredigering

Det er kun i få situasjoner at arvelig genredigering er den *eneste* muligheten et par har til å få et barn som er genetisk beslektet til begge foreldre uten alvorlig, arvelig sykdom. Dette er situasjoner hvor:

- én av foreldrene er homozygot bærer av en sykdomsvariant med dominant arvegang
- begge foreldre er homozygote bærere av en sykdomsvariant med recessiv arvegang
- foreldre har mer enn én genetisk sykdom

Slike situasjoner oppstår svært sjeldent og klinisk bruk av arvelig genredigering som eneste mulighet vil derfor være aktuelt i få tilfeller [9, 38, 43].

Det finnes alternative veier til foreldreskap for par med alvorlig genetisk sykdom som ønsker å få et friskt barn. Prenatal diagnostikk (fosterdiagnostikk) og preimplantasjonsdiagnostikk/testing (PGD/PGT) gir i dag foreldre en mulighet til å få genetisk beslektede barn, uten kjent, alvorlig, arvelig sykdom. Ved fosterdiagnostikk kan fosteret undersøkes genetisk og foreldre kan fravelge det dersom det har alvorlig sykdom eller utviklingsavvik. PGD/PGT er en genetisk undersøkelse av celler fra befruktede egg som gjør det mulig å velge ut befruktede egg uten kjent genfeil før en eventuell graviditet startes.

I sjeldne tilfeller hvor mutasjoner i mitokondrielt DNA er årsaken til sykdom (mitokondriesykdommer), er mitokondriedonasjon en metode som kan forhindre at sykdommen føres videre til fremtidige generasjoner. Mitokondriedonasjon er ikke tillatt i Norge i dag, men et stortingsvedtak¹³ har åpnet opp for at metoden kan tas i bruk når den er ansett som sikker og trygg [44].

Genredigering av embryo vil trolig måtte kombineres med PGD/PGT fordi man etter å ha genredigert embryoet vil sjekke om celler i embryoet har fått den riktige endringen i sitt arvemateriale. Derfor vil PGT/PGD alene av mange anses som et bedre alternativ til arvelig genredigering, blant annet fordi man unngår risikoen ved å redigere genomet [14, 43].

4.2.3 Nytte og risiko

Et aspekt som fremheves i den etiske diskusjonen rundt arvelig genredigering er risikoene knyttet til metoden. Dette inkluderer risikoen for å skade det fremtidige barnet, for eksempel ved å introdusere utilsiktede genetiske endringer i arvematerialet. I tillegg kommer risikoen for at tiltaket ikke er effektivt, altså til liten nytte, for eksempel dersom det oppstår mosaikk. Det

¹³ Endringer i bioteknologiloven mv. Prop. 34 L (2019-2020), Vedtak 610

vil heller ikke være mulig å reversere eventuelle feil som oppstår, hvis alle cellene er genredigerte.

Ved arvelig genredigering er risikovurderingen særdeles utfordrende, da behandlingen også vil påvirke kommende generasjoner. Bør særlige hensyn tas for arvelig genredigering, hvor endringene er permanente og vil bli ført videre til etterkommere?

Konsekvensene ved å endre på enkeltgener for å forhindre monogen sykdom er mer forutsigbare, så lenge endringen er presis. Å endre gener som er knyttet til multifaktorielle tilstander, er ofte vanskeligere å forutsi utfallet av. Selv om man klarer å gjøre de ønskede genetiske endringene med presisjon, er det også usikkerhet rundt hvilke biologiske og helsemessige følger de genetiske endringene vil ha på sikt.

Genmutasjoner som gir sykdom, kan i andre sammenhenger også gi visse fordeler. Ett eksempel er genfeil i genet som koder for hemoglobin og som gir sigdcelleanemi. Forskning har vist at mennesker som har bærerstatus av sykdommen (heterozygote) har en betydelig redusert risiko for å utvikle alvorlig malaria. Dette kan ha ført til at forekomsten av individer som er heterozygote er høy i områder med malaria, slik som i Afrika sør for Sahara [45]. Å utrydde denne genfeilen helt, vil derfor kunne få andre utilsiktede konsekvenser for mennesker som bor i områder med malaria. Et annet eksempel er genvarianten som gir resistens mot HIV, og som forskeren He Jiankui forsøkte å lage i de genredigerte tvillingene (se Boks 3 nedenfor), som også er knyttet til økt sårbarhet for andre infeksjonssykdommer [46].

Et annet eksempel på bærertilstand av genetiske varianter som er antatt å kunne ha både positive og negative implikasjoner er bærertilstand av cystisk fibrose, som kan beskytte mot kolera [47].

BOKS 3: TO GENREDIGERTE BABYER FØDT I KINA

I november 2018 ble det kjent at genredigerte tvillingbabyer hadde blitt født i Kina. Forskeren som stod bak, Jiankui He, hadde gjort endringer i genet CCR5 – en endring som skulle gjøre jentene resistente mot HIV-infeksjon. Da prosjektet ble kunngjort, ble det sterkt kritisert og fordømt av fagmiljøet og det er bred enighet om at forskeren opptrådte uetisk [46]. En kritikk var at metoden fortsatt er for risikabel, og at He hadde utsatt fremtidige barn for en stor risiko uten å gi dem noen reell helsegenvist. Gransking av He's forskningsresultater antyder at begge de genredigerte jentene er mosaikker, det vil si at ikke alle cellene hadde fått samme genetiske endring. Andre forskere har også påpekt at vi ikke nødvendigvis kjenner til alle funksjonene til CCR5-genet, og at en endring av dette genet kan ha alvorlige, uforutsette konsekvenser. En annen kritikk gikk på at Jiankui ikke hadde gått gjennom de vanlige prosedyrene for godkjenning av etisk komité. He ble dømt i kinesisk rett og måtte tilbringe tre år i fengsel.

4.2.4 Autonomi og informert samtykke

Nytten og risikoen ved arvelig genredigering vil først og fremst tilfalle det fremtidige barnet, men også de vordende foreldrene, og potensielle fremtidige generasjoner.

Prinsippet om respekt for parets autonomi bygger på ideen om at et par har en rett til selv å bestemme over egen reproduksjon, gitt at de har fått god informasjon om prosedyren og risikoene knyttet til den. Selv om reprodutiv autonomi er et prinsipp det legges stor vekt på i dagens samfunn, er autonomien i praksis begrenset. For eksempel er valget om PGD eller abort, regulert.

For et par med gener som gir alvorlig sykdom (og hvor PGD/PGT ikke er et alternativ) og som ønsker genetisk beslektede barn vil arvelig genredigering gi et nytt reprodutivt alternativ. På denne måten vil dette øke deres reprodutive autonomi. Det kan være mange grunner til at noen ønsker genetisk beslektede barn, men det er ulike syn på hvor langt man skal gå for at et slikt ønske skal imøtekommes.

Dersom arvelig genredigering skulle bli tillatt, er et viktig spørsmål hvilken informasjon foreldrenes samtykke skal baseres på. En kritikk av Jiankui-saken gikk på at prosessen rundt informert samtykke ikke var god nok og ikke fulgte etiske eller regulatoriske standarder [48].

Prinsippet om respekt for parets/foreldrenes reprodutive autonomi, veies ofte opp mot det fremtidige barnets rettigheter. Et aspekt som ofte fremheves i den etiske debatten er at det er umulig for et kommende barn og fremtidige generasjoner å samtykke til at det gjøres endringer i deres arvemateriale.

