



Etik

Forskning

Fremtidens bioteknologier – muligheder og risici



Ministeriet for Videnskab
Teknologi og Udvikling



Fremtidens bioteknologier – muligheder og risici

Publikationen udleveres gratis så længe lager haves ved henvendelse til:

Udgivet af:

Videnskabsministeriet

Ministeriet for Videnskab, Teknologi og Udvikling

Bredgade 43

1260 København K

Telefon: 3392 9700

Telefax: 3332 3501

IT- og Telestyrelsen,

danmark.dk

Telefon: 1881

sp@itst.dk

www.netboghandel.dk

Publikationen kan også hentes på

Videnskabsministeriets hjemmeside: www.vtu.dk

ISBN (internet): 87-91258-20-0

Design: 2GD/2Graphic Design AS og 1508 A/S

Foto (omslag): P. Wessel

Tryk: K. Larsen & Søn A/S

Oplag: 1.500

ISBN: 87-91258-19-7



Fremtidens bioteknologier - muligheder og risici

Indholdsfortegnelse



Forord	7
1 Resumé og konklusioner	11
2 Genteknologiudvalgets opgave og sammensætning	17
2.1 Opgaven	17
2.2 Udvalget	17
2.3 Arbejdsformen	19
2.4 Rapporten	19
3 Stamcelle-terapi	23
3.1 Indledning	23
3.2 Hvad er stamceller?	24
3.3 Hvorfor stamceller?	26
3.4 Forskning og klinisk anvendelse af stamceller	28
3.5. Problemer ved anvendelsen af stamceller til behandling	38



3.6.	Etiske overvejelser ved fremskaffelse og anvendelse af stamceller	40
3.7	Regulering af den humane stamcelleforskning i Danmark	46
3.8	Opsummering og anbefalinger	54
3.9	Litteraturhenvi­sing	61
4	Xenotransplantation	65
4.1	Indledning	65
4.2	Hvad er xenotransplantation?	65
4.3	Hvorfor xenotransplantation?	66
4.4	Forskning og forsøg med xenotransplantation	67
4.5	Problemer ved xenotransplantation	72
4.6	Etiske overvejelser ved xenotransplantation	77
4.7	Regulering af xenotransplantation	81
4.8	Opsummering og anbefalinger	85
4.9	Litteraturhenvi­sing	88



5	Genterapi	93
5.1	Indledning	93
5.2	Hvad er genterapi?	93
5.3	Hvorfor genterapi?	94
5.4	Forskning og forsøg med genterapi	95
5.5	Problemer ved genterapi	105
5.6	Etiske overvejelser ved genterapi	107
5.7	Regulering af genterapi	109
5.8	Opsummering og anbefalinger	110
5.9	Litteraturhenvisning	113
6	Gendiagnostik af raske	117
6.1	Indledning	117
6.2	Hvad er gendiagnostik?	117
6.3	Hvorfor gendiagnostik på raske?	124
6.4	Rutine og forskning vedrørende gendiagnostik af raske	129
6.5	Problemer ved gendiagnostik af raske	133



6.6	Etiske overvejelser ved gendiagnostik af raske	137
6.7	Regulering af gendiagnostik af raske	141
6.8	Opsummering og anbefalinger	147
6.9	Litteraturhenvisning	153
Bilag 1	Ordlister	157
Bilag 2	Oversigt over relevante love med videre	167
Bilag 3	Kommissorium for Genteknologiudvalget	175
Bilag 4	Tak til eksperter	179
Bilag 5	Summary and conclusions	181

Forventningerne til bio- og genteknologierne er store. Teknologierne giver mulighed for at undersøge og dernæst efterligne de processer, som kroppen selv anvender, når eksempelvis et sygt væv skal erstattes. Teknologierne forventes også at ville give os en langt bedre mulighed for en individuelt tilpasset forebyggelse og behandling.

Et sådant paradigmeskift i vores forståelse af sundhed, sygdom og sygdomsbehandling sætter fantasien i gang og tegner mange udviklingsmuligheder for en fremtid, hvor man ved hjælp af *gendiagnostik* kan undersøge og vurdere dele af arvemassen hos den enkelte person, og hvor man blandt andet ved hjælp af *genterapi*, *stamceller* og *xenotransplantation* drømmer om at kunne sikre en langt bedre individuel behandling, end de behandlingsformer vi kender i dag.

Men vores muligheder for at analysere generne og efterligne naturen giver også grund til at overveje og debattere, de konsekvenser udviklingen måtte medføre. Ønsker man at kende den fremtidige risiko for at blive syg? Sker der blivende forandringer, hvis en patient behandles med genterapi? Risikerer man helt nye epidemier, hvis man benytter organer fra dyr? Og hvordan skal man forholde sig til forskning på den type stamceller, som kun kan isoleres fra det befrugtede æg?

Det er ikke let at overskue og veje alle fordele og ulemper.

Genteknologiudvalget har med denne rapport forsøgt at give et fagligt fundament og har samtidig peget på en række problemer, som vil kræve en offentlig debat og en snarlig politisk stillingtagen.

København, oktober 2002

Ebba Nexø
Formand for Genteknologiudvalget



Genteknologiudvalgets øvrige medlemmer:

Pia Haubro Andersen
Maja-Lisa Axen
Kamma Bertelsen
Karen Brøndum-Nielsen
Jens Ersbøll
Torben Greve
Merete Reuss
Anne Funch Rohmann
Peter Saugmann-Jensen
Erling Tiedemann
Inger Weidema

Genteknologiudvalgets sekretariat:

Johannes Lundin Brockdorff
Gunvor Nielsen

<

1. Resumé og konklusioner



Genteknologiudvalget blev nedsat efter en folketingsdebat i januar 2001 og fik til opgave at beskrive muligheder og risici i forbindelse med stamcelle-kloning, xenotransplantation, genterapi og gendiagnostik af raske. Udvalgets kommissorium, sammensætning og arbejdsform er beskrevet i kapitel 2. Det skal understreges, at udvalget ikke har haft til opgave at lave lovforberedende arbejde.

De fire fagområder behandles i hvert sit kapitel. De enkelte kapitler indeholder en gennemgang af de faglige, etiske og lovgivningsmæssige forhold og afsluttes med udvalgets vurderinger af muligheder og risici samt vurderinger af særlige problemfelter inden for områderne patientbehandling, faglig rådgivning, etik og debat, lovgivning og regulering, industrielle og samfundsøkonomiske aspekter.

Stamcelle-terapi (kapitel 3)

Visionen for stamcelleforskningen gælder udvikling af behandlinger rettet mod kroniske eller invaliderende lidelser, hvor der i dag ingen effektive helbredelsesmuligheder findes. Målet er at indgive stamceller i kroppen og dernæst få stamcellerne til at erstatte det syge eller døde væv eller medvirke til, at resterende celler og væv kan overleve. Stamceller er menneskets „urceller“, og de har evnen til at specialisere sig til alle de øvrige celletyper, kroppen består af. Håbet er for eksempel at kunne reparere ødelagte nerveceller hos en Parkinsons-patient eller reparere leverceller i en skadet lever.

Det antages indtil videre, at de mest potente stamceller vil kunne fås fra embryoet (det menneskelige fosteranlæg), men også fra navlesnorsblod og udvokset væv viser det sig i stigende grad muligt at isolere stamceller med et vist udviklings-potentiale.

Såvel nationalt som internationalt er der fokus på de embryonale stamceller. Det store spørgsmål er, om de potentielle muligheder for udvikling af nye behandlinger kan opveje de etiske betænkeligheder, der knytter sig til isolering af stamceller fra



embryonet. I eksempelvis Sverige og England er dette tilladt. I eksempelvis Tyskland og for føderal finansieret forskning i USA er det alene tilladt at forske på allerede eksisterende embryonale stamcellelinier.

I Danmark er situationen uafklaret. Området er reguleret af Lov om kunstig befrugtning. Stamceller er dog ikke direkte nævnt i loven, men visse aspekter vedrørende de tidlige forsteranlæg/embryoner, hvorfra stamceller kan isoleres, er dækket af Lov om kunstig befrugtning. Denne lov tillader alene forskning i IVF-behandling (reagensglasbefrugtning) og præimplantationsdiagnostik og kun, når der er tale om overskudsembryoner fra IVF-behandlingen. I henhold til ressortministeriets fortolkning sætter loven derimod ikke grænser for forskning på importerede stamcellelinier.

Uafhængigt af om man fra politisk side vil vælge at udvide mulighederne for forskning på embryonale stamceller, eller om man vil vælge at fastholde eller yderligere indsnævre nugældende begrænsninger af en sådan forskning, skønner udvalget, at der er behov for gennem en lovrevision at klargøre reglerne.

Det anbefales,

- > at der parallelt med en bred offentlig debat snarest muligt skabes politisk klarhed inden for området, og at der på grundlag heraf - i givet fald - igangsættes et lovforberedende arbejde, herunder vedrørende ændringer af Lov om kunstig befrugtning.

En mere uddybet gennemgang af vurderinger og anbefalinger fremgår af kapitel 3.8.

Xenotransplantation (kapitel 4)

Xenotransplantation omfatter behandlingsmetoder, hvor celler, væv eller organer transplanteres fra dyr til mennesker. Visionen for xenotransplantation er, at væv eller organer fra dyr erstatter dårligt fungerende væv/organer hos mennesker.



Xenotransplantation er i dag ikke en behandlingsform, som tilbydes i Danmark, og det er usikkert, hvilken fremtidig betydning xenotransplantation vil kunne få.

Et af hovedproblemerne er risiko for overførsel af smitte fra dyr til mennesker. Derfor vil det vigtigste spørgsmål være en afvejning af de fordele, det vil give den enkelte patient i forhold til de samfundsmæssige risici for epidemier, der kan opstå blandt mennesker, og for smittespredning til dyr. Trods forsknings- og behandlingsmæssig omhu vil der aldrig opnås en garanti for, at alle risici er elimineret.

I Danmark foregår ingen klinisk forskning i xenotransplantation, men hvis der sker internationale gennembrud på området, kan det være ønskeligt, at man fra dansk side deltager i kliniske afprøvninger.

Sundhedsstyrelsens og Den Centrale Videnskabsetiske Komités udmeldinger sikrer, at der ikke må foretages behandling med xenotransplantation, samt at xenotransplantation alene bør udføres som del i et forskningsprojekt efter godkendelse i Den Centrale Videnskabsetiske Komité. Udvalget vurderer, at området med ovenstående udmeldinger på nuværende tidspunkt er tilstrækkeligt reguleret.

Det anbefales,

- > at de nuværende restriktioner opretholdes, men at dette revurderes, hvis der sker internationale nybrud.

For en mere uddybet gennemgang se kapitel 4.8.

Genterapi (kapitel 5)

Genterapi drejer sig om behandlingsformer, hvor man indfører gener i patientens celler - enten for at erstatte syge gener eller for at regulere de proteiner, der dannes i celler.

Optimistiske forventninger til behandlingstilbud på området er afløst af mere tilbageholdende vurderinger, men det anses stadig



for at være et område, hvor der kan vise sig vigtige behandlingstilbud til såvel arvelige sygdomme som i forbindelse med eksempelvis kræftsygdomme og hjertesygdomme.

De væsentligste problemer knytter sig til udvikling af egnede metoder til overførsel af det genetiske materiale og de virus, der ofte anvendes til dette. Bekymringen er, at disse virus kan indebære en smitterisiko ved genterapi. Genterapi er dækket af den eksisterende lovgivning, og udvalget vurderer, at der ikke på nuværende tidspunkt er behov for yderligere regulering.

Det anbefales,

- > at genterapi som forsknings- og behandlingsområde følges. Det gælder både mulige nybrud, spørgsmål om bivirkninger og eventuelle fremtidige behov for regulering.

For en mere uddybet gennemgang se kapitel 5.8.

Gendiagnostik af raske (kapitel 6)

Gendiagnostik er en teknologi, som anvendes i det danske sundhedsvæsen i dag, og som forventes at få en stigende anvendelse i de kommende år. Udvalget har specielt beskæftiget sig med analyser af personens arvemasse, DNA, eller det beslægtede RNA.

Det er forventningen, at man med analyse af en persons arvemasse vil få en detaljeret viden, der vil gøre det muligt at vurdere patientens risiko for at udvikle sygdom, men som også vil give langt bedre muligheder, end dem vi kender i dag, for at forudsige hvilken behandling der vil være bedst til den enkelte patient.

En række problemer knytter sig til gendiagnostik af raske. For det første er det vigtigt at sikre borgernes ret til „ikke viden“. For det andet forudses det, at det stigende antal gentest vil give et øget behov for rådgivning, og for det tredje er det problematisk, at gendiagnostiske test i stigende grad udbydes i



kommercielt regi (eventuelt i ikke-lægeligt regi), eksempelvis via internettet, uden at der samtidigt er skabt sikkerhed for, at den nødvendige rådgivning er til stede.

Ibrugtagning og anvendelse af gendiagnostiske test er reguleret som enhver anden diagnostisk test, der anvendes i sundhedsvæsenet, eller som udbydes på markedet. Denne regulering sker gennem Lov om sygehusvæsen, Lægeloven, Lov om patienters retsstilling samt endelig in vitro-direktivet, der også omfatter godkendelse af gendiagnostiske test til markedsføring i EU. Suppleret med den vurdering af klinisk nytteværdi, som forventes at foregå i de kollegiale organer og i et vist omfang i europæiske netværk, vurderer udvalget, at der ikke for tiden er behov for yderligere lovgivning på området.

Det anbefales,

- > at omfanget af behovet for rådgivning, til de personer der skal testes eller er blevet testet, vurderes nærmere, og at rådgivningskapaciteten via uddannelse og efteruddannelse udbygges i det omfang, der er behov herfor.

For en mere uddybet gennemgang se kapitel 6.8.

2. Genteknologiudvalgets opgave og sammensætning



2.1 Opgaven

Som følge af en folketingsdebat i januar 2001 om xeno-transplantation fik videnskabsministeren i samarbejde med indenrigs- og sundhedsministeren samt justitsministeren til opgave at nedsætte Genteknologiudvalget. Målet var at få større klarhed om muligheder og risici inden for de nye bio- og genteknologier.

Genteknologiudvalget har på baggrund af kommissoriet (se bilag 3) arbejdet med følgende spørgsmål:

- > Hvilke muligheder og risici er der inden for stamcelle-terapi, xenotransplantation, genterapi og gendiagnostik af raske i relation til sundhedsforskning og anvendelsen på sundhedsområdet? *
- > Hvilke problemkomplekser er det vigtigt at overveje i forbindelse med den fremtidige anvendelse? Hvordan er det muligt at håndtere disse problemer, og hvem må bidrage til at løse opgaven?

* Der findes en række tilgrænsende områder, som ikke er dækket af udvalgets kommissorium. Det gælder gendiagnostik i forbindelse med prenatale undersøgelser af svangre samt genetiske undersøgelser af befrugtede æg. Disse problemstillinger er derfor ikke indgået i udvalgets arbejde.

I vurderingen af de nye bio- og genteknologier er både etiske, sundhedsmæssige og samfundsmæssige implikationer inddraget.

2.2 Udvalget

Genteknologiudvalgets 12 medlemmer blev udpeget af videnskabsministeren i samråd med indenrigs- og sundhedsministeren efter indstilling fra 2 ministerier og 9 myndigheder eller råd, der alle er vigtige aktører inden for udvalgets område. Samtidig har nogle af myndighederne et lovgivnings- og reguleringsmæssigt ansvar, som gør det naturligt, at de har været repræsenteret i udvalgets arbejde.

Udvalget har bestået af følgende medlemmer med indstillende myndighed/råd nævnt efterfølgende.



Professor, overlæge, dr.med. Ebba Nexø, formand for
Genteknologiudvalget
Lektor, dr.med.vet. Pia Haubro Andersen, indstillet af Det
Dyreetske Råd, (indtrådt september 2001)
Fuldmægtig Maja-Lisa Axen, indstillet af Indenrigs- og
Sundhedsministeriet
Overlæge, dr.med. Kamma Bertelsen, indstillet af Den Centrale
Videnskabetiske Komité
Adjungerende professor, overlæge, dr.med. Karen Brøndum-
Nielsen, indstillet af Statens Sundhedsvidenskabelige
Forskningsråd
Overlæge Jens Ersbøll, indstillet af Lægemiddelstyrelsen
Professor, dr.med.vet. Torben Greve, indstillet af Statens
Jordbrugs- og Veterinærvidenskabelige Forskningsråd
Kontorchef Merete Reuss, indstillet af Videnskabsministeriet
Projektleder, cand.scient.adm. Anne Funch Rohmann, indstillet
af Teknologirådet
Afdelingslæge Peter Saugmann-Jensen, indstillet af
Sundhedsstyrelsen
Formand, forhenværende amtsborgmester Erling Tiedemann,
indstillet af Det Etske Råd
Fuldmægtig, lic.scient. Inger Weidema, indstillet af Skov- og
Naturstyrelsen, (indtrådt september 2001)

Peter Sandøe, indstillet af Det Dyreetske Råd, udtrådt
september 2001
Finn Bech, indstillet af Skov- og Naturstyrelsen, udtrådt
september 2001

Udvalget er blevet sekretariatsbetjent af Videnskabsministeriet
(VTU) samt Indenrigs- og Sundhedsministeriet (ISM): Geeske
de Witte Vestergaard (VTU, juni 2001-november 2001), Maria
Skou (VTU, juni 2001-februar 2002), Hans Lynggaard
Jørgensen (ISM, juni 2001-marts 2002), Gunvor Nielsen (VTU,
fra november 2001) og Johannes Lundin Brockdorff (VTU, fra
december 2001).



Udvalget har lagt stor vægt på at beskrive fagområderne og de problemfelter, der er centrale for hvert enkelt område. På baggrund af muligheder og risici har udvalget ønsket at pege på, hvilke problemfelter og udfordringer beslutningstagere bør være opmærksomme på, når der fremover skal træffes beslutning om forsknings- og behandlingsmæssige muligheder i Danmark.

Udvalget har på baggrund af kommissoriet ikke haft til opgave at tilkendegive personlige holdninger, ligesom udvalget heller ikke har haft til opgave at lave lovforberedende arbejde.

2.3 Arbejdsformen

Udvalget afholdte sit første møde den 13. juni 2001. Der er afholdt 12 møder samt en heldagshøring. Genteknologiudvalgets arbejde har taget sit udgangspunkt i internationale forskningspublikationer på de fire områder samt publikationer fra diverse råd og nævn både fra Danmark og eksempelvis Sverige og USA. Dette materiale er suppleret med bidrag fra to ekspertforelæsninger, som udvalget arrangerede i november 2001. Forelæsningerne blev givet af to internationale eksperter inden for områderne stamcelle-terapi (professor Anne McLaren, England) og genterapi (professor Michael Blaese, USA). En række eksperter var indbudt til foredragene og til en efterfølgende debat.

Da de faglige kapitler lå færdige i første udgave, blev de sendt til kommentar hos en række eksperter. Eksperterne blev sammen med andre interessenter inviteret til en høring afholdt af udvalget den 17. april 2002. Formålet med høringen var at opnå indspil til at afklare og finpudse de faglige kapitler i udvalgets rapport samt at give udvalget et bredt grundlag som udgangspunkt for det afsluttende arbejde med vurderinger af de problemfelter, udvalget finder væsentligst.

2.4 Rapporten

Rapporten beskriver i kapitel 3-6 de fire områder inden for de nye bio- og genteknologier, som udvalget har haft til opgave at beskæftige sig med. Hvert kapitel indeholder en gennemgang af



det *fagligt relevante stof* på området, en gennemgang af *de etiske overvejelser* knyttet til feltet og dernæst en gennemgang af *lovgivningen*, som regulerer det enkelte område. Endelig afrundes hvert kapitel med *opsummering og udvalgets vurderinger*.

Efter rapportens hoveddele følger en bilagsdel. Den omfatter en ordliste, en kort oversigt over relevant lovgivning, udvalgets kommissorium samt en liste over de mange personer, der har bidraget ved udarbejdelse af rapporten. Endelig følger resumé og konklusioner på engelsk.

>



3	Stamcelle-terapi	23
3.1	Indledning	23
3.2	Hvad er stamceller?	24
3.3	Hvorfor stamceller?	26
3.4	Forskning og klinisk anvendelse af stamceller	28
3.4.1	Embryonale stamceller og føtale pluripotente stamceller	28
3.4.1.1	Kilder til embryonale stamceller samt føtale pluripotente stamceller	29
3.4.2	Voksne stamceller	33
3.4.2.1	Kilder til voksne stamceller	33
3.4.3	Klinisk anvendelse af stamceller	35
3.4.4	Forskning i Danmark	37
3.5	Problemer ved anvendelsen af stamceller til behandling	38
3.6	Etiske overvejelser ved fremskaffelse og anvendelse af stamceller	40
3.6.1	Usikkerhed og debat	40
3.6.2	Anvendelse af nogle typer af stamceller giver ikke anledning til etiske problemer	40
3.6.3	De vigtigste etiske problemstillinger som knytter sig til anvendelse af embryonale stamceller	41
3.6.3.1	To etiske hovedsynspunkter i forbindelse med den embryonale stamcelleforskning	42
3.6.3.2	Import af embryonale stamcellelinier	43
3.6.3.3	Anvendelse af embryoner, hvis nedfrysningstid udløber	44
3.6.3.4	Embryonale stamceller udviklet ved kernetransplantation	45
3.6.4	Nedfrysning af navlesnorsblod	45
3.7	Regulering af den humane stamcelleforskning i Danmark	46
3.7.1	Forsøg med ubefrugtede æg og sædceller, som ikke agtes anvendt til befrugtning	47
3.7.2	Forsøg med befrugtede æg samt med kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning	48
3.7.2.1	Donationsbegrænsningen	48
3.7.2.2	Forskningsforbudene	48
3.7.2.3	Forskningsbetingelserne	49
3.7.3	Voksne stamceller	51
3.7.4	Internationale forhold vedrørende embryonal stamcelleforskning	51
3.8	Opsummering og anbefalinger	54
3.9	Litteraturhenvisning	61

3. Stamcelle-terapi



3.1 Indledning

Stamceller er fra naturens hånd udrustet med genetiske programmer, der gør, at de kan danne (generere) eller gendanne (regenerere) de specialiserede celler, væv og organer, der tilsammen sikrer organismens overlevelse og velbefindende.

I slutningen af 1998 lykkedes det at isolere og opformere humane embryonal-deriverede stamceller (embryonale stamceller). Selv om teknologien endnu ikke er færdigudviklet, må det antages, at embryonale stamceller har potentialet til at udvikle sig til alle slags væv, celler eller organer. Forskning i embryonale stamceller forventes derfor at kunne give indsigt i de tidligste trin i menneskets udvikling - for eksempel viden om hvad der går galt, når svære misdannelser udvikles, men forskning i embryonale stamceller forventes også at lede frem mod helt nye behandlingsmetoder.

Voksne stamceller, eksempelvis knoglemarvsstamceller, har umiddelbart et mere begrænset udviklingspotentiale end de embryonale stamceller, men forventningerne er også store til disse celler. For det første kan voksne stamceller isoleres fra blandt andet fuldt udviklet væv, og for det andet tyder helt nye studier på, at visse voksne stamceller kan „omprogrammeres“ (1), så de kommer til at ligne de embryonale stamceller, og dermed også vil kunne lede frem mod helt nye behandlingsmetoder.

Forskningen i stamceller forventes at kunne belyse, hvordan stamcellerne kan styres og „programmeres“ til praktiske behandlingsformål. I bedste fald vil en sådan forskning kunne medføre, at mange alvorlige sygdomme vil kunne behandles på samme måde, som man i dag kan anvende knoglemarvsstamceller til behandling af patienter, der ikke kan danne blod.

Uanset at sådanne behandlingsmuligheder for alle fremstår som perspektivrige, giver den forskningsmæssige udvikling anledning til en omfattende etisk debat i alle lande, specielt om anvendelse af embryonale stamceller.



Man har kaldt en af de metoder, der kan anvendes til dannelse af stamceller, for stamcelle-kloning, men dette ord kan misforstås og er ikke dækkende for al den stamcelleforskning, der leder frem mod stamcelle-terapi. Udvalget har derfor valgt at benytte overskriften stamcelle-terapi i stedet for stamcelle-kloning.

3.2 Hvad er stamceller?

En stamcelle er en celle, som kan danne identiske kopier af sig selv, og som kan differentiere sig til mere specialiserede celler. Evnen til at danne identiske kopier af sig selv kaldes selv-fornyelse og kan formentlig finde sted uendeligt - ofte i lige så lang tid, som organismen lever. Stamcellerne er en forudsætning for vedligeholdelse og fornyelse af væv og organer.

Under de rette betingelser kan stamceller give ophav til de mange forskellige celletyper, der findes i en organisme. Stamceller har dermed potentialet til at udvikle sig til specialiserede celler med en helt bestemt karakteristisk form og funktion, for eksempel hjertemuskelceller, hudceller eller nerveceller.

Stamceller findes i form af embryonale stamceller i det tidlige embryon. Men stamceller med et umiddelbart mere begrænset udviklingspotentiale findes også hos fostre, i navlesnorsblod og i det fødte individ (såkaldte voksne stamceller). Se i øvrigt boks 3.1.



Boks 3.1

Forskellige typer af stamceller

Stamceller kan beskrives ud fra deres umiddelbare udviklingspotentiale. Det vil sige, det potentiale de har, uden at der er gjort forsøg på at ændre dette potentiale.

De første celler, der opstår, når det befrugtede æg deler sig, har potentialet til at udvikle sig til et fuldt fungerende menneske efter opsætning i en kvindes livmoder. I en lidt senere udviklingsfase (efter 4-6 dage) har det befrugtede æg - nu kaldet det tidlige embryon eller blastocyst - udviklet sig til en hul „cellebølle“. De ydre celler i cellebøllen vil danne moderkagen, fosterhinderne samt navlesnoeren, og den indre cellemasse vil udvikle sig til selve fostret.

Embryonale stamceller kan isoleres fra den indre cellemasse af blastocysten. Disse celler kan ikke længere udvikle sig til et menneske ved opsætning i en livmoder, men cellerne har potentialet til at kunne udvikle sig til alle celler og vævstyper i organismen.

Føtale pluripotente stamceller kan udvikles fra kimceller, der stammer fra et bestemt område (gonadeanlægget) af fostre, der er 5-8 uger gamle. Deres udviklingspotentiale er lige så bredt som de embryon-deriverede stamcellers, men det er ikke sikkert, at de kan selvforny sig i lige så lang tid, som disse kan (pluripotent betyder evne til at udvikle sig i mange retninger).

Voksne stamceller har man isoleret fra knoglemarv, navlesnorsblod, perifert blod, skeletmuskulatur, hjernevæv, tandmarv, hornhindevæv, nethinde, lever, bugspytkirtel, blodkar, tarmvæv og hud. De bedst undersøgte stammer fra knoglemarven. Foster-væv er generelt rigere på de såkaldte voksne stamceller end væv fra voksne. Voksne stamceller har hidtil vist sig mindre plastiske og med et udviklingspotentiale, der er mere snævert end de embryonale stamceller. Det er imidlertid muligt, at nogle af disse celler vil kunne „omprogrammeres“, så de får et bredere udviklingspotentiale, og at man derfor med tiden vil finde ud af, om - og i givet fald hvordan - voksne stamceller kan få et potentiale svarende til de embryonale stamceller.

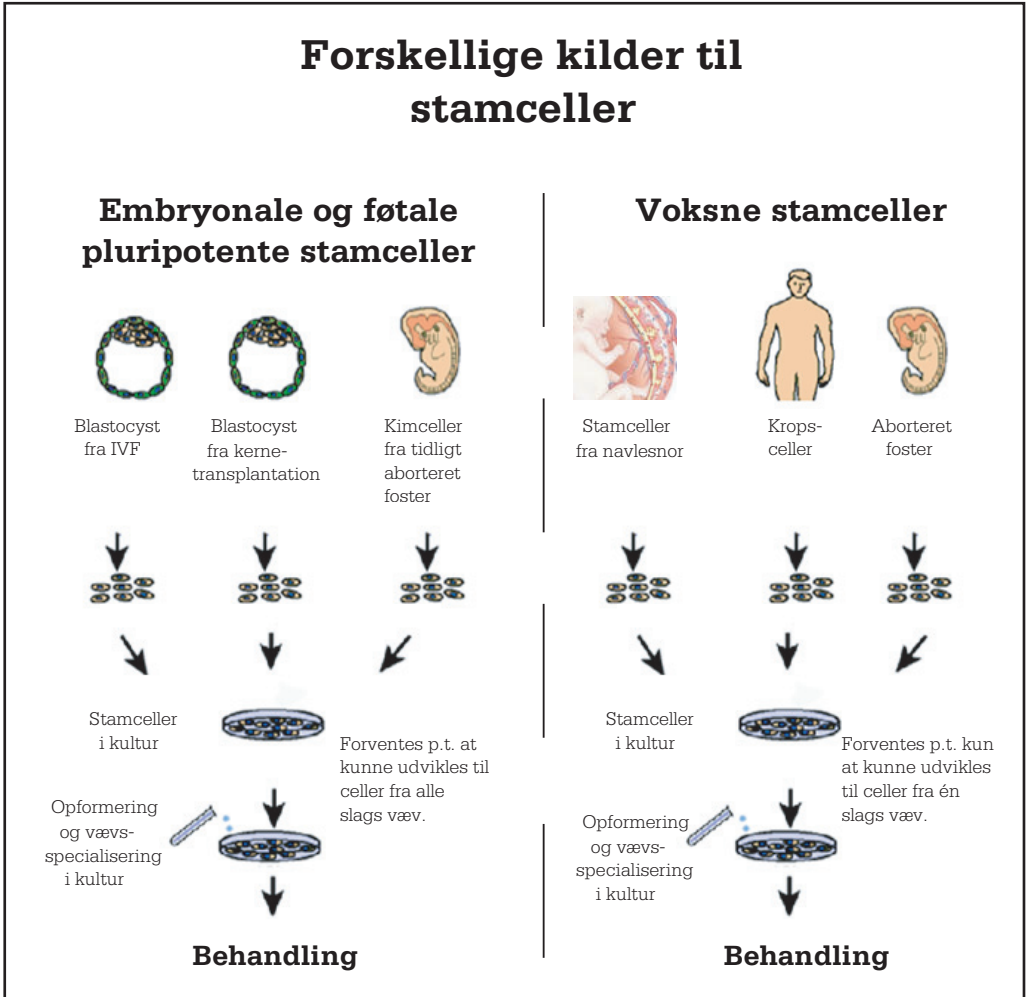


3.3 Hvorfor stamceller?

Man har i mange år med godt resultat anvendt knoglemarvs-stamceller til behandling af eksempelvis kræftpatienter, der på grund af behandling eller sygdom har mistet evnen til at danne blodets celler. Det er derfor nærliggende at forestille sig, at stamcelle-terapi vil kunne anvendes også hos patienter med skader i andre væv.

Der er mange kroniske og invaliderende sygdomme, hvor der i dag ikke findes effektiv behandling. Håbet er, at sygdomme, hvor bestemte celletyper nedbrydes eller bliver ødelagt, vil kunne behandles ved at indgive „raske“ stamceller eller væv skabt uden for kroppen ud fra stamceller (se figur 3.1). De indgivne celler og væv skal så erstatte det syge eller døde væv eller medvirke til, at resterende celler og væv kan overleve. Det kunne for eksempel dreje sig om behandling af den neurodegenerative sygdom Parkinsons sygdom (se boks 3.2) eller behandling af hjertepatienter, hvor en del af hjertemusklens celler er gået tabt efter en blodprop i hjertet. Behandling baseret på stamceller forventes også at kunne komme på tale hos patienter med visse typer af sukkersyge, patienter med svære leverskader efter traumer og forgiftninger og patienter med problemer i leddene på grund af et ødelagt bruskdække af ledfladerne.

Et endnu mere ambitiøst fremtidsscenario er, at man med udgangspunkt i stamceller forventer at kunne erstatte de traditionelle vævs- eller organtransplantationer. Den almindelige antagelse blandt forskere er dog, at dette ligger et godt stykke ud i fremtiden.



Figur 3.1. Figuren viser mulige kilder til stamceller. Mens de embryonale stamceller har potentialet til at udvikle sig til alle typer af celler, har voksne stamceller for tiden et mere begrænset udviklingspotentiale.



3.4 Forskning og klinisk anvendelse af stamceller

I de følgende afsnit vil de forskellige kilder til stamceller blive beskrevet, og den nyeste forskningsmæssige viden vil blive inddraget i et forsøg på at afdække de terapeutiske muligheder og perspektiver. Udviklingen går hurtigt, og bare i løbet af det år Genteknologiudvalget har arbejdet, er der sket væsentlige forskningsgennembrud. Det er derfor sandsynligt, at dele af indholdet af nærværende fremstilling inden for en overskuelig tid vil komme til at fremstå som forældet.

3.4.1 Embryonale stamceller og føtale pluripotente stamceller

Embryonale stamceller er stamceller, der isoleres fra den indre cellemasse fra et 4-6 dage gammelt embryon (fosteranlæg), kaldet en blastocyst (se boks 3.1 og figur 3.1). Embryonale stamceller kan under velkontrollerede betingelser dyrkes i laboratoriet og bringes til at dele sig, uden at de udvikler sig til specialiserede celletyper (evne til selvfornyelse). Indtil videre er det lykkedes at dyrke embryonale stamceller i laboratoriet i op til 2 år.

Under andre betingelser kan de danne mere differentierede celler, som omfatter repræsentanter for hvert af de tre kimlag, som samtlige kroppens celler, væv og organer udvikles fra. Sagt kort har de embryonale stamceller potentiale til at frembringe alle slags menneskelige celler.

Føtale pluripotente stamceller er stamceller, der kan frembringes af kimceller fra gonadeanlægget i aborterede fostre (cirka uge 5-8) (se boks 3.1 og figur 3.1). Disse stamceller kan selvforny sig ved deling i meget lang tid, men dog næppe lige så længe som de embryonale stamceller. Differentieringspotentialet er det samme.

De første embryonale stamceller blev isoleret fra mus i begyndelsen af 1980'erne. De embryonale stamceller kunne selvforny sig ved deling i tilsyneladende ubegrænset tid i laboratoriet. Ved tilsætning af en række vækstfaktorer og hormoner kunne de endvidere udvikle sig til en lang række mere



specialiserede celletyper. Siden da har musen fungeret som modelorganisme for studier af embryonale stamceller, og meget af den nuværende viden stammer fra studier på mus.

I 1998 kom de første videnskabelige publikationer, der beskrev isolering og opdyrkning af humane embryonale stamceller samt føtale pluripotente stamceller (2,3). Resultaterne må betragtes som et gennembrud, og i dag er forventningerne til disse stamceller store (4).

3.4.1.1 Kilder til embryonale stamceller samt føtale pluripotente stamceller

I dette kapitel beskrives kilder til embryonale stamceller og til føtale pluripotente stamceller.

3.4.1.1.1 Embryonale stamceller udviklet fra befrugtede æg

Overskydende befrugtede æg kan opstå i forbindelse med behandling af barnløse. Behandling af barnløse kan gennemføres ved at lade befrugtningen ske uden for kroppen. Denne behandling kaldes ofte *in vitro* fertilisation (IVF eller reagensglasbefrugtning). I Danmark udføres der 8-10.000 IVF-behandlinger årligt. Ved denne behandling udtages typisk cirka 10 æg fra kvindens æggestok. I reagensglasset blandes æggene med sædceller. Det vil i gennemsnit føre til, at seks af æggene bliver befrugtet og efterfølgende deler sig. Normalt lægges to befrugtede æg tilbage i livmoderen på 4-cellestadiet, dog vil man i nogle tilfælde dyrke æggene frem til blastocyststadiet. Kun knap to tredjedele af de befrugtede æg vil kunne udvikle sig til blastocyster. Undertiden bliver der nogle befrugtede æg tilovers, som kan nedfryses med henblik på en eventuel senere anvendelse. Hvis der er flere befrugtede æg end kvindens aktuelle behandlingsbehov tilsiger at anvende, betegnes de som „overskydende æg“. Hvis nedfrosne befrugtede æg ikke er blevet anvendt til fertilitetsbehandling inden udløbet af 2 år, skal de i henhold til den i dag gældende lov destrueres. Det diskuteres imidlertid, om loven bør ændres, så dette tidsrum forlænges for at tilgodese kvindens/parrets behandlingsbehov bedst muligt.



Embryonale stamceller kan således dannes fra følgende typer af befrugtede æg:

1. Befrugtede æg, der ikke er egnede til at opsætte i livmoderen. Skønsmæssigt drejer det sig om mere end 10.000 æg om året. Man regner, med at disse befrugtede æg i et vist omfang kan anvendes til fremstilling af stamceller, men denne kilde anses ikke for at være optimal, da få af disse æg vil kunne udvikle sig til blastocyster.
2. Befrugtede æg, der kasseres efter at have været nedfrosset. Det drejer sig skønsmæssigt om mere end 1.000 æg om året. Cirka halvdelen af disse vil være gået til grunde, men mellem halvdelen og to tredjedele af resten antages at kunne udvikle sig til blastocyststadiet og dermed at kunne anvendes som kilde til embryonale stamceller.
3. Fuldgode befrugtede æg, der hverken anvendes til opsætning i livmoderen eller til nedfrysning. Skønsmæssigt drejer det sig om mindre end 10 æg om året. Disse æg anses for at være optimale som kilde til embryonale stamceller.
(kilde: Overlæge Jakob Ingerslev, Aarhus Universitetshospital)

Udover ovenstående kilder til embryonale stamceller kan endnu en kilde blive aktuel. Såfremt præimplantationsdiagnostik vinder indpas, må det forventes, at det vil føre til frasortering af befrugtede æg, der er bærer af en uønsket sygdom, eksempelvis cystisk fibrose. Et sådant æg vil kunne anvendes til fremstilling af embryonale stamceller, der kan vise sig af have betydning måske navnlig for studier af den sygdom, som de dannede stamceller bærer (eksempelvis cystisk fibrose).

