

Smer kommenterar

I denna dokumentserie sammanfattar och kommenterar Smer nationella och internationella rapporter i aktuella medicinsk-etiska frågor. De etiska analyser och eventuella ställningstaganden som presenteras här är förenklade.

Tekniken CRISPR/Cas9 och möjligheten att redigera det mänskliga genomet

Smer kommenterar 2015:1, publicerad 2015-07-10
Dokumentet kan laddas ner från www.smer.se

Om ämnet

Med tekniken CRISPR/Cas9 kan man förändra gener, exempelvis för att behandla eller förhindra svåra sjukdomar. Att utföra genförändringar på människor – i synnerhet sådana som går i arv – väcker etiska frågor. Den snabba forskningsutveckling som följt av tekniken har aktualiserat debatten om var man bör dra gränsen för den genteknologiska forskningen.

Inledning

Under 2013 fick en ny genredigeringsteknik, kallat CRISPR/Cas9 (kort: crispr), ett stort genomslag i forskarvärlden. Tekniken gör det möjligt att med stor precision förändra, ta bort eller lägga till en gen genom en målsökande ”klipp-och-klistra”-mekanism som är hämtad från bakteriers immunförsvar. Den nya tekniken är betydligt enklare och billigare att använda än de tekniker som tidigare har använts för samma ändamål. Crispr har därför på kort tid blivit den dominerande tekniken för riktade förändringar av arvs-massan. Den har beskrivits som en revolution inom gentekniken och har använts i forskningsstudier på bland annat råttor, möss, apor, jästsvampar, bakterier, en rad växter samt humana stamceller.

Det är också möjligt att använda tekniken i syfte att förhindra eller behandla genetiska sjukdomar hos människor, så kallad genterapi. När man talar om genterapi avses oftast genförändringar på en avgränsad del av kroppens celler (somatisk genterapi) vilket innebär att förändringarna inte går i arv till kommande generationer. Det pågår forskning för att utveckla sådan genterapi med crispr för bland annat HIV/AIDS, blodarsjuka, sickelcellanemi och olika former av cancer.

Denna kommentar gäller

Baltimore D, Berg P, Botchan M et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015;348 (6230): 36-38. Tillgänglig på: <http://www.sciencemag.org/content/348/6230/36.summary>

Det skulle också vara möjligt att använda tekniken för att göra genförändringar på könsceller eller befruktade ägg (embryon) i samband med IVF. I dessa fall kommer den genetiska förändringen att överföras till det blivande barnets alla celler och även till kommande generationer. Detta skulle kunna göras exempelvis för att korrigera ett sjukdomsanlag i det befruktade ägget eller för att sätta in gener som skyddar mot sjukdomar.

Detta är dock förbjudet i de flesta länder – i Sverige enligt lagen om genetisk integritet. I vissa andra länder är regleringen dock inte lika strikt, eller så saknas reglering kring detta.

I och med utvecklingen av crispr bedöms det nu vara tekniskt möjligt att genetiskt modifiera människor. Under 2014 rapporterades exempelvis att kinesiska forskare skapat apor från befruktade ägg som redigerats med crispr.

De snabba forskningsframsteg som har följt av den nya tekniken har aktualiserat debatten om var man bör dra gränsen för den genteknologiska forskningen och vilket ansvar forskarsamhället har.

Sammanfattning av artikeln

I mars 2015 publicerade den vetenskapliga tidskriften *Science* en artikel där en grupp forskare avråder forskarsamhället från att i nuläget förändra människors arvs massa (DNA) på så sätt att det går i arv (Baltimore et al.). Författarna uttrycker oro för att detta kan komma att utföras i länder med mindre strikt reglering. De argumenterar därför för ett moratorium som innebär att forskare frivilligt avstår från att göra denna typ av genförändringar. Moratoriet ska gälla under tiden som alla konsekvenser som kan följa av dessa experiment diskuteras ordentligt bland vetenskapliga och statliga institutioner. Där emot uppmanar de till forskning i modellsystem som syftar till att öka kunskapen om tekniken. Bakom dokumentet som kan betraktas som en form av policyrekommendationer står en grupp framstående USA-baserade forskare, däribland två nobelpristagare.

