

Mitokondriebyte vid allvarlig ärftlig sjukdom – etiska aspekter

Rapport av Statens medicinsk-etiska råd

Stockholm 2013



Smer rapport 2013:2

Smer rapport 2013:2. Mitokondribyte vid allvarlig ärftlig sjukdom – etiska aspekter.

Rapporten finns att ladda ned gratis på www.smer.se eller kan köpas från Fritzes kundtjänst.

Fritzes kundtjänst
106 47 Stockholm

Orderfax: 08-598 191 91
Ordertel: 08-598 191 90

E-post: order.fritzes@nj.se
Internet: www.fritzes.se

Tryckt av Elanders Sverige AB
Stockholm 2013

Omslag: Blomquist Annonsbyrå AB.

Textbearbetning och layout har utförts av Regeringskansliet, FA/kommittéservice.

ISBN 978-91-38-24038-0
ISSN 1101-0398

Förord

Statens medicinsk-etiska råd (Smer) har på eget initiativ tagit fram denna rapport om etiska aspekter på mitokondriebyte. Målet med rapporten är att stimulera till samhällelig diskussion samt att utgöra stöd inför framtida överväganden om reglering.

Frågan aktualiserades i Smer redan 2002 då rådet bland annat höll ett seminarium i riksdagen om tekniken tillsammans med Vetenskapsrådets arbetsgrupp för forskningsetik vid ämnesrådet för medicin.

Rådet beslutade 2012, mot bakgrund av nya forskningsframsteg samt att man i Storbritannien under flera år övervägt ett tillåtande av mitokondriebyte, att sammanfatta sina diskussioner i en rapport. Att undvika mitokondriella sjukdomar genom denna metod uppmärksammades även i rådets rapport *Assisterad befruktning – etiska aspekter* 2013:1, under kapitlet Framtiden. Frågan var till en början en del av projektet om assisterad befruktning men kom att brytas ut till en separat rapport.

Rapporten har tagits fram av en arbetsgrupp i rådet bestående av rådsledamöterna Sven-Olov Edvinsson, Chatrine Pålsson Ahlgren, Elina Linna och Barbro Westerholm. I arbetsgruppen har även ingått Göran Hermerén och Nils-Eric Sahlin, båda sakkunniga i rådet. Sekreterare har varit Lotta Eriksson (huvudsekreterare) och Karin Wilbe Ramsay.

Beslut om denna rapport har fattats av ledamöterna Kjell Asplund (ordförande), Chatrine Pålsson Ahlgren, Helena Bouveng, Sven-Olov Edvinsson, Anders Henriksson, Elina Linna, Barbro Westerholm och Anders Åkesson. I beredningen av rapporten deltog även Lars Berge-Kleber, Emil Bergschöld, Ingemar Engström, Martin Färnsten, Göran Hermerén, Åsa Nilsson, Sineva Ribeiro, Nils-Eric Sahlin och Elisabet Wennlund, samtliga sakkunniga i rådet.

Inom ramen för projektet har rådet hört ett flertal experter, se bilaga 2. Som ett led i arbetet arrangerades även ett öppet semina-

rium den 17 maj 2013 i Rosenbads konferenscentrum för en dialog med experter, särskilt inbjudna och den intresserade allmänheten.

Rapporten är medicinskt faktagranskad av Martin Engvall, biträdande överläkare och Karin Naess, biträdande överläkare, båda vid Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset samt av Charles Hanson, docent i reproduktionsgenetik, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Rapporten har även granskats av Elisabeth Wallenius, förbundsordförande Sällsynta diagnoser.

Stockholm i november 2013

Kjell Asplund

Innehåll

Ordlista	9
Förkortningar	13
Sammanfattning	15
1 Inledning	21
2 Frågans tidigare behandling	23
3 Regelverk	25
3.1 Gällande rätt.....	25
3.2 Konventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin.....	26
4 Medicinsk bakgrund	27
4.1 Mitokondriens funktion.....	27
4.2 Mitokondriellt DNA	28
4.3 Ärftlighet.....	29
4.4 Mitokondriella sjukdomar.....	30
4.5 Mitokondriebyte – vad innebär tekniken.....	33
4.5.1 Modifiering av obefruktade ägg – överföring av kärnspolen.....	33
4.5.2 Modifiering befruktade ägg – överföring av prokärnor	34
4.5.3 Resultat av mitokondriebyte.....	35

4.5.4	Aktuell forskning om de nya teknikerna – medicinska risker.....	36
4.6	Nuvarande strategier och alternativ för att undvika överföring av mitokondriell sjukdom	37
4.6.1	Äggdonation.....	37
4.6.2	Adoption	37
4.6.3	Fosterdiagnostik och avbrytande av graviditet	38
4.6.4	PGD för att undvika överföring av mitokondriell sjukdom	38
4.7	Andra tekniker.....	40
4.7.1	Cytoplasmaöverföring.....	40
4.7.2	Kärnöverföring (reproduktiv kloning)	41
4.7.3	Genterapi (på somatiska celler)	41
5	Utblick	43
5.1	The Nuffield Council on Bioethics.....	44
5.1.1	Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review	44
5.2	The Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)	46
5.2.1	Vetenskaplig utvärdering.....	46
5.2.2	Allmänhetens inställning	47
5.2.3	Rekommendationer till Storbritanniens regering	47
6	Etiska utgångspunkter.....	49
6.1	Människovärde	50
6.2	Integritet	53
6.3	Rättvisa: Lika vård på lika villkor	53
6.4	Icke-diskriminering.....	54
6.5	Självbestämmande och autonomi.....	54
6.6	Informerat samtycke.....	55
6.7	Principen om barnets bästa.....	56
6.8	Försiktighetsprincipen.....	57

7	Analys och argument	59
7.1	Etiska aspekter på mitokondriebyte	59
7.2	Rådets diskussion.....	61
7.2.1	Genterapi på könsceller – samhälleliga aspekter.....	61
7.2.2	Det sluttande planet och framtida konsekvenser	64
7.2.3	Aktörer	65
7.2.4	Särskilt om handlingsalternativ.....	67
7.2.5	Beslut, risker och kunskapsosäkerhet	71
7.2.6	Prioriteringar, forskning och hälso- och sjukvårdens utbud.....	71
7.3	Rådets överväganden och ställningstaganden	72
7.4	Sammanfattande ställningstaganden	76
	Referenser	77
	Bilagor	
	Bilaga 1 Mitokondriebyte – aktuell forskning och medicinska risker	83
	Bilaga 2 Förteckning över hörda experter	91