Foreldre treffer allerede i dag en rekke beslutninger på vegne av sine barn. Dette kan for eksempel være hva mor spiser under graviditeten, valg av skole, hvilke fritidsaktiviteter barnet skal delta i og hva barnet spiser. Selv om dette ikke innebærer å endre barnets gener, kan slike valg ha en langvarig påvirkning på barnets liv [49]. Det er ulike syn på om genredigering er noe helt annet, eller skal vurderes på lik linje som andre beslutninger foreldre tar for sine (fremtidige) barn.

For flere vil det være et etisk relevant skille mellom det å gjøre handlinger i det «ytre» for å påvirke barnets vilkår - som for eksempel skolevalg - og det å gjøre endringer i barnets «indre» - altså genene [50].

For dem som mener at genredigering er kvalitativt forskjellig kan det være prinsipielt galt å gjøre målrettede og irreversible endringer som endrer det genetiske utgangspunktet for barnet [51]. Siden risikoen ved tiltaket også vil tilfalle det fremtidige barnet, vil dette kunne ha en negativ innvirkning på barnets autonomi [51]. Et syn er derfor at genetiske endringer som påvirker påfølgende generasjoner uansett er uetisk, uavhengig av motivasjonen for å gjøre endringen [51].

Andre kan mene at genredigering for å forhindre sykdom vil kunne ha et positivt utfall for det fremtidige barnets autonomi, og at det vil være uansvarlig å ikke forhindre alvorlig, genetisk sykdom hvis dette er mulig [14].

4.2.5 Konsekvenser for samfunnet

I tillegg til hensynet til foreldrene, det fremtidige barnet og fremtidige generasjoner, fremheves også spørsmål rundt hvilke konsekvenser teknologien vil kunne ha for samfunnet ellers. På den ene siden kan det argumenteres med at arvelig genredigering vil kunne ha en rekke samfunnsmessige fordeler. For eksempel kan det redusere – kanskje også eliminere – forekomst av enkelte alvorlige sykdommer.

Dersom vi går inn for å systematisk forhindre at en sykdom oppstår, er en bekymring at dette ha en negativ signaleffekt for personer som lever med de tilstandene som man systematisk fjerner [14]. Noen vil imidlertid mene at det går et skille mellom selve sykdommen og *personen* som lever med sykdommen [52]. Her legges det vekt på at formålet med genredigering er å hindre fremtidig sykdom, ikke de menneskene som lever med sykdommen. Dette står i kontrast til PGD, hvor man hindrer fremtidig sykdom ved å fjerne et embryo med en gitt genmutasjon eller genetisk sykdom.

Med arvelig genredigering kan man i prinsippet endre et bredt spekter av genetiske tilstander: fra alvorlig sykdom, til mindre alvorlig sykdom og til egenskaper som ikke har noe med sykdom å gjøre. Rådet legger til grunn at dersom metoden skulle tillates, vil det være et alvorlighetskriterium, slik som ved PGD/PGT. En utfordring kan bli å definere hvor grensen skal settes for hvilke tilstander som er etisk akseptabelt å endre. Hva er alvorlig sykdom og hva er mindre alvorlig sykdom? Hvem skal bestemme om en tilstand skal – eller ikke skal – være lov å redigere? [39]

Et annet samfunnsmessig aspekt er knyttet til prioritering og tilgang til metoden – slik som ved somatisk genredigeringsterapi. Forskning på arvelig genredigering vil innebære store økonomiske investeringer. Dette kan resultere i at metoden blir dyr og kun tilgjengelig for velstående personer eller i høyinntektsland. Dersom den potensielle nytten ikke deles likt, kan det øke forskjeller. Det kan i ytterste konsekvens føre til at det skapes et urettferdig *genetisk* skille som kommer i tillegg til økonomisk og sosial ulikhet [53].

4.2.6 Menneskeverd og det humane genom

Arvelig genredigering reiser grunnleggende spørsmål om hva et «naturlig» genom er og hvilken betydning det har for vår definisjon av hva et menneske er [14]. Dette har ført til diskusjoner rundt verdien av det humane genom og implikasjonene knyttet til endringer i genomet.

I UNESCOs erklæring om menneskets arveanlegg og menneskerettigheter artikkel 1 står det:

The human genome underlies the fundamental unity of all members of the human family, as well as the recognition of their inherent dignity and diversity. In a symbolic sense, it is the heritage of humanity.

I et slikt perspektiv er vår genetiske informasjon noe som har et særskilt krav på beskyttelse [14].

Ideen om at det menneskelige genomet er en del av vår felles arv og noe som må beskyttes, fordrer at vi tar stilling til akkurat hva det menneskelige genomet er. Det menneskelige genomet er ikke statisk, men noe som har endret seg over tid og som kontinuerlig vil fortsette å endre seg. For hver generasjon, oppstår det nye, tilfeldige mutasjoner i DNA. Det finnes også

flere millioner genetiske variasjoner blant mennesker. Hvilket genom er det som definerer oss alle [14]?

Også begrepet menneskeverd løftes ofte frem i diskusjonen rundt bruk av arvelig genredigering i mennesker. Ved menneskeverd menes det at ethvert menneske har en helt spesiell verdighet i kraft av å være menneske og at det som følger av dette har krav på respekt. Det er delte meninger om hvorvidt, og i hvor stor grad, arvelig genredigering kan komme i konflikt med menneskeverdet.

UNESCOs erklæring om menneskets arveanlegg og menneskerettigheter sier at genetiske endringer som går i arv kan «stride imot menneskeverdet» (jf. artikkel 24). Dette bygger på ideen om at genomet avgjør hvem som er mennesker og at det på denne måten gir oss menneskeverd. I et slikt perspektiv, kan arvelig genredigering sees på som et tiltak som vil komme i konflikt med menneskeverdet [14].

Dette argumentet har imidlertid vært kritisert [14, 54]. Innvendinger mot dette synet er at det menneskelige genomet er i stadig forandring og at genomet heller ikke kan danne grunnlag for menneskeverdet [55].

Videre er et moment at det ikke er genredigeringen i seg selv som vil stride imot menneskeverdet, men at det avhenger av hvilken genetisk endring som blir gjort. Det vil for eksempel være forskjell på å korrigere en mutasjon som fører til sykdom, sammenlignet med å sette inn en genvariant som ikke naturlig opptrer hos mennesker [51].

Et annet syn er at det å *unngå* å genredigere et fremtidig menneske for å forhindre alvorlig sykdom, krenker menneskeverdet fordi man unngår å gjøre noe som kan spare dette mennesket for lidelse [55].

4.2.7 Sikker og trygg nok

For dem som er prinsipielt for arvelig genredigering er et viktig spørsmål hvordan man skal definere metoden som sikker og trygg nok. Forskning vil kunne gi mer kunnskap om potensiell risiko, men hvor sikker og trygg skal metoden være før vi går fra å genredigere kjønnceller og embryo på laboratoriet, til å starte studier hvor disse får vokse frem til å bli barn? Og når kan en fastslå at en behandling er trygg: Etter at barnet er født? Når personen har blitt voksen? Eller først ved neste generasjon? Er det mulig – på en etisk akseptabel måte – å gjøre forsøk som kan dokumentere at metoden er sikker og trygg, når forskningen sannsynligvis fordrer at det fødes barn som har blitt genredigerte?