Författarna föreslår att man bör skapa discussionsforum där experter i genetik, bioetik och juridik samt beslutsfattare och intresseorganisationer kan mötas och diskutera etiska aspekter samt vilka lagar och riktlinjer som bör gälla. Det bör preciseras under vilka villkor – om några – ansvarsfull forskning, utveckling och tillämpning av tekniken i

syfte att göra ärftliga genförändringar ska få förekomma.

Debatt kring artikeln

Artikeln i *Science* åtföljdes av en artikel i *Nature* där en annan grupp forskare gick ännu längre och uppmanade till ett stopp för att forskning som involverar genförändringar på befruktade ägg – även på laboratoriestadiet – eftersom det kan lägga grunden för en klinisk användning av tekniken (Lanphier et al.). De två dokumenten har skapat internationell debatt där flera forskare och bioetiker uttryckt oro för att utvecklingen går för fort och ligger i otakt med den etiska diskussionen.

Inte alla forskare och debattörer är lika restriktiva. Vissa menar att det är viktigt att utveckla tekniken crispr för att främja vetenskapen och man bör därför inte uppmana till något forskningsstopp. Forskningsförsök med crispr på befruktade ägg kan dessutom ge viktig kunskap om exempelvis stamceller och infertilitet, påpekar de. Andra menar även att det vore angeläget att utveckla tekniken fullt ut för att på sikt kunna använda den till att förhindra överföring av svåra ärftliga sjukdomar från föräldrar till barn.

De debattörer som är mer restriktiva menar dock att det finns risk att oseriösa forskare kan använda information som erhållits från en ansvarsfull och etiskt acceptabel forskning till att göra experiment som är oetiska och farliga.

Kort efter de varnande artiklarna i *Science* och *Nature* rapporterades att forskare i Kina faktiskt genomfört de första försöken med genförändringar på mänskliga befruktade ägg i ett laboratorium (Liang et al.). Resultaten visade att det är möjligt att använda crispr på befruktade ägg från människor, men forskargruppen stötte även på flera tekniska problem. Relativt få av de befruktade äggen blev korrekt genmodifierade och flera muterades på andra ställen i genomet än det avsedda.

Svenskt perspektiv

Som tidigare nämnts är det i Sverige förbjudet att utföra genetiska förändringar som går i arv hos människor. Det är tillåtet att utföra forskningsförsök på mänskliga befruktade ägg upp till 14 dagar efter befruktningen, men de modifierade äggen får inte föras in i en kvinnas livmoder.

Det är tillåtet att använda genterapi på kroppsceller för behandling av sjukdomar. Hittills finns endast ett godkänt genterapeutiskt läkemedel i Sverige men forskning pågår kring att utveckla fler.

Viktiga bestämmelser i lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m.

- Försök i forsknings- eller behandlings-syfte som medför genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte utföras. (2 kap. 3 §)
- Behandlingsmetoder som avser att åstadkomma genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte användas. (2 kap. 4 §)
- Försök i forsknings- eller behandlings-syfte på befruktade ägg och på ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring får göras längst till och med fjortonde dagen efter befruktningen respektive cellkärnöverföringen. (5 kap. 3 §)
- Om ett befruktat ägg har varit föremål för försök i forsknings- eller behandlings-syfte, får ägget inte föras in i en kvinnas kropp. Detsamma gäller om ägget före befruktningen eller de spermier som använts vid befruktningen har varit föremål för ett sådant försök eller om ägget har varit föremål för somatisk cellkärnöverföring. (5 kap. 5 §)

I Sverige pågår för närvarande ingen livlig debatt kring att häva förbudet mot att utföra ärftliga genförändringar. I takt med att nya tekniker utvecklas med potential att förhindra sjukdomar på befruktningstadiet, såsom mitokondriebyte och crispr, kan man dock förvänta sig att denna diskussion kommer att intensifieras.