Et skriftligt informeret samtykke kræves for al forskning med celler og væv fra mennesker. Desuden vil stamcelleforskning udført på overskydende befrugtede æg fra fertilitetsbehandling forudsætte en lovændring, se kapitel 3.7. Der er således ikke tale om kilder til stamceller, som uden videre står til rådighed for forskning.



I dag må overskydende befrugtede æg fra behandling af barnløse i Danmark alene anvendes til forskning rettet mod barnløshedsbehandling eller præimplantationsdiagnostik (se kapitel 3.7 om regulering).

Det er ikke tilladt at fremstille befrugtede æg (embryoner) alene med henblik på forskning, jævnfør kapitel 3.7. Selv om det var tilladt, ville det ikke kunne lade sig gøre med ubefrugtede æg, opnået i forbindelse med IVF, idet der i dag praktisk talt ikke forekommer overskydende ubefrugtede æg i forbindelse med denne behandling. En anden teoretisk mulighed ville være at udtage ubefrugtede æg raske fra kvinder under hormonstimulering, der havde givet samtykke hertil. Noget sådant er ikke tilladt i dag, hverken med henblik på donation eller forskning, jævnfør kapitel 3.7.

3.4.1.1.2 Embryonale stamceller udviklet ved kernetransplantation

Ved kernetransplantation udtages en cellekerne fra en kropscelle, for eksempel en bindevævscelle. Dernæst anbringer man kernen i et ubefrugtet æg, hvis egen arvemasse forinden er fjernet. Ved at udsætte cellen for elektriske impulser forenes kerne og resten af cellen, og man har skabt en celle, der svarer til det befrugtede æg. Efter 4-6 dages dyrkning i laboratoriet kan embryonale stamceller isoleres fra den dannede blastocyst.

Interessen for denne type stamceller skyldes, at cellerne er 98-99 procent genetisk identiske med den person, kropscellekernen blev udtaget fra. De sidste par procent af DNA'et stammer fra mitochondrier, som er cellens energifabrikker, og som ligger uden for kernen. Mitochondrier indeholder ganske lidt DNA, og de nedarves altid fra moderen til barnet.

Med kernetransplantation vil man således i vidtrækkende omfang have mulighed for at „skræddersy“ behandlingen til den enkelte patient.



Adgang til ubefrugtede æg er en forudsætning for dannelse af embryonale stamceller ved kernetransplantation.

Det bør understreges, at fremstilling af anvendelige menneskelige stamceller ved denne teknik så vidt vides endnu ikke er lykkedes.

Som omtalt ovenfor forekommer der praktisk talt ikke overskydende ubefrugtede æg i forbindelse med IVF-behandling, men æg vil kunne opnås fra eksempelvis kvinder, der får fjernet æggestokkene, eller hvor der udtages en vævsprøve af æggestokkene som led i anden behandling. Med mindre kvinden hormonbehandles, vil der dog her være tale om såkaldt umodne æg, og om disse overhovedet vil kunne anvendes i forbindelse med kernetransplantation er indtil videre et åbent spørgsmål.

I dag er det ikke tilladt at udføre forsøg med kernetransplantation på mennesker (se kapitel 3.7 om regulering).

3.4.1.1.3 Embryonale stamceller dannet efter parthenogenese

I USA foretages der forsøg med parthenogenese. Ved denne teknik stimuleres et ubefrugtet æg kemisk og elektrisk, så det - uden at være blevet befrugtet med sæd - begynder at dele sig og danner en blastocyst, hvorfra stamceller kan udtages. Denne metode er imidlertid på nuværende tidspunkt på et så indledende og uafklaret stade, at udvalget ikke har fundet det relevant at behandle den nærmere i rapporten.

3.4.1.1.4 Føtale pluripotente stamceller

Celler, der udviser mange lighedstræk med embryonale stamceller, kan isoleres fra kønsvæv udtaget fra tidligt aborterede fostre (cirka uge 5-8). Indtil videre er det ikke lykkedes at dyrke dem i lige så lang tid, som man har kunnet dyrke de embryonale stamceller (5).



3.4.1.1.5 Embryonale stamcellelinier

En stamcelle isoleret fra den indre cellebold af et 4-6 dage gammelt embryo kan i laboratoriet bringes til at dele sig og derved danne en embryonal stamcellelinie. En sådan stamcellelinie vil kunne anvendes til forskningsformål af forskere over hele verden, se boks 3.4.

3.4.2 Voksne stamceller

Man har i mange år vidst, at væv og organer i kroppen indeholder stamceller, som dels kan give ophav til celler, der er nødvendige for vedligeholdelse af vævet, dels kan medvirke til hel eller delvis genoprettelse af vævet efter vævsskade. Disse stamceller kaldes voksne stamceller.

Voksne stamceller har - i et vist antal cellegenerationer - evnen til selvfornyelse. Derudover kan de specialisere sig til modne celletyper med bestemte karakteristika. Voksne stamceller forekommer med forskellig hyppighed i de forskellige væv, sandsynligvis alt efter vævenes evne til fornyelse og reparation. I blodet er for eksempel kun 1 ud af 10-15.000 celler en blodstamcelle.

3.4.2.1 Kilder til voksne stamceller

Voksne stamceller af forskellige typer kan isoleres fra en lang række væv hos det fuldt udvoksede individ. Desuden kan stamceller opnås fra navlesnorsblod og fra forskellige væv hos det aborterede foster.

3.1.2.1.1 Voksne stamceller fra fuldt udviklede væv

Man har i mange år kendt til og også klinisk anvendt knoglemarvsstamceller til dannelse af blodets celler.

De seneste års forskning har imidlertid vist, at der er langt flere typer stamceller i den voksne krops væv og organer, end man hidtil har antaget. Indtil videre er der fundet voksne stamceller i væv fra hjernen, knoglemarv, perifert blod, tandmarv, rygmær, blodkar, skeletmuskulatur, hudepithel, tarmsystem, hornhinde, nethinde, lever og bugspytkirtel (5).



Det har i mange år været antaget, at stamcellerne i den voksne, færdigudviklede krop havde et begrænset repertoire, således at de kun kunne blive til én eller få typer specialiserede celler. Den almindelige antagelse har således været, at hudstamceller kun kan blive til hud, og at knoglemarvsstamceller kun kan blive til blodceller og så fremdeles. Nyere forskning har dog rykket ved denne antagelse, idet også voksne stamceller i en række tilfælde har vist en overraskende høj plasticitet (6-10) og dannet celler fra andre vævstyper. For nyligt er det vist, at visse stamceller isoleret fra muse- og rotteknoglemarv har mange træk til fælles med embryonale stamceller. Disse stamceller kan bringes til at uddifferentiere til en lang række væv (1). Det blev blandt andet vist, at hvis stamcellerne blev lagt ind i en blastocyst, kunne de udvikle sig til de fleste hvis ikke alle celletyper. Resultaterne giver øgede forventninger til den mulige brug af voksne stamceller, men selv om der fremkommer flere og flere oplysninger, som øger forventningerne, kan spørgsmålet langt fra betragtes som endeligt afklaret.

3.4.2.1.2 Voksne stamceller fra navlesnorsblod

Nyfødte børns navlesnorsblod rummer stamceller, som svarer til de stamceller, der findes i knoglemarven hos voksne. Stamceller fra navlesnorsblod er en undergruppe af voksne stamceller.

Det har vist sig, at stamceller fra navlesnorsblod tilsyneladende har større delingsaktivitet (evne til selvfornyelse) end blodstamceller fra knoglemarv, og man antager, at de har en bedre overlevelsessevne hos modtageren. Derudover er der resultater, som tyder på, at stamceller fra navlesnorsblod har overfladeegenskaber, der medfører, at der er mindre sandsynlighed for, at de vil blive afstødt af immunsystemet, når man anvender dem til en modtager, der er forskellig fra donor. Man forventer, at dette vil gøre dem mere anvendelige til transplantationsformål end andre voksne stamceller, dog med den risiko at de lettere kan undvige kroppens immunforsvar og derved give anledning til udvikling af cancer.



I dag kan stamceller fra navlesnorsblod anvendes ved knoglemarvstransplantation. Bruges cellerne til den person, der har doneret dem, vil der selvsagt ikke være problemer med afstødning. Håbet er, at man med tiden vil opdage, at navlesnorsblod indeholder celler, der kan anvendes også ved andre sygdomme. Ligeledes håber man at kunne løse problemet omkring det ringe antal stamceller, der kan isoleres fra en navlesnor. Umiddelbart vil den isolerede mængde kun være tilstrækkelig til en enkelt transplantation til et barn, men ikke til en voksen.

Aalborg Universitet har etableret et projekt omkring indsamling af navlesnorsblod, hvor der samarbejdes med Nordjyllands Amt. I dette projekt anvendes navlesnorsblodet ikke individuelt men som forskningsmateriale. På baggrund af rådgivning fra Indenrigs- og Sundhedsministeriet samt Sundhedsstyrelsen har amterne valgt for tiden ikke at tilbyde tapning af navlesnorsblod som en offentlig sygehusydelse. Amterne vil fremover drøfte, hvorledes en offentlig biobank eventuelt kan oprettes. *(kilde: Amtsrådsforeningen)*

3.4.2.1.3 Voksne stamceller fra aborterede fostre

Fostervæv er generelt rigere på de såkaldte voksne stamceller end væv fra voksne. Der er ikke foretaget mange studier på stamceller isoleret fra aborterede fostre. Det må derfor foreløbigt betragtes som uafklaret, i hvilken udstrækning der i fostre findes stamceller med et større udviklingspotentiale og plasticitet end stamceller fra fuldt udviklet væv.

3.4.3 Klinisk anvendelse af stamceller

I mere end 50 år har man forsket i knoglemarvsstamceller, og sådanne celler anvendes i dag rutinemæssigt ved knoglemarvstransplantation til cancerpatienter samt patienter med forskellige blod- og immunsygdomme.

Tidligere var den eneste kilde til knoglemarvsstamceller udtagning fra knoglemarven. I dag anvender man i vid udstrækning knoglemarvsstamceller „høstet“ fra donorens perifere blod efter stimulation med vækstfaktoren G-CSF.



Transplantation af knoglemarvsstamceller kan være livreddende, enten hvor knoglemarven hos en person er primært beskadiget som følge af sygdom, eller hvor knoglemarven hos en person er sekundært beskadiget eksempelvis som en bivirkning af intensiv behandling mod ondartet sygdom.

Det spektrum af tilstande, hvor stamcelletransplantation *i dag* kan være livsreddende hos børn eller voksne, omfatter blandt andet leukæmi og forskellige svære knoglemarvssygdomme, herunder aplastisk anæmi (knoglemarvsvigt), som følge af visse sjældne arvelige sygdomme eller toksisk påvirkning af knoglemarven.

Hertil kommer stamcelletransplantation efter højdosis kemoterapi og strålebehandling ved blandt andet metastaserende kræftsygdom og ondartede blodsygdomme herunder lymfomer. Adgang til stamcelletransplantation er i den forbindelse en forudsætning for at kunne anvende disse livsnødvendige behandlinger i effektiv dosis.

Der findes i dag et samarbejde mellem en række knoglemarvsregistre på verdensplan, hvori også danske registre deltager. Derudover sker der en koordinering af navlesnorsblodbanker via det såkaldte EUROCORD-samarbejde, som Danmark ligeledes deltager i. Det betyder, at danske patienter kan modtage knoglemarv og navlesnorsblod fra de internationale registre, selv om Danmark på nuværende tidspunkt alene bidrager til det internationale samarbejde med knoglemarvsceller.

(kilde: notat fra Sundhedsstyrelsen)

En væsentlig begrænsning for at kunne udvikle nye og forbedrede behandlinger med blodstamceller er, at cellerne ikke - eller i hvert fald ikke indtil nu - har kunnet dyrkes og mangfoldiggøres i laboratoriet.

Et andet eksempel på en mulig fremtidig anvendelse af humane stamceller er vist i boks 3.2 om Parkinsons sygdom.



Boks 3.2

Parkinsons sygdom som eksempel på en fremtidig brug af stamceller

Parkinsons sygdom er en svært invaliderende sygdom, som skyldes, at bestemte nerveceller i hjernen gradvist går til grunde. Den nuværende behandling virker i bedste fald kun i et begrænset tidsrum, og det er derfor et stort håb, at man på basis af stamceller vil kunne udvikle en bedre behandling.

I en årrække har man foretaget kliniske forsøg, hvor umodne nerveceller fra hjernen af aborterede fostre sprøjtes ind i hjernen på svært syge Parkinsons patienter. De standardiserede behandlingsforsøg i Europa, blandt andet i Sverige, har generelt vist positive og varige resultater, hvor behovet for medicin er reduceret, samtidig med at patienterne oplever bedre bevægelighed. Der har også været mindre positive rapporter (11), men det har været i forsøg med anvendelse af en anden teknik end den i Europa anbefalede protokol. Skal denne behandling videreudvikles, vil der blive behov for alternative kilder til celler, idet der er store tekniske problemer med at skaffe nerveceller nok fra aborterede fostre.

Forventningen er, at humane stamceller (embryonale eller voksne) kan transplanteres til hjernen og her udvikle sig til funktionsdygtige nerveceller. Nye dyreforsøg viser, at det er muligt at få rotnervestamceller til at udvikle sig til dopaminproducerende nerveceller, og at disse celler efter transplantation kan reducere symptomerne i en Parkinsons model hos rotter (12). Også embryonale stamceller fra mus har ved behandling med forskellige stoffer under dyrkning i cellekultur og efter transplantation direkte til hjernen i en Parkinsons model hos rotter vist sig at kunne udvikles til velfungerende nerveceller (13).

3.4.4 Forskning i Danmark

Forskning på stamceller fra mennesker er på grund af den eksisterende lovgivning i Danmark stort set begrænset til forskning på voksne stamceller, herunder stamceller fra



navlesnorsblod. Kun forskning omhandlende forbedring af behandling af barnløshed og præimplantationsdiagnostik kan benytte embryonale stamceller. Muligheden for at udføre forskning på importerede stamceller er, så vidt udvalget er orienteret, endnu ikke blevet udnyttet af danske forskere.

Der findes i Danmark en aktiv forskning vedrørende voksne stamceller fra mennesket samt mange typer af stamceller fra dyr, som for nylig blev yderligere styrket gennem etablering af et stort tværgående forskningsprojekt om „basal og anvendelsesorienteret forskning i stamceller“ støttet af de statslige forskningsråd med 23,6 millioner kroner.

Generelt er det danske forskeres vurdering, at man vil have de største chancer for gennembrud, hvis man har mulighed for at benytte så mange typer af stamceller som muligt til forskningen. Set fra et forskningsmæssigt synspunkt vil det derfor være en fordel, hvis man i Danmark fik mulighed for at fremstille embryonale stamceller og stamceller skabt ved kerne-transplantation.

Den danske industri er ligeledes interesseret i forskning, der kan anvende mange typer af stamceller. Eksempelvis har en dansk medicinalvirksomhed udtrykt ønske om at kunne anvende embryonale stamceller i deres forskning omkring forbedrede behandlingsformer for visse typer af sukkersyge.

Ved den samlede vurdering af disse industrielle og forskningsmæssige ønsker og interesser vil det være nødvendigt tillige at tage en række juridiske og etiske hensyn i betragtning, jævnfør kapitel 3.6 og 3.7.

3.5. Problemer ved anvendelsen af stamceller til behandling

Stamcellernes evne til at forny sig selv og give ophav til de forskellige celletyper i menneskekroppen er de to egenskaber, der giver disse celler deres unikke terapeutiske potentiale, men



disse egenskaber medfører også en risiko, der må vurderes, før en given stamcelletype kan tages i brug til rutinemæssig behandling.

På nuværende tidspunkt sker der en rutinemæssig klinisk brug af voksne stamceller ved behandling af blodsygdomme med blodstamceller. Erfaringerne herfra kan anvendes, når man er parat til at påbegynde kliniske forsøg med andre typer af stamceller. Der er i den forbindelse en række grundlæggende sikkerhedsmæssige aspekter, som må tilgodeses:

Donorkilder bør screenes omhyggeligt. I lighed med den screening af donorblod, som vi kender i dag, må man nøje screene donoren for at undgå risiko for overførsel af smitsomme sygdomme. Dette spiller især en rolle ved transplantationer, hvor der anvendes celler, der ikke stammer fra patienten selv.

Kontrollerede og standardiserede metoder til dyrkning af humane stamcellelinier. Da stamceller er dynamiske, biologiske enheder, er der risiko for ændring af cellernes egenskaber og effektivitet. Det er derfor vigtigt at finde frem til egnede og standardiserede dyrkningsbetingelser.

Alternativer til brug af et vækstlag af museceller til dyrkning af embryonale stamceller. For at holde embryonale stamceller i udifferentieret tilstand, anvender man i dag bestrålede museceller i dyrkningsmediet. Hvis man transplanterer embryonale stamceller, som har været i tæt kontakt med museceller, vil det kategoriseres som xenotransplantation. Ved denne procedure er der risiko for, at der kan overføres smitte fra dyrecellerne til patienten. Der er behov for at finde alternative dyrkningsmetoder for at undgå dette problem.

Karakterisering og renhed af humane stamcellelinier. Det er nødvendigt at kunne identificere stamceller med de rigtige karakteristika forud for kliniske forsøg for at undgå en uønsket udvikling af andre celletyper efter transplantation.



Toksicitet og evne til kræftudvikling. Førend kliniske forsøg kan påbegyndes, må der skaffes tilstrækkelig viden om stamcellernes ukontrollerede vækst, og hvornår de differentierede celler kan regnes for „sikre“ og egnede til transplantation. Det er vigtigt for at undgå risikoen for cancerudvikling, idet tidligere studier har vist, at embryonale stamceller kan give ophav til cancer. Ved nye forsøg med embryonale stamceller fra mus blev der dog ikke fundet tegn på udvikling af cancer (13).

3.6. Ethiske overvejelser ved fremskaffelse og anvendelse af stamceller

Skønt stamcelleteknologien er under hastig udvikling, befinder den sig på nuværende tidspunkt på et tidligt stadie. Den politiske stillingtagen, som trænger sig på, må derfor i første omgang dreje sig om stamcelleforskning. Alligevel inddrages også de behandlingsmæssige perspektiver. Dels er de med til at motivere forskningen, dels udgør de et væsentligt element i den etiske afvejning.

3.6.1 Usikkerhed og debat

Som der nærmere er redegjort for i kapitel 3.7 om danske forhold i internationalt perspektiv, giver de etiske spørgsmål i forbindelse med især visse typer af stamceller anledning til debat og usikkerhed hos mange. Under udarbejdelse af lovinitiativer og begrænsninger i den offentlige støtte til stamcelleforskningen foregår der såvel i USA som i Europa en intensiv debat, uden at enighed eller blot konsensus har kunnet - eller har udsigt til at kunne - opnås. Det gælder ikke bare inden for det enkelte land, men også landene imellem. For øjeblikket er forventningen derfor også, at spørgsmål om regulering af området indtil videre må finde sin løsning i det enkelte lands lovgivning.

3.6.2 Anvendelse af nogle typer af stamceller giver ikke anledning til etiske problemer

De etiske spørgsmål og problemer afhænger både af typen af stamceller, og af den måde hvorpå stamcellerne er fremskaffet (se boks 3.3).



Boks 3.3

Embryonale stamceller

- > Udtaget af et embryon, der er frembragt ved kunstig befrugtning med sigte på at opnå graviditet, men uden at være blevet anvendt hertil (såkaldt overskydende befrugtede æg).
- > Udtaget af et embryon, der er frembragt ved kunstig befrugtning til brug for forskning eller sygdomsbehandling.
- > Embryonale stamceller, som udtages af et embryon, der er frembragt ved kernetransplantation.

Voksne stamceller

- > Stamceller, som findes i en lang række væv hos fostre og det fødte individ (blandt andet i knoglemarven).
- > Stamceller fra navlesnorsblod.

Brugen af voksne stamceller fra fødte mennesker og forskning på disse volder i det store hele ikke etiske problemer, sålænge de generelle videnskabsetiske regler overholdes.

Det samme gælder stamceller fra køns- eller hjernevæv fra aborterede fostre. Nogle mennesker vil fremhæve, at de derved forudsætter, at der er tale om *spontane* aborter, men denne etiske debat skal ikke tages op her.

Hvad angår stamceller fra navlesnorsblod, knytter der sig etiske overvejelser til for eksempel vilkår for nedfrysning af navlesnorsblod. Dette er omtalt i kapitel 3.6.4.

De afgørende etiske problemer knytter sig til brugen af embryonale stamceller, sådan som det er beskrevet i det følgende.

3.6.3 De vigtigste etiske problemstillinger som knytter sig til anvendelse af embryonale stamceller

Fremskaffelse og brug af embryonale stamceller giver anledning til spørgsmål af grundlæggende etisk karakter. Det har sammenhæng



med det forhold, at disse stamceller udtages af et fosteranlæg, som derved går til grunde. Det berører dermed det kontroversielle spørgsmål om fosteranlæggets moralske status, det vil sige, hvilken respekt for dets liv vi skylder et sådant fosteranlæg.

Dette betyder også, at de etiske spørgsmål, der gør sig gældende, som udgangspunkt er ens, hvad enten de embryonale stamceller er fremskaffet i forlængelse af IVF-behandling for barnløshed, ved IVF-teknik netop med henblik på at få adgang til stamceller eller ved kernetransplantation med samme formål.

Spørgsmålet om det tidlige fosteranlægs (embryon) moralske status er ikke et nyt spørgsmål, der er opstået i kølvandet på opdagelsen af stamcellers potentiale eller udviklingen af kloningsteknologier. Det er tværtimod et grundlæggende etisk spørgsmål, som går igen i andre sammenhænge for eksempel i forbindelse med fosterdiagnostik og visse teknikker til kunstig befrugtning.

De færreste benægter, at menneskelige fosteranlæg har krav på samfundets respekt og beskyttelse, men når det kommer til rækkevidden af dette krav, hører enigheden op. Dels er der ikke enighed om, hvorvidt beskyttelseskravet er absolut eller relativt; dels er der end ikke enighed om, hvornår en menneskelig organisme har nået en sådan udvikling, at den overhovedet er omfattet af beskyttelseskravet. Der er således gennem historiens løb i både filosofisk og naturvidenskabelig sammenhæng givet en række forskellige bud på, hvornår menneskeligt liv opstår i den forstand, at det nu har krav på beskyttelse.

3.6.3.1 To etiske hovedsynspunkter i forbindelse med den embryonale stamcelleforskning

Såvel nationalt som internationalt har der markeret sig to hovedsynspunkter i den etiske debat.

På den ene side står det synspunkt, at menneskeligt liv - uanset hvordan det er kommet til eksistens - skal beskyttes fra dets opståen, og at det vil være i strid hermed og udtryk for en tingsliggørelse at tilvejebringe menneskeligt liv med det sigte at



anvende det til forsknings- eller behandlingsmæssige formål - uanset hvor positivt disse formål måtte tegne sig.

På den anden side står det synspunkt, at forskning på embryonale stamceller må forventes at indebære så substantielle fordele for behandling af alvorlige sygdomme, at det kan opveje de etiske betænkeligheder - især i betragtning af, at der er tale om anvendelse af fosteranlæg på et meget tidligt udviklingsstade.

For mange vil en tilslutning til det ene eller det andet af disse hovedsynspunkter være bestemmende for deres holdning til brug af embryonale stamceller og forskning heri. En række andre emner inddrages imidlertid i de etiske overvejelser, og nogle af dem skal kort belyses i det følgende.

3.6.3.2 Import af embryonale stamcellelinier

Fra et etisk synspunkt er det som udgangspunkt ikke væsentligt, om embryonale stamceller er importeret til Danmark eller fremstillet i Danmark.

Derimod vil formentlig såvel de, der af etiske grunde afviser at bruge menneskelige fosteranlæg til stamcelleproduktion, som de, der modsat accepterer en sådan brug, have vanskeligt ved at finde etisk holdbare begrundelser for at tillade import af menneskelige stamceller, som lovgivningen forbyder at frembringe her i landet. Noget sådant vil mange betragte som udtryk for inkonsekvens.

Det etiske synspunkt fremføres imidlertid også, at der på verdensplan allerede er tilvejebragt et stort antal embryonale stamcellelinier, som kan anvendes til forskningen, og at der derfor ikke eksisterer et reelt behov for at fremstille nye embryonale stamcellelinier på nuværende tidspunkt. På denne baggrund fremstår det ikke som udtryk for inkonsekvens at tillade import af embryonale stamceller fra eksisterende stamcellelinier, selv om et forbud mod indenlandsk fremstilling fastholdes.



3.6.3.3 Anvendelse af embryoner, hvis nedfrysningstid udløber

I forbindelse med muligheden for anvendelse af nedfrosne embryoner fra IVF-behandling til stamcelleforsøg er det sædvanligt, at det spørgsmål stilles, om det ikke etisk set er mere acceptabelt at bruge disse embryoner til forskning, end det er blot at destruere dem, når den lovbestemte nedfrysningstid udløber.

Nogle vil umiddelbart svare ja hertil: Når overskydende befrugtede æg alligevel skal destrueres, så er det ikke alene etisk forsvarligt, men faktisk etisk set at foretrække at anvende dem til forskning, som måske kan medvirke til udvikling af nye muligheder for behandling af sygdom.

Heroverfor vil andre indledningsvis pege på, at den i dag gældende begrænsning af nedfrysningsperioden til 2 år ikke er bestemt af fosteranlæggets biologi; det kan udmærket fryses ned gennem en længere periode. Det modspørgsmål fremføres derfor, om det - når destruktionsen ikke er en biologisk nødvendighed - er etisk acceptabelt at stille et forældrepar over for valget mellem at donere et fosteranlæg til forsøg eller blot at se det destrueret - måske i strid med deres eget ønske om at bevare det.

I debatten sætter nogle endvidere spørgsmålstegn ved, i hvilken grad det overhovedet er etisk hensigtsmæssigt at etablere et samspil mellem IVF-behandling og en stamcelleforskning, der i overvejende grad har andre formål end at hjælpe barnløse til at få børn. Vil der i givet fald opstå en risiko for, at forældrepar føler sig udsat for et moralsk pres i retning af at donere, og vil den forskningsmæssige interesse i at opnå adgang til embryoner kunne svække parrenes tillid til den rådgivning, de modtager?

Uanset hvilken holdning det enkelte menneske finder frem til i relation til disse spørgsmål, må det antages, at alle vil være enige om, at de nedfrosne embryoner ikke uden videre står til rådighed for samfundet eller forskerne, men at en anvendelse af dem forudsætter et informeret samtykke fra det pågældende par.



3.6.3.4 Embryonale stamceller udviklet ved kernetransplantation

Embryonale stamceller udviklet ved kernetransplantation adskiller sig fra reproduktiv kloning ved, at processen ikke føres til ende. Den resulterer derfor ikke i et nyt individ, men afbrydes med henblik på udtagning af stamceller og deraf følgende destruktion af det tidlige embryo (blastocyst). De to nævnte grundholdninger til embryoet (se kapitel 3.6.3.1) og uenigheden om, hvornår der overhovedet er tale om menneskeligt liv med krav på beskyttelse, kommer dermed også i spil i denne forbindelse.

Hertil kommer imidlertid etiske spørgsmål i forbindelse med, at kernetransplantationen forudsætter, at en kvinde donerer et ubefrugtet æg. Her er det væsentligt at være opmærksom på alle de etiske problemer, som i forvejen kendes fra donation af organer fra levende doner*: Den risiko, der kan være forbundet med donation; mulighed for moralsk pres på en kvinde for at være ægdonor; risiko for at donation sker med et økonomisk motiv, der kan indebære en udnyttelse af en kvinde - for eksempel den særlige risiko for udnyttelse af fattige kvinder i udviklingslandene; og endelig de etiske problemer, der vil knytte sig til en kommercialisering af området.

* Det Ethiske Råds redegørelse *Levende donorer*, 1999.

3.6.4 Nedfrysning af navlesnorsblod

Selv om der som udgangspunkt ikke er etiske problemer knyttet til opsamling, nedfrysning, forskning og behandlingsmæssig anvendelse af navlesnorsblod, er der en række forhold, som fra et etisk synspunkt knytter sig hertil. Der kan stilles spørgsmål ved, om det vil være i strid med et alment anerkendt etisk princip om lighed i adgang til sundhedsydelser, hvis behandling med stamceller ikke generelt søges stillet til rådighed, men i realiteten kun er tilgængelig for dem, der har råd til at betale for nedfrysningen. Hvis dette spørgsmål besvares bekræftende, kan der være grund til at overveje, om samfundet med fordel kunne søge navlesnorsblod doneret til stamcelleforskning samt til at indgå i større biobanker, der kan komme flere patienter end den enkelte til gode.



Udover de prioriteringsmæssige overvejelser vil det være nødvendigt at drøfte de samme etiske hensyn, som i anden forbindelse er fremhævet: At ingen må føle sig presset til donation, og at der ikke må snige sig økonomiske tilskyndelser ind, som kan føre til udnyttelse. Der må derfor være klare regler og grænser omkring kommercialisering.

3.7 Regulering af den humane stamcelleforskning i Danmark

Stamceller udtaget fra et tidligt fosteranlæg/embryon har ikke potentiale til individudvikling, og anvendelse af disse celler er ikke fra et lovgivningsmæssigt synspunkt *som sådan* kontroversiel.

Problemerne med stamcelleforskning knytter sig alene til den omstændighed, at de mest udifferentierede stamceller udtages fra den indre cellemasse af den blastocyst, der er dannet 4-6 dage efter, at et æg er blevet befrugtet.

Den retlige regulering af forskning, der kan muliggøre udtagning af stamceller fra en blastocyst, findes i Lov nr. 460 af 10. juni 1997 om kunstig befrugtning i forbindelse med lægelig behandling, diagnostik og forskning med videre (Befrugtningsloven).

Området er desuden til dels reguleret med Danmarks ratificering af Europarådets konvention om menneskerettigheder og biomedicin (Bioetikkonventionen). Ifølge konventionens artikel 18, stk. 2, er dannelse af et embryon til forskningsformål ikke tilladt.

Endelig foreskriver § 6, stk. 1 i Lov om et videnskabsetisk komitésystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter, at ethvert biomedicinsk forskningsprojekt, der indebærer forsøg på

1. levendefødte menneskelige individer,
2. menneskelige kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning, menneskelige befrugtede æg, fosteranlæg og fostre,



3. væv, celler og arvebestanddele fra mennesker, fostre og lignende og
4. afdøde

skal anmeldes til den regionale komité. Projekterne må kun iværksættes med komitéens tilladelse hertil (jævnfør samme lovs § 7).

De nævnte love blev vedtaget på et tidspunkt, hvor teknologien og metoden for stamcelle-terapi ikke var almindeligt kendt, og Folketinget har derfor ikke haft mulighed for at tage stilling til denne metode. Det er således karakteristisk, at ordet „stamcelle“ ikke optræder i nogen lov eller bekendtgørelse på sundhedsområdet. Det betyder også, at der ikke eksplicit lovgivningsmæssigt er taget stilling til de muligheder, risici og etiske problemstillinger, som opdagelsen af stamcellers potentiale frembyder.

I kapitel 3.7.1-3.7.3 gennemgås de bestemmelser i reguleringsgrundlaget, der har relevans for stamcelleforskning, mens der i kapitel 3.7.4 foretages en kort og summarisk gennemgang af tilsvarende forhold i andre lande.

3.7.1 Forsøg med ubefrugtede æg og sædceller, som ikke agtes anvendt til befrugtning

Biomedicinske forsøg med kønsceller, som ikke agtes anvendt til befrugtning, er omfattet af § 6, stk. 1, nr. 3 i Lov om et videnskabsetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter. De skal derfor anmeldes til den regionale videnskabsetiske komité. Endvidere må de kun iværksættes med komitéens tilladelse hertil (jævnfør samme lovs § 7).

Det spørgsmål kan rejses, under hvilke omstændigheder og til hvilke formål Befrugtningsloven tillader donation af ubefrugtede æg, og lovens forarbejder er ikke fri for at kunne give anledning til diskussion i så henseende. I relation til emnet for dette kapitel om stamcelle-terapi er der dog næppe tvivl: Hvis et ubefrugtet æg befrugtes eller med en anden teknologi bringes til at udvikle sig til et embryon, der - anbragt i en kvindes livmoder - kunne



udvikle sig til et barn, falder forholdet ind under forskningsbegrænsningen i Befrugtningslovens § 25, stk. 1.

3.7.2 Forsøg med befrugtede æg samt med kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning

Biomedicinske forsøg med befrugtede æg samt kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning, er omfattet af § 6, stk. 1, nr. 2 i Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter. De skal derfor anmeldes til den regionale videnskabetiske komité. Endvidere må de kun iværksættes med komitéens tilladelse hertil (jævnfør samme lovs § 7).

Biomedicinske forsøg med a) befrugtede menneskelige æg samt b) kønsceller der agtes anvendt til befrugtning, er herudover reguleret af *donationsbegrænsningen* i Befrugtningslovens § 25, stk. 2 (se kapitel 3.7.2.1), samt af *forskningsbetingelserne* i Befrugtningslovens § 25 (se kapitel 3.7.2.3) og *forskningsforbudene* i samme lovs § 28 (se kapitel 3.7.2.2).

3.7.2.1 Donationsbegrænsningen

Ved donationsbegrænsningen forstås dels, at en kvinde kun kan donere et ubefrugtet æg til anvendelse ved kunstig befrugtning af en anden kvinde, hvis hun selv er i behandling med kunstig befrugtning, jævnfør § 14, stk. 1, dels at donation af befrugtede æg og ubefrugtede æg, der skal befrugtes, til anden forskning end den i Befrugtningslovens § 25, stk. 1 nævnte ikke er tilladt. Donationsbegrænsningen til forskningsformål kan ikke umiddelbart læses ud af lovens § 25, stk. 2, men fortolkningen kan udledes af bestemmelsens tilblivelse.

3.7.2.2 Forskningsforbudene

Befrugtningslovens § 28, stk. 1-4, opstiller følgende forskningsforbud:

1. Forsøg, der har til formål at muliggøre fremstilling af arvemæssigt identiske menneskelige individer.



2. Forsøg, der har til formål at muliggøre fremstilling af menneskelige individer ved sammensmeltning af genetisk forskellige fosteranlæg eller dele af fosteranlæg, før de sætter sig fast i livmoderen.
3. Forsøg, der har til formål at muliggøre fremstilling af levende menneskelige individer, som er hybrider, med en arvemasse, hvori indgår bestanddele fra andre arter.
4. Forsøg, der har til formål at muliggøre udvikling af et menneskeligt individ i artsfremmed livmoder.

3.7.2.3 Forskningsbetingelserne

I det omfang en udtagning af celler for eksempel embryonale stamceller fra det befrugtede æg ønskes foretaget som et led i forskning/forsøg, kræves det, at formålet hermed er omfattet af forskningsadgangen i Befrugtningslovens § 25, det vil sige, formålet skal enten være at forbedre IVF-behandling (jævnfør § 25 stk. 1-1) eller metoder til præimplantationsdiagnostik (også kaldet ægsortering) (jævnfør § 25 stk. 1-2). Forskningsadgangen omfatter således ikke andre potentielt gavnlige forskningsformål - for eksempel ikke forsøg som kunne føre til udvikling af nye former for antikonception, eller forsøg som kunne føre til bedre forståelse af gynækologiske kræftsygdomme med videre. Dette må ses som udtryk for, at man, da loven blev vedtaget, tillagde det befrugtede æg/tidlige fosteranlæg en særlig moralsk status, et beskyttelsesværd, som begrænser handlefriheden fra og med befrugtningstidspunktet.

Det bemærkes, at dannelse af en blastocyst ved kernetransplantation ville repræsentere frembringelse af et tidligt fosteranlæg udelukkende med forskningsformål for øje, og således må det ud fra en analogislutning anses for at være i strid med en bestemmelse i Europarådets konvention om menneskerettigheder og biomedicin (Artikel 18, stk. 2), hvorefter dannelsen af embryoner alene med forskningsformål for øje ikke er tilladt.



3.7.2.3.1 Import af embryonale stamcellelinier

Embryonale stamcellelinier kan i dag anskaffes til forskningsformål fra flere udenlandske universiteter og forskningsinstitutioner i blandt andet Sverige.

Indenrigs- og Sundhedsministeriet - hvorunder Lov om kunstig befrugtning ressortmæssigt hører hjemme - er af den opfattelse, at det ikke er muligt at udstrække Lov om kunstig befrugtning til at omfatte forskning på denne type stamceller, da de har mistet potentialet for fuld individudvikling, og derfor ikke er omfattet af Befrugtningslovens beskyttelse af det befrugtede æg med videre. Desuden er der ikke tale om, at der „gøres noget ved“ befrugtede æg. Efter ministeriets opfattelse vil det således ikke være en overtrædelse af Befrugtningslovens bestemmelser at anskaffe og forskningsmæssigt anvende tidlige stamceller i færdigfremstillet stand, som er importeret fra udlandet, selv om disse celler ikke efter gældende regler kan fremstilles i Danmark. Indenrigs- og Sundhedsministeriets fortolkning har ikke været prøvet ved domstolene.

