

SMER
Postadress
Socialdepartementet
SE-103 03 Stockholm
Besöksadress
Regeringsgatan 30-32
Tel 08-405 10 00
www.smer.se

STATENS MEDICINSK - ETISKA RÅD



2008-12-11

Dnr 15/08

Till
Regeringen
Socialdepartementet
Jordbruksdepartementet
Justitiedepartementet
Utbildningsdepartementet

Statens medicinsk-etiska råd (SMER) överlämnar härmed en skrivelse om behovet av en översyn av regelverken kring forskning där material från djur och människa blandas. Ärendet behandlades av rådet vid ordinarie sammanträde den 1 december 2008. I beslutet deltog Daniel Tarschys, Leif Carlson, Sven-Olov Edvinsson, Elina Linna, Chatrine Pålsson Ahlgren, Barbro Westerholm och Conny Öhman. I beredningen av ärendet deltog även Daniel Brattgård, Göran Hermerén, Ulla Lönnqvist-Endre, Lena Rehnberg, Elisabeth Rynning, Nils-Eric Sahlin och Jan Wahlström, samtliga sakkunniga i rådet. Erik Forsse var föredragande.

Daniel Tarschys
ordförande

Behov av en översyn av regelverken kring forskning där material från djur och människa blandas bl.a. vid framställning av pre-embryon genom införande av mänskliga cellkärnor i ägg från djur.

Blandningar av människa och djur inom forskningen diskuteras sedan en tid i många länder och även internationellt. Den senare tidens debatt har orsakats av utvecklingen inom stamcellsforskningen där man i vissa länder framställer pre-embryon genom införande av mänskliga cellkärnor i ägg från djur. Det förekommer emellertid många andra kombinationer mellan människa och djur inom forskningen som också väcker en rad etiska frågor. SMER har tagit upp denna företeelse till diskussion och överväger formerna för ett eventuellt initiativ för att stimulera den inhemska debatten i ämnet. Enligt en rapport framtagen av prof. Elisabeth Rynning, Uppsala universitet, inom ramen för det EU-finansierade projektet Chimbrids är det dock tydligt att det saknas lagstiftning i Sverige som specifikt behandlar frågan om blandningar av biologiskt eller genetiskt material från djur och människa (rapporten i bilaga). Rådet vill därför med denna skrivelse uppmärksamma regeringen på fenomenet och på behovet av en översyn av tillämplig lagstiftning.

Några definitioner

En biologisk hybrid är en korsning mellan arter. Avkommans alla celler har samma genuppsättning. Denna har uppkommit genom fusion av föräldrarnas könsceller. Endast avkomma mellan närstående arter kan utvecklas. De är oftast sterila. Ett exempel är mula som är en korsning mellan häst och åsna.

En biologisk chimär har celler (eller vävnader) med olika genuppsättning. Generna kan ha sitt ursprung från individer av samma art eller olika arter. En gravid kvinna är i princip en chimär (inom art) liksom en patient med hjärtklaffar från gris är det (mellan arter).

En cytoplasmatisk hybrid är en cell som skapats genom att en cellkärna från t.ex. en hudcell förts in i ett ägg som tömts på sin egen kärna. Denna cell kommer, utöver kärn-DNA från givaren av cellkärnan, att innehålla mitokondrier (energifabrikerna i cellplasman) och därmed mitokondrie-DNA från båda givarna. Det går att få en sådan cell att börja dela sig som om det vore ett befruktat ägg och bilda ett pre-embryo. Därmed kan också något som liknar embryonala stamceller utvinnas. Proteiner med ursprung från ägget kommer att brytas ner och byggas om enligt anvisning från kärn-DNA. Det är oklart hur länge under delningsprocessen som mitokondrier med ursprung från ägget kommer att finnas kvar.

Det kan i sammanhanget vara värt att påminna om fåret Dolly, som skapades genom denna teknik med cellkärna och ägg från samma art. Frågan är om det teoretiskt vore möjligt att vidareutveckla tekniken för att skapa mer eller mindre fullgångna individer med cellkärna och ägg från olika arter.

Artblandningar inom forskning och medicin

Sedan länge blandas både genetiskt material från djur och människa och celler från djur och människa inom forskningen. Dessa metoder har tillämpats t.ex. vid kartläggningen av det mänskliga genomet och för att undersöka samspelet mellan DNA i cellkärnan och mitokondrie-DNA. Ett tidigare diagnostiskt test för spermiekvallitet innebar att man lät spermier från människa befrukta hamsterägg.