For noen vil «føre var-prinsippet» veie tungt: man bør ta små steg av gangen i implementering av ny teknologi. Men det vil være en utfordring å være føre-var samtidig som man unngår uforholdsmessig streng regulering som kan hindre medisinsk utvikling.

Andre vil mene at risikoene ved arvelig genredigering er store og uforutsigbare, at vi rett og slett ikke vil kunne forutsi alle konsekvenser. Dette er da i seg selv grunn god nok til å avstå fra å bruke teknologien til arvelig genredigering. Et slikt syn kan innebære at man ikke skal gjøre alt som er mulig, men heller la potensiell ny kunnskap og nye muligheter gå tapt, for å unngå å skade mennesker utilsiktet.

Et annet spørsmål er om forskning på arvelig genredigering i mennesker er ønskelig og etisk forsvarlig, dersom forskningen kun vil være nyttig for noen få [56].

Å konkludere at arvelig genredigering er sikkert og trygt *nok* vil innebære forskning på kjønnsceller og humane embryo. Noen vil mene at forskning på humane embryo i seg selv er etisk problematisk. Det kan også tenkes at forskning på overtallige befruktete egg alene ikke vil være tilstrekkelig, og at det vil bli nødvendig å befrukte egg for forskningsformål, noe som ikke er tillatt i Norge i dag (jf. § 3-2 bioteknologiloven). I tillegg kan det bli nødvendig å flytte grensen for hvor lenge man kan forske på embryo, som i dag er på 14 dager [57].

Det pågår en del forskning på genredigering av naturlige og stamcellederiverte kjønnsceller som kanskje vil gjøre det mulig å redusere behovet for å bruke embryoer [9]. Redigering på nivå av kjønnsceller, og dermed før befruktningen, vil redusere sannsynligheten for mosaikktilstand i embryoet og dermed ufullstendig effekt av genredigeringen. Selv om PGD eller fosterdiagnostikk trolig vil bli benyttet for å forsikre seg om resultatet, kan mange oppleve det som mindre etisk problematisk å endre kjønnsceller enn å endre et embryo, da cellene ikke kan anses å være individer. Det kan likevel tenkes at forskning på embryo er nødvendig for å følge utviklingen av embryo som har vært laget av genredigerte kjønnsceller.

4.3 Bioteknologirådets vurderinger

Et samlet Bioteknologiråd mener at dagens forbud mot å gjøre genetiske endringer som går i arv, bør bestå. Det er bred enighet i det internasjonale fagmiljøet om at teknologien foreløpig ikke er trygg nok til å tas i bruk i mennesker. Det er imidlertid viktig at den etiske diskusjonen ikke begrenses til spørsmål om sikkerhet.

Arvelig genredigering medfører flere nye etiske spørsmål og fordrer helt nye vurderinger sammenlignet med ikke-arvelig genredigering. Selv om det per i dag er langt frem til at arvelig genredigering er aktuell for bruk i mennesker mener Bioteknologirådet at samfunnet må begynne diskusjonen og vil trekke frem disse etiske spørsmålene som spesielt viktige:

- Hvordan kan arvelig genredigering dokumenteres som sikkert nok til å tas i bruk i mennesker?
- Det er svært få tilfeller der arvelig genredigering faktisk er den eneste muligheten til å få genetisk egne barn uten sykdommen.
- Vil det være prinsipielt galt å genredigere arvelinjen selv om metoden skulle vise seg trygg og effektiv?
- Vil det være prinsipielt galt å ikke bruke arvelig genredigering for å forhindre at det fødes barn med en alvorlig genetisk sykdom?
- Er forskningen som skal til for å vite om metoden er sikker i det hele tatt etisk forsvarlig?

5 Forbedring - Genredigering av egenskaper som ikke er knyttet til sykdom

Både arvelig og ikke-arvelig genredigering vil også kunne brukes til å gjøre genetiske endringer som hverken behandler eller forebygger sykdom. I den bioetiske debatten refereres dette ofte til som «forbedring», selv om det kan diskuteres hvilke endringer som faktisk er forbedringer.

Begrepet menneskelig forbedring – eller *human enhancement* – er blitt definert på mange måter i litteraturen. En definisjon som ofte er brukt er:

inngrep med mål å forsterke humane disposisjoner, kapasiteter eller velvære, selv om det ikke er sykdom som skal behandles [58].

I fremtiden kan gen- og bioteknologi gjøre at vi får flere muligheter til å «forbedre» mennesket. Men hvor går skillet mellom forbedring, og det som sees på som forebygging og behandling? Hvordan skal forbedring ved hjelp av genredigering reguleres, og hvor går grensen mellom hva som bør være tillatt og som bør være forbudt?

Her vil Rådet vil først drøfte hvordan begrepet «menneskelig forbedring» kan forstås. Deretter vil Rådet løfte noen sentrale etiske og samfunnsmessige spørsmål knyttet til menneskelig forbedring gjennom ikke-arvelige og arvelige genetiske endringer, blant annet ved å peke på viktige forskjeller mellom genredigering for å behandle eller forebygge sykdom, og genredigering for menneskelig forbedring.

5.1 Hva er menneskelig forbedring?

5.1.1 Forbedring som kontrast til forebygging eller behandling av sykdom

Begrepet «forbedring» kan referere til alle former for inngrep som ikke har som formål å behandle eller forebygge sykdom.¹⁴ Denne kontrasten til behandling og forebygging gjenspeiles også i lovverket: I Oviedokonvensjonens artikkel 13 står det at endringer i menneskets arveanlegg kun skal benyttes «... til preventive, diagnostiske eller terapeutiske formål ...». Dette er også nedfelt i bioteknologiloven § 6-2 første ledd, som slår fast at «genterapi bare kan benyttes for behandling av sykdom eller for å hindre at sykdom oppstår».

Selv om disse lovtekstene ikke eksplisitt sier at det som ikke handler om å behandle eller forebygge sykdom handler om forbedring, er det vanlig i litteraturen å skille mellom det å behandle eller forebygge sykdom på den ene siden, og det å forbedre mennesket ut over det som er naturlig på den andre. Akkurat hvor skillet mellom behandling, forebygging og forbedring går, er imidlertid vanskelig å definere og har vært gjenstand for mye diskusjon [58].

En viktig grunn til det er at når forbedring defineres som en motsats til behandling og forebygging av sykdom, så må man vite hvordan sykdomsbegrepet skal forstås. Det er et mye omdiskutert spørsmål i medisins filosofi både hvordan man skal definere sykdom og også om skillet mellom behandling og forebygging av sykdom og forbedring er moralsk relevant.

¹⁴ Typisk vil disse inngrepene finne sted fordi den som beslutter at de skal gjøres mener at de utgjør en forbedring. Men som vi drøfter nedenfor er det ikke gitt at vi kan identifisere objektivt hva som er en forbedring.

En pragmatisk tilnærming til sykdomsbegrepet, er å ta utgangspunkt i allerede etablerte forståelser i medisinsk praksis. I forbindelse med klargjøringer rundt Oviediokonvensjonens artikkel 13, definerer Europarådets styringskomité for menneskerettigheter innen biomedisin og helse (CDBIO) forebygging og behandling slik [59]:

An intervention seeking to modify the human genome undertaken for a preventive purpose, will aim at avoiding the occurrence of a disease or disorder. Disease and disorder [...] are defined in accordance with internationally accepted medical standards. An example of such medical standards is provided by the World Health Organisation's International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems (ICD).