Ordlista

aktör	– individ som har viss funktion och roll med tillhörande intressen, i denna rapport avses någon som berörs av en specifik fråga
assisterad befruktning	– befruktning där spermier eller ägg hanteras utanför kroppen, samlingsnamn på metoder för behandling av ofrivillig barnlöshet
autonomi	– självbestämmande
cytoplasma	– cellinnehållet mellan cellkärnan och det yttre cellmembranet
cytoplasmaöverföring	– fertilitetsbehandling där cytoplasma från ett donerat ägg injiceras ett obefruktat ägg före befruktning
DNA	– deoxiribonukleinsyra, arvs massa
embryo	– avser utvecklingsstadiet mellan vecka 3 och vecka 8 under fosterutvecklingen, efter implantation i livmodern (inom andra språk avser termen ofta befruktade ägg redan från befruktningens ögonblicket)
embryodonation	– donation av befruktade ägg, dvs. när ett befruktat ägg som blivit över vid en IVF-behandling doneras till ett par eller en person för att användas till assisterad befruktning
epigenetik	– avser kemiska modifieringar i DNA:t som påverkar generna på annat sätt än genom förändring av DNA-sekvensen

genterapi	– ingrepp i arvsmassan i syfte att reparera en skadad gen eller på annat sätt återställa normal funktion
heteroplasmi	– när två olika typer av mitokondrie-DNA (t.ex. normalt respektive muterat) sam-existerar i cellen
homoplasmi	– när allt mitokondrie-DNA i samma cell är av samma typ (antingen normalt eller muterat)
in vitro-fertilisering (IVF) eller provrörs-befruktning	– en behandlingsmetod där ett ägg befruktas av spermier utanför kvinnans kropp
intracytoplasmatisk spermieinjektion, (ICSI)	– en variant av IVF där en enda spermie injiceras med en fin nål direkt in i ägget
indikationsglidning	– när användningsområdet för en behandlingsmetod ändras eller vidgas
infertilitet	– medicinskt tillstånd som innebär svårigheter att få barn, inom svensk sjukvård definierad som utebliven graviditet efter ett år av oskyddade regelbundna samlag
implantation	– när det befruktade ägget fäster i livmoderslemhinnan
kromosom	– organiserad struktur av kärn-DNA
kunskapsrelaterade argument	– argument som baseras på fakta och förväntade konsekvenser av en viss åtgärd
kärnöverföring	– att ta kärnan från en cell och föra in den i en annan cell som tömts på sin cellkärna
könsceller	– celler som används till befruktning, dvs. obefruktade ägg och spermier
kärnspole	– struktur i cellen som organiserar kromosomerna under celledelning

<i>maternal spindle transfer</i> (MST)	– överföring av kärnmaterial (kärnspolen) från en cell till en annan utan att mitokondrierna följer med
mitokondrie	– cellens energiproducerande enhet, ligger utanför cellkärnan i cytoplasman
mitokondriebyte	– teknik som resulterar i att mitokondrierna i ett obefruktat eller befruktat ägg byts ut
mitokondrie-DNA	– genetiskt material som ligger i mitokondrien
mutation	– förändring i arvsmassan (DNA:t)
ofrivillig barnlöshet	– när ett par eller en person önskar barn men har svårigheter att få eller inte kan få det. De bakomliggande orsakerna kan vara medicinska (infertilitet) eller bero på andra faktorer som t.ex. homosexualitet eller avsaknad av partner.
preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD)	– en teknik för diagnostik av genetiska avvikelser och sjukdomar, utförd på befruktade ägg före återföring till kvinnans livmoder
prokärnor	– de två kärnorna som härstammar från spermien och ägget direkt efter befruktningen, innan de sammansmälter till en enda kärna
<i>pronuclear transfer</i> (PNT)	– överföring av kärnmaterial (prokärnor) från en cell till en annan utan att mitokondrierna följer med
reproduktiv kloning	– att via kärnöverföring skapa en individ som är genetiskt identisk med den ursprungliga individen
sluttande planet, ” <i>slippery slope</i> ”	– tanken att om man öppnar dörren på glänt för vissa tillämpningar, så kommer dörren snart att vara öppen för andra tillämpningar genom att det finns en glidande övergång mellan dem

värderelaterade
argument

– argument som baseras på värderingar och principer

äggdonator

– kvinna som donerar sina ägg för att de ska kunna användas till befruktning vid behandling av ett annat par eller en annan person

Förkortningar

Barn- konventionen	FN:s konvention om barnets rättigheter antagen av FN:s generalförsamling den 20 november 1989
bet.	Riksdagens betänkande
Biomedicin- konventionen	Konvention angående skydd av de mänskliga rättigheterna och människans värdighet med avseende på tillämpningen av biologi och medicin
Ds	Betänkande i departementsserien
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
Europa- konventionen	Europeiska konventionen den 4 november 1950 om skydd för de mänskliga rättigheterna och grundläggande friheterna
EU-stadgan	Europeiska Unionens stadga om de grundläggande rättigheterna
HFEA	<i>Human Fertilisation and Embryology Authority</i>
prop.	Regeringens proposition
Smer	Statens medicinsk-etiska råd
SOSFS	Socialstyrelsens författningssamling
SOU	Statens offentliga utredningar

Sammanfattning

Mot bakgrund av den kunskapsosäkerhet som i dag råder rörande de medicinska riskerna anser rådet att tekniken mitokondriebyte inte är etiskt godtagbar. Behovet av mitokondriebyte måste vägas mot att det vetenskapliga underlaget är så bräckligt. I dag finns det andra handlingsalternativ, det vill säga möjligheter att få barn utan anlag för mitokondriella sjukdomar, vilket rådet vägt in i sin bedömning.

En majoritet av rådets ledamöter anser att tekniken kan vara etiskt godtagbar i sig under förutsättning att det kan ske på ett säkert sätt och att de medicinska riskerna samt effekterna både på kort och lång sikt bedöms som godtagbara.

En minoritet av rådets ledamöter anser att tekniken i sig inte är etiskt försvarbar. De anser att ett framtida tillåtande av genetisk modifiering av könsceller innebär en allt för stor risk för en icke önskvärd utveckling och konsekvenser. Minoriteten håller således fast vid det i dag gällande principiella förbudet mot genetisk modifiering av mänskliga könsceller.

Ett enigt råd anser att den vetenskapliga utvecklingen på området bör följas. En bred samhällelig diskussion om genterapi för att undvika allvarliga sjukdomar bör komma till stånd. Denna rapport kan utgöra underlag för en sådan diskussion.

Statens medicinsk-etiska råd (Smer) har på eget initiativ tagit fram denna rapport om etiska aspekter på mitokondriebyte. I rapporten analyserar Smer en metod som syftar till att förhindra att vissa mitokondriella sjukdomar utvecklas.

Målet med rapporten är att stimulera till samhällelig diskussion samt att utgöra stöd inför framtida överväganden om reglering.

Rådet beslutade 2012, mot bakgrund av nya forskningsframsteg samt att man i Storbritannien under flera år övervägt ett tillåtande av mitokondriebyte, att sammanfatta sina diskussioner i en rapport.

Ett eventuellt framtida tillåtande av tekniken övervägs för närvarande även i USA.

Bakgrund

Det finns släkter som drabbas hårt av ärftliga sjukdomar. I vissa fall beror sjukdomarna på nedärvda skador i mitokondrierna, cellernas energiproducenter. Energibristen – som kan drabba de flesta av kroppens organ – leder till allvarliga sjukdomar. Vid de svåraste tillstånden dör patienten i tidig barndom. Andra av dessa sjukdomar ger symtom senare under barnåren eller i tidigt vuxenliv. De kan då långsamt ge allt svårare skador på bland annat muskler, hjärna, nerver, lever, blod eller ögon.

Mitokondriebyte är en teknik under utveckling som innebär att den skadade arvsmassan (DNA) som finns i mitokondrierna byts mot friskt mitokondrie-DNA i samband med assisterad befruktning. Frågan är av principiell betydelse eftersom tekniken innebär att man förändrar DNA:t i en könscell eller ett befruktat ägg. Detta har hitintills ansetts oacceptabelt och är förbjudet i Sverige enligt lagen (2006:351) om genetisk integritet. Om tekniken skulle tillåtas skulle den endast vara aktuell att användas för ett fåtal individer per år.