I henhold til Lov om et videnskabsetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter § 6 skal ethvert biomedicinsk forskningsprojekt, der indebærer forsøg på væv, celler og arvebestanddele fra mennesker, fostre og lignende og afdøde, anmeldes til den regionale komité. Denne bestemmelse må indtil videre antages også at være gældende for importerede stamceller.

Et udvalg under Videnskabsministeriet har i en nyligt afleveret betænkning 1413 om revision af komitéloven vurderet, at den mere almene etiske vurdering af forskning på embryonale stamceller er et politisk anliggende for Folketinget. Det nævnte udvalg har samtidig anbefalet, at alle forskningsprojekter på personhenførbare celler skal anmeldes til komitésystemet, mens forskning på ikke-personhenførbart materiale skal betragtes som registerforskning, der ikke udgør en risiko og belastning, og således ikke skal anmeldes til komitésystemet.



3.7.3 Voksne stamceller

Forsøg med stamceller udtaget direkte fra voksne, fostre eller navlesnorsblod skal godkendes af en videnskabsetisk komité. Dette fremgår af Lov om et videnskabsetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter § 6 stk. 1, nr. 3 og 4, som siger, at „ethvert biomedicinsk forskningsprojekt, der indebærer forsøg på væv, celler og arvebestanddele fra mennesker, fostre og lignende og afdøde, skal anmeldes til den regionale komité“.

Derudover skal der ifølge Lov om behandling af personoplysninger ske anmeldelse til Datatilsynet af videnskabelige projekter, hvis personen, hvorfra cellerne stammer, kan identificeres. Private projekter, det vil sige individuelle projekter, der ønskes startet af en enkelt forsker eller et forsker-team, skal have Datatilsynets tilladelse inden de påbegyndes. Offentlige projekter, det vil sige projekter, der ønskes igangsat af en offentlig institution, skal have en udtalelse fra Datatilsynet.

3.7.4 Internationale forhold vedrørende embryonal stamcelleforskning

Der er variationer i, hvordan lande både i og uden for Europa stiller sig til forskning, der indebærer brugen af humane embryonale stamceller, og hvorvidt landene har lovgivning, der dækker området. Det fremgår blandt andet af det materiale, som EUs forskningskommission har indsamlet.

I *Sverige* og *Finland* er det tilladt at forske på tiloversblevne embryoner fra IVF-behandling indtil embryonet er 14 dage gammelt.

I *England* har det siden 1990 været tilladt at forske i tiloversblevne embryoner, hvis formålet blandt andet var at finde viden om arvelige sygdomme eller forbedre metoder til barnløshedsbehandling. I januar 2001 vedtog det britiske Parlament en lov, som - på særlige betingelser og efter forudgående myndigheds-



godkendelse - tillader dannelsen af et embryon som kilde til embryonale stamceller samt forskning i kernetransplantation.

I *Tyskland* er forskning i embryoner ikke tilladt, og tyske forskere må ikke selv frembringe embryonale stamceller. Den tyske Forbundsrag har den 31. januar 2002 med stemmerne 340 for og 265 imod vedtaget, at tyske forskere skal kunne importere embryonale stamceller, som er udtaget før den 1. januar 2002 fra overskudsembryoner fra IVF-behandling. Forskningen skal ske under iagttagelse af restriktive betingelser og til projekter af allerstørste betydning, som der ikke findes alternative forskningsmetoder til.

Forholdene i *USA* beskrives i boks 3.4.

Boks 3.4

Stamcelleforskning i USA

Den 9. august 2001 offentliggjorde Præsident George W. Bush sin beslutning om at tillade brug af føderale nationale forskningsmidler til forskning i en række allerede etablerede embryonale stamcellelinier. Stamcellelinierne må kun være produceret ud fra tiloversblevne embryoner fra IVF-behandling, og der må ikke med støtte fra føderale statslige midler produceres nye stamcellelinier efter den 9. august 2001. En liste med i alt 64 stamcellelinier fra 10 forskningslaboratorier i USA, Australien, Indien, Israel og Sverige blev offentliggjort. Heraf findes den største koncentration af cellelinier i Sverige, idet 19 stamcellelinier findes på Göteborg Universitet og 5 på Karolinska Institutet i Stockholm.



Indtil Bushs erklæring har amerikanske forskere kun kunnet udføre forskning med stamceller, hvis finansieringen var fra lokale statslige midler, private fonde eller firmaer. Det har ikke været tilladt de føderale nationale fonde at give støtte til stamcelleforskning.

Efterfølgende viste det sig, at blot 17 cellelinier var tilgængelig for forskning på nuværende tidspunkt.

Der har siden været fremlagt et lovforslag om forbud mod fremstilling af stamceller ved kernetransplantation (terapeutisk kloning) i USA; dette ville betyde, at den privatfinansierede forskning ville være underlagt de samme restriktioner som den offentligt finansierede forskning. Lovforslaget blev vedtaget i Repræsentanternes Hus, men er endnu ikke behandlet i Senatet. I juli 2002 har The President's Council on Bioethics, der har 17 medlemmer, afleveret en rapport med titlen „Human Cloning and Human Dignity: An Ethical Inquiry“.

Ti medlemmer anbefaler et forbud mod reproduktiv kloning af mennesker, kombineret med et 4 år langt moratorium for dannelsen af embryoner ved kernetransplantation med sigte på biomedicinsk forskning. De opfordrer samtidig til en gennemgang på forbundsniveau af igangværende og planlagte former for forskning på embryoner fra mennesker samt visse andre spørgsmål - med sigte på at anbefale og skabe en etisk forsvarlig politik. Syv medlemmer anbefaler ligeledes et forbud mod reproduktiv kloning af mennesker, men herudover kun en regulering af brugen af embryoner til biomedicinsk forskning dannet ved kernetransplantation.

Hvordan dette dokument vil blive anvendt i det videre arbejde med at nå til en politisk afklaring vides ikke.



3.8 Opsummering og anbefalinger

Stamceller er karakteriseret ved deres evne til at kunne danne identiske kopier (selvfornyelse) og ved deres evne til at kunne udspecialiseres til forskellige typer af celler.

Stamceller med et forventeligt mere *begrænset* udviklingspotentiale, de såkaldte voksne stamceller, kan isoleres fra fuldt udviklede væv, fra navlesnoren og fra aborterede fostre.

Stamceller med et forventeligt *bredere* udviklingspotentiale, de såkaldte embryonale stamceller, kan isoleres fra den cellebold, der dannes 4-6 dage efter, at et æg er befrugtet eller har fået indsat en kerne ved kernetransplantation.

Den mulige brug af embryonale stamceller har hidtil påkaldt sig størst opmærksomhed.

Muligheder og perspektiver

- > Udvikling af ny viden og nye behandlingsformer hvor syge celler kan erstattes af raske.
- > Udvikling af et alternativ til transplantation.

Risici og bekymringer

- > Ethiske bekymringer, der grunder sig på, at stamceller udtages fra et embryon, der har potentiale til at udvikle sig til et fuldt fungerende menneske, hvis det anbringes i en kvindes livmoder.
- > Udnyttelse af kvinder med henblik på at skaffe tilstrækkeligt mange æg.

Problemfelter

I det følgende gennemgås de konkrete områder, Genteknologiudvalget har valgt at pege på:

Patientbehandling

Forventningerne til behandlinger, der bygger på stamceller, er store. Men det vides endnu ikke i hvilket omfang og til hvilke sygdomme, stamcelle-terapi vil kunne blive et behandlingstilbud.



Vurdering: Knoglemarvsstamceller anvendes blandt andet ved behandling af patienter med kræftsygdomme og visse blodsygdomme. Fremstilling af knoglemarvsstamceller baseret på navlesnorsblod er i dag en behandlingsform under udvikling. Man forventer, at tilsvarende behandlingsformer vil kunne blive aktuelle for mange andre sygdomme for eksempel Parkinsons sygdom og visse typer af sukkersyge.

Der er imidlertid fortsat behov for en betydelig både basalvidenskabelig og klinisk forskningsindsats, før man med sikkerhed kan vurdere potentialet af behandling med stamceller.

Hovedansvarlig: Sundhedsstyrelsen.

Faglig rådgivning

Der er såvel nationalt som internationalt stor usikkerhed om en række aspekter vedrørende navnlig anskaffelse og anvendelse af embryonale stamceller.

Vurdering: En balanceret rådgivning vedrørende forskning og mulig senere klinisk anvendelse af stamceller kræver inddragelse af forskningsmæssige og behandlingsmæssige perspektiver, etiske implikationer samt hensyntagen til den internationale udvikling. Tilsammen vurderes eksisterende instanser at kunne varetage den nødvendige rådgivningsfunktion.

Hovedansvarlig: Sundhedsstyrelsen.

Andre vigtige aktører: De videnskabelige selskaber og de statslige forskningsråd.

Etik og debat

Det væsentligste etiske problem drejer sig om de embryonale stamceller.

Vurdering: Omkring stamcelleforskning koncentrerer den etiske værdikonflikt sig stort set om de embryonale stamceller, hvad enten disse er tilvejebragt ved IVF eller ved kernetransplantation. Konflikten grunder sig på, at embryonale stamceller udtages fra et befrugtet æg/tidligt fosteranlæg, som - anbragt i en kvindes livmoder - kunne udvikle sig til et fuldt fungerende menneske. Dette rejser det etiske problem, at et menneskeligt embryon alene bruges som stamcellekilde og dermed bliver tingsliggjort som redskab for et andet formål end sig selv. Nogle



finder det dermed ikke etisk acceptabelt at anvende menneskelige embryoer til stamcelleforskning. Andre finder, at udsigten til måske at kunne afhjælpe død og lidelse gennem udvikling af et afgørende nyt behandlingsprincip repræsenterer et etisk gavnperspektiv, der kan opveje det tilsidesatte hensyn til embryonet. De finder det på denne baggrund etisk acceptabelt at anvende menneskelige embryoner til stamcelleforskning. Den etiske værdikonflikt vil på denne baggrund også gælde for brugen af embryonale stamceller, efter at de er blevet isoleret fra embryonet. Nogle vil begrunde et behov for begrænsninger i anvendelsen ved at sige, at de embryonale stamceller har et afgørende etisk „afstammingsproblem“, som gør, at en vis beskyttelsesinteresse fortsat består. Andre har den holdning, at stamceller, der har mistet deres evne til individudvikling, bør kunne bruges til forskning på linie med alle andre celler. Stillingtagen til forskning i embryonale stamceller repræsenterer således en etisk værdikonflikt, der stiller samfundet over for et valg mellem to muligheder, der begge har nogle uundgåelige moralske konsekvenser og omkostninger. Med sådanne perspektiver er der behov både for en løbende, bred og åben debat og for en politisk stillingtagen.

Hovedansvarlig: Det Ethiske Råd.

Andre vigtige aktører: Teknologirådet, BIOSAM, patientforeningerne og medierne (for eksempel BioTIK-portalen på www.biotik.dk).

Forskning

Vurdering: Udnyttelse af det potentiale, der ligger i stamcellerne, vil kræve en massiv forskningsindsats. Forskerne vurderer, at potentialet kun kan udnyttes fuldt ud, hvis der skaffes mulighed for forskning med brug af mange typer af stamceller, herunder embryonale stamceller. Samtidigt understreger de vigtigheden af, at der snarest skabes afklaring inden for området. Der findes allerede i dag aktiv forskning på feltet, og det er vurderingen, at Danmark kan og bør bidrage til den internationale forskning inden for stamcelleområdet. Såfremt den humane embryonale stamcelleforskning ønskes fremmet, er der udover en stillingtagen til gældende love og



regler (se nedenfor) behov for at tage hensyn til området stamcelleforskning i forbindelse med fastlæggelse af fremtidige forskningsstrategier.

Hovedansvarlige: Videnskabsministeriet og de statslige forskningsråd.

Andre vigtige aktører: Forskningsinstitutionerne og det videnskabsetiske komitéssystem.

Lovgivning og regulering

Eksisterende love og reguleringer efterlader uklarhed vedrørende anvendelse af embryonale stamceller til forsknings- og behandlingsformål.

Vurdering: Mens adgangen til at forske i voksne stamceller og deres udviklingspotentialer ikke er hæmmet af nogen lovgivning, hindrer Befrugtningsloven vidtgående forskning ved anvendelse af menneskelige fosteranlæg (embryoner) og dermed dansk deltagelse i forskning på embryonale stamceller. Ligeledes begrænser loven i givet fald dansk mulighed for at udnytte det behandlingsmæssige og industrielle potentiale, som forskning i disse celler måtte vise sig at have. I nogle sammenhænge svarer disse begrænsninger til, hvad der er gældende i andre lande, - i andre sammenhænge er begrænsningerne mere vidtgående. Da Befrugtningsloven og andre relevante love blev vedtaget, skete det, uden at en mulig fremtidig udvikling af stamcelleterapi kunne medtages i overvejelserne. Folketinget tillod nogle mål for forskning på embryoner og forbød andre, som også kunne have været relevante; det er derfor ikke muligt at afgøre, hvor Folketinget ville have lagt snittet, hvis medlemmerne havde været bevidste om stamcelleforskningens muligheder, risici og etiske problemstillinger. Det samme kan til en vis grad siges om Danmarks ratificering af Europarådets konvention om menneskerettigheder og biomedicin.

På baggrund af ovenstående ønsker udvalget at fremhæve behovet for en snarlig politisk stillingtagen til alle de aspekter, som muligheden for stamcelleforskning indebærer. Udvalget peger på følgende syv spørgsmål, til hvilke det er ønskeligt, at der tages stilling:



1) Skal det være tilladt at udtage stamceller fra befrugtede æg/tidlige fosteranlæg (embryoner), som bliver tilovers fra en IVF-behandling, for at muliggøre grundlæggende udforskning af stamcellerne og, i det omfang det viser sig muligt, udvikle nye behandlingsformer?

I dag er en sådan forskning i henhold til Befrugtningsloven kun tilladt, hvis formålet er at forbedre IVF-behandling eller metoder til præimplantationsdiagnostik.

Såfremt det politisk ønskes at skabe mulighed for denne fremgangsmåde, vil det kræve en ændring af Befrugtningsloven. Hvis en sådan ændring gennemføres, må der tages politisk stilling til, om der er behov for særlige godkendelsesordninger.

2) Skal befrugtning af æg med IVF-teknik være tilladt, selv om det ikke er et led i fertilitetsbehandling?

Befrugtning af et æg alene med henblik på dannelse af embryoner til forskningsformål er i dag ikke tilladt.

Såfremt det politisk ønskes at skabe mulighed for denne fremgangsmåde, vil det kræve en ændring af Befrugtningsloven og en ændring af Danmarks ratificering af Europarådets konvention om menneskerettigheder og biomedicin. Hvis sådanne ændringer gennemføres, må der tages politisk stilling til, om der er behov for særlige godkendelsesordninger.

3) Skal dannelse af embryoner ved kernetransplantation være tilladt?

Dannelse af embryoner ved kernetransplantation til forskningsformål er i dag ikke tilladt. Ved kernetransplantation dannes et embryon ved sammensmeltning mellem et ubefrugtet æg og en cellekerne fra en kropscelle. Herfra kan der på et tidligt udviklingstrin udtages stamceller.

Såfremt det politisk ønskes at skabe mulighed for at anvende denne fremgangsmåde, vil det kræve en ændring af Befrugtningsloven og en ændring af Danmarks ratificering af Europarådets konvention om menneskerettigheder og biomedicin.

Hvis sådanne ændringer gennemføres, må der tages politisk stilling til, om der er behov for særlige godkendelsesordninger.



4) Skal der gælde særlige regler for anvendelse af embryonale stamcellelinier?

Hvis det gennem en ændring af Lov om kunstig befrugtning tillades, at stamceller kan udtages fra det tidlige fosteranlæg/embryon, vil der som et led i anvendelsen blive dannet selvfornyende bestande af disse celler (embryonale stamcellelinier).

Opfattes embryonale stamcellelinier som principielt ligeværdige med celler isoleret fra andre væv, vil deres anvendelse i forskning og industri være dækket af generelle love og regler. Opfattes embryonale stamcellelinier som principielt anderledes end andre cellelinier, vil der være behov for etablering af særlige regler vedrørende anvendelse af cellerne.

5) Skal der gælde specielle regler omkring information og samtykke fra de par/de kvinder, som måtte donere befrugtede og ubefrugtede æg?

Den begrænsede forskning vedrørende IVF-behandling og præimplantationsdiagnostik, der er tilladt med anvendelse af tidlige fosteranlæg/embryoner, skal i dag godkendes i henhold til reglerne om det videnskabsetiske komitéssystem.

Såfremt adgangen til forskning med anvendelse af embryoner udvides, skal der tages stilling til, om der er behov for specielle regler omkring information og samtykke i denne forbindelse.

6) Skal forskning på importerede embryonale stamcellelinier reguleres?

Indenrigs- og Sundhedsministeriet har vurderet, at Befrugtningsloven ikke kan udstrækkes til at gælde forskning på importerede embryonale stamcellelinier.

Det ville være mest hensigtsmæssigt, at en eventuel regulering vedrørende importerede embryonale stamcellelinier inddrages som led i en samlet stillingtagen på området.



7) Skal anvendelse af voksne stamceller reguleres yderligere?

Voksne stamceller kan i dag anvendes til forskning i henhold til de regler, der ligger i det videnskabetiske komitésystem.

Det er muligt, at der med tiden vil blive en glidende overgang mellem cellelinier fremstillet ud fra voksne stamceller og ud fra embryonale stamceller. Såfremt der etableres regulering af anvendelse af embryonale stamcellelinier, vil det derfor være hensigtsmæssigt, at der skabes sammenhæng mellem denne regulering og reguleringen omkring voksne stamcellelinier.

Hovedansvarlig: Indenrigs- og Sundhedsministeriet, hvad angår det lovforberedende arbejde.

Andre vigtige aktører: Videnskabsministeriet.

Industrielle aspekter

Hvis stamceller kommer til at danne basis for behandling, vil der kunne udvikle sig et vigtigt industrielt marked.

Vurdering: I det omfang stamcelle-terapi viser sig at blive et behandlingstilbud, vil det som en pendant til nutidens lægemiddelindustri kunne få en industriel og økonomisk tyngde, som Danmark ved en fastholdelse af den nuværende lovgivning kan få vanskeligt ved at få del i.

Det industrielle potentiale i forbindelse med stamcelle-terapi bør følges af de relevante parter.

Hovedansvarlige: Den danske industri, Økonomi- og Erhvervsministeriet og Videnskabsministeriet.

Andre vigtige aktører: Forskningsinstitutionerne.

Økonomiske aspekter

Hvis stamcelle-terapi viser sig anvendelig til behandling af sygdomme så som visse former af sukkersyge og/eller sygdomme med organsvigt, vil det kunne få økonomiske konsekvenser.

Vurdering: På kort sigt forventes udviklingen på stamcelle-terapiområdet ikke at skabe radikalt nye behandlingsmuligheder. Hvis forskningen fører frem til substantielle fremskridt i behandlingsmuligheder, vil det kunne føre både til øgede udgifter til nye behandlinger og til besparelser på hidtidige



behandlinger. Perspektiverne er imidlertid endnu så uafklarede, at det ikke er muligt at udtale sig om den økonomiske nettovirkning for samfundet.

3.9 Litteraturhenvisning

- 1) Jiang, Y. et al., Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow, *Nature*, 2002, 418(6893), 41-9.
- 2) Thomson, JA et al., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science*, 1998, 282(5391), 1145-7.
- 3) Shambloott, MJ et al., Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells, *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 1998, 95(23), 13726-31.
- 4) European Science Foundation Policy Briefing, Human stem cell research: Scientific uncertainties and ethical dilemmas, 2001, 14, 1-8.
- 5) Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions. National Institutes of Healths report: Juni 2001.
- 6) Björnson, CR. et al., Turning brain into blood: a haematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science*, 1999, 283(5401), 534-7.
- 7) Woodbury, D. et al., Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J. Neurosci. Res.*, 2000, 61(4), 364-370.
- 8) Mezey, E. et al., Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*, 2000, 290(5497), 1779-82.
- 9) Clarke, DL et al., Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*, 2000, 288(5471), 1660-3.
- 10) Weissman, IL, Stem cells – scientific, medical, and political issues. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346(20), 1576-79.
- 11) Freed, CR et al., Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(10), 710-9.
- 12) Studer, L et al., Transplantation af expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nature Neuroscience*, 1998, 1(4), 290-5.



- 13) Bjorklund, LM et al., Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. Proceeding of the National Academy of Science, USA, 2002, 99(4), 2344-9.

Yderligere litteraturhenvi sning

- a. Høring om kloning til behandling - Teknologirådets rapport fra Folketingets høring om terapeutisk kloning og anvendelse af stamceller, 22. november 2000.
- b. Palmer, TD et al., Cell culture: progenitor cells from human brain after death. Nature, 2001, 411(6833), 42-43.
- c. Europa-Kommissionens meddelelse om biovidenskab og bioteknologi - en strategi for Europa (KOM(2002) 27 endelig).
- d. Europa-Parlamentets betænkning om de etiske, juridiske, økonomiske og sociale følger af Humangenetik (A5-0391/2001 endelig).
- e. McLaren A and Hermerén G, Ethical aspects of human stem cell research and use. Opinion of the European Group on Ethics in Science and new Technologies to the European Commission, opinion No. 15, 14. November 2000.
- f. Evers, K, European perspectives on therapeutic cloning, New England Journal of Medicine, 2002, 346(20), 1579-82.
- g. Annas GJ, Cloning and the U.S. Congress, New England Journal of Medicine, 2002, 346(20), 1599-1602.
- h. Mette Hartlev, Kloning i retlig belysning. Ugeskrift for Retsvæsen, litterær afdeling, nr. 19, 12. maj 2001.
- i. Holm, S, Stamceller fra „voksne“ - terapeutiske muligheder og Problemer, 2001. Notatet kan læses på www.etiskraad.dk.
- j. „Kloning - udtalelser fra Det Ethiske Råd og Det Dyreetiske Råd“ marts 2001.

>



4	Xenotransplantation	65
4.1	Indledning	65
4.2	Hvad er xenotransplantation?	65
4.3	Hvorfor xenotransplantation?	66
4.4	Forskning og forsøg med xenotransplantation	67
4.4.1	Xenotransplantation af hele organer	67
4.4.2	Midlertidig „xenotransplantation“ med henblik på rensning af blod	70
4.4.3	Xenotransplantation af celler	70
4.4.4	Forskning i Danmark	71
4.5	Problemer ved xenotransplantation	72
4.5.1	Risiko for overførsel af infektioner	72
4.5.1.1	Endogene retrovirus	73
4.5.2	Immunologiske problemer - afstødningsprocesser	74
4.5.3	Fysiologisk forlidelighed	76
4.5.4	Udvælgelse af egnede donordyr	76
4.6	Etiske overvejelser ved xenotransplantation	77
4.6.1	Muligheden for at helbrede alvorligt syge mennesker	77
4.6.2	Betydningen for modtagerens personlige integritet	77
4.6.3	Sikring af, at der ikke forvoldes skade på patienter eller andre	78
4.6.4	Respekt for patientens autonomi	79
4.6.5	Dyreetsiske hensyn	79
4.6.6	En retfærdig fordeling af ressourcer og behandlingsmuligheder	81
4.7	Regulering af xenotransplantation	81
4.7.1	Internationale tiltag	84
4.8	Opsummering og anbefalinger	85
4.9	Litteraturhenvisning	88

4. Xenotransplantation



4.1 Indledning

Transplantation har vist sig at være en meget effektiv behandling for en lang række sygdomme. Et altoverskyggende problem ved transplantation er dog den generelle mangel på væv og organer fra mennesker.

Xenotransplantation, betyder transplantation af organer, væv og celler fra én art til en anden art. Hvis teknikken viser sig at kunne anvendes på mennesker, kan det give mulighed for en konstant tilgængelighed af organer, væv og celler til transplantation. Den kroniske mangel på organer ville derved kunne afhjælpes.

4.2 Hvad er xenotransplantation?

Transplantation betyder „flytning af væv“. Ved *autotransplantation* flyttes vævet inden for den samme person for eksempel i forbindelse med hudtransplantation. Ved *allogransplantation* flyttes væv fra ét menneske (donor) til et andet menneske (recipient). Typiske eksempler er blodtransfusion og transplantation af nyrer.

Begrebet xenotransplantation er sat sammen af *xeno*, som er det græske ord for „fremmed“, og af transplantation. Xenotransplantation omfatter således overførsel af væv mellem to arter. Når man i medicinsk sammenhæng taler om xenotransplantation, mener man oftest transplantation af væv fra dyr til mennesker. Genteknologiudvalget har på den baggrund valgt at bruge den definition af xenotransplantation, som også de amerikanske sundhedsmyndigheder og Europarådet anvender:

Xenotransplantation betyder transplantation, implantation eller infusion i et menneske af enten

1. levende celler, væv eller organer fra et dyr, eller
2. væsker, celler, væv eller organer fra mennesket, som uden for kroppen har haft kontakt med levende celler, væv eller organer fra dyr.



Det sidstnævnte indebærer for eksempel, at teknikker til dyrkning af hudceller fra mennesker, hvori der indgår et såkaldt vækstlag af levende dyreceller, også defineres som xenotransplantation.

En række dyrevæv/dyreprодукter anvendes i dag ved behandling af mennesker (se boks 4.1). Sådanne behandlinger hører ikke ind under xenotransplantation, fordi dyreprодукterne ikke indeholder levende celler.

Boks 4.1

Brug af dyrevæv til behandling

Brug af dyrevæv er velkendt i behandling af mennesker, men indtil nu har der til etablerede behandlinger ikke været anvendt dyrevæv, der indeholder levende celler.

I over 30 år er der blevet brugt grisehjerteklapper til mennesker. Disse grisehjerteklapper er forinden blevet behandlet i laboratoriet således, at der ikke er levende celler tilbage, og vævet er dermed biologisk inaktivt (1).

Et andet eksempel på brugen af et produkt oprenset fra dyrevæv er insulin fra svin, som er blevet brugt i en længere årrække til behandling af mennesker (1). Insulin produceres nu af gen-modificerede mikroorganismer.

Ingen af de ovennævnte behandlingsstrategier karakteriseres som xenotransplantation.

Der er i EU-regi fokus på anvendelsen af dyrevæv/celler til behandling, og hvorvidt disse produkter falder ind under lægemiddelbegrebet.

4.3 Hvorfor xenotransplantation?

På verdensplan har over en million mennesker fået erstattet et sygt organ med et raskt organ fra et andet menneske (2).

I Danmark har vi siden 1990 og indtil udgangen af 2001 foretaget i alt 2032 nyretransplantationer. Siden hjernedøds-kriteriets indførelse i 1990 er der herudover foretaget 318



hjertetransplantationer, 253 lungetransplantationer og 395 levertransplantationer. I få tilfælde er der desuden foretaget kombinationstransplantationer hjerte/lunger, hjerte/nyre og lever/nyretransplantationer. I dag er der ventelister til en række transplantationer, eksempelvis venter over 500 patienter i Danmark på at få en ny nyre.

(kilde: Sundhedsstyrelsen)

Interessen for xenotransplantation er først og fremmest koblet til den store forskel, der findes mellem udbud og efterspørgsel af organer til transplantation. I dag er der i de fleste lande lange ventelister til organtransplantation, og der er ikke tegn på, at antallet af hjernedøde organdonorer vil stige. Antallet af hjernedøde har i Danmark i de sidste 3-4 år gennemsnitligt været på 150-200 personer årligt. Heraf gav i gennemsnit 80 af tilfældene anledning til donation. Resten af tilfældene gav ikke anledning til donation, enten på grund af uegnethed (sygdom og lignende), eller fordi den hjernedøde ikke havde meldt sig som donor, og de pårørende ikke gav stedfortrædende samtykke.

(kilde: Sundhedsstyrelsen)

Hovedargumentet for xenotransplantation er det enkle, at hvis samfundet skal leve op til forpligtelsen om så vidt muligt at finde helbredelse for patienter, der har en ofte livstruende sygdom betinget af for eksempel organsvigt, må der findes nye veje. Her kunne xenotransplantation være en mulighed.

4.4 Forskning og forsøg med xenotransplantation

Det overordnede håb er, at xenotransplantation med tiden kan blive en rutinebehandling. Der findes dog i dag en lang række både tekniske, biologiske og etiske problemer vedrørende xenotransplantation, som bevirker, at det er vanskeligt at afgøre, hvorvidt teknologien vil være farbar som behandlingsform inden for en overskuelig tidshorisont.

4.4.1 Xenotransplantation af hele organer

Idéen om xenotransplantation har en lang historie, men den seriøse del af forskningen begyndte først i midten af det



20. århundrede. Især ét vellykket forsøg, hvor patienten levede med en chimpansenyre i over 9 måneder, gav anledning til stor optimisme. Dog gav efterfølgende forsøg, hvor organer fra andre donordyr end aber blev anvendt, ikke samme positive resultater, og interessen for xenotransplantation blev derfor mindre. De sidste forsøg fandt sted i 1980'erne og begyndelsen af 1990'erne i USA (se boks 4.2). Siden da har der ikke været foretaget kliniske forsøg med xenotransplantation af organer, men tanken er dog ikke opgivet.

Kliniske forsøg, der har inddraget mennesker som modtagere af dyreorganer, har ikke fundet sted i Danmark.

Boks 4.2

Eksempler på xenotransplantation af hele organer fra aber til mennesker

I USA blev der i 1985 transplanteret et bavianhjerte til et for tidligt født barn, som led af en alvorlig og uhelbredelig hjerte-fejl. Barnet overlevede i 20 dage efter xenotransplantationen. Der skete ingen hyperakut afstødning af bavianhjertet, men derimod en mere langsomt virkende antistofbaseret afstødning af det transplanterede hjerte (3).

Ligeledes i USA transplanterede Thomas Starzl og hans gruppe i 1992 bavianlever til to patienter, som overlevede i henholdsvis 2 måneder og 26 dage. Der blev observeret en tilstrækkelig leverfunktion hos de to patienter. De blev behandlet med kraftig immun-undertrykkende medicin. Den ene patient blev i næsten hele perioden holdt i isolation og fik specialdiæt. Begge døde som følge af infektioner (4).

På internationalt plan arbejdes der stadig på forsøg med transplantation af griseorganer til aber. Problemerne omkring afstødning søges afhjulpes ved genmanipulation af donordyret. Man har blandt andet arbejdet med såkaldte „knock-out“ grise, hvor man ved genetisk modifikation af grisen ændrer nogle sukkerstofkæder på cellernes overflade, se boks 4.3 (5,6). Der



arbejdes også på at indsætte humane gener i grisen, der koder for faktorer, der kontrollerer immunsystemet, og som derved hæmmer afstødningsprocessen.

Boks 4.3

Klonede „knock-out“ grise - et skridt på vejen mod egnede donordyr?

Mennesker og aber adskiller sig fra andre dyr ved at mangle et enzym, α -gal1,3GT, der kan sætte et bestemt sukkerstof, α -galaktose, på de forgrenede sukkerkæder på cellers overflader. Menneskets immunsystem vil derfor reagere kraftigt på et organ, eksempelvis fra en gris, som indeholder disse sukkerstrukturer. To forskergrupper, deriblandt biotek-firmaet PPL Therapeutics, har i januar 2002 offentliggjort, at de har skabt klonede grise, hvor den ene kopi af genet, der sørger for dannelsen af sukkerstrukturen, er ude af funktion, det vil sige, man har foretaget en „knock-out“ af genet (5). Offentliggørelsen førte til meget optimistiske udtalelser fra PPL Therapeutics om, at kliniske forsøg med xenotransplantation kunne påbegyndes om cirka 4-5 år. Imidlertid forventes der at være andre og mere langsomtvirkende afstødningsprocesser, som kan føre til afstødning af organet, og som ikke umiddelbart kan kontrolleres med medicin.

Den store fordel ved de nye klonede grise er dog, at man får mulighed for at studere og dermed arbejde på at mindske de andre afstødningsprocesser.

I 1999 udførte en australsk forskergruppe et forsøg med transplantation af nyrer fra transgene grise til aber (bavian). Forsøget viste, at der med transgene donordyr, som var bærere af tre humane gener, der regulerer menneskets immunsystem, kunne ses en overlevelse af de transplanterede nyrer på op til 5 dage (7).

Generelt kan det konkluderes, at kliniske forsøg med xenotransplantation af hele organer ikke vil være umiddelbart



forestående, uagtet at det er lykkedes at fremstille „knock-out“ grise, hvor den ene kopi af gal-1 genet er fjernet.

4.4.2 Midlertidig „xenotransplantation“ med henblik på rensning af blod

Ved midlertidig „xenotransplantation“ (ekstrakorporal perfusion) lader man blodet fra et menneske løbe via organer eller celler fra et dyr ved hjælp af et eksternt „bypass“ system. Denne teknik, forestiller man sig, kan være af betydning, hvis man i kortere tid behøver at erstatte et sygt organ. Det kan eksempelvis dreje sig om patienter med akut leversvigt efter en forgiftning, eller patienter der venter på at blive transplanteret.

Midlertidig „xenotransplantation“ giver ikke anledning til hyperakut afstødning som ved xenotransplantation af hele organer (se kapitel 4.5.2), men det er forventeligt, at der vil ske en gradvis cellulær afstødningsproces, som til en vis grad kan kontrolleres med immun-undertrykkende medicin.

Der er en række kliniske forsøg i gang i både USA og Europa, der involverer gennemløb af blod i en kunstig lever med indkapslede griseleverceller. Imidlertid mangler der stadig fyldestgørende detaljerede kliniske data, der kan vise værdien af denne behandlingsform.

Behandlingsformen har ikke været afprøvet i Danmark.

4.4.3 Xenotransplantation af celler

Xenotransplantation på celleniveau har foreløbigt vist sig at være mere perspektivrig end forsøg med transplantation af hele organer.

Ved xenotransplantation af celler ser man ikke den hyperakutte afstødning, som sker ved xenotransplantation af hele organer. Dette skyldes, at celler og væv ikke gennemstrømmes af blod umiddelbart efter transplantationen, og dermed ikke er så udsatte som hele organer. Den immun-undertrykkende behandling, som



anvendes ved transplantation af organer fra mennesker, har vist sig at være tilstrækkelig til at hindre afstødning (8).

Indtil videre er der dog ikke entydige beviser på, at xeno-transplantation af celler overhovedet har haft en effektiv virkning på patienterne.

I 1995 modtog en AIDS-patient knoglemarv fra en abe, i håb om at dennes immunceller ville bekæmpe HIV-virus. Cellerne fungerede dog kun i en meget kort periode (4,8). Inden for de sidste fem år er der i USA igangsat en række kliniske forsøg med transplantation af nerveceller fra grise fostre til patienter med Huntingtons chorea, Parkinsons sygdom, epilepsi og patienter med slagtilfælde (i alt er over 50 patienter blevet behandlet). Der rapporteres kun om begrænset klinisk udbytte af disse forsøg. Der er ligeledes foretaget kliniske forsøg med transplantation af insulin-producerende celler fra grise fostre til sukkersygepatienter (9). Desuden er der foretaget smertelindringsforsøg, hvor man har transplanteret indkapslede celler fra kvæg ind i rygmarven på terminale cancerpatienter.

Xenotransplantation af celler synes på nuværende tidspunkt at være en teknisk mere farbar vej end xenotransplantation af hele organer, men endnu ved man ikke, om denne behandlingsform kan give de ønskede resultater.

4.4.4 Forskning i Danmark

I Danmark har der hverken været udført kliniske forsøg med xenotransplantation eller human-orienterede xenotransplantationsforsøg, det vil sige forskning, der har involveret xeno-transplantation fra for eksempel grise til aber. Der er dog i de sidste 20 år foregået en del grundforskning i xenotransplantation. Forskningen har koncentreret sig om transplantationer af nyrer og hjerter på blandt andet mus og hamster samt morfologiske undersøgelser af de transplanterede organer.

Syddansk Universitet og Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole i København igangsatte i 1990'erne et forskningssamarbejde



med det formål at skabe transgene grise til human-orienterede xenotransplantationsforsøg. Samtidigt blev en arbejdsgruppe nedsat, „Danish transgenic pig study group“, som igennem 8-10 år har afholdt regelmæssige møder.

I de senere år, hvor man på internationalt plan har fokuseret på risikoen for overførsel af infektioner, og hvor der også herhjemme kom negativ fokus på xenotransplantation, er forskningen i Danmark gået ind i en mere stilfærdig fase uden dog at være blevet indstillet.

4.5 Problemer ved xenotransplantation

I de efterfølgende afsnit vil de væsentligste risikofaktorer ved xenotransplantation blive gennemgået og diskuteret, herunder også de samfundsmæssige og sociale aspekter.

4.5.1 Risiko for overførsel af infektioner

Man kan opdele risikoen ved smitte i forbindelse med xenotransplantation i den individuelle og den samfundsmæssige risiko: I første omgang er det den enkelte patient, som risikerer at blive smittet, men i sidste ende kan man risikere, at smitten udvikler sig til en epidemi og bliver et stort samfundsproblem (pandemi).

Det betyder, at man, hvis xenotransplantation skal benyttes som behandling, må sikre en omhyggelig kontrol af patienten samt dennes familie og partnere for at overvåge og sikre, at en eventuel epidemi opdages i tide (10).