An intervention seeking to modify the human genome undertaken for a therapeutic purpose, will aim at controlling symptoms of a disease or disorder, slowing or reversing its progression, or providing a cure to a disease or disorder, for example by removing its underlying cause

Svaret med henblikk på hvilke genetiske intervensjoner som er akseptable vil ikke nødvendigvis sammenfalle med skillet mellom behandling og forebygging av sykdom og forbedring av egenskaper. Det er godt mulig at det ikke vil være riktig å tilby genterapi for enkelte av tilstandene klassifisert av WHO som sykdom, mens det kan være tilstander ikke klassifisert som sykdom som det kan være riktig å tilby genterapi for [60]. Likeledes kan det være to like tilstander med ulik årsaker, hvor én klassifiseres som sykdom og den andre ikke, og hvor det ikke er noen åpenbar moralsk relevant forskjell mellom endring av den ene tilstanden og endring av den andre [60].

5.1.2 Gråsoner mellom behandling, forebygging og forbedring

Genredigering for å behandle kjent sykdom eller symptomer vil i de fleste tilfeller være enkelt å definere. Å skille mellom behandling og forebygging, eller mellom forebygging og forbedring, vil være vanskeligere.

Noen former for genredigering kan være behandling av noen, og forbedring av andre. Et eksempel på dette vil kunne være å øke nivået av erythropoietin (EPO) i kroppen. EPO er et hormon som produseres i nyrene og som øker produksjonen av røde blodceller. Pasienter med kronisk nyresvikt kan utvikle anemi fordi de ikke produserer nok EPO selv. Da kan EPO tilføres som en behandling. Akkurat samme legemiddel kan brukes av friske personer uten anemi, for å øke produksjonen av røde blodceller med hensikt å øke oksygenopptaket og utholdenheten. Da er det ikke behandling, men forbedring.

Forståelsen av hva som er sykdom og hva som er forbedring kan også endres over tid. For eksempel kan en endring av den medisinske definisjonen på høyt og lavt blodtrykk gjøre at mennesker som tidligere var ansett som «friske», nå blir ansett som «syke», uten at noe egentlig er endret ved deres biologi/kropp [61].

5.1.3 Uenighet om hva som regnes som forbedringer

Selv om man skulle enes om hva som menes med sykdom, kan det være ulike meninger om hvilke endringer som er å regne som «forbedringer». Begrepet «forbedring» forutsetter en verdimelessig målestokk som kan brukes for å vurdere om en endring er til det bedre eller ikke. Gitt at ikke alle verdier er delt i av alle i befolkningen, vil det også være uenighet om hva som er forbedring.

På grunn av variasjonen i oppfatninger i hva som er en forbedring, kan det være mer nøytralt å snakke om genetiske endringer som ikke handler om å behandle eller forebygge sykdom og som noen ønsker for seg selv eller sine barn. Samtidig bør ikke variasjonen i oppfatninger overdrives – det er trolig at det også er relativt bred enighet om trekk det er ønskelig å ha.

Det er også mulig at det kan identifiseres egenskaper som objektivt sett er ønskelige, fordi de gjør det lettere for folk å lykkes uansett hva deres mål måtte være – konsentrasjonsevne kunne være ett eksempel. Om noe faktisk er en forbedring vil også kunne være avhengig av kontekst og kan endres over tid. Noe som i dag anses som en fordel, vil kanskje kunne være en ulempe i fremtiden. Egenskaper som enkeltpersoner kan se på som en forbedring av seg selv (som kosmetiske inngrep eller økt styrke eller utholdenhet), vil ikke nødvendigvis bli sett på som en forbedring i samfunnet.

Vi vil i tråd med tradisjonell ordbruk i denne debatten fortsatt bruke begrepet «forbedringer», men med forbehold om at det, av ovennevnte grunner, ikke alltid vil være gitt hva som skal regnes som en forbedring.

5.1.4 Hvilke egenskaper er mulig å forbedre?

I debatten rundt menneskelig forbedring er det flere muligheter som skisseres: fra «designer-babyer» med endret utseende og høyere IQ - til «supermennesker» med ultraskarpt syn. Det er imidlertid viktig å påpeke at forbedring av de fleste egenskaper, per i dag, er lite realistisk. Det har sammenheng med at, mens arvelig sykdom skyldes endringer i ett eller noen få gener, er årsaken til andre genetiske egenskaper i regelen multifaktoriell, der et variabelt og svært høyt antall genetiske årsaksfaktorer kan interagere på ulik måte hos hvert enkelt individ.

Det vil derfor være begrenset hvilke egenskaper som det er mulig å forbedre. Ett av følgende to kriterier må møtes for at forbedring av egenskaper ved genredigering skal kunne være mulig å gjennomføre i praksis [62]:

- Egenskapen må ha en betydelig genetisk komponent.
- Egenskapen må skyldes én enkel genvariant, eller samspillet mellom et begrenset antall genvarianter.

Muskelmasse og blodprosent er eksempler på egenskaper som det i alle fall forbigående og ved somatisk genredigering er mulig å forbedre ved genteknologi i dag (gendoping). For langt de fleste egenskaper - som for eksempel empati, intelligens eller talent - er sammenhengen mellom genotype og funksjon svært komplisert og sammensatt. Et åpent spørsmål er om det noensinne vil bli mulig å forbedre disse egenskapene [62, 63].

En annen begrensning i dag er selve teknologien, særlig når det gjelder arvelig genredigering. I den påfølgende etiske diskusjonen om forbedring, vil rådet imidlertid legge til grunn at

teknologien for ikke-arvelig og arvelig genredigering er ansett som «sikker nok» for å behandle og forebygge sykdom. Dette tilrettelegger for den prinsipielle debatten om genredigering også skal benyttes til å forbedre egenskaper ved mennesket.

5.2 Etiske aspekter ved menneskelig forbedring

Ønsket om å forbedre seg selv eller sine barn, eller generelt å påvirke egne eller sine barns egenskaper, er svært utbredt. Man trener for å bli sterkere og komme i bedre form, sender sine barn til pianotimer eller velger den skolen man tror vil gi dem best utdanning, og så videre. Et grunnleggende spørsmål er om det gjør noen forskjell moralsk sett om man endrer egne eller andres egenskaper ved hjelp av genredigering eller om man bruker andre metoder. Her er det delte meninger.

Noen vil mene at genredigering er noe eksepsjonelt og etisk forskjellig fra andre metoder. Noen av de aspektene som pekes på – særlig når det gjelder arvelige endringer av fremtidige barn – er at endringene kan gå i arv, at barnet ikke har samtykket til endringene, og at genetiske endringer er nedfelt i en persons kropp på en måte andre endringer ikke er. I tillegg er et argument at genredigering har potensial til å gjøre mer radikale endringer ved mennesket enn det som er mulig ved tradisjonelle metoder.

På den andre siden kan man spørre hvorfor disse aspektene gjør genetiske endringer moralsk problematisk. Hvis en endring er til det bedre, hvorfor er det for eksempel problematisk om de er arvelige? Er endringene unike for genredigering, eller deles de også av andre typer påvirkninger, som vi normalt ikke finner uakseptable?