En etablerad teknik för framställning av vissa läkemedel och modeller av mänskliga sjukdomar är skapandet av transgena djur. Det går till så att en mänsklig gen förs in i ett djurs reproduktiva cell och därmed överförs till alla celler hos avkomman. Framställningen av tillväxthormon i serum hos transgena möss 1982 var det första exemplet på produktion av ett mänskligt terapeutiskt protein från ett djur. Genom att introducera genskvenser i möss har forskare kunna identifiera och förstå enskilda geners roll för ett stort antal sjukdomar. En muslinje med genen för Alzheimers sjukdom är ett av många exempel.

För att undersöka mänskliga stamcellers förmåga att utvecklas till olika celltyper (pluripotens) skapas chimärer genom att de mänskliga stamcellerna förs in i djurembryon eller senare utvecklingsstadiet.

Så kallade cytoplasmatiska hybridembryon mellan olika djurarter har använts dels för att undersöka DNAs funktion i kärnan respektive mitokondrierna och dels för att försöka klona utrotningshotade arter.

En sammanställning av möjliga människa/djur och djur/människa kombinationer har gjorts av det EU-finansierade projektet Chimbrids (se tabell i bilaga).

Nya metoder inom stamcellsforskningen

Så kallad somatisk cellkärnöverföring (SCNT) ger en möjlighet att framställa embryonala stamceller som överensstämmer genetiskt med givarcellen. Tekniken skulle vara användbar inom forskningen genom att sjukdomsspecifika stamcellslinjer skulle kunna framställas som modeller för sjukdomar och för att testa läkemedel. Teoretiskt sett skulle stamceller framtagna på detta sett också kunna differentieras till olika celltyper, vara patientspecifika och därmed kunna användas för att ersätta förstörd vävnad (terapeutisk kloning).

Denna teknik kan också användas för att undersöka mekanismen för omprogrammering av DNA till ett embryostadium. Kunskaperna kan användas för att vidareutveckla metoder att framställa stamceller direkt från somatiska celler (och därigenom undvika användningen av mänskliga ägg och embryon). Hösten 2007 rapporterades de första försöken där man lyckats framställa så kallade iPS-celler (induced pluripotent stem cells) från adulta celler genom att påverka aktiviteten hos specifika gener. En del forskare anser att iPS-tekniken helt kommer att ta över och att man därmed inte kommer att behöva använda vare sig äkta eller konstgjorda embryon. Andra menar att man tills vidare kommer att behöva gå vidare med båda teknikerna.

Tillgången på mänskliga ägg och embryon är än så länge en begränsande faktor för att undersöka och använda denna teknik hos människa. Därför har forskare i vissa länder

börjat använda ägg från en annan art som finns i riklig mängd (t.ex. ko). I Kina har en forskargrupp tagit fram pluripotenta embryonala stamcellslinjer, ur hybridembryon mellan människa och kanin, med vissa egenskaper gemensamma med mänskliga embryonala stamceller. I Storbritannien godkändes nyligen två ansökningar om att få genomföra försök där cytoplasmatiska hybridembryon skapas.

Regelverket i andra länder

De flesta länder saknar specifika regler för hybridembryon mellan människa och djur. Länder där skapandet av mänskliga embryon för forskningen är förbjudet, vara många europeiska länder, kanske inte känner något behov av att se över sin lagstiftning i detta avseende. Länder som Kina, Japan och Sydkorea har en tillåtande inställning och därmed har sådana studier kunnat genomföras.

Hittills har Australien, Kanada och USA antagit lagstiftning som mer eller mindre förhindrar skapandet av hybrid- och chimärembryon med mänskligt inslag.

Några av erfarenheterna i Storbritannien av tillståndsgivningen för denna forskning har varit osäkerhet om den tillståndsgivande myndighetens mandat och problemet med att olika instanser är tillståndsgivande när det gäller forskning på människa respektive djur.

Etiska aspekter

Den rådande synen i samhället är att människa och djur har olika värde vilket bl.a. avspeglas i att olika lagar och regler gäller för människor och djur. Visserligen har vi i Sverige välutvecklade regler till skydd för djur, men djurförsök utförs, djur föds upp för konsumtion, hålls som sällskapsdjur och vilda djur jagas.

Som framgår av Chimbrids-projektets översikt är det, när det gäller kombinationen djur som givare och människa som mottagare, bara xenotransplantation som har någon rimlig tillämpning. En av flera invändningar mot denna har gällt den speciella sterila uppfödning som krävs av de grisar som levererar organ med mänskliga ytproteiner.

När det gäller kombinationer med människa som givare och djur som mottagare finns fler möjliga tillämpningar som kan motiveras ur vetenskaplig synpunkt (eller som en potentiell terapeutisk möjlighet).