Mitokondriebyte skulle alltså kunna innebära att man förhindrar att barn föds med dessa svåra sjukdomar. Metoden skulle också kunna kraftigt minska risken för att kommande generationer drabbas av sjukdom.

Mitokondriebyte har i forskningsstudier utförts på djur samt på obefruktade och befruktade ägg från människor. Ännu har inget barn kommit till med hjälp av tekniken. Kunskapsunderlaget är alltså begränsat och det är svårt att förutsäga vilka kortsiktiga och långsiktiga risker en klinisk användning av tekniken skulle innebära.

Etiska aspekter

Rådet har diskuterat och analyserat frågan utifrån två huvudproblem. Det första gäller kunskapsläget: Vet vi tillräckligt om oförutsedda risker för individen och kommande generationer för att mitokondriebyte på människa ska vara etiskt godtagbart? Det andra

problemet gäller om det är moraliskt försvarbart att göra förändringar av mitokondrie-DNA:t som är ärftliga för att undvika mitokondriella sjukdomar.

Mitokondriebyte aktualiserar den etiska konflikten mellan å ena sidan

- intresset för att det blivande barnet ska slippa sjukdom och svårt lidande,
- intresset för föräldrar att få friska barn samt
- intresset för föräldrar att få genetiskt besläktade barn.

Å andra sidan

- kravet på respekt för människovärde och en humanistisk människosyn,
- en oro för de möjliga samhälleliga konsekvenser användningen av tekniken på sikt kan skapa, samt
- en osäkerhet rörande möjliga medicinska risker för det blivande barnet.

Överväganden och ställningstaganden

Beslut, risker och kunskapsosäkerhet

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma riskerna med mitokondriebyte är för närvarande mycket begränsat. Mot bakgrund av den kunskapsosäkerhet som råder i dag anser rådet att det inte är etiskt godtagbart att använda tekniken för kliniska försök på människor, dvs. att implantera ett befruktat ägg som varit föremål för mitokondriebyte i livmodern.

Barnets och föräldrarnas perspektiv

Utifrån det blivande barnets perspektiv finns starka argument för mitokondriebyte, för att slippa svår sjukdom, lidande och eventuell tidig död. Enligt rådets mening väger detta tyngre än föreställningen om att denna typ av teknik skulle kunna äventyra den blivande individens integritet. Rådet anser inte att mitokondriebyte hotar den blivande individens integritet.

Hur barnet upplever kunskapen om sin tillblivelse beror sannolikt till stor del på hur och när barnet informeras om sin tillblivelse. Om metoden skulle tillämpas är det viktigt att barnet vid tillräcklig mognad får reda på att det tillkommit genom donation av vävnad, vilket innebär att barnets mitokondrie-DNA skiljer sig från moderns.

Utifrån de blivande föräldrarnas perspektiv finns starka argument för att tillåta tekniken. Rådet vill dock framhålla att det finns andra handlingsalternativ för par där kvinnan bär på mutationer i mitokondrie-DNA:t att få barn, såsom äggdonation eller adoption.

Handlingsalternativ

Rådet menar att äggdonation och adoption kan ses som möjliga alternativ för vissa av de familjer som har stor sannolikhet att få ett barn som är drabbat av allvarlig mitokondriell sjukdom. Vad som är att anse som ett alternativ är dock beroende av flera faktorer såsom vilka planer, mål, värderingar och ideal de blivande föräldrarna har. Vissa har en stark önskan att få ett barn som de har en genetisk länk till, andra har en önskan om att få ett barn och där det genetiska släktskapet har mindre eller inte någon betydelse.

Information från hälso- och sjukvårdens sida inför familjeplanering bör ske omsorgsfullt och lyhört med hänsyn till individens kunskap, mål och värderingar. Information om alternativa sätt att få barn utan anlag för sjukdom alternativt med mindre risk för sjukdom bör ske på ett neutralt och icke-styrande sätt.

Samhälleliga aspekter

Mitokondriebyte är en form av genterapi vilken är möjlig att avgränsa från annan form av genterapi, eftersom tekniken innebär förändringar enbart av mitokondrie-DNA:t och inte av kärn-DNA:t. Denna gränsdragning är tydlig.

Rådet anser att donation av mitokondrie-DNA från ett obefruktat eller befruktat ägg inte är likställt med en vanlig äggdonation, utan är snarare att betrakta som en typ av vävnadsdonation.

Vidare anser rådet att barn som tillkommer genom denna metod har två genetiska föräldrar, inte tre som det ibland påstås i olika medier. Rådet anser inte att metoden i sig innebär ett hot mot vår

människosyn och människovärdet. Att förhindra allvarlig sjukdom på äggstadiet är inte diskriminerande mot personer som redan drabbats av dessa sjukdomar.

Det är emellertid viktigt att vara vaksam på hur dessa nya tekniker kan komma att inverka på patientgrupper och för personer med anlag för allvarliga ärftliga sjukdomar. Kvinnor med anlag för mitokondriella sjukdomar kan komma att uppleva press att använda sig av tekniken eller andra alternativ inför att de planerar att få barn.

Är det moraliskt/principiellt försvarbart att göra förändringar i mitokondrie-DNA?

Rådet har inte kunnat nå fram till ett enigt ställningstagande om huruvida tekniken mitokondriebyte principiellt/moraliskt är etiskt godtagbar, givet att tekniken utvecklas så att de medicinska riskerna och effekterna är godtagbara för det blivande barnet och framtida generationer. Detta gäller framför allt argumenten kring det sluttande planet, framtida konsekvenser och huruvida tekniken utgör ett framtida hot mot den humanistiska människosynen och människovärdet.

En majoritet av rådets ledamöter anser att modifiering av mitokondrie-DNA:t i sig kan vara etiskt godtagbart, givet att tekniken utvecklats så att de medicinska riskerna och effekterna är godtagbara för det blivande barnet och framtida generationer.

En majoritet av rådets ledamöter anser vidare att man genom en tydlig reglering skulle kunna förhindra en utveckling som inte är önskvärd. Tekniken mitokondriebyte kan tydligt definieras som en särskild form av genterapi på könsceller som enbart till en begränsad del påverkar individens genuppsättning. Vidare anser majoriteten att det tydligt går att definiera nästkommande steg. Det är därför möjligt att konstruera en reglering som hindrar en oönskad utveckling. Med en framtida strikt reglering av mitokondriebyte torde man kunna undvika en indikationsglidning mot en tillämpning av en vidare användning av genterapi i syfte att förädla människan.

En minoritet av rådets ledamöter anser att modifiering av mitokondrie-DNA:t i sig inte är etiskt godtagbart, oavsett om tekniken utvecklats så att de medicinska riskerna är små för det blivande barnet och framtida generationer. Ett tillåtande av denna

begränsade form av genterapi innebär att man skulle tillåta något som hitintills ansetts vara oacceptabelt, vilket innebär att man skulle passera en principiell gräns, det vill säga förbudet mot att genmodifiera människan.