Smers kommentarer

Teknikens möjligheter

Tekniken crispr har inneburit stora framsteg för genteknologisk forskning och utveckling. Det är givetvis angeläget att utveckla nya behandlingsmöjligheter för dessa sjukdomar. Det är också positivt att tekniken kan användas exempelvis till utveckling av stamcellsterapi och för att skapa transgena djur som kan användas som modellsystem för forskning kring olika sjukdomar.

Risker och kunskapsluckor

När det gäller att introducera ärftliga genförändringar på befruktningstadiet finns stora kunskapsluckor kring de medicinska risker som kan finnas för det blivande barnet på kort och lång sikt. Eventuella negativa effekter kan dessutom överföras till kommande generationer. Att utföra de första kliniska försöken med denna teknik innebär ett stort mått av okända risker vilket är etiskt känsligt eftersom det handlar om ett nytt människoliv. Om fel gener modifieras av misstag kan det ge upphov till nya genetiska sjukdomar eller cancer. Även en korrekt genmodifiering kan innebära problem eftersom vi inte vet tillräckligt i dag exempelvis om hur det skulle kunna påverka interaktioner mellan olika gener eller andra funktioner i cellen.

Användning av crispr för somatisk genterapi innefattar också medicinska risker som måste klarläggas och minimeras innan en klinisk användning kan bli aktuell, exempelvis risken för genförändringar på andra ställen i genomet än det avsedda.

Alternativa metoder

Ett annat argument som kan anföras mot att utföra ärftliga genförändringar är att det i dag finns andra alternativ för att förhindra överföring av genetiska sjukdomar. Den metod som främst avses är preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) som innebär att man vid IVF väljer ut befruktade ägg som inte bär på det aktuella sjukdomsanlaget. Idag är PGD tillåtet att använda i Sverige när föräldrarna bär på anlag för vissa allvarliga ärftliga sjukdomar. Andra metoder att undvika ärftliga sjukdomar kan vara adoption

eller donation av ägg, spermier eller befruktade ägg (det sista är inte tillåtet i Sverige idag).

Forskning och utveckling av tekniken

Den internationella debatt som pågår kring tekniken crispr handlar bland annat om var gränsen för forskningsförsök bör gå. De flesta debattörer är överens om att vi inte bör utföra genmodifieringar som går i arv – åtminstone inte ännu. Det finns däremot olika meningar om huruvida genförändringar på befruktade ägg (embryon) i laboratorium över huvudtaget bör göras, samt huruvida tekniken bör utvecklas för att på sikt kunna användas för att förhindra överföring av genetiska sjukdomar.

Smer menar att forskningsframstegen bör gå hand i hand med en samhällelig diskussion. När det gäller så pass etiskt känsliga frågor som denna är det nödvändigt att gå försiktigt framåt. Om forskargrupper använder tekniken på ett sätt som inte anses etiskt acceptabelt kan det ge upphov till en debatt som kan skada allmänhetens förtroende för exempelvis somatisk genterapi. En alltför snabb utveckling kan alltså – förutom att den kan innefatta oetiska och riskabla experiment – innebära bakslag för forskningen.

Smer anser inte att den forskning som syftar till att utveckla exempelvis somatisk genterapi eller stamcellsterapi bör förhindras. Genmodifieringar på befruktade ägg är redan tillåtna (upp till 14 dagar efter befruktningen) och tekniken crispr innebär inga förnyade frågeställningar i detta avseende.

Effekter på längre sikt

Ett argument som ofta framförs mot att utföra ärftliga genförändringar är att tekniken på sikt kan komma att användas för andra ändamål än att förhindra svåra sjukdomar (så kallad indikationsglidning). Den kan exempelvis komma att användas vid mindre svåra sjukdomar eller vid tillstånd med en komplex genetisk bakgrund. Det finns även en sannolikhet att den kan användas i syfte att förändra anlag som kodar för egenskaper hos det blivande barnet, exempelvis längd, utseende eller intelligens. En sådan utveckling

riskerar att odla synen på den perfekta människan. Den kan också betraktas som ett hot mot människovärdesprincipen eftersom denna princip innebär att alla människor är lika mycket värda oavsett egenskaper eller funktioner i samhället.