5.2.1 Forbedring ved ikke-arvelig genredigering

Det er noen former for forbedring som kan være mer realistisk å få til med dagens teknologi, som for eksempel å øke muskelmasse hos en frisk person ved å genredigere muskelcellene. I lys av dette kan det være relevant å spørre: Dersom det fantes en somatisk genredigeringsterapi for å øke muskelstyrken, skulle dette være tillatt, eller forbudt? Og hva skiller et slikt inngrep fra en genredigeringsterapi for å behandle eller forebygge sykdom?

Avveining av nytte og risiko

Et etisk aspekt handler om vurdering av nytte og risiko og hvordan disse skal avveies. Når det er snakk om å behandle alvorlig sykdom, vil risiko ved behandlingen ofte veies opp av potensiell nytte. Når det er snakk om å forbedre egenskaper hos personer som i utgangspunktet er friske, vil vurderinger av nytte og risiko være annerledes.

Flere kan likevel ønske å ta i bruk genterapi til å forbedre egenskaper og kan også være villige til å ta eventuelle risikoer som følger med. For eksempel har noen undersøkelser vist at mange eliteutdøvere er villige til å risikere egen helse for å oppnå et konkurransefortrinn, ved å for eksempel ta i bruk hormonpreparatet EPO [64].

Forbedring kan bli aktuelt for flere

Det kan argumenteres at ulike former for menneskelig forbedring kan forbedre et menneskes livskvalitet og gi mennesker bedre forutsetninger for å oppnå ulike livsmål. Tar man eksempelet med økt muskelstyrke, kan dette være en fordel i mange yrker: for eksempel for

en fisker, en bonde eller en atlet. Etter hvert som vi får mer kunnskap og det blir mulig å forbedre flere typer egenskaper, kan forbedring også bli aktuelt for mange flere.

Dersom det i et samfunn skulle bli vanligere å bli forbedret, kan en bekymring være at det kan føre til et viss press for at *alle* skal forbedres. Om noen er blitt forbedret til å bli mer intelligente eller mer muskuløse, kan det tenkes at de vil kunne få et konkurransemessig fortrinn i visse yrker, i forhold til dem som ikke er blitt forbedret. Et slikt press kan være uheldig for mennesker som av praktiske eller prinsipielle årsaker ikke kan eller ønsker å bli forbedret. En annen bekymring er at det kan påvirke diversitet i samfunn, hvor det er mindre aksept for variasjon og det som er annerledes.

Hvor skal en grense settes?

Selv om man mener at forbedring av egenskaper i seg selv ikke er galt, kan man likevel mene at det bør trekkes en grense for *hva* man kan forbedre.

For eksempel kan forbedring av egenskaper som ikke går langt ut over normalvariasjon sees på som etisk akseptabelt for noen, mens forbedring av egenskaper som endrer mennesket radikalt, kan være uakseptabelt. Akkurat hvor et slikt skille bør gå kan være vanskelig å definere, og ulike personer kan ha ulike meninger.

I noen tilfeller kan selve motivasjonen for å forbedre et menneske oppfattes som moralsk galt. Gendoping er for eksempel forbudt i henhold til WADAs dopingliste. En utfordring er imidlertid at det ikke finnes etablerte metoder for å påvise bruk av gendoping og det er derfor uvisst hvor utbredt bruk av slike metoder er innen idrett.

Andre har også reist bekymring for at genredigering skal benyttes i militær sammenheng, ved å for eksempel gjøre genetiske endringer som gir soldater mer smertetoleranse eller resistens mot biologiske våpen.¹⁵

Ulik tilgang til forbedringer

I et samfunn hvor vi allerede har begrensede ressurser, vil mange mene at staten ikke burde bruke sine ressurser på å forbedre mennesker som i utgangspunktet er friske. Er det da urettferdig hvis kun enkelte får muligheten til å forbedre seg? En bekymring er at privatisert tilgang til genetiske forbedringsmetoder kan øke eksisterende forskjeller i et samfunn, hvor de som har aller mest ressurser, vil få enda flere fordeler.

Imot ulikhetsargumentet kan man innvende at ulikheten vil kunne minske dersom vi *alle* fikk tilgang, for eksempel dersom staten betalte for alle skulle få en viss forbedring. Om alle mennesker i et samfunn gjøres mer intelligente ved genredigering, kan man argumentere at dette vil øke likheten mellom mennesker, ikke ulikheten [65].

Å «forbedre» menneskets gener

Noen vil kunne avvise forbedring ikke ut fra hvilke konsekvenser det vil ha, snevert definert, men ut fra et syn om at det er galt å endre menneskets natur. Det kan for eksempel begrunnes religiøst (Gud har skapt mennesket slik Gud har ønsket det, og det å forbedre mennesket blir derfor å gå utenom de grenser Gud har skapt for menneskelivet og menneskets

¹⁵ How far should we go with gene editing in pursuit of the 'perfect' human? | Gene editing | The Guardian

forvalteransvar) eller ut fra at vi ved forbedring fremviser en type overmot og ikke aksepterer livets karakter av gave [66]. Hvis det er snakk om å forbedre våre barn, også om egenskapen ikke går i arv til neste generasjon, kan et argument være at vi tiltar oss for stor makt i å forme hvordan våre barn skal bli (drøftes også i 5.2.2).

I et biologisk perspektiv må det også framheves at menneskehetens genetiske egenskaper er blitt betydelig forandret gjennom et samspill mellom menneskene og deres livsvilkår gjennom mange tusener av år. I et evolusjonsbiologisk perspektiv er det ikke bare enkeltgener som har betydning, men også samspillet mellom ulike gener. Dette vil igjen påvirke menneskenes overlevelsesmuligheter ved ulike miljøpåvirkninger.

Andre vil mene at endring av gener ikke er kvalitativt forskjellig fra andre metoder. I tillegg kan man mene at forbedring ved genredigering ikke er grunnleggende forskjellig fra å endre et gen for å behandle eller forebygge en sykdom, så lenge endringen kan bidra til å gi mennesker økt livskvalitet og bedre liv.

5.2.2 Forbedring ved arvelig genredigering

Som drøftet i kapittel 4, reiser arvelig genredigering noen nye problemstillinger i forhold til ikke-arvelige genterapier. Mange av disse problemstillingene blir enda mer aktuelle om vi går fra å forhindre alvorlig sykdom til å forbedre egenskaper av fremtidige barn og generasjoner. I forhold til arvelig genredigering for alvorlig sykdom – som i prinsippet vil være aktuelt for svært få – vil forbedring kunne gjelde mange flere.

Et syn er at forbedring ved arvelig genredigering er etisk akseptabelt dersom det kan bidra til å gi fremtidige mennesker og generasjoner et bedre liv. Prinsippet om *procreative beneficence* bygger på at foreldre bør velge deres fremtidige barn med det mål å gi barnet en større sjanse for å leve et godt liv. Filosofene Julian Savulescu og Guy Kahane formulerer det slik [52, 67]:

If couples (or single reproducers) have decided to have a child, and selection is possible, then they have a significant moral reason to select the child, of the possible children they could have, whose life can be expected, in light of the relevant information, to go the best, or at least not worse than any of the others.

Et alternativt prinsipp kan være at man skal bruke genredigering for å gjøre verden til et bedre sted, ikke nødvendigvis øke velvære for det enkelte barnet [68].

Flere reproduktive valg

Ved arvelig genredigering er det særlig foreldrenes syn på hva som bidrar til et godt liv for det fremtidige barnet, som står sentralt. For noen vil retten til reprodutiv autonomi veie så tungt at det for dem også vil forsvare å gjøre inngrep som forbedrer det fremtidige barnet. Hvis det skulle bli mulig å forbedre stadig flere egenskaper, kan man også forestille seg at foreldre vil få uante reproduktive valg.