En minoritet av rådets ledamöter anser att det är alltför långtgående att gå in och ändra på en blivande individs DNA för att förhindra sjukdom. Även om mitokondriebyte är en begränsad form av genterapi som tydligt går att definiera, kan ett tillåtande av denna teknik öppna upp för en utveckling som är svår att kontrollera och förutse, och som kan medföra framtida svåra gränsdragningsproblem. Ett tillåtande av denna teknik kan öppna upp för modifiering av mindre allvarliga tillstånd och val av egenskap, vilket sammantaget kommer att odla synen på den perfekta människan.

1 Inledning

Det finns släkter som drabbas hårt av ärftliga sjukdomar. I sällsynta fall beror sjukdomarna på nedärvda skador i mitokondrierna, cellernas energiproducenter. Energibristen – som kan drabba de flesta av kroppens organ – leder till allvarliga sjukdomar. Vid de svåraste tillstånden skadas hjärnan mycket tidigt i livet och patienten dör i tidig barndom. Andra av dessa sjukdomar ger symtom senare under barnaåren eller i tidigt vuxenliv. De kan då långsamt ge allt svårare skador på bland annat muskler, hjärna, nerver, lever, blod eller ögon.

I dag kan man genom medicinsk behandling lindra en del av symtomen. Men sjukdomarna kan inte botas – de fortskrider ofta mer eller mindre obevekligt.

I denna rapport analyserar Smer en metod som syftar till att förhindra att sjukdomen utvecklas. Den innebär att den skadade arvsmassan (DNA) som finns i mitokondrierna byts mot friskt mitokondrie-DNA i samband med assisterad befruktning.

Mitokondriebyte skulle alltså kunna innebära att man förhindrar att barn föds med dessa svåra sjukdomar. Metoden skulle också kunna kraftigt minska risken för att kommande generationer drabbas. Men metoden innebär ett ingrepp i arvsmassan – om än i en mycket liten del av den – och detta är något som i dag är uttryckligen förbjudet i Sverige och i flera andra länder. I rapporten diskuteras de etiska argumenten för och emot mitokondriebyte och Smers slutsatser presenteras.

Som alltid när det gäller helt nya tekniker i sjukvården har en central fråga varit: Är det vetenskapliga underlaget tillräckligt för att nu tillåta metoden? En annan fråga har varit: Är det moraliskt försvarbart att göra förändringar i DNA:t genom mitokondriebyte för att undvika mitokondriella sjukdomar?

2 Frågans tidigare behandling

Det är i dag förbjudet att använda behandlingsmetoder som avser att åstadkomma genetiska förändringar som kan gå i arv hos människor.

Frågan om genetisk förändring av könsceller aktualiserades i rådets arbete bland annat i samband med ett seminarium i riksdagen den 20 mars 2002, *Genterapi på könsceller – första steget. Kan kärnöverföring tillåtas för att bota mitokondriella sjukdomar?*, som anordnades av Smer tillsammans med Vetenskapsrådets arbetsgrupp för forskningsetik vid ämnesrådet för medicin. Vid seminariet diskuterades forskning med mitokondriebyte för förebyggande av mitokondriella sjukdomar och de etiska frågor som forskningen och en eventuell behandlingsform väcker. Rådet diskuterade frågan vid flertalet sammanträden 2002, och samrådde med den då aktuella Kommittén om genetisk integritet.

Frågan om ett eventuellt tillåtande av metoden för att undvika mitokondriella sjukdomar diskuterades i förarbetena till lagen om genetisk integritet. I prop. 2005/06:64 Genetisk integritet m.m. stödde sig regeringen mot kommittén och Smers bedömning i frågan, när man tog bort förbudet mot försök att utveckla metoder för att åstadkomma genetiska effekter som kan gå i arv. Man behöll dock förbudet om möjlighet till implantation av modifierade befruktade ägg. I förarbetena diskuterades emellertid möjligheten att ompröva förbudet mot implantation av modifierade befruktade ägg när kunskapsläget ändrats.

Frågan om genterapi på könsceller behandlades även tidigare av Gen-etikkommittén i betänkandet Genetisk integritet (SOU 1984:88). Den föreslog en norm vad gäller genterapi för könsceller med följande lydelse: "Om genterapi på mänskliga spermier, ägg, zygoter och blastosomer i en framtid skulle visa sig bli genomförbar på ett tillförlitligt sätt och implantation skulle kunna övervägas, måste frågan härom bli föremål för en särskild, mycket

restriktiv etisk bedömning som förutsätter full visshet om ingreppets effekter.” I proposition om användning av genteknik på människa, mm (prop. 1990/91:52) konstaterades emellertid att genterapi på könsceller inte förekom någonstans i världen och att forskarsamhället internationellt tagit avstånd från forskning om genterapi på könsceller. Vidare konstaterades att det inte kunde anses etiskt godtagbart att utföra genterapi med konsekvenser som kan gå i arv, och det föreslogs ett absolut förbud att i en kvinna föra in befruktade ägg som varit utsatta för försök. I nämnda proposition tillade föredragande statsrådet följande: ”Även om det allmänt sett är främmande att lagstiftningsvägen förbjuda verksamhet som ännu inte förekommer anser jag att ett undantag motiverat mot bakgrund av den oro och den synnerliga vikten av att förhindra åtgärder som skulle kunna leda till försök med ”människoförädling”.¹

Bioetikkommittén behandlade också frågan om genterapi på könsceller i sitt slutbetänkande Att spränga gränser (SOU 2000:103). De anförde bland annat att genterapi på könsceller är mer problematisk än genterapi på kroppsceller eftersom förändringen ärvs av kommande generationer och därav blir konsekvenserna av felbedömningar allvarligare. Bioetikkommittén påpekade å ena sidan att det kan diskuteras om människan har rätt till en oförändrad arvs massa och om de blivande föräldrarna får påverka arvs massan, och å andra sidan påpekade de att det kan ses som en kränkning av barnets rättigheter att inte ingripa mot svåra sjukdomar trots kunskap om möjligheten.² Emellertid föreslog Bioetikkommittén ett uttryckligt lagförbud mot genterapi på könsceller.³

¹ Prop. 1990/91:52, s. 30.

² SOU 2000:103, s. 205.

³ Ibid, s. 308.

3 Regelverk

3.1 Gällande rätt

Själva mitokondriebytet är i dag möjligt att utföra inom forskningsprojekt som godkänts efter forskningsetisk prövning. De modifierade äggen alternativt de befruktade äggen får dock inte föras in i en kvinnas livmoder, utan måste förstöras efter åtgärden.

Bestämmelser om forskning på ägg och befruktade ägg samt genterapi finns samlade i kapitel 2 och 5 lagen (2006:351) om genetisk integritet. Försök i forsknings- eller behandlingssyfte på befruktade ägg och på ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring får göras längst till och med fjortonde dagen efter befruktningen respektive cellkärnöverföringen. Om ett befruktat ägg eller ett ägg som varit föremål för somatisk cellkärnöverföring har varit föremål för ett sådant försök, ska det utan dröjsmål förstöras när åtgärden genomförts.

Om ett befruktat ägg har varit föremål för försök i forsknings- eller behandlingssyfte, får ägget inte föras in i en kvinnas kropp. Detsamma gäller om ägget före befruktningen eller de spermier som använts vid befruktningen har varit föremål för ett sådant försök eller om ägget har varit föremål för somatisk cellkärnöverföring.

Försök i forsknings- eller behandlingssyfte som medför genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte utföras.

Behandlingsmetoder som avser att åstadkomma genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte användas.