Det er velkendt, at sygdom kan overføres mellem dyr og mennesker. En sådan overførsel kaldes en zoonose. Der er flere eksempler på, at for eksempel virus fra dyr giver anledning til alvorlige sygdomme hos mennesker. Eksempelvis giver B virus (cercopithecine herpesvirus 1) hos sin naturlige vært, makak-aben, kun anledning til en klinisk tilstand, der minder om herpes simplex hos mennesker. Derimod giver B virusinfektioner hos mennesker eller andre aber anledning til hjernebetændelse (encephalitis) med en dødelighedsrate på omkring 70 procent



(11,12). HIV er endnu et eksempel på en overført sygdom, idet HIV-virus menes at stamme fra en abe (13).

Den særlige risiko, der er forbundet med xenotransplantation og overførsel af infektionssygdomme, bygger især på tre forhold:

1. Patienterne behandles med immun-undertrykkende medicin, hvilket øger risikoen for infektioner, også med mikroorganismer, der normalt ikke giver infektioner hos mennesker.
2. Den fysiske barriere mellem dyre- og menneskeceller er nedbrudt, og dermed kan overførsel af smitte fra det transplanterede væv eller organ ske lettere. Den kroniske tilstedeværelse af dyrets virus vil kunne medføre, at virus tilpasser sig den humane vært, og at patienten herefter smittes og eventuelt smitter andre mennesker.
3. Hvis donordyret modificeres genetisk, kan dette betyde, at patientens normale immunreaktion udebliver, og derved kan den naturlige modstandskraft mindskes (10).

Der eksisterer dermed en risiko for, at xenotransplantation vil kunne medføre introduktion af nye smitsomme sygdomme, som efter transplantationen ville kunne spredes til andre mennesker og give anledning til epidemiske sygdomme. Endvidere kan mennesker udgøre en smitterisiko for dyrene.

Den mest fremtrædende erkendte potentielle risiko for xenogen infektion antager man i dag for at vedrøre endogene retrovirus, hvorfor den vil blive omtalt nærmere i det følgende kapitel.

4.5.1.1 Endogene retrovirus

Endogene retrovirus findes i kromosomerne hos alle undersøgte pattedyrarter (10). Det særegne ved retrovirus er, at de i deres inaktive form (provirus) findes indbygget permanent i værts-cellens kromosom. Provirus kan være inaktiv i mange år, hvorefter den pludseligt kan aktiveres, for eksempel ved at værten smittes med en anden virus. Derefter produceres der aktive viruspartikler, som spredes videre til nye værter. De er



ofte harmløse eller inaktive i den oprindelige vært, men kan være sygdomsfremkaldende i en anden dyreart. Eftersom retrovirus er indbygget i værtscellens DNA, kan man ikke fjerne dem, ligesom de kan nedarves til efterfølgende generationer.

Boks 4.4

Porcine (grise) endogene retrovirus (PERV)

PERV findes hos grise og i de organer, som det vil være aktuelt at transplantere. Denne type virus giver, så vidt vides, ikke anledning til sygdomme hos grise, men risikoen for overførsel til mennesket og udvikling af sygdom er til stede.

Man har fundet, at nogle varianter af endogene retrovirus fra grise har kunnet inficere menneskeceller i laboratoriet (14).

Hos patienter behandlet med væv og celler fra grise har man fundet, at celler fra donordyret kan overleve i flere år. Man har dog ikke påvist overførsel af PERV-infektioner i disse patienter. Der er uklarhed om, hvad der sker ved introduktion af endogene retrovirus hos patienter, der er under immun-undertrykkende medicinsk behandling, og hvad de kliniske konsekvenser vil være på langt sigt, herunder om det vil øge risikoen for PERV-infektion (15,16,17).

Der er fundet eksempler på smittespredning af PERV fra svineceller til immunsvækkede mus ved xenotransplantationsforsøg (15). Det understreger, at den mulige risiko for smittespredning i dag anses for en væsentlig barriere for fremskridt inden for udviklingen af xenotransplantation.

4.5.2 Immunologiske problemer - afstødningsprocesser

Ved xenotransplantation ses en immunreaktion mod det fremmede væv eller organ hos modtageren.

Den første immunologiske forhindring ved xenotransplantation af organer fra grise til mennesker er den hyperakutte afstødning, som sker i løbet af få minutter (se tabel 4.1). Den primære årsag til den hyperakutte afstødning er sukkerstofkæder, som i enden



bærer α -1,3 galaktose, og som findes på celleoverfladen hos de fleste pattedyr, herunder grise og hunde, men ikke hos mennesker og menneskeaber (18).

Den hyperakutte afstødning kan ikke dæmpes eller elimineres med immun-undertrykkende medicin (1), men problemet vil muligvis kunne blive mindre ved brug af „knock-out“ grise (se boks 4.3).

Det næste trin i kæden af afstødningsprocesser er den akutte vaskulære afstødning. Afstødningen karakteriseres ved blodpropper i de små kar og manglende blodtilførsel.

Hvis det skulle lykkes at løse problemerne omkring de akutte former for afstødning, vil den næste udfordring være den cellulære afstødning. Holdningen blandt forskerne er, at denne afstødningsproces vil være mindst lige så kraftig som afstødningen ved transplantation af organer fra menneske til menneske.

Tabel 4.1
Afstødningsreaktioner ved xenotransplantation

Hele organer	
Immunologisk proces:	Tid efter xenotransplantation:
Hyperakut afstødning	Minutter-timer
Akut vaskulær afstødning	Timer-dage
Cellulær afstødning	Dage-uger
Celler og væv	
Immunologisk proces:	Tid efter xenotransplantation:
Primær funktionssvigt	Øjeblikkeligt/gradvis
Cellulær afstødning	Gradvis

Skal xenotransplantation kunne udnyttes, må der findes metoder til at omgå denne afstødning. Det kan dreje sig om genetisk modifikation af donordyret, sådan som det er omtalt i det



foregående, eller det kan dreje sig om at ændre modtagerens immunologiske tolerance over for det fremmede organ. Amerikanske forskere har foretaget dyreforsøg med indsprøjtning af knoglemarvsceller fra et donordyr til en dyrecipient. Nogle af de introducerede knoglemarvsceller overlevede og producerede modne blodceller, og dette genetisk sammensatte immunsystem viste sig at give det xeno-transplanterede organ bedre chance for overlevelse (4).

4.5.3 Fysiologisk forligelighed

Udover de immunologiske barrierer findes der også fysiologiske barrierer, som endnu er uafklarede. Man ved rent faktisk ikke, om menneskets krop overhovedet er forlignelig med dyreorganer, hvad angår en række fysiologiske og for eksempel endokrinologiske funktioner. Der er forskelle i både enzymaktivitet, receptortyper og nervesystemets aktivitet. For eksempel er det usikkert, om den humane nyres produktion af erythropoietin, et hormon til brug ved dannelsen af røde blodlegemer, vil kunne erstattes af en svinenyres erythropoietinproduktion. Herudover varierer leverens komplekse funktion fra én dyreart til en anden, og det er særdeles tvivlsomt, om en griselever vil fungere i en menneskekrop (12). Der er derfor behov for forskning, der kan belyse de fysiologiske problemer.

4.5.4 Udvalgelse af egnede donordyr

Mennesket deler omkring 98 procent af sit DNA med de store aber: Chimpanse, gorilla og orangutan. Det nære slægtskab mellem aberne og mennesket og risikoen for overførsel af mikroorganismer og smitsomme sygdomme bevirker dog, at de store aber ikke er velegnede som donordyr. De fysiologiske og immunologiske ligheder mellem aber og mennesker betyder, at dyrene er velegnede som forsøgsdyr i prækliniske forsøg, hvor for eksempel bavianer kan bruges som modtager af griseorganer.

Det mest velegnede donordyr synes at være grisen, som har mange anatomiske og fysiologiske ligheder med mennesket. De er almindeligt forekommende produktionsdyr, som man i for eksempel Danmark og andre vestlige lande ikke har nævne-



værdige etiske problemer med at anvende til dette formål. Desuden formerer grise sig, i modsætning til aber, hurtigt og får store kuld. Derudover kan grise opdrættes under sterile eller mikrobiologisk definerede forhold, og dette kan medvirke til at mindske risikoen for overførsel af infektionssygdomme.

4.6 Etiske overvejelser ved xenotransplantation

Etiske forhold må løbende drøftes, når anvendelsen af en teknologi som xenotransplantation overvejes. I det følgende vil en række centrale spørgsmål blive drøftet.

4.6.1 Muligheden for at helbrede alvorligt syge mennesker

Nye behandlingsmuligheder, der kan have væsentlig betydning for alvorligt syge mennesker, må som udgangspunkt betragtes som et etisk gode. Dette principielle udgangspunkt modsiges ikke af, at en samlet afvejning af andre hensyn og overordnede etiske principper i en konkret sammenhæng kan føre til, at en mulig behandling opfattes som etisk uacceptabel.

Det er således det etiske hensyn til at opnå nye behandlingsmuligheder, som kan motivere til at gå videre med xenotransplantationsforsøg.

Det kan endvidere spille ind, at hvis xenotransplantation kan gøre transplantation fra menneske til menneske overflødig, så vil en række etiske problemer, der knytter sig til donorers og pårørendes samtykke til donation, kunne undgås.

4.6.2 Betydningen for modtagerens personlige integritet

I forbindelse med de etiske overvejelser om xenotransplantation vil det spørgsmål kunne rejses, om man ved at anvende dyr overskrider grænsen mellem dyr og menneske på en uacceptabel måde. Vil modtagerens personlige integritet blive anfægtet gennem transplantationen af et dyreorgan?

I forbindelse med en sådan overvejelse vil det være relevant at skelne mellem mere objektive og almene forhold på den ene side og på den anden side personlige psykologiske reaktioner på selve



dét at have modtaget et organ fra et dyr. Sidstnævnte reaktioner kan være meget forskellige fra menneske til menneske, og en grænse mellem etik og æstetik kan være vanskelig at drage. Når det drejer sig om mere objektive og almene forhold, må det tages i betragtning, at der er forskel på organer. Nogle organer vil kunne betragtes som slet og ret bærere af en fysiologisk funktion; andre organer vil også have en sådan funktion, men der er tillige knyttet en symbolsk betydning til dem (for eksempel hjertet).

En stillingtagen til disse etiske spørgsmål, som utvivlsomt berører mange mennesker, vil derfor kræve en nærmere overvejelse.

4.6.3 Sikring af, at der ikke forvoldes skade på patienter eller andre

I afvejningen af om en ny behandlingsmulighed er etisk acceptabel, bør de risici overvejes, som eksisterer, for at patienten selv eller andre kan blive skadet af behandlingen.

For patienten selv må dette ses i sammenhæng med spørgsmålet om den information, der gives forud for vedkommendes samtykke til behandlingen. Det er her et alment anerkendt princip, at en risikobetonet behandling inden for visse grænser kan være etisk acceptabel, under forudsætning af at den også accepteres af en patient, der er fuldt informeret om den foreliggende risiko.

Når det kommer til risikoen for, at der voldes skade på andre, må der anlægges en strengere vurdering. Det må her spille en rolle, dels hvor stor sandsynligheden er for, at skaden indtræffer, dels hvor stort et omfang denne skade i givet fald kan få. Det er alt andet lige lettere at acceptere en stor sandsynlighed for en meget lille skade, end det er at acceptere selv en begrænset sandsynlighed for en meget stor skade.



Hvis dertil kommer betydelig usikkerhed såvel om sandsynlighedsgraden som omkring det mulige skadesomfang, må forsigtighedsprincippet blive grundlæggende, og små skridt må tilrådes, ligesom der i givet fald - i hvert fald indledningsvis - må stilles krav om en kraftig regulering af området. Med den viden, der for tiden foreligger omkring risikoen ved forsøg med og gennemførelse af xenotransplantation, forekommer dette aktuelt at være den mest realistiske betragtning.

4.6.4 Respekt for patientens autonomi

De almene etiske forhold omkring samtykke og information, som gælder generelt inden for sundhedsvæsenet, gælder selvsagt også omkring xenotransplantation, men de forstærkes yderligere, idet risikoen for smitteoverførsel til andre mennesker nødvendigvis må imødegås gennem en bestemt adfærd fra patientens side. Det er ikke alene nødvendigt at sikre sig, at patienten er fuldt informeret om risikoen for sig selv og andre. Det vil også kunne vise sig nødvendigt at sikre sig, at patienten har vilje og er i stand til at leve op til de krav, som behandlingen i så henseende stiller.

En særlig problemstilling er i den forbindelse, at patienten kan være nødt til at underkaste sig karantæneforanstaltninger, og at dette ikke uden videre kan anses som sikret gennem det informerede samtykke og patientens eget tilsagn om at ville rette sig efter givne forskrifter.

Indførelse af xenotransplantation stiller derfor også samfundets myndigheder over for at måtte tage stilling til gennemførelse af eventuelle tvangsforanstaltninger. Her tænkes der ikke alene ud fra en principiel etisk synsvinkel, men tillige ud fra betragtninger om hvad det er realistisk at gennemføre.

4.6.5 Dyreetiske hensyn

Der er i dag i samfundet en bred accept af anvendelsen af dyr som produktionsdyr i fødevarerindustrien. Der er også bred accept af at anvende dyr i dyreforsøg, hvis dette skønnes at være til væsentlig gavn og fører til vigtig viden inden for



udforskningen af sygdomme eller udviklingen af metoder til at helbrede sygdomme. Dyreforsøgslovgivningen har stor fokus på dyrevelfærd, også når det drejer sig om anvendelsen af genteknologi på dyr.

Flere vil være af den opfattelse, at genetiske modifikationer, som i væsentlig grad vil ændre biodiversiteten, skal undgås. Andre vil være af den opfattelse, at såfremt en genetisk modifikation kan redde menneskeliv, så må biodiversiteten sikres ad anden vej.

Når konsekvensen af xenotransplantation på dyrevelfærden skal belyses, bør der skelnes mellem anvendelsen af dyr i grundlæggende forskning og forsøg og anvendelsen af dyr som donordyr.

Det er nødvendigt at frembringe transgene dyr med ændret immunologisk funktion, hvis xenotransplantation skal kunne lade sig gøre. De første skridt på vejen til at fremstille en „knock-out“ gris er allerede lykkedes (se boks 4.3). Hvorvidt en ægte „knock-out“ gris kan produceres, hvor det er lykkedes at „slukke“ for begge kopier af bestemte gener, vides endnu ikke, men teknikken fungerer i dag på mus. Det vides endnu ikke, om de transgene dyr vil opleve nedsat velfærd. Der er kun få undersøgelser på dette område, ligesom velfærdsproblemerne må antages at hænge sammen med arten af de genetiske modifikationer (11).

Derudover vil det i afprøvningsfasen af dyreorganer, hvad enten de stammer fra transgene dyr eller ej, være nødvendigt at foretage dyreforsøg. Disse dyreforsøg må antages at kunne medføre smerte og lidelse, idet der nødvendigvis må foretages studier af, hvorledes transplanterede organer afstødes. Intet forsøgsdyr må opleve intens angst, smerte eller ubehag, så der må samtidig udvikles skånsomme dyreforsøgsmodeller.

Hvis donordelen af xenotransplantationsmetoden først er veletableret, er der ikke grund til at antage, at donorgrisene vil



blive påført særlige velfærdsproblemer. Dyrene vil ganske vist skulle avles og holdes under specielle forhold, således at risikoen for infektioner minimeres, men restriktionerne ved et sådant hold vil antageligt ikke stille grisene ringere end andre grise og vil ud fra et dyrevelfærdsmæssigt og etisk synspunkt ligne de problemstillinger, vi kender i dag.

4.6.6 En retfærdig fordeling af ressourcer og behandlingsmuligheder

Forud for en stillingtagen til forsøg med xenotransplantation vil det være nødvendigt at gennemføre en etisk afvejning af de ressourcemæssige problemer, som en sådan ny behandlingsmulighed vil give anledning til. Det er almindeligt forekommende, at øgede muligheder for behandling hyppigt medfører, at flere patienter sendes til behandling (en sænkning af visitationstærsklen). Det må derfor tages i betragtning, at en mere ubegrænset adgang til organer fra dyr vil ændre opfattelsen af, hvornår det er relevant at foretage en transplantation.

I takt med at mulighederne vokser for at genmodificere eksempelvis grise ikke alene med henblik på en generel reduktion af afstødningsrisikoen, men tillige med sigte på at tilpasse et dyr genetisk til en bestemt patient, vil de ressourcemæssige problemer vokse.

Alt i alt må xenotransplantation derfor vurderes i en større sammenhæng, hvor også spørgsmålet om, hvilke andre behandlinger der i givet fald herefter ikke vil være ressourcer til at gennemføre, bliver centralt. Ligeledes må udgifter og problemer, forbundet med at patienten ikke kan behandles med xenotransplantation, vurderes.

4.7 Regulering af xenotransplantation

Indledningsvis skal det nævnes, at der ikke findes en dansk lovgivning, der særligt retter sig mod xenotransplantation.



Reglerne for ibrugtagning af nye behandlinger i sundhedsvæsenet fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning af 2. juli 1999. Generelt skal behandlingsstedet have faglige og ressourcemæssige forudsætninger for at implementere og følge op på indførelsen af den nye behandlingsmetode. Der skal for eksempel iværksættes en betryggende kvalitetskontrol med videre.

Af vejledningens afsnit om „særlige behandlingssituationer“ fremgår, at en læge i en konkret situation kan „anvende en ny behandling hos en patient, hvor formålet er at give patienten den efter lægens vurdering bedste behandling i den konkrete situation“. Denne vurdering udøves under lægens ansvar efter Lægelovens bestemmelser om omhu og samvittighedsfuldhed og forudsætter et særligt indgående informeret samtykke. Et sådant individuelt behandlingsforsøg kan også omfatte behandlinger, hvor det faglige og videnskabelige erfaringsgrundlag er spinkelt, hvilket eksempelvis kan komme på tale, hvor andre behandlinger har været prøvet eller må undlades af særlige grunde - eventuelt som en sidste udvej. I disse situationer skal der ikke ske anmeldelse til den videnskabetiske komité, jævnfør at det af bemærkningerne til Lov om et videnskabetisk komitéssystem fremgår, at der ikke skal ske anmeldelse af „forebyggelse, diagnostik og behandling i konkrete situationer eller over for konkrete individer/patienter, hvor formålet alene er at opnå en forbedring af disses livskvalitet“.

For så vidt angår xenotransplantation er der ikke noget i reglerne for indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet, som de fremgår af vejledningen af 2. juli 1999, der forhindrer, at der i de ovenfor beskrevne særlige behandlingssituationer iværksættes behandling med xenotransplantation som „en sidste udvej“.

På grundlag af en fælles udtalelse fra Det Etske Råd og Den Centrale Videnskabetiske Komité besluttede Folketinget den 30. januar 2001, at der ikke må udføres forsøg og behandling med xenotransplantation, førend der åbnes for adgang hertil fra de centrale sundhedsmyndigheder, herunder Den Centrale



Videnskabetiske Komité, og før der er taget stilling til de faglige og etiske problemer, der rejser sig i forbindelse med disse teknikker.

I forlængelse af Folketingets vedtagelse udsendte Sundhedsstyrelsen en skrivelse af 30. maj 2001 til landets amter og Hovedstadens Sygehusfællesskab. I skrivelsen fremhæves, at der på grund af de risici, der kan være forbundet med xenotransplantation, for eksempel i form af overførsel af smittekim fra transplanterede dyreorganer til mennesker, „bør tages nogle særlige samfundsmæssige hensyn“ og „gås frem med fornøden forsigtighed på dette område“.

Under henvisning til de særlige og endnu ikke fuldt afklarede mulige risici, som kan være forbundet med xenotransplantation, henstiller Sundhedsstyrelsen derfor i skrivelsen af 30. maj 2001 til, „at behandling med xenotransplantation på landets sygehuse ikke iværksættes uden for et videnskabetisk anmeldt, vurderet og godkendt forskningsregi, indtil der ad lovgivningens vej eller i form af myndighedernes nærmere regelfastsættelse er skabt klare rammer for behandlingens forsvarlige udøvelse uden for et sådant regi“. Af skrivelsen fremgår desuden, at det endnu ikke er endeligt afklaret, om xenotransplantation overhovedet vil vise sig at blive en realistisk behandlingsmulighed, og at det endvidere ikke er sandsynligt, at xenotransplantation vil kunne blive en rutinebehandling i Danmark inden for en overskuelig årrække. Sundhedsstyrelsen finder derfor ikke, at der endnu er behov for et omfattende, selvstændigt dansk udredningsarbejde med nærmere specifikation og praktisk implementering af et specifikt nationalt regelsæt.

Det Ethiske Råd og Den Centrale Videnskabetiske Komité har desuden i en fællesudtalelse af 22. januar 2001 henstillet til de regionale komitéer, at de indtil videre betragter forsøg, der involverer xenotransplantation, eller forberedelse til xenotransplantation, som projekter, der rejser spørgsmål af principiel karakter, og som derfor forelægges for den centrale



komité, jævnfør Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter, § 7 stk. 4.

Med henstillingen fra Den Centrale Videnskabetiske Komité og Det Ethiske Råd samt Sundhedsstyrelsens skrivelse til landets amter og Hovedstadens Sygehusfællesskab foreligger et godt grundlag for at sikre, at forsøg og behandlinger på dette område ikke foretages eller igangsættes, før der er skabt den fornødne sikkerhed for en forsvarlig brug af xenotransplantation.

4.7.1 Internationale tiltag

Også internationalt har de uoverskuelige konsekvenser vedrørende overførsel af smittestoffer fra donordyr til recipient og videre til andre mennesker medført, at der er sat et midlertidigt stop for forsøg med xenotransplantation på mennesker. Derudover er der i en lang række lande udformet rapporter, retningslinier (USA) eller nedsat rådgivende udvalg (Holland, Sverige) til at overvåge udviklingen og komme med anbefalinger til deres respektive regeringer samt industrien om mulige forholdsregler på området (1).

I England er der nedsat et særligt råd, som skal vejlede den britiske regering, og i hvilket eventuelle ansøgninger om forsøg med xenotransplantation skal behandles (1).

I Europarådets regi arbejdes der i et samarbejde mellem Steering Committee on Bioethics (CDBI) og European Health Committee (CDSP) på at færdiggøre en rekommandation om xenotransplantation, der vil indeholde anbefalinger om, hvilke elementer en eventuel national lovgivning bør indeholde. Det forventes, at de omtalte rammer vil være færdige i løbet af 2003.

I EU-regi arbejder det europæiske lægemiddelagentur (EMEA) i øjeblikket med udkast til regulerende retningslinier for brug af xenogene produkter i celleterapi.

(kilde: Lægemiddelstyrelsen)



4.8 Opsummering og anbefalinger

Xenotransplantation omfatter behandlingsmetoder, hvor levende celler eller organer fra dyr anvendes til behandling af mennesker. Endnu er xenotransplantation ikke indført som et behandlings-tilbud, og der er fortsat usikkerhed om den fremtidige betydning af dette behandlingsprincip.

Muligheder og perspektiver

- > Adgang til et i princippet ubegrænset antal organer til anvendelse ved organtransplantation.
- > Udvikling af nye behandlingsformer, hvor syge celler hos mennesker kan erstattes med raske celler fra dyr.

Risici og bekymringer

- > Spredning af mikroorganismer mellem dyr og mennesker med risiko for opståen af nye sygdomme og epidemisk udbredning.
- > Ethiske problemer på grund af overskridelse af barrieren mellem dyr og mennesker.

Problemfeltet

I det følgende gennemgås de konkrete områder, Genteknologi-udvalget har valgt at pege på:

Patientbehandling

Det er uklart om - og i så fald hvornår – xenotransplantation af organer eller celler vil være en behandlingsmulighed.

Vurdering: Visionen er, at xenotransplantation af celler vil kunne blive et behandlingstilbud for eksempel til patienter med Parkinsons sygdom. Rutinemæssig brug af xenotransplantation af organer skønnes i bedste fald at ligge langt ud i fremtiden. Sundhedsstyrelsen har med sin skrivelse af 30. maj 2001 sikret, at der på nuværende tidspunkt ikke foretages eksperimentelle behandlinger baseret på xenotransplantation. Denne henstilling vurderes indtil videre at skulle opretholdes.

Hovedansvarlig: Sundhedsstyrelsen.



Faglig rådgivning

Rådgivningen skal sikre, at Danmark i god tid kan forholde sig til muligheder og krav, der skal opfyldes, før xenotransplantationer eventuelt indføres som behandling.

Vurdering: Det skønnes, at man med de eksisterende strukturer vil kunne tilgodese behovet for rådgivning. Vigtige aspekter vil på den ene side være behandlingsmæssige gevinster ved xenotransplantation og på den anden side risikoen for først og fremmest spredning af infektioner fra donordyr til patient og videre til den øvrige befolkning.

Hovedansvarlig: Sundhedsstyrelsen.

Andre vigtige aktører: De statslige forskningsråd, de videnskabelige selskaber og Fødevarerdirektoratet.

Etik og debat

De etiske aspekter, herunder en etisk risikoafvejning, må inddrages.

Vurdering: De etiske implikationer, hvad angår menneskets identitet og hensynet til dyrene, er vigtige aspekter i beslutningsprocessen omkring xenotransplantation. Xenotransplantation har som behandlingsmulighed det særkende, at den enkeltes chance for at blive rask og den samfundsmæssige risiko for smittespredning kommer til at stå over for hinanden. Dette forhold forstærker behovet for etiske overvejelser og debat, som derfor må være centrale elementer i den skridt for skridt proces, der vil være nødvendig at knytte til en eventuel indførelse af xenotransplantation som behandlingsform.

Hovedansvarlige: Det Ethiske Råd og Det Dyreetiske Råd.

Andre vigtige aktører: Teknologirådet, BIOSAM, patientforeningerne og medierne (for eksempel BioTIK-portalen på www.biotik.dk).

Forskning

Xenotransplantation er på nuværende tidspunkt ikke et strategisk satsningsområde i dansk forskning.

Vurdering: Klinisk forskning: Det må forventes - og også være ønskeligt - at Danmark, såfremt det bliver aktuelt, kan deltage i kliniske afprøvninger initieret af internationale grupper. Men



Danmark har ikke - og skønnes heller ikke at skulle opbygge - en selvstændig klinisk forskning inden for området.

Basal forskning: Det er vigtigt, at der i Danmark kan udføres forskning af betydning for xenotransplantation, eksempelvis kortlægning af grisens genom, studier vedrørende afstødning og infektionsoverførsel ved xenotransplantation. Det anbefales, at en sådan forskning støttes i fri konkurrence med anden forskning.

Hovedansvarlige: Videnskabsministeriet og de statslige forskningsråd.

Andre vigtige aktører: Forskningsinstitutionerne, det centrale videnskabsetiske komitésystem og Dyreforsøgstilsynet.

Lovgivning og regulering

Danmark har i dag ikke en samlet lovgivning på xenotransplantationsområdet.

Vurdering: Såfremt xenotransplantation bliver en realitet, vil der være behov for at vurdere risikoen for epidemier blandt mennesker og dyr ved xenotransplantation, selv om en sådan risiko formentlig ikke helt vil kunne undgås. Europarådet arbejder for tiden med at færdiggøre en rekommandation inden for området. Det skønnes, at der ikke er behov for at udarbejde et mere detaljeret regelsæt i Danmark, før man når til det tidspunkt, hvor man kan forudse, at xenotransplantation i løbet af få år vil kunne blive et regulært behandlingstilbud. Aktuelt vurderes det, at Folketingets beslutning fra 30. januar 2001 sammen med Sundhedsstyrelsens skrivelse af 30. maj 2001 regulerer området tilfredsstillende ved at sikre, at xenotransplantation alene bliver udført som led i forskningsprojekter efter godkendelse i Den Centrale Videnskabsetiske Komité.

Industrielle aspekter

Hvis xenotransplantation bliver et behandlingstilbud, der kan anvendes ved celle og/eller organtransplantation, vil der være et industrielt potentiale i fremstilling af sådanne celler/organer mest sandsynligt fra grise.

Vurdering: Xenotransplantation af celler: Xenotransplantation af celler og væv kan vise sig at have et industrielt potentiale. Et tæt



samarbejde mellem forskningsinstitutionerne og industrien vurderes at kunne være af betydning i den nuværende fase. Xenotransplantation af organer: Da xenotransplantation af organer endnu er en usikker satsning, vurderes det, at man ikke på nuværende tidspunkt skal fremme den industrielle udvikling på området. Danmark kunne grundet sin erfaring med grisehold og sit engagement i griseegenomprojektet med tiden vise sig at have et potentiale inden for området.

Hovedansvarlige: Den danske industri, Økonomi- og Erhvervsministeriet og Videnskabsministeriet.

Andre vigtige aktører: Forskningsinstitutionerne.

Økonomiske aspekter

Hvis xenotransplantation bliver et behandlingstilbud, der kan erstatte eksempelvis de nuværende organtransplantationer, vil det kunne få omfattende økonomiske konsekvenser.

Vurdering: Indførelse af xenotransplantation er ikke umiddelbart forstående, og man kan ikke med sikkerhed udtale sig om de økonomiske konsekvenser. Bliver denne teknik aktuel, kan det give store udgifter til indretning af specielle hospitalsafdelinger, til køb af celler/organer og til det øgede antal patienter, som må forventes at kunne have gavn af denne behandling. Samtidigt vil der blive en reduktion i udgifter til det nuværende system for organtransplantation samt til dialyse.

Det skønnes ikke, at man på nuværende tidspunkt vil have behov for - eller være i stand til - at lave nøjagtige økonomiske beregninger.

4.9 Litteraturhenvi sning

- 1) Survey on xenotransplantation - Quality of Life programme, Europa Kommissionen, 2001.
- 2) OECD proceedings: Xenotransplantation, International Policy Issues, 1999.
- 3) Bailey, LL et al., Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. Journal of the American Medical Association, 1985, 254(23), 3321-9.
- 4) Starzl, TE et al., Baboon-to-human liver transplantation. Lancet, 1993, 341(8837), 65-71.



- 5) Lai, L et al., Production of alpha-1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science*, 2002, 295(5557), 1089-92.
- 6) Dai, Y et al., Targeted disruption of the alpha1,3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. *Nature Biotechnology*, 2002, 20(3), 251-5.
- 7) Cowan, PJ et al., Renal xenografts from triple-transgenic pigs are not hyperacutely rejected but cause coagulopathy in non-immunosuppressed baboons. *Transplantation*, 2000, 69(12), 2504-15.
- 8) Butler, D., Last chance to stop and think on risks of xenotransplants, *Nature*, 1998, 391(6665), 320-4.
- 9) Edge, AS et al., Xenogeneic cell therapy: current progress and future developments in porcine cell transplantation. *Cell Transplant*, 1998, 7(6), 525-39.
- 10) Christiansen et al., *Dansk Veterinærtidsskrift*, nr. 1, januar 2001.
- 11) Høring om xenotransplantation, *Teknologirådet*, 2000. www.tekno.dk
- 12) UKXIRA's tredje årsrapport, september 1999-november 2000.
- 13) Desrosiers, RC, HIV-1 origins. A finger on the missing link, *Nature*, 1990, 345(6273), 288-9.
- 14) Brown, J et al., Xenotransplantation and the risk of retroviral zoonosis. *Trends in Microbiology*, 1998, 6(10), 411-5.
- 15) van der Laan, LJ et al., Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature*, 2000, 407(6800), 90-4.
- 16) Patience, C et al., No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet*, 1998, 352(9129), 666-7.
- 17) Martin, U et al., Productive infection of primary human endothelial cells by pig endogenous retrovirus (PERV). *Xenotransplantation*, 2000, 7(2), 138-42.
- 18) Galili, U et al., Interaction between human natural anti-alpha-galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infection and Immunity*, 1998, 56(7), 1730-7.



Yderligere litteraturhenvisninger:

- a. US department of health and human services, draft guidance for industry, December 1999.
- b. Chapman, LE et al., Xenotransplantation and xenogenic infections. *The New England Journal of Medicine*, 1995, 333(22), 1498-1501.
- c. NOU-Norges offentlige utredninger. Xenotransplantation. *Medicinsk bruk af levende celler, vev og organer*. 2001:18.
- d. Lanza, P et al., Xenotransplantation. *Scientific American*, 1997, 277(1) 54-9.
- e. Cooper, DK et al., Will the pig solve the transplantation backlog?, 2002, *Annual Review of Medicine*, 53, 133-147.
- f. Frankish, H, Pig organ transplantation brought one step closer, 2002, *Lancet*, 359(9301), 137.
- g. Butler, D, Xenotransplant experts express caution over knockout piglets, 2002, *Nature*, 415(6868), 103-4.
- h. Simon, A et al., Xenotransplantation so close but yet so far, 2002, *Transplantation*, 73(1), 1-2.

>



5	Genterapi	93
5.1	Indledning	93
5.2	Hvad er genterapi?	93
5.2.1	Genterapi på kønsceller versus somatisk genterapi	93
5.2.2	Grundlæggende mekanismer for genterapi	93
5.3	Hvorfor genterapi?	94
5.4	Forskning og forsøg med genterapi	95
5.4.1	Vektorer - en nødvendig forudsætning for genterapi	95
5.4.2	Kliniske forsøg med genterapi	98
5.4.2.1	Cancer	99
5.4.2.2	Blødersygdom, hæmofili A og hæmofili B	100
5.4.2.3	AIDS	101
5.4.2.4	Hjerte-karsygdomme	102
5.4.2.5	Immundefekt	103
5.4.3	Forskning i Danmark	104
5.5	Problemer ved genterapi	105
5.6	Etiske overvejelser ved genterapi	107
5.6.1	Genterapi på somatiske celler	107
5.6.2	Genterapi på kønsceller og fosteranlæg	108
5.7	Regulering af genterapi	109
5.8	Opsummering og anbefalinger	110
5.9	Litteraturhenvi sning	113

5. Genterapi



5.1 Indledning

Genterapi omfatter behandlingsformer, hvor man indfører genetisk materiale i patientens celler. Da forskningen i genterapi rigtig kom i gang i begyndelsen af 1990'erne, var den almindelige opfattelse, at genterapi som behandlingsform højst lå 5-10 år frem i tiden. Disse optimistiske forventninger er blevet afløst af mere tilbageholdende udtalelser. Imidlertid regner man fortsat med, at genterapi med tiden vil vise sig som et vigtigt behandlingstilbud.

5.2 Hvad er genterapi?

Man kan definere genterapi som „indførsel af nyt genmateriale i organismen med det formål at opnå et terapeutisk resultat“. Genterapi er altså en måde at behandle eller forebygge sygdomme på, der er baseret på indførsel af genetisk materiale i patientens celler.

5.2.1 Genterapi på kønsceller versus somatisk genterapi

Man kan tale om to former for genterapi: Genterapi på kønsceller og somatisk genterapi.

Ved *genterapi på kønsceller* eller befrugtede æg vil den genetiske ændring, forårsaget af terapien, kunne videreføres til næste generation. Der er ingen aktivitet på dette område, og anvendelse hos mennesker er forbudt.

Ved *somatisk genterapi* udføres terapien på „kropsceller“. Den genetiske ændring forårsaget af terapien vil ikke videreføres til næste generation, hvis behandlingen alene når kropscellerne. Det er denne form for genterapi, der vil kunne få stor betydning for sygdomsbehandling. Både i Danmark og i udlandet gennemføres der for tiden kliniske forsøg med somatisk genterapi. Nogle af studierne er omtalt i tabel 5.1, kapitel 5.4.2.

5.2.2 Grundlæggende mekanismer for genterapi

Det genetiske materiale, der overføres, kan være i form af enten DNA eller RNA. Cellens arvemasse findes i form af DNA i cellekernen. Når DNA udtrykkes i cellen, sker der først en afskrivning af DNA strengen. Den dannede streng kaldes mRNA



(messenger-RNA). mRNA transporteres ud af cellekernen, og i cellens cytoplasma sker der en oversættelse af mRNA til protein. For en nærmere forklaring af samspillet med DNA, RNA og proteiner henvises til afsnittet om gendiagnostik af raske, boks 6.1 i kapitel 6.2.1.

Med genterapi kan man indføre gener, der kan styre dannelsen af for eksempel bestemte proteiner, som patienten har brug for. Man kan også indføre gener, der på forskellig måde regulerer cellens egen produktion af proteiner i ønsket retning.

Den mest direkte form for genterapi er den såkaldte *in vivo*-terapi, hvor DNA indføres direkte i vævet på patienten. Man kan også anvende *ex vivo*-terapi. Her udtager man de relevante celler (målceller) fra patienten, og DNA indføres i cellen i laboratoriet, hvorefter cellerne føres tilbage til patienten.

5.3 Hvorfor genterapi?

Genterapi forventes at kunne åbne mulighed for behandling af mange typer af sygdomme. Den oprindelige idé med at indsætte en normal kopi af det defekte gen var besnærende og blev anset for at kunne føre til en revolution inden for behandling af arvelige sygdomme. Grunden til dette er, at genterapi sigter på at behandle eller eliminere selve sygdomsårsagen i modsætning til flere eksisterende medicinske behandlinger, som mest sigter på at behandle symptomerne.