Ideen om at flere reproduktive valg fører til økt frihet er blitt utfordret. Dette argumentet bygger på at det å ha en «forpliktelse» til å frembringe det beste barnet kan være krevende for foreldre. Som filosofen Michael Sandel argumenterer «overlater vi stadig mindre til tilfeldigheter og mer til valg». Med flere reproduktive valg, vil foreldre vil bli stadig mer ansvarlige for å velge - eller å ikke ha valgt - de riktige egenskapene for deres barn [66].

Det fremtidige barnet

Andre momenter er knyttet hvordan forbedring ved arvelige genetiske endringer vil kunne påvirke det fremtidige barnets autonomi og foreldre-barn-relasjonen.

Filosofen Jürgen Habermas argumenterer at det gjennom forbedring av et fremtidig barn vil kunne ligge noen forventninger fra foreldrenes side, som ikke nødvendigvis vil deles av det fremtidige barnet. Dette vil påvirke barnets oppfattelse av seg selv som en autonom og likeverdig person [39, 51]. Videre kan man argumentere at forbedring ved arvelig genredigering kan gi foreldre en økt makt over barnas tilblivelse. Dette kan være problematisk «... fordi barna i større grad blir våre produkter, formet til å spille en viss rolle i å oppfylle våre forventninger» [50].

Man kan også snakke om overmot (hybris) i å la noen mennesker skulle endre andre mennesker i tråd med deres egen oppfatning av hva «bedre» egenskaper er [50]. Er for eksempel høyere IQ nødvendigvis bedre? Er det attråverdig for individet selv? Leder det nødvendigvis til positive konsekvenser for samfunnet og mennesket rundt? [50]. Filosofen Hans Jonas formulerer det slik:

I fear not the abuses by evil power interests: I fear the well-wishers of mankind with their dreams of a glorious improvement of the race.

Som nevnt over, kan man mene at genredigering ikke nødvendigvis er annerledes enn andre former for påvirkning. Foreldre kan påvirke barnas liv på mange andre måter: vi sender barna til bestemte skoler, fritidsaktiviteter osv. Videre kan man argumentere at barnets frihet ikke er garantert selv om det ikke er genredigert og at ulike former for «ytre» påvirkning i like stor grad kan få irreversible konsekvenser for barnet [69].

Statlig og liberal eugenikk

Tanken om å forbedre mennesker gjennom arvelige genetiske endringer gir for mange assosiasjoner til eugenikken. Eugenikk refererer til ideen om å forbedre menneskets genetiske forutsetninger på populasjonsnivå.

Noen filosofer taler for en såkalt «liberal eugenikk»: at man benytter seg av teknologi til å fremme kommende generasjoners livskvalitet og velvære [70]. Dette - mener de - står i kontrast til såkalt «statlig eugenikk», altså ideen om at staten skal gripe inn i menneskers reproduksjon til samfunnets beste. Transhumanister (Boks 4) kan for eksempel være kritiske til hvordan eugenikken historisk er blitt brukt av ulike stater, men mener ikke nødvendigvis at eugenikk i seg selv er galt. I tillegg understreker de at eugeniske virkemidlene som tidligere har vært brukt er moralsk galt og radikalt forskjellig fra den form for eugenikk som de selv står for, hvor beslutningen om å ta i bruk teknologi skal ligge hos den enkelte [67].

Andre mener at enhver form for eugenikk er problematisk. Et argument er at selv om formålet med liberal og statlig eugenikk kan være forskjellige, vil konsekvensene for samfunnet være de samme. Dette – mener de – er fordi at man gjennom å tillate slike inngrep definerer hvem som er de beste menneskene i et samfunn [71].

Det humane genom

Til slutt er det prinsipielle diskusjoner om det er akseptabelt å gjøre forbedringer i menneskets arvelinje. Et argument er at det menneskelige genomet, som har utviklet seg gjennom utallige generasjoner, holder en verdi som man bør bevare (se også 4.2.6). En bekymring er at genredigering er en transcenderende (overskridende) teknologi som gir oss muligheten til å endre mennesket selv, ikke bare dets ytre livsbetingelser. Ved å åpne opp for å gjøre endringer som ikke forekommer naturlig, kan vi i prinsippet gjøre dyptgripende endringer som endrer selve menneskearten [14].

Man kan også argumentere at det finnes flere former for forbedring som ikke vil endre menneskearten. Gjør man et menneske litt mer muskuløs eller mer intelligent, vil personen fortsatt være et menneske. Videre er et moment at vi allerede i dag gjør omfattende og store endringer i mennesker i forhold til hva som tidligere har vært normalt eller naturlig.

BOKS 4: TRANSHUMANISME

Transhumanisme er en ideologi som mener at man bør forbedre mennesket dersom man har tilgjengelige midler til å gjøre det. Ordet kommer fra å *transcendere* (overskride) det humane. Begrepet ble først brukt av den britiske filosofen Julian Huxley i 1957. I sitt essay «Transhumanism» skriver Huxley:

The human species can, if it wishes, transcend itself in its entirety, as humanity. We need a name for this new belief. Perhaps transhumanism will serve: man remaining man, but transcending himself, by realizing new possibilities of and for his human nature.

Selv om transhumanisme som ideologi har eksistert i lenge, er det blitt særlig aktualisert av den teknologiske utviklingen innen gen- og bioteknologi. Utviklingen har gjort at muligheten til å forbedre mennesket radikalt kan bli mulig i fremtiden og ikke lenger bare er et hypotetisk scenario.

I en mildere form, vil transhumanismen forbedre mennesket utover det normale, samtidig som det fortsatt forblir et menneske. I ytterste konsekvens, er transhumanismen en ideologi som ønsker å bruke teknologi for å utvikle menneskearten til en ny og bedre art.¹⁶

Kritikken av denne bevegelsen går blant annet på at det ikke skal være opp til mennesket å endre på menneskets gener og at inngrep som forbedrer mennesket ikke nødvendigvis vil gi oss et bedre liv. Et annet argument som står sentralt, er at slik bruk vil kunne øke forskjeller i samfunnet fordi ikke alle vil få tilgang til teknologien. Flere hevder også at det vil kunne føre til en overbefolkning på jordkloden dersom det blir mulig å øke livslengden radikalt.

Fortalere for denne bevegelsen argumenterer med at hvis vi har teknologi tilgjengelig som kan forbedre mennesket, så bør vi gjøre det [72]. Disse argumenterer med at mennesket har utviklet seg over lang tid ved at det har oppstått tilfeldige genmutasjoner. Teknologier som genredigering vil gi oss muligheten til å ta kontroll over utviklingen av menneskearten og ikke la den styres av tilfeldige endringer som skjer over tid.

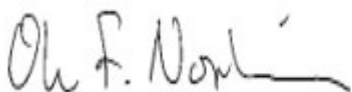
¹⁶ Store medisinske leksikon <https://snl.no/transhumanisme>

5.3 Bioteknologirådets vurderinger

Etter hvert som genredigering blir vanligere å bruke for å forhindre eller behandle alvorlig sykdom, kan det også åpne opp for å gjøre genetiske endringer av egenskaper som ikke er sykdom. Dette vil reise ytterligere etiske spørsmål som kan være viktige å ha med seg inn i etiske debatten om fremtidig bruk av genredigering i mennesker.