3.2 Konventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin

Sverige deltog i utarbetandet av Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin (biomedicinkonventionen) och undertecknade konventionen i april 1997. Konventionen syftar till att skydda människor i samband med hälso- och sjukvård och medicinsk forskning. Den slår fast de grundläggande principerna om respekt för mänskliga rättigheter och människovärdet i sig samt ger riktlinjer för hur dessa principer ska kunna upprätthållas inom medicinsk forskning med hänsyn till vetenskapens snabba utveckling.

Grundtanken att den biomedicinska vetenskapens utveckling bara får utnyttjas på ett sätt som är till fördel för nuvarande och kommande generationer manifesteras i konventionen på tre olika nivåer: den individuella, den samhälleliga och mänsklighetens nivå. Om-sorgen om individen ges högsta prioritet och kommer till uttryck i olika artiklar som erbjuder skydd mot rättsstridiga åtgärder med människokroppen.

För att Sverige ska kunna ratificera konventionen krävs bl.a. att vi uppfyller kraven på en rättslig reglering för beslut som gäller personer med bristande beslutsförmåga. Vid en ratificering av konventionen skulle Sverige dessutom behöva reservera sig mot artikel 18 § 2, som säger att det är förbjudet att skapa embryon i forsknings-syfte.

Biomedicinkonventionen slår fast att ett ingrepp som syftar till att ändra det mänskliga genomet endast får genomföras i preventiva, diagnostiska eller terapeutiska syften, och då endast om dess syfte inte är att åstadkomma någon förändring av genomet som går i arv (artikel 13). Skulle Sverige tillåta mitokondriebyte krävs alltså även en reservation mot artikel 13. I propositionen inför lagen om genetisk integritet¹ förutser man att konventionen sannolikt kommer att justeras, om/när det finns internationell enighet inom forskarsamhället om att behandlingen kan genomföras utan vare sig etiska eller medicinska risker.

¹ Prop. Genetisk integritet 2005/2006:64, s. 145. Genetik, integritet och etik. SOU 2004:20, s. 123.

4 Medicinsk bakgrund

4.1 Mitokondriens funktion

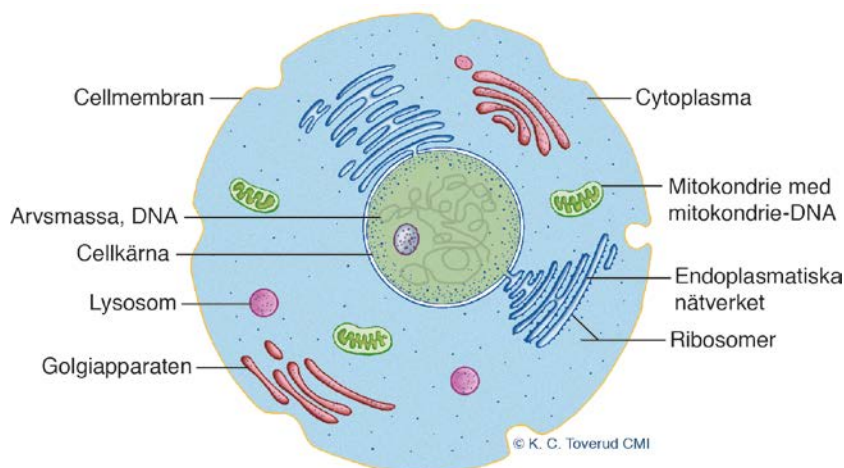
Mitokondrier finns i alla kroppens celler och i dem sker en rad biokemiska processer som är nödvändiga för vår ämnesomsättning. En av mitokondriernas mest centrala funktion är att omvandla energin som kommer från födan till en energiform som kroppens celler kan använda.

Mitokondrierna har därmed en viktig funktion i att förse kroppens celler med lagom mycket energi för att vi ska kunna röra oss, växa och tänka. De har också en stor betydelse för kontrollen av cellernas utveckling och död (apoptos). Förändringar/skador i mitokondrierna stör cellernas energiförsörjning och kan drabba alla kroppens celler. Dessa förändringar kan ge upphov till en rad allvarliga men ovanliga sjukdomar.

Mitokondrierna finns i cellens cytoplasma, dvs. den substans som omger cellens kärna (se figur 1). De har ett eget DNA som skiljer sig från kärn-DNA:t till sin struktur och replikeras (tillverkas) självständigt. Mitokondrierna har också ett eget system för proteintillverkning. Den normala mitokondriefunktionen styrs delvis av gener i cellkärnan och delvis av gener i mitokondrie-DNA.

I varje cell kan det finnas från några hundra till tusentals mitokondrier. Vävnader med hög energiförbrukning innehåller fler mitokondrier och påverkas i större utsträckning av en defekt mitokondriefunktion.

Figur 1. En cell i genomsnitt.



Bildtext: Det huvudsakliga DNA:t finns i cellkärnan. Utanför cellkärnan finns en trögflytande vätska som kallas cytoplasma. Den innehåller flera små strukturer, organeller, som cellen behöver för att fungera. Mitokondrierna är exempel på sådana organeller. Bild av Kari C. Toverud, CMI (certifierad medicinsk illustratör).

Själva energiomvandlingen i mitokondrien utgörs av kedjor av kemiska reaktioner som sker i olika enzymkomplex. Slutprodukten av reaktionerna är en energirik förening (adenosintrifosfat, ATP) som fungerar som bränsle för kroppens celler.

4.2 Mitokondriellt DNA

Det mitokondriella DNA:t är cirkulärt och innehåller 37 olika gener. Detta kan jämföras med DNA:t i cellkärnan som består av runt 20 000 gener.¹ Tretton av de 37 mitokondriella generna ger upphov till proteiner som ingår i mitokondriens enzymkomplex. De övriga generna ger upphov till faktorer som deltar i proteintillverkningen i mitokondrien. Förändringar (mutationer) i mitokondrie-DNA:t kan orsaka störningar i genernas funktioner som resulterar i mitokondriella sjukdomar.

¹ Siffran avser antalet proteinproducerande gener. Se McHale 2013.

Av de cirka 96 subenheter (proteindelar) som bygger upp den mitokondriella andningskedjan, som är involverade i mitokondriernas energiproduktion styrs dock majoriteten (83 st) från gener i cellkärnan. Mutationer i dessa gener eller andra gener i kärnan som påverkar mitokondriens funktion kan också ge upphov till mitokondriella sjukdomar.

Vid mitokondriella sjukdomar som orsakas av mutationer i mitokondrie-DNA finns ofta en blandning av normalt och muterat mitokondrie-DNA i olika proportioner i cellerna, något som kallas för *heteroplasm*. Proportionerna mellan normalt respektive muterat mitokondrie-DNA återspeglas till viss del i cellernas funktion. Ofta finns det en tröskelnivå för hur mycket mitokondrie-DNA som kan vara muterat för att cellen ska fungera normalt. Om allt mitokondrie-DNA i en cell är muterat kallas det för *homoplasm*.