Kort fortalt forventes genterapi at kunne anvendes til

- > at indsætte et velfungerende gen som kompensation for et muteret/defekt gen, med det formål at cellen igen kan fungere normalt (for eksempel ved cystisk fibrose),
- > at indsætte et gen, som koder for et protein, der medfører, at cellen dør (for eksempel kræftceller),
- > at indsætte et gen, som koder for en RNA sekvens, som hæmmer virusreplikation eller udtryk af et bestemt protein (for eksempel ved AIDS eller Huntingtons chorea),



- > *at* overføre et gen, som kan sikre, at cellen i kortere eller længere perioder fremstiller proteiner (for eksempel væksthormoner eller vækstfaktorer) med terapeutisk virkning,
- > *at* kunne vaccinere imod en lang række infektionssygdomme ved at foretage genoverførsel med metoder, som sikrer, at cellen i en begrænset periode fremstiller det ønskede protein (DNA vaccination),
- > *at* indsætte et gen, så cellen fremstiller et protein, som kroppens immunforsvar kan reagere imod, således at immunforsvaret for eksempel starter bekæmpelsen af kræftceller, som udtrykker det pågældende protein (anden form for DNA vaccination).

5.4 Forskning og forsøg med genterapi

En væsentlig forudsætning, for at genterapi kan gennemføres med vellykket resultat, er, at det er muligt at opnå en effektiv optagelse af genet, det vil sige DNA/RNA i de relevante målceller. Det opnår man ikke uden videre, og forskning, der kan sikre en effektiv genoverførsel, har derfor været dominerende inden for genterapiområdet.

5.4.1 Vektorer - en nødvendig forudsætning for genterapi

Uafhængig af den metode der anvendes til at overføre DNA til målcellerne, er der brug for at overveje, hvilke hjælpemidler, vektorer, man skal benytte. Man skelner mellem virale og ikke-virale vektorer.

Virale vektorer benytter sig af virus, der naturligt smitter levende celler, men som er genmanipulerede, således at risiko for eksempelvis virusspredning er minimal. Virus' egne gener er helt eller delvist erstattet af det terapeutiske gen. De forskellige virustyper har forskellige egenskaber; for eksempel indsætter retrovirus sig i arvemassen, således at de vil blive videreført ved celledelinger, mens dette ikke er tilfældet for adenovirus.

Ikke-virale vektorer har som fællestræk, at der benyttes andre „transportformer“ end virus for det gen, man ønsker optaget i



målcellerne. Fordele og ulemper ved virale og ikke-virale vektorer fremgår af skema 5.1.

Skema 5.1 Fordele og ulemper ved forskellige typer af virale vektorer samt de ikke-virale vektorer

Vektor	Fordele	Ulemper
Retrovirus	<ul style="list-style-type: none">- ikke sygdomsfremkaldende- kommer nemt ind i cellen- integreres stabilt i arvemassen- nem at manipulere i laboratoriet	<ul style="list-style-type: none">- tilfældig integration i arvemassen- svært at opnå høje virus-koncentrationer- optages kun i celler i deling- kan overføre terapeutiske gener af begrænset størrelse (7-8 kb)
Adenovirus	<ul style="list-style-type: none">- kommer nemt ind i cellen- giver højt udtryk af det terapeutiske gen- integreres ikke i cellens arvemasse- høj viruskoncentration- optages i delende og ikke-delende celler	<ul style="list-style-type: none">- virale gener nødvendige for vektorfunktion- giver immunrespons hos patienten- relativ kortvarigt udtryk af terapeutiske gener
Adeno- associeret virus (AAV)	<ul style="list-style-type: none">- potentiale for målrettet integration i cellens arvemasse- optages i delende og ikke-delende celler- giver ikke immunrespons hos patienten	<ul style="list-style-type: none">- begrænset størrelse på det indsatte gen (4,5 kb)- svær at producere/opformere



**Lentivirus
(komplekse
retrovirus)**

- optages i ikke-delende celler
- undgår nedbrydning af immunsystemet (komplementsystemet)
- kan overføre terapeutiske gener af en vis størrelse (11 kb)
- bekymring for, om rekombinationer kunne føre til virusinfektioner
- tilfældig integration i arvemassen
- muligvis modstand i befolkningen mod anvendelse af for eksempel HIV-afledte vektorer til brug ved genterapi
- svært at opnå høje virus-koncentrationer

**Ikke-virale
vektorer**

- ingen risiko for spredning af virus
- kan indsætte større DNA materiale end i virale vektorer
- risiko for hurtig inaktivering i cellen
- typisk mindre transfektions-effektivitet sammenlignet med virale vektorer

En af de afgørende udfordringer i genterapiforskningen er, at få vektorerne specifikt rettet mod målcellerne. Lykkes dette, vil genoverførslen kunne ske *in vivo* til specifikke målceller eller til specifikke sygdomsområder i organismen, hvorved man undgår, at genmaterialet bliver indbygget i „tilfældige“ celler. Endvidere vil målretningen formentlig også nedsætte risikoen for uønskede bivirkninger af behandlingen. Forskerne afprøver for tiden forskellige metoder. En af disse metoder er at rette den virale vektor mod specifikke overfladeproteiner på målcellerne. Det kan også blive nødvendigt, at kunne styre hvor genmaterialet indsættes i målcellens arvemasse for derved at undgå tilfældige og uhensigtsmæssige indsættelser, hvor konsekvenserne ikke kendes. Forskerne har opnået fremskridt på ovennævnte områder, men en fortsat stor forskningsindsats er nødvendig for at opnå mere præcise og mindre risikobetonede genterapi-metoder.



5.4.2 Kliniske forsøg med genterapi

Af de mere end 600 kliniske genterapiprotokoller der frem til udgangen af 2001 har været i gang på verdensplan, foregår hovedparten i USA. Cirka 63 procent af protokollerne omhandler behandlingsforsøg på cancerpatienter, cirka 12 procent behandlingsforsøg af sygdomme, der skyldes forandringer i bare ét gen (monogene sygdomme - for eksempel cystisk fibrose), cirka 6,4 procent infektionssygdomme (hovedsageligt HIV/AIDS) og knap 8 procent kredsløbs-sygdomme (1). I cirka 34 procent af protokollerne benyttes retrovirale vektorer og i cirka 27 procent af protokollerne benyttes adenovirale vektorer. I alt er cirka 3.500 patienter under genterapibehandling verden over (se tabel 5.1).

Af de igangværende protokoller er den overvejende del, cirka 66 procent, fase I forsøg, det vil sige forsøg, hvor man undersøger, hvordan genterapien virker også på raske personer. Cirka 21 procent af protokollerne er fase I/II forsøg, det vil sige forsøg, hvor man undersøger virkningen på en lille gruppe af patienter, der har den sygdom, man ønsker at behandle. Under 1 procent af protokollerne er fase III forsøg (1), det vil sige forsøg, hvor det undersøges, om den nye behandling er bedre end de allerede eksisterende tilbud til patienterne.



Tabel 5.1
Oversigt over godkendte kliniske forsøg på verdensplan

Kontinent	Antal	protokoller	Antal	patienter
USA		516		2208
Europa		103		928
Asien		9		32
Australien		3		13
Afrika		1		15
resten		4		298
I alt		636		3494

Kilde: The Journal of Gene Medicine - gene therapy clinical trials. Copyright hos og gengivet efter tilladelse fra John Wiley & Sons Ltd. 2002.

Indtil videre har resultaterne af de afsluttede genterapiforsøg generelt været skuffende. For eksempel har der været store forventninger til behandling af cystisk fibrose med genterapi, idet det defekte gen „blot“ skulle suppleres med et fungerende gen i cellerne fra de slimproducerende kirtler. Men de kliniske forsøg har vist, at der er problemer med optagelse af vektorerne, at der sker et immunrespons mod vektorerne, og at der er en del bivirkninger (2).

Også i Danmark har der været gennemført forsøg med genterapi, hvilket gennemgås nærmere i kapitel 5.4.3.

Nedenfor gennemgås strategier og resultater af forskning med genterapi for en række udvalgte sygdomme.

5.4.2.1 Cancer

Fremgangsmåderne til behandling af cancer ved hjælp af genterapi er talrige. I det følgende beskrives to overordnede strategier, som begge har til formål at få cancercellerne til at dø.



Den første fremgangsmåde går ud på at påvirke immunforsvaret. Dette gøres ved at indføre DNA, der koder for dannelse af proteiner, som stimulerer immunsystemets celler til at genkende og dræbe kræftcellerne. Denne strategi er blandt andet forsøgt anvendt på ondartet modermærkekræft (malignt melanom). Det er ikke lykkedes at helbrede sygdommen med denne metode, men det er dog observeret, at tumorerne er svundet ind hos nogle af patienterne.

Immunsystemet kan også stimuleres ved hjælp af for eksempel vaccination med dendritiske celler. Dendritiske celler kan aktivere nogle af immunsystemets celler til at „genkende“ og reagere imod noget fremmed for eksempel et protein på overfladen af en cancercelle. Kort fortalt oprenses dendritiske celler fra patienten, og i cellerne indsættes der et gen, som koder for et protein, der udtrykkes ekstra meget eller kun på cancercellerne. De dendritiske celler føres så tilbage i patienten, hvor de kan aktivere patientens immunforsvar til at reagere mod celler, som udtrykker den tumorspecifikke markør.

Ved den anden strategi forsøger man at slå cancercellerne ihjel ved at indføre en form for „selvmordsgen“ i cellerne, så de selv producerer et protein, der er direkte giftigt eller får cellen til at begå „selvmord“ (apoptosis). Alternativt kan det tilførte gen få målcellen til at dø ved at omdanne tilførte ikke-toksiske stoffer til stoffer, der er stærkt celledetoksiske.

På baggrund af den hidtidige forskning er det fortsat uvist, i hvilket omfang genterapi vil blive af betydning i forbindelse med behandling af cancerpatienter.

5.4.2.2 Blødersygdom, hæmofili A og hæmofili B

Der forskes intensivt i udvikling af genterapi af blødersygdommene hæmofili A og hæmofili B, og visse af de udviklede teknikker er også blevet testet på patienter.

Nye resultater opnået ved dyreforsøg er lovende. Overførsel af gener med en adeno-associeret virus til levervæv og til



muskelvæv kan behandle dyremodeller for blødersygdom. Resultaterne har givet nyt håb, og på nuværende tidspunkt er kliniske forsøg i gang i USA. De foreløbige publicerede resultater viser, at koagulationsfaktoren, som forventet, bliver produceret og kan findes i blodet hos hæmofili B patienter (3). Også i et andet klinisk forsøg med hæmofili A patienter er de foreløbige resultater lovende (4).

Der forskes også i at korrigere for blødersygdommen på fosterstadiet. Ønsket er at hindre vævsskader, som ellers ville opstå i forbindelse med fødslen eller ganske tidligt i patientens liv. Gener, der koder for den humane koagulationsfaktor IX, er forsøgt overført i muse- og fårefostre (5,6). De hidtidige forsøg har været lovende, og forskerne mener, at denne metode med tiden vil kunne udvikles til brug for behandling af fostre med hæmofili B. En fordel ved behandling i fostertilstanden er en forventet svagere immunreaktion på det terapeutiske gen, hvilket også blev bekræftet i forsøg på mus (7). Der er dog behov for yderligere grundig forskning inden klinisk anvendelse, blandt andet for at belyse om en udbredt spredning af vektorer i fosteret kan undgås (5,6).

5.4.2.3 AIDS

Målet med genterapi af AIDS er at hindre, at HIV-virus spredes og smitter andre celler i kroppen. Forskellige strategier er afprøvet. For eksempel kan man indsætte et gen, der koder for et protein, som hæmmer HIV-1 formering ved fysisk at hindre nødvendige faktorer i at fungere eller ved at undertrykke cellulære faktorer, som har betydning for virusformering. En anden mulighed er, at det fremmede gen koder for små RNA stykker, som binder sig til de proteiner eller RNA, der er nødvendige for virusformeringen.

Selv om der stadig er lang vej, til at en egentlig effektiv behandling af AIDS ved hjælp af genterapi er mulig, gøres der konstant fremskridt i forskningen (8).



5.4.2.4 Hjerte-karsygdomme

Lovende resultater er opnået ved genterapi af hjertekar-sygdomme. Der er især opmærksomhed på sygdomme i hjertet. Her har forskere fra USA haft positive resultater med at introducere et gen i hjertemusklen hos grise. Genet koder for VEGF, vascular endothelial growth factor, en vækstfaktor der igangsætter dannelsen af nye blodkar. De positive resultater førte til kliniske forsøg, og resultaterne fra flere fase I kliniske forsøg tyder på, at der også hos mennesket sker en nydannelse af kar i hjertet (9,10). Så snart VEGF har virket i vævet og igangsat dannelsen af nye blodkar, er det en fordel, at vektor samt det overførte gen nedbrydes, og det er netop, hvad der sker (9).

En anden forskergruppe har koncentreret indsatsen om patienter med stærke smerter og ikke-helende sår i benene. Her blev vektorer med VEGF genet givet ved hjælp af direkte injektion i muskulaturen. Behandlingen medførte en forbedring af blodgennemstrømningen og en forbedret sårheling, forhold der tilsammen vil reducere risikoen for at få benet amputeret (11,12).

Der er ikke registreret nogle alvorlige bivirkninger hos de mere end 200 patienter, der er blevet behandlet med VEGF genterapi (13).

Genterapi af hjerte-karsygdomme er fortsat på forsøgsstadiet, men de foreløbige resultater tyder på, at denne behandling vil kunne give gode resultater.



5.4.2.5 Immundefekt

De første kliniske forsøg med genterapi hos patienter med immundefekter fandt sted for over 10 år siden. Forsøgene involverede patienter med immundefekten SCID (severe combined immune deficiency) med en variant af sygdommen, der skyldes mangel på enzymet adenosine deaminase (ADA).

Størstedelen af SCID patienterne med ADA mangel, der er blevet behandlet med genterapi, har ikke fået forbedret deres tilstand væsentligt (14). Dog var der hos den allerførste patient, en 4-årig pige, en positiv effekt (15,16). På tidspunktet, hvor hun blev inddraget i forsøget, havde hun igennem to år fået tilført ADA (proteinterapi), men denne behandling havde vist sig uvirksom, og pigen led af gentagne infektioner. Forsøget gik ud på at integrere en normal kopi af genet, der koder for ADA enzymet, ind i hvide blodlegemer (T-celler). I dag trives pigen og har et immunrespons, der ligger inden for det normale spektrum dog i den lave ende. Det kan dog ikke konkluderes, at forbedringerne alene skyldes genterapien, idet behandling med ADA (proteinterapi) blev fortsat under genterapiforsøget.

Genterapi af ADA mangel er efterfølgende blevet forsøgt flere steder i verden (USA, Japan og Italien). Da patienterne udover genterapien har fået proteinterapi (ADA), har man ikke kunnet udlede effekten af genterapien alene. Imidlertid er det for nyligt blevet beskrevet, at man i Italien har behandlet 2 børn med genterapi alene (17). Efter et stykke tid indeholder de fleste af patienternes immunceller de overførte gener, og patienternes immunsystem ser også ud til at være blevet normaliseret.

I boks 5.1 beskrives resultater opnået ved behandling af en anden variant af immundefekten SCID.



Boks 5.1

Immundefekten SCID-X1 (Human Severe Combined Immunodeficiency Disease)

Immundefekten X-SCID er en arvelig sygdom koblet til X-kromosomet. Den er karakteriseret ved en tidlig blokering af udviklingen af immunsystemets celler. Det betyder, at patienten er meget modtagelig for infektioner, og at patienten uden behandling må leve i sterile omgivelser helt isoleret fra omverdenen. Cavazzana-Calva et al. har i et klinisk forsøg med genterapi til behandling af X-SCID opnået overbevisende resultater. I forsøget får 2 patienter med X-SCID via en retroviral vektor integreret en kopi af det korrigerende gen i stamceller, som er udtaget fra knoglemarven. Derefter tilbageføres cellerne til patienterne (14,18). Patienterne fik det bedre, symptomer som diarré og hudlæsioner forsvandt, og deres evne til at modstå smitte blev øget. Det betød, at patienterne kunne forlade den sterile isolationsafdeling uden at modtage nogen yderligere behandling.

Et tilsvarende forsøg, hvor stamceller fra knoglemarven fra hver af 5 drenge med immundefekten X-SCID blev behandlet med genterapi, opnåede man et næsten normalt immunrespons 2 år efter behandlingen i 4 ud af de 5 patienter (19).

Genterapi af patienter med SCID har vist de mest lovende resultater hidtil med denne behandlingsform.

5.4.3 Forskning i Danmark

Genterapi er et af de satsningsområder, som blev fremhævet i forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab, og som senere er fulgt op af Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (20,21).

Der udføres i Danmark selvstændig forskning vedrørende udvikling af vektorer, vedrørende genterapi ved sjældne arvelige sygdomme og ved erhvervede sygdomme som cancer.



Hvad angår den kliniske forskning, har de fleste gennemførte projekter haft tilknytning til internationale afprøvninger.

I Danmark har der været 8 anmeldte kliniske forsøg med genterapi. Flere af projekterne kom aldrig i gang. Et projekt, der afprøvede behandling af ondartede hjernetumorer (glioblastoma), viste ingen effekt.

Ligeledes havde et projekt, der afprøvede behandling af levermetastaser, ingen påviselig effekt. Et projekt vedrørende behandling af iskæmisk hjertesygdom med vækstfaktoren VEGF er endnu ikke afsluttet.

5.5 Problemer ved genterapi

Genterapi er potentielt en behandlingsmetode med mange fremtidsperspektiver, idet behandlingen ideelt set genopretter den genetiske fejl i den enkelte celle. Som omtalt i kapitel 5.4 er der dog stadig et stykke vej til, at genterapi bliver et standard behandlingstilbud. Manglende effektivitet, målretning samt toksicitet af vektorerne er eksempler på de hovedproblemer, forskerne i dag arbejder på at løse. Nogle af problemerne ved genterapien er nævnt i boks 5.2.



Boks 5.2

Problemer ved genterapi

De nedenfor anførte problemer ved genterapi er relaterede til anvendelse af virale vektorer, men er ikke set ved anvendelse af ikke-virale vektorer.

Smitterisiko/spredning af virus. Genterapi med virale vektorer indebærer en lille sikkerhedsmæssig risiko for spredning af virus i patienten/befolkningen. Ved genterapi er den virale vektor ændret, således at spredning ikke bør kunne finde sted. Det er dog teoretisk muligt for virus at gendanne sin vildtypetilstand, hvorved en spredning ville kunne finde sted. Risikoen kan minimeres ved forskellige foranstaltninger såsom forbedringer af vektoren og isolering af patienten under behandling.

Skade på raske og syge celler. Tilfældig indsættelse af vektoren i cellens arvemasse vil kunne medføre mutationer, der i værste fald kan være et forstadium til cancer. Dette vil dog kun kunne forekomme, når der anvendes vektorer, der indbygger genet i cellens eget genom. Man må i den forbindelse huske, at naturligt forekommende virus også kan skabe tilsvarende skader på celler, og man anser risikoen for udvikling af cancer ved tilfældig indsættelse i arvemassen for at være meget lille.

Spredning til kønscellerne. Hvis vektorer, hvor genmateriale integreres i værtscellens arvemasse, ved et uheld optages i kroppens kønsceller, kan de føre til ændring af de kommende generationers arvemasse.

Immunreaktion. En 18-årig patient døde i USA i 1999 efter gentagne behandlinger med adenoviral vektor, der førte til en voldsom immunreaktion. Dødsfaldet affødte store diskussioner med hensyn til regulering af genterapiområdet, og det gav også anledning til mange overvejelser inden for genterapiforskningen. Adenovirale vektorers immunfremkaldende virkning er velkendt og må altid tages i betragtning ved adenoviral genterapi.



5.6 Ethiske overvejelser ved genterapi

Nye muligheder for behandling og forebyggelse af alvorlige sygdomme og handicaps må som udgangspunkt betragtes som etiske goder. Dette principielle udgangspunkt modsiges ikke af, at en samlet afvejning af andre hensyn og overordnede etiske principper i en konkret sammenhæng kan føre til, at en mulig behandling må opgives som etisk uacceptabel.

Når en sådan afvejning skal foretages omkring genterapi, stiller det sig meget forskelligt alt efter, om det drejer sig om terapi på kropsceller eller om genetiske indgreb i kønscellers og i foster-anlægs arvemasse.

5.6.1 Genterapi på somatiske celler

Som tidligere beskrevet må det antages, at der inden for de kommende år vil være tale om grundforskning, om klinisk forskning og ikke mindst om eksperimentel behandling. Denne uafklarethed omkring behandlingsformens kvaliteter må spille en væsentlig rolle for de etiske overvejelser.

Specielt i forbindelse med eksperimentel behandling får det informerede samtykke en særlig betydning som forudsætning for, at en patient kan gives en behandling, om hvis positive udfald eller negative - eller måske endda fatale - bivirkninger, der ikke på forhånd findes nogen sikker viden. Dette gælder også, hvor der er tale om, at forældre skal give samtykke til genterapi på deres (eventuelt endnu ikke fødte) barn.

Det vil derfor skulle tages i betragtning, om der eksisterer nogen anden behandling, som med rimelig sikkerhed kan give et mindst lige så godt resultat som det, man håber at få ud af den eksperimentelle genterapi. Den etiske betragtning vil også skulle anlægges, at patientens prognose skal være så dårlig, at det kan gøre det berettiget at tilbyde en mulig risikabel behandling. Også hvor der er tale om patienter med en umiddelbart livstruende sygdom, der ikke har andet håb at knytte sig til end den eksperimentelle behandling, må det være en forudsætning, at der



netop bør foreligge et fagligt betinget håb om, at behandlingen vil forbedre patientens tilstand.

Da sådanne behandlinger vil kunne være meget omkostningskrævende, kan det vise sig nødvendigt at begrænse antallet af igangsatte behandlingsforløb. Ved valget mellem patienter, der herefter skal have tilbudt den eksperimentelle behandling, vil det synspunkt skulle inddrages, at det må være behandlingsudsigten og ikke blot den forsknings- eller udviklingsmæssige interesse, som skal være styrende.

De mange uafklarede spørgsmål omkring genterapi peger på behov for stor forsigtighed og respekt for almene etiske principper, som her blot får en særlig betydningsfuldhed. Men genterapi på kropsceller ses ikke i sig selv at give anledning til sådanne etiske betæneligheder, at det skal stille sig i vejen for fortsatte bestræbelser på at udvikle den, når blot det sker med relevant forsigtighed, jævnfør de foran beskrevne faglige problemer.

5.6.2 Genterapi på kønsceller og fosteranlæg

De grundlæggende etiske betæneligheder, som fremføres imod genterapi på kønsceller og fosteranlæg, knytter sig til bevidstheden om, at de genetiske ændringer, som følger af terapien, vil blive nedarvet til efterfølgende generationer.

Når en etisk betinget modstand mod genterapi på kønsceller og fosteranlæg udtrykkes, fremhæves især to forhold:

- > Dels at kommende slægter dermed påtvinges arveanlæg, som ikke hidrører fra en naturlig udvikling, men er bestemt af andre menneskers valg, uden at de selv har givet samtykke dertil.
- > Dels at en sådan påvirkning af arveanlæggene på det foreliggende vidensgrundlag fremstår som helt uansvarlig, fordi effekten af genetiske ændringer kan være længe om at vise sig, og det måske derfor først er efter en række successive generationer, at en nu uoprettelig skade kan konstateres.



I den etiske overvejelse og vurdering må det derfor ikke alene inddrages, at enkeltpersoner kan komme til at sidde tilbage med alvorlige lidelser og handicaps som følge af tidligere generationers genterapi på kønsceller og fosteranlæg. Det må tillige tages i betragtning, at menneskeracen som sådan risikerer at få reduceret sin evne til genetisk variation - en evne, som er af fundamental betydning, fordi menneskeheden ellers risikerer at blive særdeles sårbar.

I dag er genterapi på menneskets kønsceller eller befrugtede æg ikke tilladt, hverken i Danmark, EU eller USA, og der kan ikke konstateres tilløb til, at dette ændres fremover.

5.7 Regulering af genterapi

Danmark har allerede en række love, der regulerer brugen af genterapi.

For det første finder behandling med genterapi som enhver anden lægelig behandling sted under ansvar for Lægelovens regler om omhu og samvittighedsfuldhed i behandlingen efter Lægelovens § 6 og ved grovere eller gentagen forsømmelse efter Lægelovens § 18.

For det andet vil hele produktet, der skal anvendes for at udføre genterapi, hvilket inkluderer de såkaldte vektorer, være et lægemiddel. Iværksættelse af genterapi med ikke-registrerede vektorer vil derfor være omfattet af reglerne for klinisk afprøvning af lægemidler efter Lægemiddeloven. En sådan afprøvning skal vurderes og godkendes af det videnskabetiske komitéssystem og godkendes af Lægemiddelstyrelsen.

Internationalt vil registrerede vektorer kunne markedsføres efter reglerne om den fælles godkendelse af lægemidler fra EUs lægemiddelagentur. Den lægelige behandling vil i så fald fortsat være undergivet de lægelige ansvarsregler i Lægelovens § 6 og § 18.

I 1999 etableredes Kontaktforum mellem de godkendende myndigheder vedrørende genterapi på mennesker. Dette



kontaktforum, som består af Lægemiddelstyrelsen, Skov- og Naturstyrelsen, Arbejdstilsynet, Den Centrale Videnskabetiske Komité og Sundhedsstyrelsen, blev etableret ud fra et ønske om at opnå en ensartet og konsistent bedømmelse af de enkelte sager, samtidig med at den samlede ekspertise på området kan koordinere deres bedømmelser af eventuelle konkrete ansøgninger om forsøg. Derudover bidrager samarbejdet til en vidensopsamling og erfaringsudveksling på området, hvorved der sker en styrkelse af blandt andet de godkendende myndigheders arbejde.

Genterapi i forbindelse med kunstig befrugtning af mennesker er forbudt i Danmark. Det fremgår af Lov om kunstig befrugtning, hvorefter behandling med kunstig befrugtning ikke må finde sted, medmindre det sker med henblik på at forene et genetisk uændret (umodificeret) ubefrugtet æg med en genetisk uændret (umodificeret) sædcelle (§ 2). Desuden fremgår det af Befrugtningslovens § 25, at udtagning og befrugtning af æg med henblik på at gennemføre andre forsøg end forsøg, der har til formål at forbedre barnløshedsbehandlingen eller forbedre teknikkerne til præimplantationsdiagnostik, er forbudt.

Hvad angår genterapi på kønsceller, det vil sige terapi på celler, hvor ændringerne nedarves og påvirker de kommende generationer, har Europarådet i 1996 vedtaget konventionen af 4. april 1997 om menneskerettigheder og biomedicin (Bioetik-konventionen). Denne konvention forbyder genterapi på kønsceller. Danmark har tilsluttet sig og ratificeret konventionen, og det betyder, at det ikke er tilladt at udføre genterapi på kønsceller i Danmark.

5.8 Opsummering og anbefalinger

Genterapi er en behandlingsmetode, der sigter mod at indføre gener i kroppens celler med det formål at erstatte syge gener eller med det formål for en kortere eller længere tid at regulere dannelsen af proteiner, der kan føre til helbredelse eller forbedring af patientens sygdom. Genterapi på kønsceller er forbudt i Danmark, og det følgende dækker alene genterapi på kropsceller.



Muligheder og perspektiver

- > Behandlingstilbud til patienter, der i dag ikke kan helbredes, eksempelvis alvorlige medfødte genetisk betingede sygdomme.
- > Nye behandlingsformer rettet mod cancer og sygdomme, hvor der sker degeneration af vævene, eksempelvis af kar ved hjertesygdomme.

Risici og bekymringer

- > Smitterisiko med den virus, der overfører genet.
- > Ukendte bivirkninger på raske og syge celler, herunder risiko for immunologiske reaktioner og overførsel af genetisk materiale til kønsceller.

Problemfelter

I det følgende gennemgås de konkrete områder, Genteknologiudvalget har valgt at pege på:

Patientbehandling

Det er uafklaret, hvor hurtigt, i hvilket omfang og til hvilke sygdomme man i fremtiden vil kunne anvende genterapi.

Vurdering: Endnu er genterapi ikke indført som et rutinemæssigt behandlingstilbud. Udviklingen er gået langsommere end forventet, og der er fortsat behov for en massiv forskningsindsats. Der er dog grund til nogen optimisme. Forventningen er, at genterapi først og fremmest vil få betydning for sjældne arvelige monogene sygdomme. Det er også muligt, at genterapi vil få betydning for behandling af for eksempel hjertekar-sygdomme. Betydningen i forbindelse med cancerbehandling er mere usikker. Indtil videre forventes genterapi kun undtagelsesvis anvendt uden for et forskningsmæssigt regi.

Hovedansvarlig: Lægemiddelstyrelsen.

Faglig rådgivning

Vurdering: Det vurderes, at genterapi ikke kommer til at adskille sig væsentlig fra andre nye behandlingsprincipper, og at rådgivning derfor kan varetages af eksisterende instanser.



Hovedansvarlig: Sundhedsstyrelsen.

Andre vigtige aktører: De statslige forskningsråd og de videnskabelige selskaber.

Etik og debat

Det væsentligste etiske problem er manglende viden omkring mulige uønskede bivirkninger ved genterapi.

Vurdering: De etiske problemer, der umiddelbart tegner sig i forbindelse med genterapi, er ikke væsentlig forskellige fra de problemer, der er med andre former for terapi, men forstærkes af, at teknologien befinder sig på et meget tidligt stade. Der er imidlertid behov for løbende at vurdere uforudsete etiske problemer eksempelvis omkring risiko for optagelse af genmateriale i kønscellerne, ligesom teknologiens anvendelse til andet formål end behandling af sygdomme må overvåges og vurderes løbende.

Hovedansvarlig: Det Ethiske Råd.

Andre vigtige aktører: Teknologirådet, BIOSAM, patientforeningerne og medierne (for eksempel BioTIK-portalen på www.biotik.dk).

Forskning

Vurdering: Såvel basalvidenskabelig som klinisk forskning i genterapi er satsningsområder i den nationale delstrategi for sundhedsforskning, og der findes i Danmark flere forskergrupper, der arbejder inden for området. Det vurderes, at navnlig forskning vedrørende overførsel af gener til celler og forskning rettet mod de sjældne medfødte sygdomme vil være vigtige områder. Det vurderes, at forskningen vil kunne tilgodeses i fri konkurrence med andre satsningsområder. Inden for det kliniske område er der behov for opmærksomhed omkring de komplicerede procedurer vedrørende godkendelse af forsøg med genterapi.

Hovedansvarlige: Videnskabsministeriet og de statslige forskningsråd.

Andre vigtige aktører: Forskningsinstitutionerne, Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen, det videnskabetiske komitéssystem, Arbejdstilsynet og Skov- og Naturstyrelsen.



Lovgivning og regulering

Vurdering: Genterapi er dækket af den eksisterende lovgivning, og der skønnes ikke at være behov for ændringer eller yderligere reguleringer på nuværende tidspunkt.

Industrielle aspekter

Genterapi vil ligesom andre lægemidler kunne få et industrielt potentiale.

Vurdering: Det er forventningen, at genterapi vil blive udviklet af store internationale medicinalfirmaer. Danmark vil muligvis i et samarbejde mellem offentlige institutioner og industrien kunne bidrage med udvikling af eksempelvis behandlinger for sjældne sygdomme, eventuelt med tilskud fra EU (Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) Nr. 141/2000 af 16. december 1999 og Europa-Kommissionens forordning (EF) Nr. 847/2000 af 27. april 2000).

Hovedansvarlige: Den danske industri, Økonomi- og Erhvervsministeriet og Videnskabsministeriet.

Andre vigtige aktører: Forskningsinstitutionerne.

Økonomiske aspekter

Det er i dag ikke muligt at vurdere de økonomiske implikationer ved indførelse af genterapi.

Vurdering: Bliver genterapi et behandlingstilbud, må det forventes, at det som andre nye lægemidler vil blive kostbart. Det må imidlertid understreges, at genterapi blandt andet er rettet mod sygdomme, hvor der i dag ikke er nogen kausal terapi, og hvor den eksisterende symptomrettede terapi kan være både dyr og ineffektiv.

5.9 Litteraturhenvisning

- 1) The Journal of Gene Medicine - Gene Therapy Clinical Trials (2002). <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>
- 2) Davies, JC et al., prospects for gene therapy in lung disease. Current Opinion in Pharmacology, 2001, 1, 272-7.
- 3) Kay, MA et al., Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. Nature Genetics, 2000, 24(3), 201-2.



- 4) Roth, DA et al., Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(23), 1782-4.
- 5) Schneider, H et al., Therapeutic plasma concentrations of human factor IX in mice after gene delivery into the amniotic cavity: a model for the prenatal treatment of haemophilia B. *Journal of Gene Medicine*, 1999, 1(6), 424-32.
- 6) Themis, M et al., Successful expression of beta-galactosidase and factor IX transgenes i fetal and neonatal sheep after ultrasound-guided percutaneous adenovirus vector administration into the umbilical vein. *Gene Therapy*, 1999, 6 (7), 1239-48.
- 7) Schneider, H. et al., Sustained delivery of therapeutic concentrations of human clotting factor IX - a comparison of adenoviral and AAV vectors administered in utero. *Journal of Gene Medicine*, 2002, 4(1), 46-53.
- 8) Buchschacher, GL Jr, Wong-Staal F., approaches to gene therapy for human immunodeficiency virus infection. *Human Gene Therapy*, 2001, 12(9), 1013-9.
- 9) Rosengart, TK et al., Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinical significant severe coronary artery disease, *Circulation*, 1999, 100 (5), 468-74.
- 10) Kastrup, J et al., Vascular growth factor and gene therapy to induce new vessels in the ischemic myocardium, *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2001, 35(5), 291-6.
- 11) Hollingsworth, SJ, and Barker, SGE. Genterapi i fremtidens kirurgi- statusartikel. (Gene Therapy: into the future of surgery. *Lancet* 1999; 353; 19-20). *Ugeskrift for Læger* 163/7, 12. februar 2001. Oversat af Torben V Schroeder og Finn Cilius Nielsen.
- 12) Baumgartner I, et al., Constitutive expression af phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischaemia. *Circulation* 1998; 97: 1114-23.



- 13) Isner, JM et al., Assessment of risks associated with cardiovascular gene therapy in human subjects, *Circulation Research*, 2001, 89(5), 389-400.
- 14) Anderson, W. French. Perspectives: Gene Therapy: The Best of Times, the Worst of Times. *Science*, 2000, 288, 627-29.
- 15) Anderson, WF et al., The ADA human gene therapy clinical protocol. *Human Gene Therapy* 1990; 1: 331-362.
- 16) Blaese, RM et al., ADA-SCID: Initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475-480.
- 17) Kohn, DB, Adenosine deaminase gene therapy protocol revisited. *Molecular Therapy*, 2002, 5(2), 96-7.
- 18) Cavazzana-Calvo, M. et al. Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease, *Science*, 2000, 288, 669-672.
- 19) Salima, HBA et al., Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(16), 1185-93.
- 20) NASTRA: Forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab, 1995. Betænkning 1284 fra Forskningsministeriet.
- 21) Konkretisering af den nationale strategi for sundhedsforskning for 2001-2004, 2001. Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd.

Yderligere litteraturhenvisning:

- a. An Introduction to Molecular Medicine and Gene Therapy, Thomas F. Kresina, 2001, Wiley-Liss, Inc.
- b. National Institutes of Health (NIH), database vedrørende amerikanske genterapi forsøg: <http://www4.od.nih.gov/oba/rac/clinicaltrial.htm>



6	Gendiagnostik af raske	117
6.1	Indledning	117
6.2	Hvad er gendiagnostik?	117
6.2.1	Den biokemiske baggrund for gendiagnostik	117
6.2.2	Hvordan udføres en DNA test?	122
6.3	Hvorfor gendiagnostik på raske?	124
6.4	Rutine og forskning vedrørende gendiagnostik af raske	129
6.4.1	Gendiagnostiske test i offentligt regi	129
6.4.2	Forskning i Danmark	131
6.5	Problemer ved gendiagnostik af raske	133
6.5.1	Rådgivning ved gendiagnostik af raske	134
6.5.2	Udbud af gendiagnostiske test i privat regi	135
6.5.3	Indførelse af nye gendiagnostiske test	135
6.5.4	Klinisk nytteværdi af gendiagnostiske test	136
6.6	Etiske overvejelser ved gendiagnostik af raske	137
6.6.1	Begrundet mistanke om disposition for monogen sygdom	138
6.6.2	Multifaktorielle sygdomme med et genetisk element	141
6.7	Regulering af gendiagnostik af raske	141
6.7.1	Lov om patienters retsstilling - lov nr. 482 af 1. juli 1998	142
6.7.2	Lov om udøvelse af lægegerning, bekendtgørelse nr. 272 af 19. april 2001	144
6.7.3	Lov om medicinsk udstyr - lov nr. 368 af 6. juni 1991	144
6.7.4	Genpatentering	145
6.7.5	Genetiske test af arbejds- og forsikringstagere	146
6.7.6	International regulering	146
6.8	Opsummering og anbefalinger	147
6.9	Litteraturhenvisning	153

6. Gendiagnostik af raske



* I kapitlet vil der kun undtagelsesvis blive skelnet mellem RNA og DNA.

6.1 Indledning

Gendiagnostik af raske kan opfattes som enhver analyse, der tager sigte på at forudsige en persons risiko for at udvikle sygdom på grund af en bestemt sammensætning af personens gener. En bred vifte af analyser kan anvendes til dette. Det kan dreje sig om analyse af proteiner, af stofskifteprodukter og af kromosomer. Som noget forholdsvis nyt kan det også dreje sig om direkte analyser af genernes DNA eller det beslægtede RNA. Det er disse nye analyser, der vil være i fokus i dette kapitel*.