- **Ikke-arvelig genredigering for egenskaper som ikke er sykdom:** Flere somatiske genredigeringsterapier er allerede under utvikling for behandling av sykdom og det kan tenkes at det innen overskuelig fremtid også vil bli utviklet metoder for å forbedre visse egenskaper ved mennesket. Et viktig spørsmål er om – og eventuelt hvordan – slike terapier skal reguleres. Skal alle inngrep som forbedrer mennesket forbys, eller er det situasjoner hvor dette kan være etisk akseptabelt? En annen grunnleggende utfordring er tilstander som havner i en gråsoner mellom det som er *behandling av sykdom* og det som er *forbedring av egenskaper*. Hvor skal skillet gå for hva som er akseptable og uakseptable inngrep?
- **Arvelig genredigering for egenskaper som ikke er sykdom:** I den etiske debatten omkring arvelig genredigering kan det være nyttig å inkludere metodens potensial i å forbedre egenskaper ved mennesket. Rådet vil påpeke at i motsetning til arvelig genredigering for alvorlig sykdom – som i prinsippet gjelder en veldig liten gruppe – kan forbedring være aktuelt for mange flere. Genredigering av egenskaper som ikke er sykdom reiser grunnleggende spørsmål om det skal være lov for foreldre å få sitt barn genredigert og om det er noen etiske forskjeller mellom å forbedre egenskaper ved genredigering sammenliknet med andre metoder.
- **Potensiell misbruk:** Etter hvert som metoder for ikke-arvelig og arvelig genredigering utvikles videre, øker også risikoen for at teknologien kan misbrukes av enkelte aktører eller stater. Bioteknologirådet vil understreke at det er et behov for regulering og internasjonalt samarbeid for å hindre uetisk bruk av genredigering.

Med vennlig hilsen



Ole Frithjof Norheim

leder



Petter Frost

direktør

Saksbehandler: Caroline Bianchi Strømme

6 Appendix 1 – Eksempler på internasjonale rapporter om genredigering i mennesker, etikk og regulering.

Verdens Helseorganisasjon (WHO): I juni 2021 kom WHO's ekspertkomité med den siste av i alt tre rapporter med forslag til hvordan genredigering i mennesker skal overvåkes og reguleres globalt [34]. I sin rapport kommer WHO-gruppen med ni anbefalinger for hvordan vi kan utvikle globale standarder for styring og overvåking. En av anbefalingene er etablering av et register for kliniske studier som gjør genredigering i mennesker, noe som allerede er iverksatt. En annen anbefaling er å styrke internasjonalt samarbeid for effektiv regulering av teknologien.

European group on Ethics in Science and new Technologies (EGE): Våren 2021 publiserte EU-kommisjonens etiske gruppe en rapport om etiske spørsmål ved genredigering, deriblant i mennesker [61]. I rapporten fremhever EGE flere etiske problemstillinger knyttet til somatisk og arvelig genredigering. Rapporten kommer ikke med forslag til hvordan teknologien skal reguleres, men konkluderer blant annet med at genredigering i mennesker reiser grunnleggende etiske problemstillinger som må løses, og at en bred samfunnsdebatt om hvordan teknologien skal tas i bruk, er nødvendig.

EU-parlamentets «Panel for Future Science and Technologies» (STOA): I juni 2022 utga STOA en rapport om lovgivning og regulering av genredigering i mennesker [73]. I sin rapport understreker STOAs ekspertgruppe at det er et stort behov for å etablere nye regelverk og styringssystemer i Europa. Rapporten gir også en oversikt over ulike nasjonale rapporter som har vært publisert i Europa. Per i dag har bioetikk-komiteer fra åtte europeiske land utgitt nasjonale rapporter som omhandler arvelig og/eller somatisk genredigering.

7 Referanser

1. Jinek, M., et al., *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*. Science, 2012. **337**(6096): p. 816-21.
2. Doudna, J.A. and E. Charpentier, *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. Science, 2014. **346**(6213): p. 1258096.
3. Zhang, F., *Development of CRISPR-Cas systems for genome editing and beyond*. Quarterly Reviews of Biophysics, 2019. **52**: p. e6.
4. FAO, *Gene editing and agrifood systems* Rome 2022.
5. Doudna, J.A., *The promise and challenge of therapeutic genome editing*. Nature, 2020. **578**(7794): p. 229-236.
6. Wang, J.Y. and J.A. Doudna, *CRISPR technology: A decade of genome editing is only the beginning*. Science, 2023. **379**(6629): p. eadd8643.
7. Zuccaro, M.V., et al., *Allele-Specific Chromosome Removal after Cas9 Cleavage in Human Embryos*. Cell, 2020. **183**(6): p. 1650-1664 e15.
8. Ledford, H., *CRISPR gene-editing in human embryos wreaks chromosomal mayhem*. Nature 2020.

9. Turocy, J., E.Y. Adashi, and D. Egli, *Heritable human genome editing: Research progress, ethical considerations, and hurdles to clinical practice*. Cell, 2021. **184**(6): p. 1561-1574.
10. Raguram, A., S. Banskota, and D.R. Liu, *Therapeutic *in vivo* delivery of gene editing agents*. Cell, 2022. **185**(15): p. 2806-2827.
11. Tong, S., et al., *Engineered materials for in vivo delivery of genome-editing machinery*. Nature Reviews Materials, 2019. **4**(11): p. 726-737.
12. Liang, P., et al., *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes*. Protein Cell, 2015. **6**(5): p. 363-372.
13. A. Lea, R. and K. K. Niakan, *Human germline genome editing*. Nature Cell Biology, 2019. **21**(12): p. 1479-1489.
14. Almeida, M. and R. Ranisch, *Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions*. Humanities and Social Sciences Communications, 2022. **9**(1): p. 139.
15. National Academies of Sciences, E., and Medicine. , *On human gene editing: international summit statement*. . 2015.
16. Committee on Science, T., and Law; Policy and Global Affairs; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Olson S, editor. , *International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion*. International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion: MEETING IN BRIEF. 2016: Washington (DC): National Academies Press (US).
17. Lander, E.S., et al., *Adopt a moratorium on heritable genome editing*. Nature, 2019. **567**(7747): p. 165-168.
18. Landhuis, E., *The Definition of Gene Therapy Has Changed*. Nature, 2021.
19. Kotagama, O.W., C.D. Jayasinghe, and T. Abeysinghe, *Era of Genomic Medicine: A Narrative Review on CRISPR Technology as a Potential Therapeutic Tool for Human Diseases*. BioMed research international, 2019. **2019**: p. 1369682-1369682.
20. Administration, F.a.D. *Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing: Draft guidance for industry 2022*.
21. Agency, E.M., *Genome Editing: EU-IN Horizon Scanning Report 2021*.
22. Foy, S.P., et al., *Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy*. Nature, 2022.
23. Solloch, U.V., et al., *Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers*. Hum Immunol, 2017. **78**(11-12): p. 710-717.
24. Jonsson, T., et al., *A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline*. Nature, 2012. **488**(7409): p. 96-9.
25. Cohen, J., et al., *Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9*. Nature Genetics, 2005. **37**(2): p. 161-165.
26. Frangoul, H., et al., *CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β-Thalassemia*. New England Journal of Medicine, 2020. **384**(3): p. 252-260.
27. Kaiser, J., *CRISPR helps a blind woman see, but doesn't help all patients*. Science, 2021.
28. Kaiser, J., *Groundbreaking CRISPR treatment for blindness only works for subset of patients*. Science 2022.
29. Gillmore, J.D., et al., *CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis*. New England Journal of Medicine, 2021. **385**(6): p. 493-502.
30. Kohn, D.B., M.H. Porteus, and A.M. Scharenberg, *Ethical and regulatory aspects of genome editing*. Blood, 2016. **127**(21): p. 2553-60.
31. Howard, H.C., et al., *One small edit for humans, one giant edit for humankind? Points and questions to consider for a responsible way forward for gene editing in humans*. Eur J Hum Genet, 2018. **26**(1): p. 1-11.