4.3 Ärftlighet

När ett ägg och en spermie sammansmälter vid befruktningen följer mitokondrie-DNA:t med äggcellen till det befruktade ägget, medan spermie-DNA visserligen överförs till ägget men inte till den blivande individen då det väl inne i ägget elimineras.² Därför ärvs mitokondrie-DNA endast från modern, och barnets mitokondriella DNA är i stort sett en kopia av moderns. Mitokondriellt DNA förändras mycket långsamt över generationer, och endast på grund av mutationer eftersom mitokondrie-DNA från modern och fadern inte blandas vid befruktningen som DNA från kärnan gör. Mitokondriellt DNA är därför ett bra redskap för att spåra släktskap på mödernet, och har använts för att spåra många olika arter tusentals generationer bakåt i tiden.

Mitokondriens speciella ärftlighetsmönster medför att endast kvinnor kan föra vidare sjukdomar som beror på skadat mitokondrie-DNA till sina barn. En man kan alltså drabbas av sådan sjukdom men inte överföra den till nästkommande generationer.

Eftersom det muterade mitokondrie-DNA:t är ojämnt fördelat i kroppens celler kan en kvinna som har en viss andel av muterat mitokondrie-DNA i kroppscellerna producera äggceller med en högre eller lägre andel av muterat mitokondrie-DNA. Detta förklarar varför andelen muterat mitokondrie-DNA kan skilja sig åt mellan mor och barn, och mellan syskon som har samma mor.

² Sato 2013.

Risken för att det blivande barnet drabbas av en mitokondriell sjukdom och vilka symtom som uppstår beror också på hur det muterade mitokondrie-DNA:t fördelar sig under det befruktade äggets tidiga celledelning.

Mitokondriella sjukdomar som orsakas av muterat kärn-DNA nedärvs på annat sätt (autosomal dominant eller autosomal recessiv nedärvning). Dessa sjukdomar kan överföras från både mödrar och fäder.

4.4 Mitokondriella sjukdomar

Över hundra sjukdomar och syndrom finns under samlingsnamnet mitokondriella sjukdomar. Dessa kan delas upp i två kategorier; sjukdomar som orsakas av mutationer i mitokondrie-DNA och sjukdomar som orsakas av mutationer i kärn-DNA. I denna rapport kommer vi främst att beröra mitokondriella sjukdomar som orsakas av mitokondrie-DNA.

Mutationer i mitokondrie-DNA kan orsaka många olika sjukdomar och tillstånd. Olika vävnadstyper och organ kan vara olika drabbade och symtomen kan även variera över tid hos en och samma individ. Vissa vävnader och organ är särskilt drabbade eftersom de är extra känsliga för störningar i energiomsättningen, t.ex. centrala nervsystemet, muskler och njurar. Samma genetiska förändring kan yttra sig på flera olika sätt vilket bl.a. beror på att andelen av muterat mitokondrie-DNA kan variera hos olika individer (se ovan). Symtomen kan dock se olika ut även hos två olika individer med samma andel av muterat mitokondrie-DNA. Det medför att sjukdomens svårighetsgrad är svår att förutse genom genetisk diagnostik.

Symtomen kan ibland visa sig redan vid födseln, eller resultera i missfall under graviditeten. Hos en del visar sig symtomen senare i livet, ibland först vid vuxen ålder. Typiska symtom vid mitokondriella sjukdomar är påverkan på hörsel och syn, muskelförtvining, svaghet, hjärt- lever- och njursjukdom, utvecklingsstörning, autism, epilepsi, diabetes och andra hormonella störningar. Sjukdomarna kan vara milda men är ofta allvarliga, och många av de drabbade avlider i tidig ålder. I faktarutan nedan beskrivs några av sjukdomarna. En mer utförlig sammanställning av mitokondriella sjukdomar finns på Socialstyrelsens webbplats.³

³ http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/mitokondriellasjukdomar-enover#anchor_1 (Hämtad 2013-10-29)

Den exakta förekomsten (prevalensen) av de mitokondriella sjukdomarna är inte känd. Då symtomen är komplexa och uppvisar stor variation är det möjligt att en hög andel av fallen är under- eller feldiagnostiserade. En relativt stor andel barn (1 på 250) föds med någon form av muterat mitokondrie-DNA, men de flesta av dessa utvecklar inga signifikanta symtom. I en studie från Storbritannien återfanns ca 1 på 10 000 med kliniskt manifesterad mitokondrie-DNA-buren sjukdom, och något fler som hade risk för att utveckla sjukdom.⁴

Den medicinska utredningen vid misstanke om sjukdom är komplicerad och omfattar undersökning av många olika organsystem. I Sverige finns två centra för utredning av mitokondriella sjukdomar, ett vid Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm och ett vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Behandlingsmöjligheterna för mitokondriella sjukdomar är begränsade, och det finns ännu ingen botande behandling. Man kan lindra vissa symtom men man kan inte stoppa sjukdomsförloppet.

Faktaruta: Exempel på mitokondriella sjukdomar

Leighs syndrom

Energibristsjukdom tidigt i livet kan ge denna svåra, fortskridande hjärnsjukdom med symptom från hjärnans mest centrala strukturer. Barnet avstannar i sin utveckling och börjar förlora färdigheter. Sväljningssvårigheter kan tillkomma, andningen blir oregelbunden och blicken svår att styra. Balansen försämras, musklerna försvagas och blir mycket spända (spastiska). Epilepsi är vanligt. Barnet förlorar successivt hörsel och syn.

Vid de svårare formerna av sjukdomen utvecklas symtomen före två års ålder och det är sällsynt att barnet överlever längre än några få år. Det förekommer också att symtomen utvecklas senare i livet och då är förloppet mer långsamt.

Varje år föds i Sverige 2–3 barn som kommer att utveckla Leighs syndrom. Sjukdomen beror hos mer än hälften av barnen på förändringar i kärn-DNA som påverkar mitokondriernas funktion. Men hos en del av barnen är mitokondrie-DNA förändrat – det är i dessa fall som mitokondriebyte i framtiden

⁴ Schaefer et al. 2008.

möjligen skulle kunna bli ett alternativ för att förhindra sjukdom.

MELAS

Förkortningen MELAS står för sjukdomens huvudsymtom (på engelska): hjärnskada, mjölksyraansamling i blodet och stroke-liknande attacker. Det vanligaste är att patienten under de första levnadsåren utvecklas normalt för att senare under livet långsamt få allt fler symtom på sjukdomen – muskelsvaghet och muskelsmärta, aptitlöshet, kräkningar, huvudvärk och kramper. Patienten drabbas ofta under barnåren eller tidigt under vuxenlivet av upprepade attacker som liknar stroke med bl.a. förlamningar och sänkt medvetande. Tidig demens och diabetes är vanligt.

Ett 50-tal barn och vuxna i Sverige har diagnosen MELAS. Det finns troligen fler som har sjukdomen men som inte upptäckts ha denna ovanliga diagnos. MELAS beror vanligen på förändringar i mitokondrie-DNA men mutationer i kärn-DNA förekommer också. Förändringen ärvs på ett sådant sätt att den förekommer i vissa släkter men att bara enstaka i individer i slakten har den fullt utvecklade sjukdomen.

Andra mitokondriesjukdomar

Det finns en lång rad andra mitokondriella sjukdomar. Det finns t.ex. sjukdomar som domineras av svår synnedbättnings (LHON och NARP), svår blodbrist (Pearsons syndrom), leversvikt och hjärnsjukdom (Alpers syndrom) samt diabetes och dövhet (MIDD). Sjukdomarna beror i varierande grad på avvikelser i mitokondrie-DNA respektive kärn-DNA med påverkan på mitokondriefunktionen.