Vissa menar att det kan vara svårt att stoppa utvecklingen mot en vidare användning om tekniken skulle tillåtas. Av denna anledning anser vissa att det överhuvudtaget inte är acceptabelt att utföra ärftliga genförändringar på människor, oavsett om det skulle anses medicinskt riskfritt.

Andra menar dock att det bör vara möjligt att med lagar och riktlinjer reglera teknikens användning så att den begränsas till vad som anses etiskt acceptabelt.

Jämförelse med andra tekniker som innebär genförändringar

Smer har tidigare analyserat tekniken mitokondriebyte som innebär att man byter ut mitokondrierna vid befruktningstadiet för att undvika svår mitokondriell sjukdom hos det blivande barnet. Även denna teknik innebär en form av genetiska förändringar som går i arv, eftersom mitokondrierna innehåller en liten mängd eget DNA.

Mitokondriernas DNA är viktigt för cellfunktionen men kodar inte för sådant som vi vanligtvis betraktar som egenskaper. Mitokondrie-DNA är också tydligt avgränsat från cellkärnans DNA, vilket är en viktig skillnad när man jämför mitokondriebyte med crispr som riktar sig mot kärn-DNA. De medicinska riskerna och konsekvenserna av ett vidare användningsområde blir betydligt mer uttalade när det gäller modifieringar av DNA i cellkärnan. Vid mitokondriell sjukdom fungerar oftast inte heller PGD som ett alternativ till mitokondriebyte.

Smers preliminära bedömning

Smer ser positivt på de möjligheter som tekniken crispr kan innebära, särskilt gällande somatisk genterapi för svåra sjukdomar. Även forskning på befruktade ägg med crispr kan ge värdefull kunskap exempelvis om infertilitet och stamcellsterapi. Smer anser

att den nuvarande svenska regleringen av genteknologisk forskning är väl avvägd.

Forskarsamhället bör gå försiktigt framåt gällande forskning som syftar till att introducera ärftliga förändringar i kärn-DNA:t. Det är alldeles för tidigt att utföra kliniska forskningsförsök i dag, med hänsyn till kunskapsluckor om medicinska risker och andra eventuella effekter. Dessutom bör man väga in att det i dag finns andra metoder för att undvika svåra ärftliga sjukdomar hos blivande barn. Smer instämmer i artikelförfattarnas uppmaning till en bred samhällelig diskussion om möjligheten att utföra ärftliga genförändringar hos människor.

Statens medicinsk-etiska råd. *Mitokondriebyte vid allvarlig ärftlig sjukdom – etiska aspekter*. Rapport 2013:2.

Lundgren M. Genteknikens andra revolution. *Forskning och Framsteg* 2014; 7:34-39.

Liang P, Xu Y, Zhang X et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell*. 2015; 6(5):363-372.

Bosley KS, Botchan M, Bredenoord AL et al. CRISPR germline engineering-the community speaks. *Nat Biotechnol*. 2015; 33(5):478-86.

Lästips

Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096

Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M & Smolenski J. Don't edit the human germ line. *Nature*. 2015; 519:410-411.

Rath D, Amlinger L, Rath A, Lundgren M. The CRISPR-Cas immune system: Biology, mechanisms and applications. *Biochimie*. 2015; pii: S0300-9084(15)00104-2.

Hermerén G. Genvägar till nya och bättre människor? *Läkartidningen*. 2015 12;112:948-9.

Faktaundersökning

Magnus Lundgren, fil.dr, forskare i mikrobiologi, Institutionen för cell- och molekylärbiologi, Uppsala Universitet.

Statens medicinsk-etiska råd, Smer, är ett parlamentariskt sammansatt rådgivande organ till regeringen, som har till främsta uppgift att belysa medicinsk-etiska frågor ur ett övergripande samhällsperspektiv.

Redaktör: Karin Wilbe Ramsay, e-post: karin.wilbe-ramsay@regeringskansliet.se
Smer, Socialdepartementet, 103 33 Stockholm
Tel: 08-405 10 00, e-post: smer@regeringskansliet.se, webbplats: www.smer.se