Det kanske idag framstår som biologisk osannolikt att ett blandväsen mellan människa och djur skulle utvecklas bortom mycket tidiga utvecklingsstadier i laboratoriet. Ändå bör man reflektera över att lagstiftningen inte täcker fenomenet. Många av de kombinationer som tas fram inom forskningen är framför allt relevanta att bevaka ur djurskyddssynpunkt. Men det kan också finnas anledning att ur ett etiskt perspektiv vara försiktig och restriktiv när det gäller t.ex. överföring av mänskligt material till mycket närstående arter som de stora aporna. Andra exempel på etiskt känsliga kombinationer som brukar nämnas är överföring av mänskliga neurala stamceller till djur och åtgärder som leder till att mänskliga reproduktiva celler uppstår hos djur.

Det svenska regelverket bör ses över

Som nämndes inledningsvis saknas lagstiftning i Sverige som specifikt behandlar frågan om blandningar av biologiskt eller genetiskt material från djur och människa. Åtgärder där man blandar djur och människa utgör oftast forskning och omfattas därför av de allmänna bestämmelser som gäller forskning på djur respektive människa inklusive bl.a. krav på etikprövning (t.ex. djurskyddslagen, lagen om etikprövning av forskning på människa, lagen om biobanker, lagen om transplantation och lagen om genetisk integritet).

De svenska bestämmelserna innebär att de flesta åtgärder där material från människa och djur blandas skulle kräva tillstånd från flera olika myndigheter/organ. Regelverket och dess följder för det aktuella området är svåröverskådligt och själva frågan om blandningar av djur och människa har inte övervägts av lagstiftaren. Statens medicinsk-etiska råd anser mot denna bakgrund att de etiska frågorna och de svenska regelverken behöver ses över.

Bilaga 2

Chimeras and Hybrids: Human-Animal mixtures (Chimbrids) (tabell från The Chimbrids project: summary, conclusions and recommendations)

Procedure	Human-Animal				Animal-Human			
	Donor (Source)	Recipient (Stage)	Result (Organism)	Application (Examples)	Donor (Source)	Recipient (Stage)	Result (Organism)	Application (Examples)
Stem cell (SC) transplantation	Human: embryonic stem cell, adult stem cell	Animal: Blastocyst, Post-gastrulation embryo	Chimeric organism donor/recipient ratio depending on developmental stage and evolutionary relationship	Research on human development and differentiation ⁶	Animal: Embryonic stem cell, Adult stem cell	Human: Blastocyst, Post-gastrulation embryo	Chimeric organism donor/recipient ratio depending on developmental stage and evolutionary relationship	No apparent scientific interest
Cell, tissue organ transplantation	Human: Cells, Tissues Organs	Animal: Embryo, Postnatal stages	Animal chimera	Studies of the human immune system ⁷ ; oncology	Animal: Cells, Tissues, Organs	Human: Embryo, Postnatal stages	Human chimera	Xenografts for medical treatments ^{8 9}
Somatic cell nuclear transfer (SCNT)	Human somatic nucleus	Enucleated animal oocyte	Human-animal cytoplasmic hybrid embryo ¹⁰	Source of human embryonic stem cells for therapy, ¹¹ Bioassay for reproductive cloning ¹²	Animal somatic nucleus	Enucleated human oocyte	Animal-human cytoplasmic hybrid embryo	No apparent scientific interest
Chromosome transfer	Human somatic cell	Animal embryonic stem cell	Animal with human chromosome(s)	Studies of human chromosome expression ¹³	Animal somatic cell	Human embryonic stem cell	Human embryonic stem cell with animal chromosome(s)	No apparent scientific interest
Gene transfer	Human cDNA library	Animal: Fertilised oocyte, Embryonic stem cell,	Animal with additional human gene(s)	Production of human proteins in animals ¹⁴ Animal models for gene and drug testing	Animal cDNA library	Human: fertilised oocyte, Embryonic stem cell,	Humans with additional animal gene(s)	No apparent scientific interest
Embryo transfer ¹⁵	Human embryo	Animal foster mother	Parent and offspring exhibiting microchimerism	no apparent scientific interest	Animal embryo	Human foster mother	Parent and offspring exhibiting microchimerism	No apparent scientific interest
Embryo mixing ¹⁶	Human embryo	Animal embryo	Chimera	no apparent scientific interest	id	id	id	id
Gamete fusion	Human sperm	Animal oocyte	Activated animal oocyte	Clinical fertility testing ¹⁷ ; historic ¹⁸ : Human /ape hybrid generation	Animal sperm	Human oocyte	Hybrid embryo	No apparent scientific interest