4.5 Mitokondriebyte – vad innebär tekniken

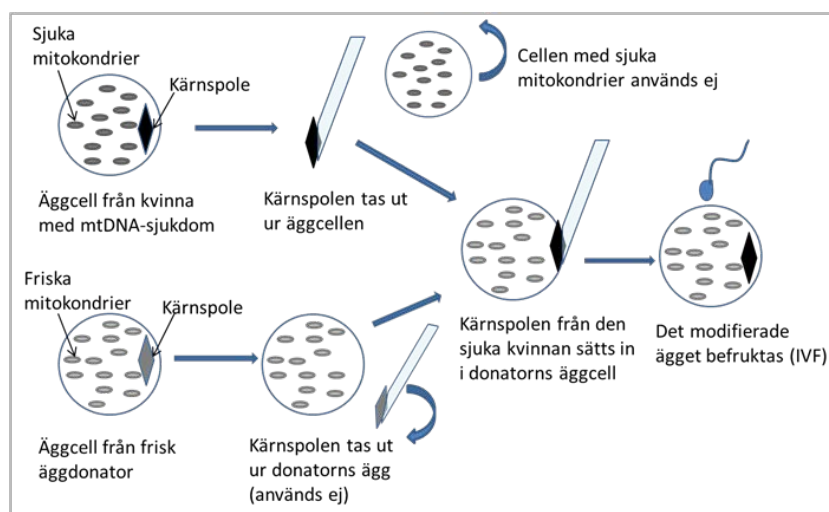
Genom så kallat mitokondriebyte skulle man eventuellt kunna hindra att sjukdomar som orsakas av mutationer i mitokondrie-DNA ned-ärvs från en kvinna till hennes barn. Principen innebär att man byter ut det skadade mitokondrie-DNA:t från en drabbad kvinna till ”friskt” mitokondrie-DNA i samband med IVF. Detta kan ske på två huvudsakliga sätt: genom modifiering av obefruktade ägg eller genom modifiering av befruktade ägg (se figur 2 och 3).

4.5.1 Modifiering av obefruktade ägg – överföring av kärnspolen

I ett moget obefruktat ägg är kromosomerna (som innehåller det DNA som vanligtvis befinner sig i cellkärnan) lokaliserade till ena ändan av cellen i en struktur som kallas för kärnspole (se figur 2). Kärnspolen i ett ägg från en kvinna med muterat mitokondrie-DNA kan tas ut från cellen och sättas in i ett ägg från en kvinna utan muterat mitokondrie-DNA. Den mottagande äggcellen har då i sin tur tömts på sina egna kromosomer före insättningen av kärnspolen. Metoden kallas *maternal spindle transfer* (MST) på engelska.

Den resulterande äggcellen kommer att innehålla kromosomer (motsvarande kärn-DNA:t) från den drabbade kvinnan och mitokondrier med mitokondrie-DNA från äggdonatorn. Denna äggcell kan sedan befruktas med den tilltänkte faderns spermier, alternativt med donerade spermier, och sättas in i den drabbade kvinnans livmoder på samma sätt som vid vanlig IVF-behandling.

Figur 2. Överföring av kärnspolen hos obefruktade ägg (*maternal spindle transfer*). Förkortningen mtDNA används för mitokondrie-DNA.

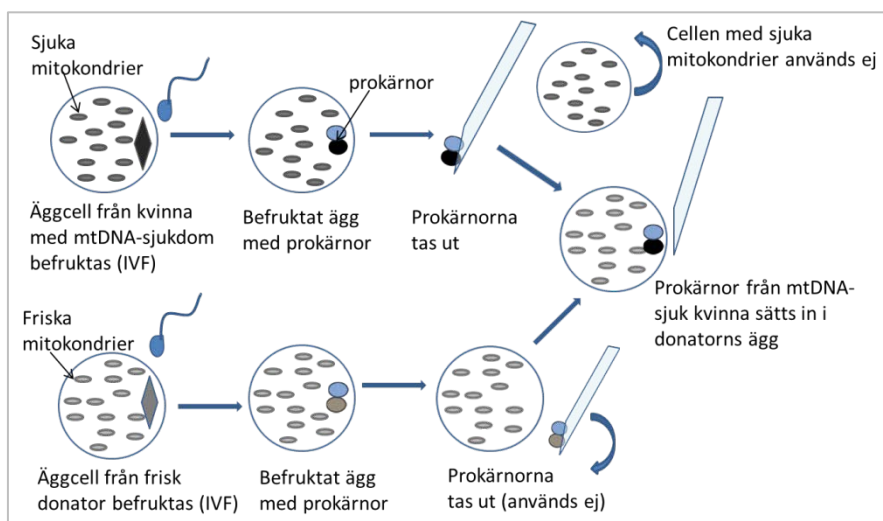


4.5.2 Modifiering befruktade ägg – överföring av prokärnor

Vid denna metod befruktas först ett ägg från en kvinna med muterat mitokondrie-DNA av spermier från den tilltänkte fadern (eller en spermiedonator). Direkt efter befruktningen är det genetiska materialet från äggcellen och spermien separerat till varsin prokärna (se figur 3). Det befruktade ägget innehåller också mitokondrier från den sjukdomsdrabbade kvinnan. En dag efter befruktningen, innan det två prokärnorna har hunnit förenas, avlägsnar man dem från cellen. Prokärnorna sätts sedan in i ett annat befruktat ägg som bildats av ett donerat ägg från en kvinna utan muterat mitokondrie-DNA och en spermie från den tilltänkte fadern eller en donator. Det mottagande befruktade ägget har före överföringen tömts på sina egna prokärnor. Metoden kallas på engelska *pronuclear transfer* (PNT).

Det resulterande befruktade ägget efter PNT innehåller kärn-DNA från de båda tilltänkta föräldrarna och mitokondrie-DNA från en frisk äggdonator. Det befruktade ägget kan sättas in i den tilltänkta moderns livmoder som vid vanlig IVF.

Figur 3. Överföring av prokärnor hos befruktade ägg (*pronuclear transfer*). Förkortningen mtDNA används för mitokondrie-DNA.



4.5.3 Resultat av mitokondriebyte

MST och PNT är två olika metoder med samma syfte; att åstadkomma ett barn som genetiskt härstammar från de tilltänkta föräldrarna men som inte bär på anlag för mitokondriell sjukdom. Eftersom den allra största delen av arvsanlagen finns i kärn-DNA:t kommer det blivande barnet ur genetisk synvinkel i huvudsak att härstamma från fadern och den drabbade modern. Endast mt-DNA:t som finns i cytoplasman kommer att ärvas från den kvinna som har donerat det ägg som har använts vid metoden. Metoderna skulle, om de lyckas, innebära att man åstadkommer en genetisk förändring som går i arv, vilket är själva syftet med ingreppet. På så sätt kan man även undvika att det resulterande barnets barn och barnbarn drabbas av mitokondriell sjukdom (det finns dock tekniska problem som medför att detta inte är givet, se nästa avsnitt).

När man diskuterar metoder för mitokondriebyte bör man komma ihåg att endast de mitokondriella sjukdomar som beror på mutationer i mitokondrie-DNA skulle kunna undvikas att överföra genom metoderna, medan de sjukdomar som orsakas av mutationer i kärn-DNA inte kan förhindras genom dessa metoder.