6.2 Hvad er gendiagnostik?

Der er flere grunde til, at man har så store forventninger til gendiagnostik baseret på DNA analyser. For det første har det internationale Humane Genom Projekt, som blev startet i 1990, gennemført den grundlæggende kortlægning af menneskets arvmasse, det humane genom (1), og det giver gode muligheder for at finde stadigt flere sammenhænge mellem gener og sygdom/sundhed. For det andet gør den teknologiske udvikling det stadigt lettere at undersøge DNA. Endelig kan analyser af DNA udføres på selv ganske små mængder af prøvemateriale.

6.2.1 Den biokemiske baggrund for gendiagnostik

Alle kerneholdige celler i kroppen indeholder en kopi af individets arvmasse, personens kromosomer, som befinder sig i cellekernen. Kromosomerne indeholder gener, som er opbygget af DNA. De 46 kromosomer, som kan iagttages i et mikroskop, indeholder de 30-40.000 gener, som ikke kan ses enkeltvis, men som kan studeres ved hjælp af DNA analyser. Den specifikke DNA sammensætning er unik for hver enkelt person, og udgør personens arvmasse.

DNA er opbygget af bare fire „bogstaver“ (baser), og rækkefølgen og antallet af disse baser bestemmer vores arvmasse (se boks 6.1). Et værk over et enkelt individs arvmasse ville fylde cirka 10.000 bøger og indeholder i alt tre milliarder baser. Halvdelen af arvmassen kommer fra personens far og halvdelen fra personens mor på en sådan måde, at alle kromosomer,



undtagen X- og Y-kromosomet, findes i to kopier i den enkelte celle. Piger har to X-kromosomer og drenge et X- og et Y-kromosom.

Visse sygdomme skyldes, at bare én af et gens mange baser er blevet udskiftet med en anden base. Bryder sygdommen ud, på trods af at kun den ene kopi af et kromosompar har fået udskiftet en eller flere baser, kaldes det en dominant mutation i arvemassen. Huntingtons chorea er et eksempel på en dominant arvelig sygdom, som dog skyldes, at genet er blevet forlænget. Andre sygdomme, for eksempel cystisk fibrose, skyldes en recessiv eller vigende mutation. Det vil sige en mutation, der kun vil medføre sygdom, hvis den er til stede, både på det gen der kommer fra moderen, og det gen der kommer fra faderen. Sygdomme, der skyldes en vigende egenskab på X-kromosomet, som eksempelvis blødersygdomme, vil udtrykkes forskelligt hos drenge og piger. Drenge har kun ét X-kromosom, og er dette kromosom bærer af sygdommen, vil drengen blive syg. En pige, der har det samme X-kromosom, vil kun blive syg, hvis defekten findes på *begge* X-kromosomerne.

Atter andre sygdomme, som eksempelvis Downs syndrom (mongolisme), skyldes større fejl på kromosomerne. Hvis arvemassen beskrives som en „arvebog“, kan denne type af sygdomme, - billedligt talt - dreje sig om, at nogle af „siderne“ er blevet byttet rundt, at der er opstået ekstra kopier af nogle af „siderne“, eller at nogle „sider“ er gået tabt.

Det har længe været muligt at opdage mere omfattende fejl i arvemassen. Udviklingen inden for genteknologien har nu gjort det muligt at finde specifikke mutationer, og derved også at undersøge for sygdomme der skyldes en sådan mutation.

Det er vigtigt at understrege, at kun nogle forholdsvis sjældne sygdomme skyldes en enkelt ændring i arvemassen. Langt de fleste sygdomme skyldes en kombination af varianter i flere gener i personens arvemasse, foruden vedkommendes levevis og de miljøforhold personen i øvrigt er udsat for. Sådanne



sygdomme kaldes for multifaktorielle. Ved disse sygdomme kan det ofte dreje sig om normale varianter i arvemasse, variationer der i en uheldig kombination kan give anledning til en øget risiko for sygdom.

Det er også vigtigt at understrege, at ændringer i arvemassen kan opstå i enkelte af kroppens celler livet igennem. Sådanne forandringer ses typisk som forløber for udvikling af cancer. Nytilkomne forandringer bliver kun arvelige, hvis de er til stede i kønscellerne.

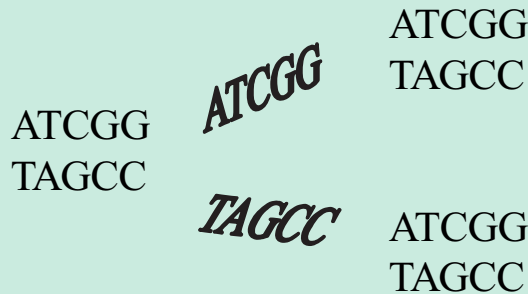
Endelig skal der gøres opmærksom på, at „arvebogen“ må oversættes og forkortes, før den kan anvendes som instruktionsbog for den enkelte celle. Det er den proces, der sker, når DNA oversættes til det beslægtede RNA (se boks 6.1).



Boks 6.1

DNA, RNA og proteiner

DNA (deoksyribonukleinsyre) er opbygget af 4 baser, som i forkortet form beskrives med bogstaverne G, A, T og C. Et gen kan bestå af flere tusinde baser i rækkefølge. Forskellige gener adskiller sig fra hinanden ved forskelle i antal og rækkefølge af de fire baser. DNA består af to rækker af baser, således at baserne G og C altid danner par over for hinanden, mens A og T ligeledes danner par over for hinanden. Når cellen skal dele sig, spaltes DNA på langs, og hver af de to DNA rækker gendannes, således at de to nye celler indeholder præcis det samme DNA som modercellen. En fejl i cellens DNA vil derfor nedarves til dattercellerne:



Generne „koder“ blandt andet for proteiner, som udfører cellernes arbejde. Genkoden må bringes fra kernen til cellens cytoplasma, og budbringeren er et RNA molekyle (ribonukleinsyre). RNA er en „kopi“ af baserne fra genet, bortset fra at den base, der er repræsenteret af bogstavet T, er udskiftet med en anden base, som har fået bogstavet U. RNA består derfor af baser, der kan forkortes med bogstaverne G, A, U og C.

RNA baserne koder for et protein på den måde, at 3 baser tilsammen koder for en aminosyre. Et proteins byggesten består af 20 forskellige aminosyrer.



Her gives et eksempel på en lille DNA sekvens, som giver anledning til en RNA sekvens, som giver anledning til 2 aminosyrer, som igen er en del af et protein, der typisk består af flere hundrede aminosyrer:

DNA sekvens: CCT GAG →	RNA sekvens: GGA CUC →	Protein sekvens: Prolin-Glutaminsyre
---------------------------	---------------------------	---

Ved sygdommen seglcelleanæmi er en af baserne i DNA sekvensen ændret ved en fejl, også kaldet en mutation:

DNA sekvens: CCT GTG →	RNA sekvens: GGA CAC →	Protein sekvens: Prolin-Valin
↑		↑
mutation		aminosyreændring

Som det kan ses af ovenstående eksempel, kan en enkelt baseændring (mutation) føre til en ændring i proteinsammensætningen. I eksemplet medfører basemutationen, at aminosyren glutaminsyre blev udskiftet med aminosyren valin. Hvis en person har denne ændring på begge de gener, der koder for dannelse af hæmoglobin, vil det medføre udvikling af en alvorlig sygdom, seglcelleanæmi.



6.2.2 Hvordan udføres en DNA test?

En analyse af DNA kan undersøge forskellige ændringer i arvemassen. Det kan dreje sig om større ændringer i form af tab, et øget kopi-tal eller ombytninger af dele af arvemassen. Men det kan også dreje sig om variationer i eller ændring af bare en enkelt base i arvemassen. Sådanne ændringer i en enkelt base kan medføre sygdom (se boks 6.1), men som oftest drejer det sig om variationer, som forekommer naturligt i de enkelte geners sammensætning i befolkningen, også kaldet SNPs (single nucleotide polymorphisms).

Til undersøgelse af de større ændringer i arvemassen har man i en årrække anvendt mikroskopiundersøgelser på væv eller på blodets celler, de såkaldte kromosomanalyser, som for eksempel kan benyttes til diagnostik af Downs syndrom. Der sker i disse år en omfattende udvikling og optimering af disse analyser, og der er et stigende overlap mellem, hvad man kan undersøge med brug af mikroskopi, og hvad der kan undersøges med biokemiske metoder (se boks 6.2).

Skal man undersøge mindre ændringer i arvemassen, anvendes som oftest biokemiske DNA analyser. Disse metoder vil typisk kunne udføres på en blodprøve, på et par hovedhår eller på celler opsamlet ved at glide en „børste“ hen over mundhulen (mund/kindskrab).

Man vil ved analyserne anvende forskellige strategier. Ønsker man at finde en helt bestemt og velkendt ændring i et bestemt gen, sådan som det ses ved for eksempel seglcelleanæmi (se boks 6.1), er analysen simpel. Er opgaven derimod at finde en „privat“ mutation, det vil sige en mutation, der er karakteristisk for den enkelte familie, sådan som det er tilfældet ved analyse af de brystkræftrelaterede gener BRCA1 og 2, er analysegangen mere kompliceret. Her må man base for base undersøge hele genet.

Svartiden afhænger af analysens kompleksitetsgrad og vil variere mellem en dag og op til flere måneder. Også prisen for analysen



vil variere. Simple analyser koster nogle hundrede kroner og mere komplicerede 10-20.000 kroner.

Analyserne anses for at være meget pålidelige, men endnu er erfaringerne med løbende kvalitetssikring af analyserne begrænsede. Der er etableret europæiske kvalitetssikrings-systemer blandt andet EMQN og tyske Ringversuch, som flere danske laboratorier er tilmeldt. EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) er et frivilligt netværksbaseret system, der arbejder for at øge og vedligeholde standarden for gentest i EU. Europa-Kommissionen har støttet netværket. Desuden findes der for de hyppigste af DNA analyserne et kvalitetssikringssystem i dansk klinisk biokemisk regi.

Der sker en hastig udvikling inden for de biokemiske analyser af DNA. Det er forventningen, at man i løbet af få år vil have udviklet teknikker, der tillader samtidig analyse af mange forskellige gener. Én af de metoder, der kan vise sig egnet til dette, er chipteknologien (se boks 6.3).

Boks 6.2

Kromosomanalyser ved hjælp af FISH

Ved FISH analyser (fluorescerende in situ hybridisering) kombineres kromosomanalyse med DNA analyse, hvorved for eksempel meget små forandringer, som ikke umiddelbart ses i mikroskopet, kan gøres synlige. FISH analyserne bygger derved bro mellem undersøgelser af enkelte gener og kromosomanalyser. Ved FISH mærker man det DNA stykke, man gerne vil undersøge med fluorescerende farve. Det mærkede DNA binder sig til det tilsvarende DNA stykke på kromosomet, og ved en mikroskopianalyse vil man herefter kunne undersøge den ændring, man er ude efter. Teknologien er ressourcetung og vil næppe få stor betydning for rutineanalyse af gener hos raske. Teknikken ventes derimod at få stor betydning som referencemetode for andre analyser.



Boks 6.3

Chipteknologi

Chipteknologien er en fællesbetegnelse for metoder, hvor ekspresion (udtryk) af eller variation i mange tusinde gener kan undersøges samtidig. Ordet „chip“ er benyttet, idet op til tusindvis af DNA eller det beslægtede cDNA stumper immobiliseres på en 1 cm² stor glasoverflade. Navnet er lånt fra computerteknologien. Chipteknologien benyttes i dag primært til forskning, men flere firmaer forventer, at teknologien inden for få år vil kunne udvikles, så den vil kunne anvendes til gendiagnostik af raske. Af økonomiske grunde skønnes det primært at være de store folkesygdomme, som har firmaernes interesse. Det vil sige udvikling af chips, der kan anvendes til undersøgelse af for eksempel de multifactorielle sygdomme eller gener, der er knyttet til en øget risiko for at udvikle for eksempel cancer. Endnu er det imidlertid usikkert, i hvilket omfang chipteknologien vil blive anvendt til rutineundersøgelser. Men inden for forskningen forventes det at blive et særdeles godt værktøj.

6.3 Hvorfor gendiagnostik på raske?

For nogle år siden omfattede gendiagnostik af raske alene diagnostik af familiemedlemmer til patienter, der led af sjældne arvelige sygdomme, som oftest sygdomme hvor der er en *entydig sammenhæng mellem sygdommen og en ændring i generne*. Det vil sige, man i første omgang undersøger en patient, der har symptomer på sygdom. I anden omgang undersøges raske familiemedlemmer.

I dag diskuteres det, om analyse af DNA i lighed med eksempelvis andre biokemiske analyser også skal anvendes til opsporing af personer med *øget risiko for at udvikle sygdom*. Brugt på denne måde er der ikke nogen forskel mellem gendiagnostik af raske og andre analyser anvendt til screening af hele eller dele af befolkningen (2).



I dag anvendes DNA analyser i Danmark i et forholdsvist begrænset men støt stigende omfang, sådan som det er opsummeret i skema 6.1.

Skema 6.1 Eksempler på anvendelse af DNA test

Det skal understreges, at der er en glidende overgang mellem analyser anvendt til de forskellige formål nævnt nedenfor.

Gentest der anvendes til sygdomsdiagnostik og/eller til at forudsige, om personen vil udvikle sygdom eller videregive sygdomsanlæg til næste generation.

Inden for denne gruppe ligger de klassiske genetiske test af de monogene sygdomme.

Eksempler:

Huntingtons chorea	Huntingtons chorea er en dominant arvelig neurodegenerativ sygdom, der oftest debuterer mellem 35- og 45-års alderen. Sygdommen kan ikke behandles, og almindeligvis vil patienten være død cirka 12-15 år efter, at sygdommens første symptomer har vist sig (3).
Cystisk fibrose	Cystisk fibrose skyldes et vigende gen, der kan have mange forskellige mutationer. Det er en af de hyppigste arvelige sygdomme i Vesteuropa og 3-4 procent af befolkningen er anlægsbærere. Sygdommen giver især problemer med luftvejene og bugspytkirtlen i form af svære infektioner samt dårlig trivsel fra barnealderen. Med den rette behandling har et barn med cystisk fibrose over 80 procent chance for at blive mere end 45 år gammel.
Muskelsvind-sygdomme	De fleste muskelsvindsygdomme skyldes et vigende gen (for eksempel Duchennes muskeldystrofi). Muskelsvind kan ikke helbredes, men følgerne af sygdommen kan mindskes.



Blødersygdom Blødersygdomme er typisk forårsaget af et vigende gen lokaliseret på X-kromosomet. Derfor er drenge, der jo kun har ét X-kromosom, særligt udsat for at få disse sygdomme. Fælles for sygdommene er, at blodet ikke kan størkne på normal vis, og at sygdommene kan behandles med indsprøjtning af faktor-medicin. Mange bløderpatienter kan leve stort set som alle andre.

Hæmoglobin-sygdomme (hæmoglobinopationer) Hæmoglobinopationer er de hyppigste arvelige sygdomme i verden, og de findes i mere end 600 varianter (de hyppigste er b-thalassæmi og seglcelleanæmi). Ligesom ved cystisk fibrose er det muterede gen vigende (dog med få undtagelser). Nogle af disse sygdomme giver næsten ingen symptomer, mens andre kan give store problemer.

Gentest der forudsiger, at personen har en øget risiko for at udvikle sygdom.

Inden for denne gruppe findes de multifaktorielle sygdomme, hvor sygdom oftest skyldes samspil mellem flere gener og mellem gener og miljø. Disse analyser vil med andre ord ikke med sikkerhed kunne afgøre om en person får sygdommen, men kun bruges til at påvise en forøget risiko (eller eventuel formindsket risiko).

Analyseresultatet kan få betydning for personens planlægning af liv og helbredsundersøgelser.

Eksempler:

Brystkræft 5-10 procent af alle brystkræfttilfælde skyldes en arvelig disposition og optræder familiært. Da brystkræft er en hyppig sygdom hos kvinder, er antallet af tilfælde med en arvelig baggrund stort, cirka 150-300 per år. En kvinde med mutation i generne BRCA1 eller BRCA2 har en livstidsrisiko for at få brystkræft på 70-80 procent (3). Kvinder med høj risiko tilbydes øget overvågning med mammografi.



Tarmkræft	Familiær adenopolypose (FAP) og hereditær nonpolypos colon cancer (HNPCC) er to forskellige typer arvelig tarmkræft. En bærer af en mutation i et af tarmkræftgenerne har en risiko på 90-100 procent for at udvikle tarmkræft. Forebyggende undersøgelser og behandling kan sikre, at personer med FAP kan leve lige så længe som andre mennesker (3).
Hæmokromatose	Hæmokromatose er en sygdom, som giver ophobning af jern i kroppen. Jernophobningen kan forebygges, hvis sygdommen påvises tidligt. En af årsagerne til sygdommen kan være en genetisk fejl, som er arvelig og vigende. Den genetiske fejl er imidlertid ikke ensbetydende med, at man udvikler sygdommen.
Forhøjet kolesterol	Familiær hyperkolesterolemie er en dominant arvelig sygdom, som kan medføre alvorlige åreforkalkninger og hjertesygdomme i en tidlig alder. Ud over kolesterolsænkende medicin kan sygdommen behandles/forebygges med en kost- og motionsplan.
Blodpropper	Faktor V Leiden angiver en genetisk variant af proteinet Faktor V, som giver en lille forøget risiko for blodpropper. I Danmark har 6,6 procent af befolkningen Faktor V Leiden, og en stor del af disse udvikler aldrig blodpropssygdomme.

Gentest der forudsiger valg med henblik på behandling.

Det drejer sig typisk om undersøgelser udført på donor og modtager eller i forbindelse med valg af medicin.

Eksempler:

Transplantation	Ved transplantationer er det nødvendigt at undersøge, om donorens organ er så forligneligt som muligt med modtageren. Til det formål undersøges og sammenlignes donorens og modtagerens gensammensætning for at undgå afstødning af organet.
-----------------	--



Medicinvalg Nogle personer tåler ikke al slags medicin. Man kan undersøge, om der på grund af en variation i generne eksempelvis skal tages særlige hensyn, når en patient skal bedøves eller skal have visse grupper af medicin.

Gentest der giver personen mulighed for at vælge en livsstil, der bedst sikrer gode betingelser for sundhed.

Det er inden for disse test, at man kan se udbud fra internettet med tilbud om for eksempel kostrådgivning på baggrund af en gentest. Nyttens af visse af disse test er uafklaret.

Eksempler:

Øget behov for vitaminer Ved en bestemt variation i generne har man et øget behov for indtagelse af folinsyre.

Gentest der af myndigheder eller individer kan anvendes til at afdække sammenhænge.

Det er inden for denne gruppe, der i dag udføres det største antal analyser.

Eksempler:

Faderskabssager DNA analyser kan med stor sikkerhed afgøre, om en mand er far til et givent barn.

Opklaring af forbrydelser I forbindelse med forbrydelser kan en DNA analyse af for eksempel nogle hårrester med stor sandsynlighed påvise, om cellerne i hårrødderne tilhører en bestemt person, og dermed om vedkommende har opholdt sig på det sted, hvor forbrydelsen er blevet begået.

Forskning Ønsket er at opnå ny viden om sammenhænge mellem gener og sygdom/sundhed.



6.4 Rutine og forskning vedrørende gendiagnostik af raske

Gendiagnostik baseret på analyse af menneskets kromosomer og DNA har som allerede nævnt været anvendt i en årrække, men inden for de sidste år er der sket en hastig udvikling, både hvad angår den rutinemæssige anvendelse af disse test, og hvad angår forskning, der kan lede frem mod den fremtidige anvendelse af gendiagnostik af raske. I dette kapitel beskrives udbuddet af gendiagnostiske test, sådan som det tegner sig i dag i Danmark. Desuden beskrives de forskningsmæssige aspekter med relation til gendiagnostik af raske.

6.4.1 Gendiagnostiske test i offentligt regi

I Danmark udbydes gendiagnostiske test til rutinemæssig analyse af menneskets arvmasse i sundhedsmæssig sammenhæng på forskellige afdelinger i offentligt regi.

De klinisk genetiske afdelinger på sygehusene, Kennedy Institutet og på Panum Institutet udfører hovedparten af mikroskopianalyserne, men de udfører også en række biokemiske analyser af DNA og RNA. Også de klinisk biokemiske afdelinger udfører DNA analyser. Hertil kommer analyser udført på de klinisk immunologiske afdelinger og i et mindre omfang laboratorier i tilknytning til de kliniske afdelinger.

Der indsamles ikke løbende information om, hvilke og hvor mange gentest der udføres i Danmark. For at belyse dette gennemførte Genteknologiudvalget en spørgeskemaundersøgelse blandt de laboratorier, der må formodes at udbyde disse test. Resultatet af undersøgelsen fremgår af boks 6.4.



Boks 6.4.

DNA test udført i Danmark med henblik på at karakterisere en persons arvemasse - resultater af en spørgeskemaundersøgelse.

De relevante laboratorier i Danmark blev spurgt om antallet og arten af de DNA test, som de har udført de sidste par år. Der blev også spurgt, om analyserne var til en diagnostisk undersøgelse eller som led i et forskningsprojekt. Endelig skulle laboratoriet vurdere antallet af DNA analyser, som de forventer at udføre om 5 år. I alt 47 laboratorier fik tilsendt et spørgeskema, og udvalget modtog 42 besvarelser. Det er vurderingen, at udvalget har fået svar fra stort set alle de laboratorier, der udfører DNA test.

- > Genetiske test udbydes fra godt 20 laboratorier.
- > Det totale antal udførte rutineanalyser var under 15.000 i 2001. Til sammenligning udføres der i Danmark mere end 50 millioner blodanalyser om året.
- > Rutineanalyserne fordeler sig med cirka 10.000 udført på klinisk biokemiske eller vævstype/immunologiske afdelinger og cirka 4.000 på klinisk genetiske afdelinger (inklusive Statens Serum Institut og kolonien Filadelfia). Hertil kommer et mindre antal udført på andre afdelinger.
- > Der analyseres for tiden i Danmark for mere end 100 forskellige gener svarende til lige så mange sygdomme, men blot 25 udføres med en hyppighed på mere end 20 analyser om året, og ingen udføres mere end 2.500 gange om året. Analyserne udføres hovedsageligt med henblik på 1. at kortlægge sjældne arvelige sygdomme, 2. at afdække gener, der giver eksempelvis øget risiko for blodpropper og 3. at afdække gener af betydning i forbindelse med transplantation.
- > Alle analyser kontrolleres med laboratoriets egne kontroller, og udvalgte analyser er desuden tilmeldt kontrolsystemer, der dækker flere laboratorier.



- > Langt de fleste analyser udføres med metoder udviklet i eget laboratorium, og mange af analyserne udføres på flere end ét laboratorium. Eksempelvis udbyder 7 laboratorier analyse for genetisk variation i koagulationsfaktorerne.
- > Antallet af analyser er steget med mere end 30 procent fra 2000 til 2001, og forventes i de kommende 5 år at stige med mindst en faktor 10.
- > Antallet af forskningsanalyser udført på de adspurgte laboratorier var i 2001 mere end 150.000.

Sammenfattende kan det konkluderes, at der i dag kun udføres et relativt beskedent antal gentest. Forventningen er, at der vil ske en betydelig stigning i de kommende år, men at det totale antal om 5 år fortsat vil være relativt beskedent sammenholdt med andre undersøgelser foretaget på blod og væv.

Det er karakteristisk, at analyserne udføres med metoder udviklet i eget laboratorium, og at mange laboratorier laver de samme typer af analyser. Eksempelvis udfører 7 laboratorier gentest af koagulationsfaktorer, hver med et analyseantal på mellem 100 og cirka 500 om året.

De forskellige udbydere af DNA test arbejder for tiden på at finde en fornuftig arbejdsdeling med henblik på at kunne oparbejde den nødvendige ekspertise til udførelse, tolkning og løbende kvalitetssikring af de enkelte analyser.

6.4.2 Forskning i Danmark

Forskning i gendiagnostik blev udpeget som satsningsområde i forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab og er siden fulgt op i Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråds konkretisering af den nationale strategi (4,5). Også i EU-sammenhæng satses der såvel i det 5. som i det 6. ramme-program for forskning og teknologisk udvikling på forskning af betydning for gendiagnostik af raske.



Forskning vedrørende gendiagnostiske test baseret på analyse af DNA har mange aspekter. Det handler om basal forskning, der har som sigte at sammenkoble gensammensætning med forhold som sygdom, behov for modificering af personens adfærd eller forudsigelse af hvilken behandling, der vil være virksom, hvis personen bliver syg. Det drejer sig dernæst om forskning med henblik på udvikling af egnede metoder til måling af relevante gener rutinemæssigt samt om metoder til tolkning af sådanne målinger. Endelig drejer det sig om klinisk forskning, der kan afdække nytten af indførelsen af en given analyse.

På sigt kan man forestille sig, at forskning i sammenhæng mellem sygdomme og gener vil føre til et paradigmeskift inden for medicinen; en situation hvor det bliver muligt at individualisere både diagnose, forebyggelse og behandling af sygdomme.

Danmark har et stort potentiale vedrørende forskning med relation til gendiagnostik, og vil, hvis en sådan forskning intensiveres, have gode muligheder for at høste fordele i form af bedre tilbud til samfundets borgere og i form af en styrket bioteknologisk industri.

Specielt skal understreges potentialet i kombinationen mellem et udbygget net af forskere, der arbejder med analyser af DNA, og forskere som har stor erfaring med epidemiologisk forskning. Derudover har Danmark en velbeskrevet og registreret befolkning. Hertil kommer at der i Danmark er stor erfaring med analyser af de proteiner, der dannes ud fra generne. Denne disciplin kaldes proteomics, og det må anses for sandsynligt, at dette forskningsfelt vil få stor betydning ved fremtidig udvikling af analyser, der kan anvendes til blandt andet gendiagnostik af raske.

Forskning, der har som mål at afdække sammenhænge mellem sygdom og sundhed og karakteristiske forhold i arvemassen, benytter sig ofte af store samlinger af væv eller blodprøver, de såkaldte biobanker. I Island er 12 års rettigheder til en central



sundhedsdatabase over Islands indbyggere givet til firmaet Decode Genetics i 1998. Databasen indeholder oplysninger om slægtshistorie, sundhedsoplysninger og resultater af genanalyser. Island er det første land, som har registreret befolkningens arvemasse og overdraget oplysningerne til kommerciel udnyttelse. Indtil videre har satsningen resulteret i identifikation af flere sygdomsassocierede gener, blandt andet inden for Alzheimers sygdom og psoriasis. Det bør tilføjes, at overdragelsen af rettighederne til et privat firma har givet anledning til både debat og kritik i faglige kredse.

I England arbejdes der med etablering af en biobank omfattende prøver fra 500.000 frivillige englændere mellem 45 og 69 år. Biobanken skal støtte forskning, som kan belyse, hvilken rolle gener og livsførelse spiller for sygdomsudvikling.

I Danmark er den største biobank PKU-kortene, på Statens Serum Institut, der indeholder en blodprøve på filterpapir fra den hælblodprøve, alle nyfødte får tilbudt til diagnosticering af medfødte sygdomme. Denne biobank omfatter prøver fra cirka 1980 og fremefter. Desuden findes der allerede en række andre biobanker af forskellig størrelse, der sammen med den velregistrerede danske befolkning giver gode muligheder for dansk forskning. Vigtige elementer i denne type forskning er kvaliteten af biobankerne og de registre, der skal hjælpe til at koble genanalyser med risiko for udvikling af sygdom. En tværministeriel arbejdsgruppe nedsat af Indenrigs- og Sundhedsministeriet har netop afsluttet en redegørelse om biobanker, hvor blandt andet den gældende lovgivning på området er blevet evalueret (6).

6.5 Problemer ved gendiagnostik af raske

De tekniske muligheder for at udføre gendiagnostik af raske udvikles i disse år meget hurtigt. Det giver mange muligheder, men det giver også en række problemer, som det er vigtigt for samfundet og den enkelte at forholde sig til. Det drejer sig om rådgivning af de personer, der skal have eller har fået udført en sådan test. Det drejer sig blandt andet om de krav, der må stilles,



før en ny gendiagnostisk test kan indføres, og det drejer sig om forhold vedrørende udførelse af gendiagnostiske test i privat regi.

6.5.1 Rådgivning ved gendiagnostik af raske

Rådgivningen ved gendiagnostik af raske foretages i dag blandt andet af klinisk genetikere ansat ved en af landets fire klinisk genetiske afdelinger eller ved Kennedy Institutet samt Panum Institutet. De klinisk genetiske læger har især kendskab til de sjældne monogene sygdomme, og de har en stor ekspertise i rådgivning af raske personer, der har risiko for at udvikle genetiske sygdomme eller få børn med alvorlige genetiske sygdomme.

En stor del af det fremtidige behov for rådgivning af raske personer forventes at få et andet indhold og sigte, først og fremmest fordi en stor del af rådgivningen forventes at komme til at dreje sig om mindre alvorlige og hyppigt forekommende sygdomme. Desuden forventes rådgivningen at få et sådant omfang, at det umuligt vil kunne varetages alene af klinisk genetiske speciallæger. Der vil derfor i de kommende år blive behov for, at en langt bredere vifte af personer inden for sundhedsvæsenet vil kunne varetage rådgivning omkring gendiagnostik af raske. Det drejer sig dels om rådgivning til de personer, der skal have eller har fået udført en test, og det drejer sig om rådgivning om de gendiagnostiske test til det sundhedspersonale, som har den direkte kontakt med patienten.

Følgende løsningsmodeller vil kunne blive aktuelle:

1. Den klinisk genetiske speciallæge skal kunne varetage særlig kompliceret rådgivning og bidrage som konsulent for andre med rådgivningsfunktion, hvor dette er relevant.
2. Læger fra de specialer, der udbyder DNA test, skal kunne rådgive sundhedspersonalet om tolkning af resultatet for den genetiske test. Det drejer sig primært om de klinisk biokemiske speciallæger.



3. De praktiserende læger skal kunne rådgive om konsekvenserne af at få udført en genetisk test og af et givent testresultat.
4. Alle læger skal inden for hvert deres speciale kunne varetage den nødvendige rådgivning.
5. Sygeplejersker og andre ikke-læger inden for sundhedssektoren skal kunne deltage i den nødvendige rådgivning.

Antageligt vil man skulle vælge en kombination af ovenstående muligheder. Man må påregne, at der bliver et stort behov for uddannelse inden for dette område, ikke mindst blandt gruppen af praktiserende læger.

6.5.2 Udbud af gendiagnostiske test i privat regi

Et stigende antal af gendiagnostiske test udbydes i privat regi. Eksempelvis kan man i dag via internettet bestille test, der kan bruges i forbindelse med faderskabssager og i forbindelse med anden slægtsforskning. Antallet af forskellige test er i hastig udvikling og omfatter i dag også test, der kan afsløre en øget risiko for cancer, og test, der kan påvise eksempelvis behov for særlig opmærksomhed omkring indtagelse af visse vitaminer.

Denne udvikling gør det muligt, at en person, uden at have støtte af en sundhedsfaglig ekspert, selv kan ordinere en analyse og selv vil skulle forholde sig til resultatet. Området ville være ganske vanskeligt at regulere, fordi testen vil kunne udføres på eksempelvis et hår fremsendt til et laboratorium hvor som helst i verden. Der er behov for stor opmærksomhed omkring dette problem såvel nationalt som internationalt.

6.5.3 Indførelse af nye gendiagnostiske test

De gendiagnostiske test, der udvikles til salg i form af diagnostiske kit, er omfattet af Lov om medicinsk udstyr og skal derfor leve op til en række både analytiske og anvendelsesmæssige krav (se kapitel 6.7). Anderledes forholder det sig med analyser, der udvikles og anvendes lokalt i det enkelte



laboratorium, det vil sige hovedparten af de analyser, der i dag udbydes i Danmark. For disse analyser kræves ikke en dokumentation svarende til det Lov om medicinsk udstyr kræver.

Det er opfattelsen inden for de relevante lægefaglige specialer (klinisk genetik og klinisk biokemi), at den analytiske kvalitet er af høj standard. Også forhold omkring sikkerhed for at analysen udføres på den rigtige prøve, er der taget hånd om. Eksempelvis vil der, når det er relevant, blive udtaget to uafhængige prøver, når der skal foretages gendiagnostik af raske.

Det store problem ligger omkring dokumentation og løbende sikring af den kliniske nytte af disse test. Det er et problem, der understreges yderligere, når man taler om diagnostik på raske, og når det gælder test, der alene afslører en øget *risiko* for sygdom.

6.5.4 Klinisk nytteværdi af gendiagnostiske test

Overvejelser vedrørende den kliniske nytte af gendiagnostiske test, baseret på analyse af DNA, adskiller sig ikke fra overvejelser vedrørende andre analyser anvendt til at påvise, om en rask person har en øget risiko for på et senere tidspunkt at udvikle sygdom forårsaget af genetiske forhold. Emnet har i et bredt perspektiv været grundigt behandlet i Ugeskrift for Læger (2) og skal kun omtales kortfattet i det følgende.

Den kliniske nytteværdi af en analyse afhænger i høj grad af analysens evne til at adskille de personer, der vil udvikle sygdom, fra de der ikke vil udvikle sygdom. Den ideelle test vil altid være positiv hos alle de personer, der med tiden bliver syge og negativ hos alle dem, der ikke vil udvikle sygdommen.

Ofte vil man stå i den situation, at ikke alle med en positiv test udvikler sygdommen, for eksempel hvis det sygdomsrelaterede gen har en lav penetrans (manifestationshyppighed). Eller modsat at sygdommen kommer, selv om testen er negativ, for eksempel hvis det sygdomsrelaterede gen kun er ansvarlig for en



lille del af sygdomstilfældene. I sådanne situationer vil informationsværdien af henholdsvis en positiv og en negativ test afhænge af, hvordan testen anvendes. Dette er et vigtigt aspekt at få belyst, før man beslutter, hvordan en given gendiagnostisk test skal anvendes.

Også andre informationer må være bragt til veje, før man kan beslutte, om en gendiagnostisk test af raske skal indføres. Dette er grundigt behandlet i en redegørelse om genetisk testning i USA (7), i Det Ethiske Råds publikation (3) og også i Ugeskrift for Læger (2). Det fremhæves blandt andet, at sygdomsscreening (dette omfatter også gendiagnostik af raske) ofte repræsenterer en hårfin balance mellem fordele og ulemper. Før indførelse er der derfor brug for en vurdering, der bygger på data af høj kvalitet, eventuelt i form af en medicinsk teknologivurdering, og som medinddrager både fysiske og psykologiske forhold for patienten samt etiske og økonomiske aspekter. På Rigshospitalet har man igangsat en medicinsk teknologivurdering af molekylærgenetisk diagnostik af arvelig tarmkræft (HNPCC) med finansiel støtte fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering under Sundhedsstyrelsen.

6.6 Ethiske overvejelser ved gendiagnostik af raske

Ethiske overvejelser vedrørende brug af test baseret på DNA analyser adskiller sig principielt ikke fra de overvejelser, man må gøre sig, hvis en arvelig sygdomsdisposition påvises med brug af andre analyser.

De etiske overvejelser omkring gendiagnostik er i det følgende delt op i to afsnit, hvor det første afsnit beskriver overvejelser vedrørende alvorlige monogene sygdomme. I det næste afsnit beskrives overvejelser vedrørende multifaktorielle sygdomme med et genetisk element. Gendiagnostik af fostre omtales ikke, idet dette emne er uden for udvalgets kommissorium.



6.6.1 Begrundet mistanke om disposition for monogen sygdom

De etiske overvejelser vedrørende dette er udførligt behandlet i Etisk Råds publikation (3) og skal blot summarisk omtales i det følgende. Gendiagnostik af raske er et grundlæggende etisk problem, idet personerne ikke har symptomer på sygdom, men alligevel har muligheden for at blive undersøgt for gener, der disponerer for udvikling af en sygdom senere i livet. Det bør her tages med i betragtning, om gendiagnostikken kan føre til forebyggende tiltag, fordi det i så fald kan dreje sig om en helbredsmæssig relevant undersøgelse.

Det er vigtigt at skelne mellem personer, der har en arvelig sygdom i slægten, og personer hvor familieslægten ikke har tegn på arvelige sygdomme. Sidstnævnte gruppe har i dag ikke mulighed for i offentligt regi at få foretaget en gendiagnostik, med mindre de har relevante sygdomssymptomer.

Et helt fundamentalt forhold er, at gendiagnostik ikke blot er af betydning for den involverede person men også for dennes familie, idet påvisning af en mutation betyder, at nære slægtninge har en væsentlig øget risiko for at have samme mutation. Det er derfor vigtigt at holde sig for øje, hvad en gendiagnostisk undersøgelse har af fordele og ulemper for såvel den involverede person, for familien og for samfundet.

Retten til ikke-viden: Vælger den involverede person ikke at få foretaget en gendiagnostisk undersøgelse, på trods af at vedkommende er i risikogruppen for en genetisk betinget sygdom, kan det blandt andet være ud fra følgende overvejelser:

1. Personen ønsker ikke viden om fremtiden, men tager tingene som de kommer.
2. Personen føler sig ikke psykisk godt nok rustet til at forholde sig til et testresultat, hvor den arvelige sygdom eventuelt blev bekræftet.



3. Personen vil ikke udsætte familien for de bekymringer, et positivt testresultat ville kunne medføre. Her tænkes der ikke kun på bekymringer over for personens sygdomsmæssige tilstand, men også eventuelle børns/forældres bekymringer om deres egen genstatus.