32. Alhakamy, N.A., D.T. Curiel, and C.J. Berkland, *The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application*. Drug Discovery Today, 2021. **26**(7): p. 1602-1619.
33. *Beslutningsforum innfører rammeverk for prisavtaler*. 2020; Available from: <https://nyemetoder.no/nyheter/beslutningsforum-innforer-rammeverk-for-prisavtaler>.
34. WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing, *HUMAN GENOME EDITING: A FRAMEWORK FOR GOVERNANCE*. 2021, World Health Organization,.
35. National Academies of Sciences, E., and Medicine; National Academy of Medicine; National Academy of Sciences; Committee on Human Gene Editing: Scientific, Medical, and Ethical Considerations. , *Human Genome Editing: Science, Ethics and Governance*, N.A.P. (US);, Editor. 2017.
36. Turner, L. and P. Knoepfler, *Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry*. Cell Stem Cell, 2016. **19**(2): p. 154-157.
37. Baylis, F., et al., *Human Germ Line and Heritable Genome Editing: The Global Policy Landscape*. The CRISPR Journal, 2020. **3**: p. 365.
38. *Heritable Human Genome Editing*, I.C.o.t.C.U.o.H.G.G. Editing, Editor. 2020.
39. Nuffield Council on Bioethics, *Genome editing and human reproduction: social and ethical issues*,. 2018.
40. Gyngell, C., H. Bowman-Smart, and J. Savulescu, *Moral reasons to edit the human genome: picking up from the Nuffield report*. J Med Ethics, 2019. **45**(8): p. 514-523.
41. Gyngell, C., T. Douglas, and J. Savulescu, *The Ethics of Germline Gene Editing*. J Appl Philos, 2017. **34**(4): p. 498-513.
42. Steffann, J., et al., *Could Failure in Preimplantation Genetic Diagnosis Justify Editing the Human Embryo Genome?* Cell Stem Cell, 2018. **22**(4): p. 481-482.
43. Viotti, M., et al., *Estimating Demand for Germline Genome Editing: An In Vitro Fertilization Clinic Perspective*. The CRISPR Journal, 2019. **2**(5): p. 304-315.
44. Bioteknologirådet, *Mitokondriedonasjon i Norge: biologiske, etiske og juridiske problemstillinger*. 2021.
45. Piel, F.B., et al., *Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis*. Nat Commun, 2010. **1**: p. 104.
46. Cyranoski, D., *CRISPR-baby scientist fails to satisfy critics*. Nature, 2018. **564**(7734): p. 13-14.
47. Gabriel, S.E., et al., *Cystic Fibrosis Heterozygote Resistance to Cholera Toxin in the Cystic Fibrosis Mouse Model*. Science, 1994. **266**(5182): p. 107-109.
48. Shaw, D., *The Consent Form in the Chinese CRISPR Study: In Search of Ethical Gene Editing*. Journal of Bioethical Inquiry, 2020. **17**(1): p. 5-10.
49. Ranisch, R., *Germline Genome Editing and the Functions of Consent*. Am J Bioeth, 2017. **17**(12): p. 27-29.
50. Magelssen, M., *Livet og døden - kristne perspektiver på bioetikk*. 2023: Verbum forlag.
51. Habermas, J., *The Future of Human Nature*, ed. Polity. 2003.
52. Savulescu, J., *Procreative beneficence: why we should select the best children*. Bioethics, 2001. **15**(5-6): p. 413-26.
53. Baylis, F., *Human Genome Editing: The future belongs to all of us*. Issues in Science and Technology, 2019. **3**(35): p. 42–44.
54. de Miguel Beriain, I., *Human dignity and gene editing: Using human dignity as an argument against modifying the human genome and germline is a logical fallacy*. EMBO reports, 2018. **19**(10): p. e46789.
55. Deutscher Ethikrat, *Intervening in the human germline. Opinion: Executive summary and recommendations*,. 2019.

56. Botkin, J.R., *The case for banning heritable genome editing*. Genet Med, 2020. **22**(3): p. 487-489.
57. Bioteknologirådet, *Nye muligheter innen forskning på befruktede egg og stamcellebaserte embryomodeller; Behov for oppdatert regulering?* Desember 2022.
58. Hofmann, B., *Limits to human enhancement: nature, disease, therapy or betterment?* BMC Medical Ethics, 2017. **18**(1): p. 56.
59. Steering committee of human rights in the fields of biomedicine and health (CDBIO), *Intervention on the human genome, Re-examination process of Article 13 of the Oviedo convention - conclusions and clarifications*, . 2022.
60. Buchanan, A., et al., *From Chance to Choice: Genetics and Justice*. 2000, Cambridge: Cambridge University Press.
61. European Commission Directorate-General for Research Innovation, *European Group on Ethics in Science and New Technologies opinion on the Ethics of Genome Editing*, 2021, Publications Office.
62. Janssens, A.C., *Designing babies through gene editing: science or science fiction?* Genet Med, 2016. **18**(12): p. 1186-1187.
63. Ranisch, R., *When CRISPR Meets Fantasy: Transhumanism and the Military in the Age of Gene Editing*, in *Transhumanism: The Proper Guide to a Posthuman Condition or a Dangerous Idea?*, W. Hofkirchner and H.-J. Kreowski, Editors. 2021, Springer International Publishing: Cham. p. 111-120.
64. Connor, J.M. and J. Mazanov, *Would you dope? A general population test of the Goldman dilemma*. Br J Sports Med, 2009. **43**(11): p. 871-2.
65. Araujo, M., *Editing the Genome of Human Beings: CRISPR-Cas9 and the Ethics of Genetic Enhancement*. Journal of Evolution and Technology, 2017. **27**.
66. Sandel, M.J., *The case against perfection* The Atlantic 2004.
67. Savulescu, J. and G. Kahane, *The moral obligation to create children with the best chance of the best life*. Bioethics, 2009. **23**(5): p. 274-90.
68. ELSTER, J., *PROCREATIVE BENEFICENCE – CUI BONO?* Bioethics, 2011. **25**(9): p. 482-488.
69. Elster, J., *Å velge eller ikke velge - Jurgen Habermas, Den menneskelige naturs fremtid*. Oslo: Damm 2004.
70. Agar, N., *Liberal Eugenics: In Defence of Human Enhancement*. 2004: Wiley-Blackwell.
71. Sparrow, R., *A Not-So-New Eugenics*. Hastings Center Report, 2011. **41**(1): p. 32-42.
72. Moen, O.M., *Slutten på mennesket slik vi kjenner det*. Samtiden 2014. **4**.
73. Luisa Antunes, A.N., *Genome editing in humans - A survey of law, regulation and governance principles*. 2022, Panel for the future of science and technology (STOA, European Parliament),.