Det er her vigtigt at fastslå, at den involverede person ikke juridisk behøver at oplyse familien om resultatet af undersøgelsen ifølge Lov om patienters retsstilling samt lovgivningens regler om beskyttelse af følsomme personoplysninger (3). Men man kan stille spørgsmålet, om der er en moralsk forpligtelse i de tilfælde, hvor andre i familien selv ønsker at modtage information om undersøgelsen.

Retten til viden: Vælger personen at få foretaget en gendiagnostik, kan det blandt andet være ud fra følgende overvejelser:

1. Den psykiske belastning ved at være en risikoperson er stor; det vil sige usikkerheden ved ikke at vide, om man har eller ikke har sygdommen.
2. Personen ønsker at blive undersøgt for bedre at kunne tilrettelægge fremtiden. For visse genetisk betingede sygdomme har personen endog mulighed for at få foretaget operationelle indgreb. Et eksempel kunne være den gendiagnostiske undersøgelse for arvelig brystkræft, se skema 6.1 (3). Det hænder, at personer, der er testet positiv for brystkræftgenet, får bortopereret brysterne samt eventuelt også æggestokkene, hvor livstidsrisikoen for at udvikle kræft er 25-50 procent, afhængig af hvilket gen der er muteret. Dette sker først efter samråd med de involverede læger samt en grundig gennemgang af slægtens brystkræfttilfælde.
3. Personen ønsker, at familien bliver bekendt med vedkommendes genstatus, således at familien ikke bekymrer sig unødigt, eller således at familien kan forholde sig til en eventuelt positiv test. Her tænkes der også på eventuelle



børns afklaring af, om de selv er potentielle bærere af et sygdoms-gen.

4. Personen ønsker at blive undersøgt, førend vedkommende sætter børn i verden. Hvis testen er positiv, kan forældrene overveje, om de vil have børn sammen, om de ønsker adoption, samt om et eventuelt foster skal underkastes prænatal diagnostik.

Ovenstående overvejelser er langt fra fyldestgørende, og er desuden meget afhængige af, hvilken genetisk sygdom der testes for og denne sygdoms udvikling samt behandlingsmuligheder. Nogle af sygdommene kan forebygges eller behandles, mens andre ikke kan. Nogle sygdomme udvikler sig ved bestemte alderstrin, mens andre har en vis sandsynlighed for at udvikle sig. Alle disse faktorer er vigtige parametre, som den involverede person må tage stilling til, før beslutningen træffes. Det er her vigtigt, hvis muligt, at personen diskuterer situationen grundigt med sin familie. Derudover bør samfundet stille med den nødvendige rådgivning.

Genetisk testning af mindreårige børn: Dette er en problemstilling, der også vedrører retten til viden og retten til ikke-viden. En del af problematikken ligger i, om forældrene til et barn bør have ret til at få deres barn undersøgt for en arvelig genetisk betinget sygdom. Eller bør denne ret vige til fordel for barnets ret til ikke-viden? Der eksisterer ingen særlovgivning i Danmark, som regulerer brugen af genetisk testning af mindreårige (3). Patientretsstillingsloven giver et barn ret til at afgive samtykke om lægelig behandling, fra barnet er fyldt 15 år. Den nuværende praksis blandt de involverede læger er, at der ikke foretages præsymptomatisk testning af børn, før de er myndige. Synspunktet er det, at barnets selvbestemmelsesret og ret til ikke-viden går forud for forældrenes ret til viden. Der foretages dog diagnostiske test, hvis et barn har symptomer på en i familien forekommende sygdom, eller hvis man på baggrund af testen vil kunne tilbyde en behandling, der vil kunne nedsætte barnets mulighed for at udvikle sygdom.



Set ud fra en samfundsmæssig betragtning er der et ønske om at beskytte den enkelte borger bedst muligt, det vil sige en stræben mod det gode liv. Inden for gendiagnostikken er det ofte svært at afgøre, hvad der er bedst for borgerne. Hvis det drejer sig om en test, der kan afsløre en sygdom, der kan forebygges eller holdes i ave, er valget let, men drejer det sig om en sygdom, hvor der ikke kan tilbydes nogen behandling, er valget svært. Vil det i denne situation øge en persons livskvalitet at vide, at han eller hun med tiden vil udvikle den pågældende sygdom?

6.6.2 Multifaktorielle sygdomme med et genetisk element

Ud over de generelle overvejelser den involverede person og familien bør gøre sig (kapitel 6.6.1), kræver fremtidens muligheder for gendiagnostik af multifaktorielle sygdomme yderligere overvejelser. Den store fordel ved at foretage en testning eksempelvis for anlæg for tarmkræft er, at personen ved en positiv test kan tilrettelægge livet på en måde, som formindsker risikoen for at udvikle sygdommen. Endvidere kan personer i højrisikofamilier blive „frikendt“ for en forøget risiko, hvis gentesten er „negativ“. Omvendt er det ikke sikkert, at sygdommen bryder ud, hvorfor personen påtager sig en bekymring og en indskrænkning i sin livsførelse, der måske ikke er nødvendig. Endelig kan man risikere, at personer med en negativ gentest kan føle en falsk tryghed. Hvis der ikke findes nogen forebyggende behandling, der kan mindske risikoen for, at sygdommen bryder ud, er det tvivlsomt, om personen har glæde af at få foretaget testen. Vil det i denne situation øge en persons livskvalitet at vide, at han eller hun med tiden vil have en risiko for at udvikle den pågældende sygdom?

6.7 Regulering af gendiagnostik af raske

Regulering af gendiagnostik af raske falder ind under de almindelige regler for diagnostik og behandling i sundhedsvæsenet.

Brugen af DNA test inden for sundhedssektoren reguleres fortrinsvis i Patientretsstillingsloven og Lægeloven, mens anvendelsen af DNA test uden for sundhedssektoren er reguleret



i Lov om brug af helbredsoplysninger med videre på arbejdsmarkedet og i Lov om forbud mod anvendelse af visse helbredsoplysninger ved tegning med videre af forsikringer og pensioner. Kravene til kvalitet, sikkerhed og ydeevne af gen-diagnostiske test er reguleret i Lov om medicinsk udstyr og tilhørende bekendtgørelser. Endelig vil patentlovgivningen kunne komme til at spille en rolle for anvendelsen af disse test.

6.7.1 Lov om patienters retsstilling - lov nr. 482 af 1. juli 1998

I forbindelse med diagnostik baseret på DNA analyser kan der tilvejebringes oplysninger, som kan være meget indgribende både for patientens og eventuelle familiemedlemmers liv og velfærd. Det følger af Patientretsstillingslovens krav om et informeret samtykke, at dette gøres klart for en patient forud for, at en eventuel diagnostik iværksættes. Af § 7, stk. 2 fremgår desuden, at en patient har ret til at frabede sig information, hvilket også kaldes „ret til ikke-viden“.

En patient har i medfør af Patientretsstillingslovens § 23 krav på, at sundhedspersoner ikke videregiver oplysninger om patienten til andre personer. Tavshedspligten kan dog tilsidesættes, hvis der er tilstrækkeligt vægtige hensyn, for eksempel til andre personer, der taler afgørende for det. Hvor en patient ved hjælp af en test har fået påvist et arveanlæg for en sygdom, som kan forhindres i at udvikle sig, eller som kan mildnes væsentligt, men hvor patienten ikke ønsker at orientere familiemedlemmer, som måtte have samme arveanlæg, kan tavshedspligten muligvis tilsidesættes, men nogle vejledende afgørelser herom foreligger ikke. Hvis det ikke er muligt at forebygge eller mildne sygdommen, er det omvendt meget tvivlsomt, om tavshedspligten kan tilsidesættes.

Hvis patienten har givet sit samtykke til, at familiemedlemmer, der med en vis sandsynlighed måtte have samme arveanlæg for en sygdom, orienteres om dette, kan en læge uopfordret tage kontakt til dette familiemedlem, såfremt han/hun i øvrigt i sin kontakt optræder med omhu og samvittighedsfuldhed. Lægen



skal dog i forbindelse med en henvendelse respektere patientens ret til efter Patientretsstillingslovens § 7, stk. 2 at frabede sig information om sin helbredstilstand. Dette kan dog i praksis være vanskeligt. Hvis en læge uopfordret henvender sig til en patient med en forespørgsel om, hvorvidt vedkommende er interesseret i at vide „noget“ om sit helbred, skal dette „noget“ beskrives i en eller anden udstrækning. Herved har patienten allerede fået en information, som vedkommende dermed ikke kan frabede sig.

Det er Indenrigs- og Sundhedsministeriets opfattelse, at det ikke er muligt at opstille præcise retningslinier for, hvornår henvendelse til specifikke risikopersoner bør finde sted. Dette må bero på en konkret afvejning af den mulige forringelse af livskvalitet ved at blive underrettet om den pågældende mulige lidelse og med at lade sig undersøge jævnligt set i forhold til muligheden for at afværge en livstruende sygdom.

Indenrigs- og Sundhedsministeriet har imidlertid i en konkret sag tilkendegivet, at de elementer, der for den enkelte arvelige lidelse bør indgå i vurderingen af, om en kontakt til slægtningen er rimelig, kan sammendrages til følgende:

1. Det skal dreje sig om en alvorlig genetisk betinget sygdom med væsentlige konsekvenser for den enkeltes liv eller helbred.
2. Der skal være en rimelig grad af sandsynlighed for, at vedkommende har den genetiske disposition.
3. Der skal foreligge en sikker dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen.
4. De test, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, skal være sikre, og
5. Sygdommen skal i væsentlig grad kunne forebygges eller behandles.



Den genetiske information, der indsamles ved eksempelvis en analyse af DNA, fortæller ikke alene noget om den person, der har fået foretaget testen, men også om dennes familie-medlemmer. Herved kan familien til en gentestet person utilsigtet bibringes en viden, de ville have foretrukket ikke at have. Familiemedlemmerne til den gentestede kan selvklart ikke forhindre, at en gentest gennemføres. Familiemedlemmernes ret til ikke-viden kan derfor af praktiske grunde ikke håndhæves i disse situationer.

6.7.2 Lov om udøvelse af lægegerning, bekendtgørelse nr. 272 af 19. april 2001

I forbindelse med gendiagnostik kan tilvejebringes oplysninger, som kan være meget indgribende både for patientens og eventuelle familiemedlemmers liv og velfærd. Lægelovens krav om omhu og samvittighedsfuldhed kombineret med Patientretsstillingslovens krav om et informeret samtykke understreger, at de vidtrækkende konsekvenser af at få foretaget og/eller forelagt resultatet af en gendiagnostisk test gøres klart for en patient forud for, at en sådan diagnostisk test iværksættes.

6.7.3 Lov om medicinsk udstyr - lov nr. 368 af 6. juni 1991

Lov om medicinsk udstyr er en rammelov, hvorunder Indenrigs- og Sundhedsministeriet foreløbig har udstedt tre bekendtgørelser. Direktiv 98/79/EØF om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik er således implementeret i dansk lovgivning ved bekendtgørelse nr. 89 af 4. februar 2000 om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik.

Direktivet har til formål at fjerne de handelshindringer, som forskellige nationale godkendelsesordninger hidtil har udgjort. Direktivet har samtidig haft som mål, at Det Indre Marked for in vitro-diagnostisk medicinsk udstyr ikke måtte betyde, at sikkerhedsniveauet blev forringet nogen steder i Europa.

EU-reglerne fastslår, at medicinsk udstyr, herunder diagnostiske test, kun må markedsføres eller ibrugtages, når det opfylder en række væsentlige krav til kvalitet, sikkerhed og ydeevne, har været underkastet en overensstemmelsesvurdering (for visse



typer af udstyr under medvirken af et bemyndiget organ) og er forsynet med CE-mærkning.

6.7.4 Genpatentering

EU vedtog i 1998 et direktiv om beskyttelse af bioteknologiske opfindelser, som er implementeret i den danske patentlovgivning i 2000.

Direktivet præciserer principperne for patenterbarhed af biologisk materiale. Principperne har navnlig til formål at fastlægge forskellen mellem opfindelser og opdagelser i forbindelse med patentering af visse dele af det menneskelige legeme. Direktivet tager især sigte på at fastlægge nogle etiske grænser for patentering. Direktivet udelukker således patentering af det menneskelige legeme eller dele heraf på alle de forskellige stadier af dets opståen og udvikling, herunder den blotte opdagelse. Dog kan en del af det menneskelige legeme patenteres, hvis denne del er isoleret fra legemet eller på anden måde fremstillet ved en teknisk fremgangsmåde, selv om den i sin opbygning er identisk med opbygningen i en naturligt forekommende del, for eksempel et gen. Det er et krav, at opfindelsen er ny, har opfindelseshøjde, det vil sige adskiller sig væsentligt fra kendt teknik og kan udnyttes industrielt.

Direktivet har fra begyndelsen og igen på det seneste skabt en del debat, idet den amerikanske bioteknologivirksomhed Myriad Genetics har søgt patent på flere gener, blandt andet for brystkræftgenerne BRCA1 og BRCA2, som firmaet allerede har patent på i USA. Patenterne drejer sig om opfindelser, hvorved man ved en særlig gentest kan påvise anlæg for brystkræft hos kvinder. Den europæiske patentorganisation (EPO) har godkendt patentet til diagnosticering for prædisposition for bryst- og ovariekræft ved brug af BRCA1 og -2 generne, men der er dog indgivet indsigelser, som endnu ikke er færdigbehandlet af EPO. Patentet menes at kunne give problemer i forbindelse med gendiagnostiske undersøgelser i Danmark. Såfremt patentet udelukker gendiagnosticering i Danmark, vil der, hvis der ikke er opnået aftale med firmaet, være mulighed for, at danske



domstole kan udstede tvangslicens på udnyttelse af patentet i Danmark. Det vil sige, den der får tvangslicensen kan benytte det på vilkår, herunder betaling, som fastsættes af domstolen. For at søge om tvangslicens kræves det dog, at der er forløbet 3 år fra patentets meddelelse og 4 år fra patentansøgningens indlevering, samt at den patenterede opfindelse i denne periode ikke er udøvet i landet i et rimeligt omfang (§ 45 i Patentloven - Lovbekendtgørelse nr. 781 af 30. august 2001). Endelig er der mulighed for at få tvangslicens, når vigtige almene interesser gør det påkrævet (§ 47 i Patentloven).

6.7.5 Genetiske test af arbejds- og forsikringstagere

På baggrund af de specielle problemer der er forbundet med genetiske test, herunder også analyser af DNA og RNA, er det fundet nødvendigt at indskrænke anvendelsen heraf til sundhedsrelaterede formål.

Artikel 12 i Europarådets konvention af 4. april 1997 om menneskerettigheder og biomedicin (Bioetikkonventionen), som Danmark har tilsluttet sig, fastslår, at „test, som kan forudsige genetiske sygdomme, eller som enten kan identificere personen, som bærer af et gen, der er ansvarlig for en sygdom, eller afdække en genetisk prædisposition eller modtagelighed for en sygdom, må kun udføres af helbredsmæssige grunde eller i forbindelse med forskning med et sundhedsmæssigt formål og under forudsætning af passende genetisk rådgivning“.

I dansk lovgivning er den begrænsede anvendelse af genetiske test med videre gennemført i Lov nr. 286 af 24. april 1996 om brug af helbredsoplysninger med videre på arbejdsmarkedet og i Lov nr. 413 af 10. juni 1997 om ændring af lov om forsikringsaftaler og lov om tilsyn med firmapensionskasser (forbud mod anvendelse af visse helbredsoplysninger ved tegning med videre af forsikringer og pensioner).

6.7.6 International regulering

Danmark har tilsluttet sig Europarådets konvention af 4. april 1997 om menneskerettigheder og biomedicin (Bioetik-



konventionen). Formålet med konventionen er at fastlægge hovedprincipper for, hvordan de etiske hensyn skal tilgodeses i patientbehandlingen og ved biomedicinske forsøg. Disse hovedprincipper har karakter af en fælles kerne af minimumsstandarder, som hvert land skal opfylde, samtidig med at landene i national lovgivning og praksis kan yde en større beskyttelse af individet end konventionen kræver.

Konventionen redegør for de vigtigste principper. Yderligere standarder og mere detaljerede spørgsmål behandles i tillægsprotokoller. Der arbejdes for tiden på en tillægsprotokol om human genetik, som blandt andet præciserer informations- og samtykkekrav, krav om sundhedsmæssig begrundelse og så videre i forbindelse med gennemførelse af genetiske test.

Danmark har, som det fremgik af ovenstående gennemgang af forskellige sundheds- og arbejdsmarkeds- samt forsikrings- og pensionslove, en omfattende og detaljeret regulering, som sikrer Danmarks opfyldelse af konventionen.

For så vidt angår dansk lovgivning om medicinsk udstyr implementerer denne EU-regler. De øvrige EU-lande har derfor en tilsvarende lovgivning for de pågældende produkter, ligesom der findes EU-guidelines, der omhandler produkternes kategorisering.

Herudover er der tale om en meget forskelligartet lovgivning i de enkelte lande for så vidt angår screening, sporing, bearbejdning, transport samt krav til fremstilling og markedsføring.

6.8 Opsummering og anbefalinger

Gendiagnostik af raske kan opfattes som enhver analyse, der tager sigte på at forudsige en persons risiko for at udvikle sygdom på grund af en bestemt sammensætning af personens gener. Som noget forholdsvis nyt kan man i dag direkte analysere en persons DNA eller det beslægtede RNA.



Muligheder og perspektiver

- > Påvisning eller udelukkelse af arvelige anlæg for en sygdom inden den undersøgte har udviklet sygdommen. Dette kan medføre mulighed for forebyggelse eller tidlig behandling.
- > Opsporing af personer, der ved at ændre livsstil kan mindske risiko for udvikling af sygdom.

Risici og bekymringer

- > Unødigt sygeliggørelse af raske personer og heraf følgende opfølgning og kontrol.
- > Overdreven forventning til, hvad de gendiagnostiske undersøgelser kan sige noget om.
- > Risiko for stigmatisering og udstødning fra arbejdsmarkedet (forsikringsbranchen, arbejdsgivere og myndigheder).
- > Overskridelse af individets ret til viden og ikke-viden om et sygdomsforløb eller en risiko.

Problemfelter

I det følgende gennemgås de konkrete områder, Genteknologiudvalget har valgt at pege på:

Anvendelse af gendiagnostik udbudt i offentligt regi

Gendiagnostiske test af raske baseret på analyse af DNA og RNA anvendes i stigende omfang i sundhedsvæsenet.

Vurdering: I dag udføres under 15.000 rutineanalyser på mange forskellige afdelinger - hovedsageligt med brug af gendiagnostiske test, som er udviklet i det enkelte laboratorium, og som alene anvendes her. Kun en delmængde af disse analyser kan betragtes som gendiagnostik af raske. I de kommende 5 år forventer fagfolk en mangedobling i antallet af udførte gendiagnostiske test.

Ibrugtagning af en DNA analyse sker på samme lovgivningsmæssige grundlag som ibrugtagning af enhver anden ny analyse på væv eller blod. Alle analyser, der kan opfylde kravene til CE-mærkning, kan lovligt markedsføres i Europa (EU) herunder Danmark.



Alligevel vurderer udvalget, at der er behov for opmærksomhed på en række områder:

- > Der eksisterer ikke noget regelsæt, hvad angår de analyser, der udvikles i de enkelte laboratorier, og der findes ikke regler for en løbende kvalitetssikring af gentest.
- > For den enkelte test må det kvalitative og kvantitative behov for rådgivning vurderes, og det må sikres, at den tilstrækkelige rådgivningskapacitet og kvalitet er til stede. For at sikre dette forventes der at blive et stigende behov for uddannelse på alle niveauer, men specielt i forbindelse med speciallægeuddannelserne og i form af efteruddannelse af de praktiserende læger og speciallægerne. Desuden kan der blive behov for efteruddannelse af andet sundhedsfagligt personale.

Hovedansvarlige: Ministerierne hvorunder uddannelse og efteruddannelse hører. De videnskabelige selskaber, hvad angår regelsæt for analyser udviklet i eget laboratorium samt den løbende kvalitetssikring.

Andre vigtige aktører: Det nationale råd for lægers videreuddannelse, de sundhedsvidenskabelige fakulteter, Sygehusejerne og Sygesikringen.

Anvendelse af gendiagnostik udbudt i privat regi

Et tiltagende antal test udbydes i privat regi af kommercielle virksomheder navnlig via internettet. Den enkelte borger vil uden kontakt med det offentlige sundhedsvæsen kunne få udført sådanne test.

Vurdering: Gentest, der i Danmark udbydes i privat regi, skal leve op til standardiserede regler (CE-mærkning). Gentest, der udbydes uden for Europa, unddrager sig dansk og europæisk regulering.

Brug af gentest i privat regi - på borgernes egen regning - vil kunne medføre et øget pres på det offentlige sundhedsvæsen med henblik på at få rådgivning og videre udredning af gentestens resultat.

Disse forhold understreger behovet for uddannelse med henblik på rådgivning.



Hovedansvarlige og andre vigtige aktører: Se afsnittet vedrørende gendiagnostiske test i offentlig regi, hvad angår behovet for uddannelse.

Faglig rådgivning

Der kan i debatten ofte spores tvivl om, hvordan man bedst udnytter potentialet i de gendiagnostiske test.

Vurdering: Udviklings- og innovationstempoet på det gendiagnostiske område stiller stigende krav til rådgivning fra en sundhedsfaglig myndighed til de institutioner, laboratorier og så videre, som anvender gendiagnostiske test. Udviklingen på området er international og har i mange henseender ensartede konsekvenser for hele EU-området, blandt andet fordi der nu er fælles lovgivning for salg og markedsføring af gendiagnostiske test. Fra et ressourcemæssigt synspunkt - især set med et lille lands øjne - kunne det overvejes at oprette en EU-task force med forpligtelse til at overvåge og beskrive en række myndighedsrelevante aspekter af den videnskabelige, teknologiske og industrielle udvikling på det gendiagnostiske område.

Hovedansvarlig: Indenrigs- og Sundhedsministeriet, hvad angår mulighederne for en eventuel oprettelse af en task force i EU-regi.

Andre vigtige aktører: De videnskabelige selskaber.

Etik og debat

Med udbredelsen af brugen af gentest kan det forventes, at der kan opstå bekymringer i befolkningen over for mulige risici ved anvendelsen af gentest. Det kan dreje sig om unødvendig sygeliggørelse. Det kan endvidere dreje sig om, at testresultatet kommer i de forkerte hænder, eksempelvis arbejdsgivernes eller myndighedernes.

Vurdering: Der er behov for oplysning og debat. Der skal være fokus på dialog mellem befolkning, eksperter og politikere for derigennem at undgå, at det alene bliver eksperter, der bestemmer udviklingen på gentest-området. Denne oplysning, debat og dialog skal bidrage til at sikre den nødvendige åbenhed omkring beslutningsprocesserne bag udviklingen på gentest-



området. For beslutningstagerne, ikke mindst politikerne, vil afvejning af holdninger - herunder befolkningens holdninger - og de interesser, der er på området, være en central opgave, som bør være genstand for en åben proces.

De etiske implikationer af gentest skal løbende vurderes med bred deltagelse af befolkningen. Det samme skal øvrige mulige samfundsmæssige implikationer som for eksempel sundhedsøkonomi, nytte for individet og for samfundet.

Hovedansvarlig: Det Etiske Råd.

Andre vigtige aktører: Teknologirådet, BIOSAM, patientforeningerne og medierne (for eksempel BioTIK-portalen på www.biotik.dk).

Forskning

Danmark har gode muligheder for at bidrage med forskning med relation til gendiagnostik af raske.

Vurdering: Gendiagnostik og den tilgrundliggende forskning i sammenhænge mellem gener og sygdom/sundhed er et af de satsningsområder, der blev fremhævet i forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab. Det vurderes, at forskningsfeltet fortsat er meget lovende, og at det er et område, hvor Danmark har et stort potentiale. Det gælder ikke mindst studier af sammenhænge mellem genprofiler og sygdomme, og det gælder forskning, der kan føre frem mod en mere individualiseret forebyggelse og behandling af sygdomme. Et område, som efter udvalgets opfattelse kunne kræve særlig opmærksomhed, er udvikling af gendiagnostiske test for sygdomme og tilstande, der er sjældent forekommende, fordi sådanne test næppe vil blive udviklet i kommercielt regi. Endelig er der i Danmark særdeles gode muligheder for forskning, der kan belyse forhold omkring de proteiner, der dannes ud fra generne. Forskningen vedrørende sammenhænge mellem genprofiler og sygdomme bygger i stort omfang på prøver indsamlet i de såkaldte biobanker. Desuden findes særdeles gode registre, som ved sammenkobling med information fra vævsprøver kan give forskere i Danmark enestående gode forskningsmuligheder. Udvalget vurderer, at det vil være væsentligt, at forskning vedrørende sammenhæng



mellem gener og sygdom/sundhed prioriteres højt også i de kommende år.

Hovedansvarlige: Videnskabsministeriet og de statslige forskningsråd, hvad angår prioritering af forskningsområdet.

Andre vigtige aktører: Forskningsinstitutionerne og det videnskabetiske komitéssystem.

Lovgivning og regulering

Vurdering: Gendiagnostik af raske i et lægeligt regi er med eksisterende lovgivning og regelfastsættelse tidssvarende reguleret. Det gælder såvel på produktsiden med Indenrigs- og Sundhedsministeriets bekendtgørelse om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik som på anvendelsessiden (Lægeloven, Patientretsstillingsloven).

Muligheden for at patentere analyser af gener kan vise sig at blive et problem. Danmark har for nylig implementeret EUs patentdirektiv om retlig beskyttelse af bioteknologiske opfindelser i dansk lovgivning. Patentering af gener (bortset fra „i deres naturlige tilstand i den menneskelige organisme“) er dermed tilladt. Det har eksempelvis betydet, at et amerikansk firma har kunnet patentere påvisning eller udelukkelse af BRCA-mutationer (arvelig brystkræft). Det bør i de kommende år vurderes, om sådanne patenteringer vil give problemer, som betyder, at Danmark skal arbejde for visse ændringer af patentdirektivet.

Hovedansvarlig: Økonomi- og Erhvervsministeriet.

Andre vigtige aktører: Indenrigs- og Sundhedsministeriet.

Industrielle aspekter

Gendiagnostik af raske forventes at byde på mange muligheder for industriel udvikling af diagnostiske test.

Vurdering: Der findes i dag danske firmaer, der udvikler og/eller formidler gendiagnostiske test, og det må forventes, at der vil være et potentiale for udvikling af sådanne firmaer. En perspektivrig udviklingsmulighed ligger inden for kombinationen af gendiagnostiske test og udvikling af individualiseret forebyggelse/behandling.



Udvalget vurderer, at politikere og andre beslutningstagere løbende bør være opmærksomme på de industrielle muligheder inden for dette område.

Hovedansvarlige: Økonomi- og Erhvervsministeriet og Videnskabsministeriet. Den danske industri, specielt medicinalindustrien.

Andre vigtige aktører: Offentlige forskningsinstitutioner.

Økonomiske aspekter

De økonomiske konsekvenser af en udbredt anvendelse af gendiagnostiske test er uafklarede.

Vurdering: Gendiagnostik af raske forventes på sigt at blive anvendt på lige fod med andre test i sundhedsvæsenet. Derfor finder udvalget, at der efterhånden, som det bliver aktuelt, må foretages analyser af den konkrete anvendelse af gendiagnostiske test.

I takt med at anvendelsen af genetiske test øges, vil der være behov for at tilføre området ressourcer med henblik på at sikre den tilstrækkelige uddannelse i rådgivning vedrørende gendiagnostik af raske.

Hovedansvarlige: Ministerierne hvorunder uddannelse og efteruddannelse hører.

Andre vigtige aktører: Sundhedsstyrelsen og DSI (Institut for Sundhedsvæsen).

6.9 Litteraturhenvisning

- 1) The Human Genome Project. www.ornl.gov/hgmis/
- 2) Ugeskrift for Læger - Nr. 2, 2002.
- 3) Det Ethiske Råd (2000). Gen-undersøgelse af raske. Redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik.
- 4) NASTRA: Forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab, 1995. Betænkning nr. 1284 fra Forskningsministeriet.
- 5) Konkretisering af den nationale strategi for sundhedsforskning for 2001-2004, 2001. Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd.



- 6) Redegørelse om biobanker - Forslag til retlig regulering af biobanker inden for sundhedsområdet, maj 2002. Betænkning nr. 1414 fra Indenrigs- og Sundhedsministeriet.
- 7) Promoting safe and effective genetic testing in the United States. Final report of the Task Force on genetic testing. http://www.nhgri.nih.gov/ELSI/TFGT_final/

Yderligere litteratur henvisninger:

- a. Oplysninger om DNA analyser fra Dansk Selskab for Medicinsk Genetik. www.dsmg.suite.dk/
- b. Brøndum-Nielsen, Karen. Kend dig selv – kend dine gener? www.experimentarium.dk/dk/udstillinger/future_body/debatbog/karen.html
- c. Danmarks Bløderforening. Information om blødersygdomme. www.bloderforeningen.dk/3_Bloedersygdomme/Index.htm
- d. Muskelsvindfonden. Information om muskelsvind. www.muskelsvindfonden.dk/tg/muskelsyg_tg.html
- e. Birgens, HS et al., Screening for hemoglobinopathy. Ugeskrift for Læger, 1999, 161(8), 1137-8.
- f. Et eksempel på et firma som tilbyder gendiagnostisk testning for cancer: Myriad Genetics. www.myriad.com/
- g. Davidsen, Ole; Høiby, Niels. Information om cystisk fibrose. www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/cystiskfibrose.htm
- h. Oplysninger om DNA chip. <http://science-education.nih.gov/snapshots>
- i. Test af vores gener - konsensuskonference afholdt af Teknologirådet den 31. maj - 3. juni 2002. Borgerpanelets slutdokument samt ekspertindlæg. Teknologirådet 2002. www.tekno.dk/

>

Bilag 1 Ordliste



ADA	Enzymet adenosine deaminase.
Adenovirus	En virus, som ikke integreres i arvemassen, men som har et lytisk infektionsforløb; det vil sige, infektionen foregår ved, at virus mangedobles inde i værtscellen før derefter at frigøre nye viruspartikler ved nedbrydning af værtscellen.
AIDS	Erhvervet immundefekt syndrom forårsaget af en virus (HIV).
Alfa-1-antitrypsin	Protein, der blandt andet beskytter lungernes struktur.
Aminosyre	Udgør byggestenene i organismens proteiner.
Antistof	Proteinstoffer (immunglobuliner), som findes i kroppens blod og vævsvæsker. Antistoffer dannes af B-celler, og er en del af immunsystemets svar på fremmede molekylestrukturer (antigener).
Biobank	Samling af menneskeligt biologisk materiale, hvor oplysninger, der er bundet i det biologiske materiale, kan henføres til enkeltpersoner.
Biokemi	Læren om levende organismers kemiske sammensætning og de kemiske processer i disse.
BIOSAM	Et samarbejdsorgan mellem eksisterende råd og komitéer (Den Centrale Videnskabetiske Komité, Det Ethiske Råd, Det Dyreetiske Råd, Dyreforsøgstilsynet og Teknologirådet).
Blastocyst	Det befrugtede æg omdannes til en blastocyst, idet der centralt dannes en væskefyldt hule. Det er på dette stadie (cirka 5-6 dage efter befrugtningen), at implantationen i livmoderen finder sted ved IVF-behandling.
Blødersygdom	Blødere har et unormalt lavt indhold af bestemte koagulationsfaktorer/størkningsfaktorer i blodet, hvilket fører til, at kroppen har vanskeligt ved at stoppe en blødning.



BRCA	En kvinde med mutation i generne BRCA1 eller BRCA2 har en livstidsrisiko for at få brystkræft på 70-80 procent og 25-50 procent for at udvikle kræft i æggestokkene.
CE-mærke	Et fælleseuropæisk mærke, hvor reglerne stiller krav om konstruktion af sunde og sikre produkter.
Chipteknologi	En fællesbetegnelse for metoder, hvor ekspresion (udtryk) af eller variation i mange tusinde gener kan undersøges samtidig.
Cystisk fibrose	En recessiv (vigende) arvelig sygdom, som blandt andet viser sig ved svære komplikationer fra luftvejene på grund af en sej slim.
Cytoplasma	En celle består af en cellekerne, det omliggende cytoplasma og cellemembranen.
Dendritiske celler	En gruppe af immunsystemets celler, som er forsynet med et stort antal forgrenede udløbere.
DNA	Deoxyribonukleinsyre rummer den genetiske kode, det vil sige, de arvelige egenskaber har deres kemiske grundlag i DNA.
Dominant arvelig	Det genetiske anlæg behøver kun at være nedarvet fra én af forældrene, for at sygdommen slår igennem.
Donordyr	Er et dyr, hvor for eksempel dets organer tænkes anvendt til behandling af mennesker med svigtende organer.
Downs syndrom	Sygdommen skyldes en kromosomafvigelse, hvor symptomerne typisk viser sig som mental retardering og fysiske misdannelser.
Embryon	Det ufødte barn i 2. til 8. uge af udviklingen, hvor de vigtigste organsystemer dannes. Et befrugtet æg på blastocyststadiet (4-6 dage efter befrugtningen) kaldes ofte et embryon/blastocyst/fosteranlæg.



Embryonale stamceller	Stamceller udtaget fra blastocysten typisk 4-6 dage efter befrugtningen. Disse stamceller har efter udtagningen ikke potentialet til at udvikle sig til et fuldt fungerende foster.
Endogen	Indefra stammende, opstået fra stoffer, mikroorganismer med mere, som i forvejen fandtes i organismen.
Enzym	Proteiner med en specifik katalytisk virkning, det vil sige, de øger reaktionshastigheden uden selv at forbruges.
Epidemiologi	Læren om sygdommens fordeling og udbredelse i en befolkning og de faktorer, som ligger til grund herfor.
Extrakorporal perfusion	Anvendelse af organer fra dyr til rensning af patientens blod, hvilket i denne rapport også er defineret som xenotransplantation.
Fosteranlæg	Beskriver den tidlige periode, efter at et æg er blevet befrugtet, og før det har udviklet sig til et foster. Ordet bruges synonymt med embryo.
Føtale pluripotente stamceller	Stamceller, der kan udvikles fra kimmceller, der stammer fra et bestemt område af fostre i uge 5-8 (gonadeanlægget).
Gen	Arveligt anlæg, som består af en sekvens af DNA-nukleotider. Et gen koder typisk for et protein.
Gendiagnostik	En analysemetode, som foretager en diagnostik af et stykke DNA.
Genmodificeret	Det genetiske materiale (arvemassen) er blevet ændret.
Genom	Summen af gener i et individs kromosomsæt.
Genterapi	Indførsel af nyt genmateriale i organismen med det formål at opnå et terapeutisk resultat.
Gentest	En analysemetode, som foretager en analyse af et gen.



Genvektor	Se under ordet vektor.
Gonadeanlæg	Fra dette anlæg udvikles kønskirtlerne: Testiklerne hos manden og æggestokkene hos kvinden.
HIV	Human immundefekt virus, der forårsager AIDS.
Hjernedøds-kriteriet	En beskrivelse af hvornår og ud fra hvilke fysiske tegn, man kan erklære et menneske for dødt.
Huntingtons chorea	Svært invaliderende, dominant arvelig sygdom med ufrivillige bevægelser og psykiske symptomer.
Hybridisering	Parring af to komplementære DNA eller RNA enkeltstreng, eller en DNA og en RNA enkeltstreng, som er komplementære.
Hæmofili	Hæmofili A og hæmofili B er blødersygdomme, som skyldes en defekt i det gen, som producerer koagulationsfaktor VIII eller IX.
Hæmoglobin	Et protein, der fungerer som ilt-transportør fra lungerne ud til vævene, idet proteinet sammen med blandt andet jern binder iltmolekyler.
Hæmoglobinopati	En gruppe sygdomme betinget af en medfødt defekt i globinproduktionen i hæmoglobinet.
Immundefekter	Defekter i de celler, som indgår i immunsystemet, førende til nedsat resistens mod infektionssygdomme.
Immunologisk tolerance	Kroppen reagerer IKKE på et antigen (molekylestruktur). Tolerance over for organismens egne antigener er et væsentligt træk i immunsystemets funktion.
Immunsystem	Har til opgave at erkende og reagere på fremmede molekylerstrukturer (antigener), som ikke i forvejen forekommer i organismen.



Immun- undertrykkende behandling	En behandling, som hæmmer immunsystemets funktion.
Implantation	Enten indoperering af væv hentet andet steds fra eller implantation i livmoderslimhinden af det befrugtede æg.
IVF-behandling	Reagensglasbefrugtning til behandling af barnløshed.
Kernetrans- plantation	Overførsel af kernen fra en kropscelle til et æg, hvis kerne på forhånd er fjernet.
Kimlag	De tre føtale kimlag i kimsکیven (del af blastocyst), hvorfra de senere celler, væv og organer udvikles.
Kliniske forsøg	Videnskabelig metode hvor patienter ved lodtrækning deles i to kodede grupper, som behandles på hver sin måde, for eksempel ny medicin over for gængs behandling.
Kloning	Dannelsen af en genetisk identisk „kopi“ (klon) af for eksempel et dyr.
Knoglemarven	Stedet hvor dannelsen af røde og hvide blodlegemer finder sted ud fra en fælles stamcelle og blodplader.
Koagulations- faktorer	Er medvirkende til at standse blødningen ved beskadigelse af et blodkar.
Komplement- systemet	Består af over 20 aktive eller aktiverbare plasmaproteiner, som normalt forekommer i ikke-aktiveret form. Som et led i immunsystemets infektionsforsvar virker de imidlertid sammen i en fælles enzymatisk kædereaktion mod det fremmede.
Kromosom	Hele arvemassen består af et antal kromosomer (46 kromosomer hos mennesket), som igen er opdelt i gener.



Leiden mutation	Faktor V Leiden mutation er ikke en sygdom, men angiver forekomsten af et særligt gen for en variant af æggehvdestoffet Faktor V. Mangler man Faktor V, har man tendens til blødning. Omvendt betyder tilstedeværelsen af Faktor V en let øget tendens til blodpropper i blodkarrene, særligt i ben og lunger.
Lentivirus	Komplekse retrovirus, som er større og indeholder flere gener end de simple retrovirus. HIV er en lentivirus og forårsager sygdommen erhvervet immundefekt syndrom (AIDS).
Leukæmi	Fællesbetegnelse for en gruppe maligne sygdomme i blodets celler eller blodcelleforstadier - også kaldet blodkræft.
Lymfomer	Betyder hævede lymfeknuder, som kan forårsages af for eksempel infektion eller cancer. I almindelighed betegner navnet imidlertid et malignt lymfom, der er en cancerform med udgangspunkt i for eksempel lymfeknuder.
Malign	Ondartet.
Medicinsk teknologivurdering (MTV)	Er en systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi. MTV omfatter analyse og vurdering af nogle forhold, som teknologien har indflydelse på. Forholdene kan samles under fire hovedelementer: Teknologien, patienten, organisationen og økonomien.
Metastaser	Når en ondartet svulst vandrer til andre organer og væv, hvorved en ny svulst udvikling finder sted.
Monogen sygdom	En sygdom, der skyldes forandringer i bare ét gen.
Multifaktorielle sygdom	En sygdom hvis årsag skyldes en kombination af varianter i flere gener i personens arvemasse, og de miljøforhold personen i øvrigt er udsat for.



Multipotente stamceller	Mindre plastiske og mere snævre udviklingsretninger end pluripotente stamceller. Multipotente stamceller forventes i øjeblikket at tilsvare potentialet for voksne stamceller.
Muskelsvindsygdomme	Er en fællesbetegnelse for en række sygdomme, der rammer musklerne eller nerverne til musklerne. Sygdommene medfører, at musklerne gradvist svækkes.
Mutation	En mutation betyder, at der er sket en blivende forandring i det genetiske materiale.
Neurotransmitter	En kemisk substans, der formidler overføringen af nerveimpulser.
NK-lymfocytter	En gruppe af immunsystemets celler.
Organtransplantation	Flytning af et organ fra én organisme til en anden.
Pandemi	Epidemi, som breder sig over hele eller en stor del af jordkloden.
Parkinsons sygdom	Sygdommen er forårsaget af en nedsat produktion af stoffet dopamin (neurotransmitter) i nogle hjerneceller. Symptomerne er blandt andet rystelammelse og generelt langsomme bevægelser.
Parthenogenese	Ved parthenogenese opnås gennem kemiske og elektriske stimuli, at et ubefrugtet æg danner en blastocyst, som, så vidt vides, ikke har potentiale til individudvikling (ikke-funktionel).
PERV	Porcine (grise) endogene retrovirus.
Pluripotente stamceller	Har potentialet til at udvikle sig til alle celletyper i organismen, bortset fra cellerne som danner moderkagen, hvorfor de ikke kan udvikle sig til et foster, hvis de udtages af fosteranlægget. Embryonale stamceller er pluripotente stamceller.



Protein	Proteinstof/æggehvidestof, som består af fra cirka 100 og op til flere tusinde aminosyrer. Proteiner er nødvendige for opretholdelsen af kroppens funktioner.
Prædisposition	Har anlæg for sygdom.
Præimplantationsdiagnostik	Undersøgelse af det befrugtede æg/fosteranlægget for genetiske defekter før en eventuel implantation i livmoderen.
Prænatal	Før fødslen.
Receptor	En receptor i cellemembranen indeholder proteinstoffer typisk med sukkerstofkæder, som gør det muligt for celler at reagere på udefra kommende signaler, for eksempel hormoner.
Recessiv (vigende) arvelig	Modsat dominant arvelig, det vil sige, det genetiske anlæg skal nedarves fra begge forældre, for at sygdommen slår igennem.
Recipient	Modtager.
Reproduktiv kloning	Dannelsen af en genetisk identisk „kopi“ (klon) af et dyr eller menneske. Kaldes ofte voksenkloning, når det drejer sig om dyr.
Retrovirus	En RNA-virus, som integreres stabilt i arvemassen.
RNA	Ribonukleinsyre. DNA fungerer som skabelon ved dannelsen af RNA. En form for RNA, mRNA (messenger RNA) fungerer som skabelon for dannelsen af proteiner.
SCID	En immundefekt.
SNPs	Single nucleotide polymorphism, det vil sige variationer, som forekommer naturligt i de enkelte geners sammensætning i befolkningen.



Stamcelle	En delvis udifferentieret celle, som kan dele sig og 1) enten differentiere sig til modne celler (for eksempel en hudcelle) eller 2) forblive stamcelle for at opretholde bestanden af disse. Det vil sige, under de rette betingelser kan stamceller give ophav til de mange forskellige celletyper, der findes i en organisme.
Stamcellelinier	Stamceller, som gror i kultur i et laboratorium, og som derfor har delt sig flere gange siden stamcellerne blev udtaget fra donoren. Kaldes også opformerede stamceller.
Terapeutisk kloning	Dannelsen af stamceller ved kernetransplantation, hvor sigtet med kloningen er en behandling.
Teratom	En blandingssvulst, som er opstået fra multipotente celler.
T-lymfocytter	En gruppe af immunsystemets celler.
Totipotente stamceller	Kan udvikle sig til alle typer af celler, inklusiv de celler som danner moderkagen, og har dermed potentialet til at udvikle sig til et fuldt fungerende foster.
Transgen organisme	Dyr eller planter, som har artsfremmed DNA i deres arvemasse.
Transplantation	Flytning af organ, væv eller celler fra ét sted til et andet.
Unipotente stamceller	Kan kun udvikle sig til én eller få celletyper i ét bestemt organsystem.
VEGF	Vascular endothelial growth factor er en vækstfaktor, der igangsætter dannelsen af nye blodkar.
Vektor (molekylær-biologisk)	DNA molekyler, som kan bære, opformere og overføre fremmed DNA.
Virale	Stammende fra virus.



Virus	En ikke selvstændigt levende organisme, som er afhængig af en levende celled medvirken for at kunne producere energi og syntetisere protein. Viruspartiklen består af et genom opbygget af enten DNA eller RNA, som er omgivet af et hylster af proteinstoffer eller en ydermembran.
Voksne stamceller	Stamceller isoleret fra vævene af et født individ, fra navlesnorsblod eller fra aborterede fostre.
Xenotransplantation	Overførsel af organer, væv eller celler mellem to arter.
Zoonose	Overførsel af sygdom mellem dyr og mennesker.

Bilag 2

Oversigt over relevante love med videre



Danmark har i lighed med flere andre lande ingen samlet lovgivning, der regulerer brugen af genteknologi i forhold til den lægelige behandling af mennesker. Dette er imidlertid ikke ensbetydende med, at området er ureguleret. Den eksisterende lovgivning regulerer allerede i betydeligt omfang genteknologiens anvendelse på mennesker. Nedenfor er gengivet love, bekendtgørelser med videre med relevans for regulering af bio- og genteknologiske teknikker, herunder stamcelle-terapi, xenotransplantation, genterapi og gendiagnostik samt en ganske kort beskrivelse af de enkelte tekster.

Retsinformation, som er statens juridiske online informationssystem, giver adgang til love, bekendtgørelser og cirkulærer med videre og til Folketingets dokumenter. Web-adressen er: <http://www.retsinfo.dk>

Lov nr. 460 af 10. juni 1997 om kunstig befrugtning i forbindelse med lægelig behandling, diagnostik og forskning med videre.

Loven indeholder regler for kunstig befrugtning i forbindelse med lægelig behandling, diagnostik og forskning med videre, der foretages af en læge eller under en læges ansvar.

Loven gælder endvidere for biomedicinsk forskning og forsøg, hvori indgår kønsceller fra mennesker, befrugtede æg og fosteranlæg.

Lov om et videnskabsetisk komitéssystem, jævnfør lov-bekendtgørelse nr. 69 af 18. januar 1999 om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter.

Komitéloven regulerer enhver form for biomedicinsk forskning, der involverer forsøg på levende og døde mennesker, menneskelige kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning, menneskelige befrugtede æg, fosteranlæg, fostre, væv, celler og arvebestanddele fra mennesker og fostre.



Lov om udøvelse af lægegerning, jævnfør lovbekendtgørelse nr. 272 af 19. april 2001 (Lægeloven).

Al lægelig behandling, herunder behandling, der anvender gen-teknologi, finder sted under ansvar for Lægelovens regler om omhu og samvittighedsfuldhed i behandlingen efter Lægelovens § 6 og ved grovere eller gentagen forsømmelse efter Lægelovens § 18.

Lov nr. 482 af 1. juli 1998 om patienters retsstilling (Patientretsstillingsloven).

Loven sikrer, at patienters værdighed, integritet og selvbestemmelsesret respekteres. Loven medvirker endvidere til at sikre tillids- og fortrolighedsforholdet mellem patient og sundhedsperson.

Lov om lægemidler, jævnfør lovbekendtgørelse nr. 656 af 28. juli 1995 (Lægemiddeloven).

I Lægemiddeloven fastsættes blandt andet regler for godkendelse af lægemidler. Lægemidler defineres i Lægemiddel- loven som varer, der er bestemt til at tilføres mennesker eller dyr for at forebygge, erkende, lindre, behandle eller helbrede sygdomme, sygdomssymptomer og smerter eller for at påvirke legemsfunktioner. Produkter, der benyttes til for eksempel gendiagnostiske test eller gendiagnostik, er således omfattet af Lægemiddeloven.

Lov nr. 368 af 6. juni 1991 om medicinsk udstyr.

I medfør af Lov om medicinsk udstyr har indenrigs- og sundhedsministeren fastsat sikkerhedskrav til medicinsk udstyr, herunder bestemmelser om:

1. Forbud mod eller indskrænkning i adgangen til markedsføring og ibrugtagning.
2. Krav om typegodkendelse og godkendelse af fremstillingsmetoder samt om mærkning.
3. Betaling for godkendelse, herunder tilsyn og kontrol.



4. Myndighedstilsyn og -kontrol, herunder adgang til relevante lokaliteter uden retskendelse.
5. Påbud om tilbagekaldelse fra markedet, tilbagekøb eller afhjælpning.
6. Krav om klinisk afprøvning af medicinsk udstyr på mennesker.

Der er tale om en rammelov, hvorunder blandt andet direktiv 98/79/EØF om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik er implementeret. EU-reglerne fastslår, at medicinsk udstyr kun må markedsføres eller ibrugtages, når det opfylder en række væsentlige krav til kvalitet, sikkerhed og ydeevne, har været underkastet en overensstemmelsesvurdering (for visse typer af udstyr under medvirken af et bemyndiget organ) og er forsynet med CE-mærkning.

Bekendtgørelse nr. 65 af 11. december 2000 af Europarådets konvention af 4. april 1997 om menneskerettigheder og biomedicin (Bioetikkonventionen).

Formålet med konventionen er at beskytte alle menneskers værdighed og identitet, og uden forskelsbehandling garantere alle respekt for deres integritet samt andre rettigheder og grundlæggende frihedsrettigheder i forbindelse med anvendelse af biologi og lægevidenskab.

Lov nr. 402 af 13. juni 1990 om ligsyn, obduktion og transplantation med videre.

Da såvel stamcelle-terapi som xenotransplantation involverer væv fra menneskekroppen for eksempel i form af et æg eller i form af andet væv, vil Lov om ligsyn, obduktion og transplantation med videre være relevant. Denne lov regulerer blandt andet udtagning og donation af væv fra levende og døde mennesker.



Sundhedsstyrelsens vejledning af 2. juli 1999 om ibrugtagning af nye behandlinger i sundhedsvæsenet.

Af vejledningen fremgår, at lægernes ibrugtagning af en ny behandlingsmetode typisk kan ske, når en af følgende betingelser er opfyldt:

- > *at* der er gennemført formaliserede og tilfredsstillende forsøg, hvilket i Danmark foregår under kontrol af det videnskabetiske komitéssystem.
- > *at* behandlingen på baggrund af indvundne erfaringer på tilfredsstillende måde er dokumenteret.
- > *at* der foreligger tilfredsstillende erfaringer fra forsøg og behandlinger i udlandet, navnlig de lande, vi normalt sammenligner os med.
- > *at* der - i sjældne tilfælde - er grundlag for et såkaldt individuelt behandlingsforsøg. Der vil typisk være tale om livstruende situationer, hvor andre behandlingsmetoder er udtømte.

Sundhedsstyrelsens cirkulæreskrivelse til landets amter og Hovedstadens Sygehusfællesskab af 30. maj 2001 vedrørende xenotransplantation.

Under henvisning til de særlige og endnu ikke fuldt afklarede mulige risici, som kan være forbundet med xenotransplantation, henstiller Sundhedsstyrelsen i cirkulæret til, at behandling med xenotransplantation på landets sygehuse ikke iværksættes uden for et videnskabetisk anmeldt, vurderet og godkendt forskningsregi, indtil der ad lovgivningens vej eller i form af myndighedernes nærmere regelfastsættelse er skabt klare rammer for behandlingens forsvarlige udøvelse uden for et sådant regi.

Det Ethiske Råd og Den Centrale Videnskabetiske Komité's fællesudtalelse om xenotransplantation af 22. januar 2001.

Det henstilles til de regionale komitéer, at de indtil videre betragter forsøg, der involverer xenotransplantation eller forberedelse til xenotransplantation som projekter, der rejser



spørgsmål af principiel karakter, og som derfor forelægges den centrale komité.

Bekendtgørelse nr. 642 af 28. juni 2001 om genteknologi og arbejdsmiljø.

Bekendtgørelsen fastsætter regler for alle indesluttede anvendelser af genetisk modificerede organismer i Danmark, herunder genterapi, og beskriver hvilke krav der gælder afhængig af hvilke organismer der skal arbejdes med. Kravene er sat for at sikre menneskers sikkerhed og sundhed samt det ydre miljø. Alle lokaler og alle forsøg skal anmeldes til og godkendes af Arbejdstilsynet.

Lov nr. 351 af 2. juni 1999 om sygdomme og infektioner hos dyr.

Efter § 34 i loven kan fødevarerministeren fastsætte regler om udsætning, anvendelse, omsætning, import og eksport af genteknologisk fremstillede husdyr, herunder husdyr modificeret ved hjælp af genteknologisk fremstillede organismer, samt om forudgående anmeldelse eller godkendelse. Bemyndigelsen forudsætter, at godkendelse til udsætning kun kan ske, hvor miljøministeren har givet sin tilladelse. Bestemmelsen sigter primært på genteknologiens anvendelse inden for veterinærmedicinens område.

Lov nr. 429 af 31. maj 2000 om behandling af personoplysninger (Persondataloven).

Loven, der implementerer EUs databeskyttelsesdirektiv, indeholder regler for behandling af personoplysninger. Begrebet „personoplysninger“ omfatter også oplysninger, som er indeholdt i menneskeligt væv (celler, blod med videre), såfremt oplysningerne kan henføres til en bestemt person. En person, hvis celler opbevares i en cellebank (biobank), vil som udgangspunkt være beskyttet af persondatalovens regler og har de rettigheder, loven giver „den registrerede“. Biobanker skal anmeldes til Datatilsynet.



Lov nr. 412 af 31. maj 2000 om retlig beskyttelse af bioteknologiske opfindelser.

Loven implementerer direktiv 98/44/EF af 6. juli 1998. Formålet med direktivet er at tilnærme de enkelte medlemslandes patentlovgivning om retlig beskyttelse af bioteknologiske opfindelser. Loven indeholder et udtrykkeligt forbud mod patent på det menneskelige legeme på alle stadier af dets opståen. Dette skal sikre, at patentretten anvendes under overholdelse af de grundlæggende principper, som garanterer menneskets værdighed og integritet. Samtidig er der i loven indført en bestemmelse, der præciserer reglerne om patentering af dele af det menneskelige legeme, når disse er isoleret fra mennesket ved en teknisk fremgangsmåde eller fremstillet på anden teknisk måde. Sådanne opfindelser er væsentlige for behandling af sygdomme.

Lov nr. 413 af 10. juni 1997 om ændring af lov om forsikringsaftaler og lov om tilsyn med firmapensionskasser (forbud mod anvendelse af visse helbredsoplysninger ved tegning med videre af forsikringer og pensioner).

Efter § 3 a i Forsikringsaftaleloven og § 9 a i Lov om tilsyn med firmapensionskasser må et forsikringsselskab eller en pensionskasse ikke i forbindelse med eller efter indgåelse af aftaler om forsikring eller pension anmode om, indhente eller modtage og bruge oplysninger, der kan belyse en persons arveanlæg og risiko for at udvikle eller pådrage sig sygdomme, herunder kræve undersøgelser, som er nødvendige for at tilvejebringe sådanne oplysninger. Forbuddet gælder dog ikke oplysninger om den pågældendes eller andre personers nuværende eller tidligere helbredstilstand.

Lov nr. 286 af 24. april 1996 om brug af helbredsoplysninger på arbejdsmarkedet.

Formålet med loven er at regulere arbejdsgiveres muligheder for i forbindelse med ansættelse eller under en ansættelse at stille spørgsmål om en lønmodtagers helbred eller forlange, at lønmodtageren helbredsundersøges.



Udgangspunktet er, at arbejdsgiveren ikke kan indhente oplysninger om en lønmodtagers helbredstilstand, medmindre dette er relevant for udførelsen af arbejdet, der er særlige hensyn at tage til forbrugernes eller andres sikkerhed, der er væsentlige hensyn til virksomhedens drift eller som et tilbud til lønmodtageren i særlige tilfælde. Er en af de anførte undtagelser til stede, er der i loven ikke begrænsninger i, hvordan en helbredsundersøgelse i givet fald kan foretages.

Lov nr. 356 af 6. juni 1991 om miljø og genteknologi.

Lov om miljø og genteknologi, som senest er ændret ved Lov nr. 131 af 29. maj 2002 omhandler fremstilling og anvendelse af genetisk modificerede organismer (GMO).

Den seneste ændring drejer sig især om øgede krav til information og inddragelse af offentligheden samt mere omfattende miljørisikovurderinger. Myndighederne skal ved lovens administration lægge vægt på forsigtighedsprincippet og kan inddrage etiske værdier, hvor der opstår etiske spørgsmål af generel karakter.

Dyreværnslov nr. 386 af 6. juni 1991 med senere ændringer.

Dyreværnslovens formål er at styrke dyrs stilling. Dette er dels opnået gennem udtrykkelig lovregulering af en række væsentlige områder af særlig betydning for en forsvarlig behandling af dyr dels gennem bemyndigelser til justitsministeren til at fastsætte uddybende regler til beskyttelse af dyrene. Dyreværnslovens beskyttelsesregler omfatter alle dyrearter.

Lov om dyreforsøg - bekendtgørelse nr. 726 af 9. september 1993 med senere ændringer (Dyreforsøgsloven).

Lov om dyreforsøg fastsætter regler for anvendelse af hvirveldyr i forsøg. Loven opstiller herunder en beskyttelse for dyr, som bruges ved dyreforsøg. I lovens § 1 opstilles en definition af dyreforsøg, som kun må foretages efter indhentet tilladelse fra Dyreforsøgstilsynet, og der opstilles en udtømmende liste over de formål, hvortil tilladelserne kan meddeles. Loven opfylder Europarådets konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der



anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål (ETS 123 af 31. marts 1986) og Rådets direktiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål (Rådets direktiv 86/609/EØF).

Bekendtgørelse nr. 707 af 18. juli 2000 om mindstekrav til beskyttelse af landbrugsdyr.

Bekendtgørelse om mindstekrav til beskyttelse af landbrugsdyr implementerer Rådets direktiv 98/58/EF af 20. juli 1998 om beskyttelse af dyr, der holdes til landbrugsformål, som bygger på Europarådets konvention om beskyttelse af dyr, der holdes til landbrugsformål (ETS nr. 087). Bekendtgørelsen er udstedt af justitsministeren med hjemmel i forskellige bestemmelser i Dyreværnsloven. Bekendtgørelsen opstiller en række minimumskrav til beskyttelse af hvirveldyr, bortset fra fisk, reptiler og padder, som holdes med henblik på landbrugsmæssige formål.

Baggrund og nedsættelse

I forbindelse med debatten over Kristeligt Folkepartis forespørgsel om xenotransplantation (F 11) i Folketinget den 30. januar 2001 fremkom der en række forslag til, hvorledes det kunne sikres, at forsøg og behandling med xenotransplantation først tages i brug, når der er taget stilling til de faglige og etiske problemer, og når der foreligger en tilstrækkelig sikring mod de risici, der er forbundet med xenotransplantation.

Den Centrale Videnskabsetiske Komité og Etisk Råd havde forud for debatten offentliggjort en meddelelse om, at Den Centrale Videnskabsetiske Komité henstiller til de regionale videnskabsetiske komitéer, at de indtil videre betragter forsøg, der involverer xenotransplantation eller forberedelse til xenotransplantation som projekter, der rejser spørgsmål af principiel karakter, og som derfor forelægges for Den Centrale Videnskabsetiske Komité.

Derudover tilkendegav sundhedsministeren i Folketinget, at det i samråd med Sundhedsstyrelsen er besluttet at udsende en meddelelse til amterne og Hovedstadens Sygehusfælleskab, hvor styrelsen henstiller, at behandling med xenotransplantation på landets sygehuse ikke iværksættes uden for et videnskabsetisk godkendt forskningsregi, indtil der ad lovgivningens vej eller i form af myndighedernes nærmere regelfastsættelse er skabt klare rammer for behandlingens samfundsmæssigt forsvarlige udøvelse.

Det stod efter debatten klart, at de etiske og samfundsmæssige risici samt de specifikke medicinsk-teknologiske problemer omkring xenotransplantation på nuværende tidspunkt ikke er belyst tilstrækkeligt.

På baggrund af debatten og ovenfor nævnte henstillinger, vedtog Folketinget et forslag, som sikrer, at behandling og forsøg med xenotransplantation ikke tages i anvendelse førend de centrale sundhedsmyndigheder åbner herfor. En eventuel anvendelse bør



bygge på, at der foreligger en tilstrækkelig sikring mod risici, samt at kendte og mulige aspekter er grundigt analyseret.

Den vedtagne dagsorden fastsætter derudover, at: „IT- og forskningsministeren (...) i samråd med de øvrige ministre nedsætter en arbejdsgruppe, der skal beskrive muligheder og risici inden for de nye bio- og genteknologier, her tænkes på blandt andet gendiagnostik, gentterapi, terapeutisk kloning og xenotransplantation“.

Afgrænsning og kommissorium

Arbejdsgruppen får til opgave at fremlægge en række problemkomplekser, pegende på muligheder og risici ved de nye bio- og genteknologier inden for sundhed og sundhedsforskning.

Arbejdsgruppens opgave skal være at foretage en beskrivelse af de forsknings- og behandlingsmæssige nybrud, redegøre for den faglige baggrund samt foretage en vurdering af teknologiernes sundhedsmæssige og samfundsmæssige implikationer.

De etiske implikationer af de nye bio- og genteknologier, herunder velfærden for forsøgs- og donordyr, vil blive inddraget i vurderingerne.

De lovgivningsmæssige aspekter, herunder internationale forhold, skal ligeledes indgå i gruppens arbejde.

Gruppens arbejde bør tage udgangspunkt i dels det foreliggende materiale i form af publikationer fra diverse råd og nævn, dels viden, erfaringer og synspunkter fra et fagligt kontaktnet. Dette faglige input kan for eksempel opnås ved afholdelse af ekspertforelæsninger over udvalgte emner, møder og kontakt med forskningsinstitutioner samt diverse interesseorganisationer.



Arbejdsgruppen forudsættes at beskæftige sig med følgende emner:

- > *Stamcelle-kloning*, herunder kloning ved kerne-transplantation med henblik på at skabe pluripotente stamceller.
- > *Xenotransplantation*, forstået som overførsel af levende celler, væv og organer fra dyr til mennesker.
- > *Genterapi*, forstået som overførsel af nyt genetisk materiale til et menneskes celler med henblik på sygdomsbehandling.
- > *Gendiagnostik af raske*, forstået som undersøgelse af, om en rask person er bærer af en genmutation.

Der findes tilgrænsende områder til de valgte emner, der i forvejen er omfattet af lovgivningen. Dette gælder gendiagnostik i forbindelse med prenatale undersøgelser af svangre samt genetiske undersøgelser af ubefrugtede og befrugtede æg. Disse problemstillinger skal ikke indgå i gruppens arbejde.

Sammensætning

Arbejdsgruppen består af repræsentanter fra følgende ministerier: Sundhedsministeriet og IT- og Forskningsministeriet.

Derudover vil arbejdsgruppen udgøres af én repræsentant fra hvert af følgende råd og nævn og relevante faglige myndigheder/forskningsråd: Det Dyreetiske Råd, Den Centrale Videnskabsetiske Komité, Det Ethiske Råd og Teknologirådet samt repræsentanter fra Statens Jordbrugs- og Veterinærvidenskabelige Forskningsråd, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen samt Skov- og Naturstyrelsen.

Formanden og medlemmerne udpeges af IT- og forskningsministeren i samråd med sundhedsministeren.



Sekretariatsfunktionen varetages af IT- og Forskningsministeriet i samarbejde med Sundhedsministeriet og med bistand fra Justitsministeriet for så vidt angår dyrevelfærdsspørgsmål.

Rapportering

Resultaterne af gruppens arbejde skal munde ud i en faglig funderet rapport, som kan finde anvendelse blandt beslutningstagere og politikere, forskere og forskningsinstitutioner samt den interesserede befolkning. Rapporten vil kunne skabe grundlag for både politikere og befolkning, således at den fremtidige debat kan ske på en saglig og faglig måde, ligesom rapporten tænkes at kunne danne baggrund for eventuelle lovgivningsinitiativer.

Arbejdsgruppens arbejde kan undervejs formidles i form af delrapporter og/eller artikler.

Arbejdsgruppens rapport forventes afleveret til IT- og forskningsministeren medio 2002.

Bilag 4

Tak til eksperter



Udvalget ønsker at takke alle der på forskellig måde har bidraget til arbejdet med udarbejdelsen af denne rapport.

En særlig tak skal rettes til de personer, der har bidraget til udvalgets arbejde med en grundig gennemgang af det første udkast af den foreliggende rapport, med løbende rådgivning og med bidrag ved udvalgets høring:

Claus Yding Andersen, civilingeniør, Rigshospitalet

Michael Blaese, vice-president for research and development, PreGentis

Lars Bolund, professor, Aarhus Universitet

Anne Grethe Byskov, afdelingsleder, Rigshospitalet

Peter Ebbesen, professor, Aalborg Universitet

Anne Tybjærg Hansen, overlæge, Rigshospitalet

Mette Hartlev, lektor, Københavns Universitet

Lis Hasholt, lektor, Københavns Universitet

Jens Peter Hjorth, lektor, Aarhus Universitet

Peter Hokland, professor, Aarhus Universitetshospital

Jakob Ingerslev, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Thomas G. Jensen, lektor, Aarhus Universitet

Moustapha Saad Kassem, afdelingslæge, Odense Universitetshospital

Jens Kastrup, overlæge, Rigshospitalet



Torben Kruse, professor, Syddansk Universitet

Steen Kølvrå, professor, Aarhus Universitetshospital

Svend Lindenberg, professor, Herlev Amtssygehus

Anne McLaren, professor, Wellcome Trust, CRC-institute,
Cambridge University

Finn Cilius Nielsen, overlæge, Rigshospitalet

Jens Zimmer Rasmussen, professor, Syddansk Universitet

Kirsten Rasmussen, overlæge, Odense Universitetshospital

Sven Asger Sørensen, lektor, Københavns Universitet

Mette Due Theilade, specialkonsulent, Lægemiddelstyrelsen

Niels Tommerup, professor, Københavns Universitet

Klaus Ølgaard, professor, Rigshospitalet

For god ordens skyld skal det understreges, at alene udvalgets medlemmer er ansvarlige for indholdet af den foreliggende rapport.

Bilag 5

Summary and conclusions



The ad hoc Committee on Gene Technology was set up in consequence of a debate in the Danish Parliament in January 2001. The committee was given the task of describing potential benefits and risks related to the cloning of stem cells, xenotransplantation, gene therapy and genetic testing of healthy individuals. The committee was not asked to prepare legislation.

Jointly with the Minister for the Interior and Health and the Minister for Justice, the Minister for Science, Technology and Innovation was given the task of appointing the committee.

The committee has covered the following questions:

- > What are the potential benefits and risks of using stem cell therapy, xenotransplantation, gene therapy and genetic testing of healthy individuals?
- > Considering the future application of these emerging technologies, which problems are important to consider? How could these problems be solved and who should contribute to the task of problem solving?

Based on the current leading-edge science within the four areas, as well as the ethical aspects and the legislative matters, the committee points to a number of problems that should be addressed as a prerequisite for future application of the new technologies.

Stem cell therapy:

Stem cells are the „primordial cells“ of human beings and they have the ability to differentiate into all the other types of cells. Thus, the vision is that the use of stem cells will make it possible to repair for instance nerve cells that have been destroyed in patients suffering from Parkinson’s disease or repair liver cells in a malfunctioning liver.



Today, it is assumed that stem cells obtained from the human embryo have the greatest potential. However, there is increasing evidence that adult stem cells e.g. from cord blood and fully developed tissue might, if properly treated, exhibit a potential similar to the potential of embryonic stem cells. Both nationally as well as internationally, attention is focused on embryonic stem cells. The major concern is whether the possibility of developing new medical treatments can justify the ethical doubts related to the isolation of stem cells from the embryo. The isolation of stem cells is permitted in, for instance, Sweden and the United Kingdom. Whereas in Germany, for instance, and in the United States as far as federally financed research is concerned, only research on already existing stem cell lines is permitted.

In Denmark the situation is not clarified. The field is regulated by the Act on Medically Assisted Procreation. Stem cells are not mentioned directly in the Act. However, it regulates the utilisation of the human embryo in a research context. Only research which aims at improving the IVF treatment and pre-implantation diagnosis is permitted, and only when using embryos left over from the IVF treatment. According to government interpretation the act does not restrict research performed on imported stem cell lines. This matter has not been taken to court.

Independent of Parliament's wish either to widen the possibilities of carrying out research on embryonic stem cells, or to maintain or to further limit the current possibilities for such research, the committee finds that there is a need to clarify existing regulation through a legislative revision.

It is recommended

- > that parallel with a public debate, political clarity concerning the use of embryonic stem cells be established as soon as possible. On this basis and if needed, a legislative preparatory work should be initiated, also with a view to a revision of the Act on Medically Assisted Procreation.



Seven key questions require political resolution:

1) Should it be permitted to derive stem cells from fertilised eggs/embryos left over from an IVF treatment with the aim to perform basic research on stem cells and to explore the possibilities of new treatments?

Today, the Act on Medically Assisted Procreation does not allow the utilisation of human embryos for research purposes unless the purpose is to improve the IVF treatment or methods for pre-implantation diagnosis.

Should there be a political wish for establishing the possibility of employing embryonic stem cells, it would require an amendment to the Act on Medically Assisted Procreation.

If such an amendment is adopted, Parliament should also decide whether there is a need for special approval schemes.

2) Should the fertilisation of eggs by means of IVF technique be permitted even though it is not part of a fertilisation treatment?

Fertilisation of an egg solely for the purpose of the formation of embryos for research purposes is, as mentioned above, not permitted at present. Should there be a political wish to allow this procedure, it would require an amendment to the Act on Medically Assisted Procreation and an amendment to Denmark's ratification of the Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe.

If such amendments are adopted, Parliament should also decide whether there is a need for special approval schemes.

3) Should the formation of embryos through nuclear transfer from somatic cells be permitted?

Today, the formation of embryos through nuclear transfer from a somatic cell to an unfertilised egg is not permitted for research purposes.



Should there be a political wish for allowing nuclear transfer, it will require an amendment to the Act on Medically Assisted Procreation and an amendment to Denmark's ratification of the Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe.

If such amendments are adopted, Parliament should also decide whether there is a need for special approval schemes.

4) Should there be specific rules for the use of embryonic stem cell lines?

If the derivation of stem cells from the embryo is permitted through an amendment to the Act on Medically Assisted Procreation, self-renewing stocks of these cells (stem cell lines) may be created.

If these stem cell lines are regarded as being equal to cells isolated from other tissues, the utilisation in research and in industry will be covered by general acts and rules. However, if these cell lines are regarded as being different from other cell lines, there will be a need for setting up specific rules concerning the use of the cells.

5) Should specific rules apply with regard to information and consent from the couples/the women who might donate fertilised and non-fertilised eggs?

The limited research relating to the IVF treatment and pre-implantation diagnosis that is currently permitted on embryos must be approved according to the rules of the scientific ethical committee system.

Provided that possibilities for research employing embryos are extended, it should be considered whether there is a need for specific rules concerning information and consent.



6) Should research on imported embryonic stem cell lines be regulated?

According to the Ministry of the Interior and Health, the Act on Medically Assisted Procreation cannot be extended to apply to research on imported embryonic stem cell lines. A possible need for regulation concerning the use of imported embryonic stem cell lines should be part of a comprehensive resolution in this field.

7) Should the use of adult stem cells be regulated further?

At present, adult stem cells may be used for research in accordance with the rules of the scientific ethical committee system.

It is possible that in time there will be a sliding transition between cell lines produced from adult stem cells and from embryonic stem cells. Provided that regulation on the use of embryonic stem cell lines is established, it will therefore be relevant to ensure that regulation in this area is in accordance with regulation applicable to adult stem cell lines.

Xenotransplantation:

Xenotransplantation comprises methods of treatment where cells, tissue or organs are transplanted from animals to humans. The vision for xenotransplantation is that tissues or organs from animals - in particular from genetically modified pigs - replace malfunctioning tissues/organs in humans. At present, xenotransplantation is not offered as a treatment in Denmark and the future importance of applying xenotransplantation in clinical medicine is uncertain.

From a public health point of view, one of the main concerns is the risk of new and unknown epidemics based on disease transmission from animals to man (zoonosis) and from man to animals. Thus, the most important question will be to balance the advantages that this treatment will offer the individual patient with the societal risks of major epidemics among human beings and animals. In spite of extreme care, screening of donors



and isolation of recipients, it will never be possible to guarantee the elimination of all risks of transferring an infection.

In Denmark there are at present no clinical trials related to xenotransplantation, but in the event of an international breakthrough in this field, it may be desirable for Denmark to participate in clinical trials.

Statements from The National Board of Health and the Central Scientific Ethical Committee ensure that no treatment involving xenotransplantation is permitted and that xenotransplantation should be performed solely as part of a research project and only after a permission has been granted by the Danish Central Scientific Ethical Committee.

The ad hoc Committee on Gene Technology finds that this field is at present sufficiently regulated.

It is recommended

- > that the present restrictions are maintained. However, in the event of an international breakthrough this should be reassessed.

Gene therapy:

Gene therapy is based on the introduction of genes into the cells of a patient - either to replace diseased genes or to adjust the production of cellular proteins.

Early high hopes of applying this technology or treatment have been replaced by more cautious assessments, but gene therapy is none the less seen as holding important promises for treatment of conditions such as inherited disorders as well as cancer and cardiovascular diseases.

The most essential problems relate to engineered viruses that are often employed to introduce the genetic material. One concern is that the use of virus may involve a risk of inducing or transmitting infections. Gene therapy is covered by the existing



legislation. The committee finds that at present there is no need for any further regulation.

It is recommended

- > that gene therapy as a field of research and treatment should be monitored with a view to its possible future introduction in clinical medicine. This applies to both possible new breakthroughs, questions of side effects and possible future needs for regulation.

Genetic testing of healthy individuals:

Genetic testing is used in the Danish health services today, and it is expected that its use will increase in the years to come. The committee has in particular been concerned with tests involving analyses of DNA or the related RNA.

Analyses of DNA/RNA will increase the knowledge concerning genetic predisposition for development of diseases later in life. At the same time such analyses are likely to establish a new paradigm, allowing for genetic counselling, prevention and treatment of diseases that are far more individualised than we know today.

However, a number of challenges and problems are related to genetic testing of healthy individuals. Firstly, it is important to secure the right of citizens who prefer „not to know“. Secondly, it is anticipated that the increasing number of genetic tests will result in an increased need for counselling. Thirdly, commercial aspects of offering these tests outside the authorised or established medical laboratories or clinics might in some cases outweigh the regards for proper counselling as a prerequisite for testing.

The introduction and use of genetic tests are regulated just as any other kind of diagnostic test used within the health services or offered on the market. The Danish acts regulating this field are the Act on Hospital Services, the Act on the Practice of Medicine, the Act on the Rights of Patients and finally the Act



on medical utensils implementing the „in vitro directive“ that covers approval, including approval of genetic tests to be marketed in the European Union. The committee finds that the major problem within this field relates to the counselling of the individuals both before as well as after genetic testing has been performed.

It is recommended

- > that the need for counselling of the person to be tested should be assessed in the light of future developments in this area. The capacity for genetic counselling should be matched to meet future demands.