4.5.4 Aktuell forskning om de nya teknikerna – medicinska risker

Teknikerna för mitokondriebyte (MST och PNT) har i forskningsstudier utförts på djur (exempelvis möss och apor), samt på obefruktade och befruktade ägg från människor. Studierna har visat att teknikerna fungerar för att byta ut mitokondrierna hos befruktade eller obefruktade ägg. I ett försök där apor (makaker) användes som modell erhöles levande friska ungar efter MST. Vävnadsprover från ungarna visade att mitokondrierna hade bytts ut effektivt. Ännu har dock inget människobarn kommit till med hjälp av teknikerna.

Forskningen har visat på ett problem hos tekniker för mitokondriebyte som innebär att utbytet av mitokondrierna inte alltid sker till 100 %. I stället följer en liten mängd (ca 0,5–2 %) av de ursprungliga oönskade mitokondrierna ofta med. Enligt vissa studier är sannolikheten för att sjukdom ska inträffa vid så låga proportioner av muterat mitokondrie-DNA mycket liten. Om det sjukdomsalstrande mitokondrie-DNA:t skulle ackumuleras under fosterutvecklingen eller senare i livet skulle det dock kunna innebära att sjukdomssymtom utbryter. Ett särskilt fall är vid bildningen av nya äggceller där man vet att mitokondrie-DNA:t kan fördela sig ojämnt till de nya cellerna. Det betyder att även om man genom MST eller PNT skulle lyckas med att byta ut majoriteten av mitokondrierna och därmed kunna förhindra sjukdomsuppkomst hos en blivande flicka skulle det fortfarande kunna finnas en risk för att hon får egna barn som i sin tur drabbas av sjukdom. Den risken gäller inte för pojkar som kommer till genom mitokondriebyte, eftersom deras mitokondrie-DNA inte överförs till nästa generation.

Andra tänkbara risker som kan föreligga med de nya teknikerna är eventuella kromosomskador, epigenetiska förändringar (se ordlista) samt okända effekter av att introducera främmande mitokondrie-DNA i cellerna. I de forskningsstudier som finns publicerade har få eller inga sådana effekter kunnat upptäckas, men erfarenheterna är begränsade. De mest relevanta studierna är ganska nya och fortfarande få till antalet. För att erhålla mer kunskap om teknikerna och dess associerade risker behöver mer forskning göras på området. Ett problem är också att det är svårt att uttala sig om riskerna hos människor utifrån studier på celler eller utifrån erfarenheter från andra arter.

En mer utförlig beskrivning av forskningsområdet och potentiella medicinska risker finns i bilaga 1.

4.6 Nuvarande strategier och alternativ för att undvika överföring av mitokondriell sjukdom

Här redogörs kortfattat för vissa metoder som eventuellt kan fungera som strategier eller alternativ för att försöka förhindra att mitokondrie-DNA-sjukdom överförs från mor till barn. Dessa alternativ diskuteras sedan i kapitel 7.

4.6.1 Äggdonation

Personer som bär på anlag för mitokondriella sjukdomar kan använda donerade ägg från en kvinna utan sjukdomsanlag i mitokondrie-DNA:t i syfte att få ett friskt barn. Donation av befruktade ägg är en annan näraliggande metod.⁵ I dessa fall kommer genetiskt släktskap att saknas mellan det blivande barnet och modern (och eventuellt fadern). Äggdonation garanterar inte ett friskt barn, däremot är risken för att barnet drabbas av mitokondriell sjukdom mycket liten. I Sverige genomförs inte någon allmän genetisk screening av ägg- och spermiedonatorer. Däremot ska information inhämtas om donatorns hälsa och sjukdomshistoria för att utesluta personer vars könsceller kan utgöra en hälsorisk för andra.⁶ Donation av obefruktade ägg, spermier eller befruktade ägg kan i princip användas som metoder att förhindra sjukdomsöverföring vid alla ärftliga sjukdomar.

4.6.2 Adoption

Adoption är också en möjlighet för drabbade föräldrar att få ett barn som inte bär på mitokondriell sjukdom. Även i dessa fall kommer genetiskt släktskap att saknas till föräldern/föräldrarna. I likhet med äggdonation finns vid adoption inga garantier att få ett friskt barn, men sannolikheten för att barnet drabbas av mitokondriell sjukdom är mycket liten.

⁵ Denna metod är för närvarande inte tillåten i Sverige, men rådet har i rapporten Assisterad befruktning – etiska aspekter, (Smer 2013:1) föreslagit att metoden ska bli tillåten.

⁶ SOFS 2009:30, Bilaga C1.

4.6.3 Fosterdiagnostik och avbrytande av graviditet

Vid fosterdiagnostiska metoder som fostervatten- eller moderkaksprov analyseras DNA:t i celler från fostret eller moderkakan. Vid dessa analyser kan även viss information erhållas om det blivande barnets mitokondrie-DNA. Att få information om eventuella sjukdomsanlag hos fostret kan vara värdefullt för föräldrar så att de bättre kan förbereda sig på att få ett sjukt barn. Föräldrarna har också möjlighet att avbryta graviditeten om barnet bär på sjukdomsanlag. Beslut om att avbryta eller fullborda graviditet efter fosterdiagnostik är ofta mycket svåra att ta, och vid mitokondriella sjukdomar kan beslutsprocessen kompliceras ytterligare genom att riskbedömningen ofta är osäker.

Vid fosterdiagnostik kan nivån av muterat mitokondrie-DNA analyseras i celler från fostervatten eller moderkaka om mutationerna är välkända. Det är dock inte säkert att andelen muterat mitokondrie-DNA i dessa celler är representativt för fördelningen av mitokondrie-DNA i det blivande barnets kropp. Om den uppmätta nivån av muterat mitokondrie-DNA ligger nära det kliniska tröskelvärdet blir informationen ännu svårare att värdera.

I Sverige utförs fosterdiagnostik för mitokondrie-DNA-sjukdom ibland när modern bär på en välkänd mutation och risk för allvarlig sjukdom föreligger. I dessa fall kan fosterdiagnostik alltså ge viss vägledning om risken för sjukdom hos barnet, men ingen säker prognos kan ges.⁷

4.6.4 PGD för att undvika överföring av mitokondriell sjukdom

Preimplantatorisk genetisk diagnostik, PGD, är en teknik för att diagnostisera genetiska sjukdomar hos befruktade ägg. Metoden innebär att en eller två celler avlägsnas från det befruktade ägget och analyseras molekylärgenetiskt för att kunna upptäcka eventuella sjukdomsgener. Eftersom en IVF-behandling oftast resulterar i flera befruktade ägg är det möjligt att man finner ett ägg som inte bär på sjukdomsanlaget, vilket då återförs till kvinnans livmoder. PGD används oftast för att undvika överföring av genetiska sjukdomar som kodas från kärnans DNA men har även prövats för att

⁷ Uppgift från Karin Naess vid kommunikation 2013-09-19.

diagnostisera sjukdomar som orsakas av mutationer i mitokondrie-DNA.⁸

När PGD används för att undvika sjukdomar som orsakas av mitokondrie-DNA är syftet att selektera det befruktade ägg som har lägst nivåer av muterat mitokondrie-DNA. Andelen muterat DNA måste alltså kvantifieras, vilket komplicerar den tekniska processen. Kvinnor som har en hög andel av muterat mitokondrie-DNA (eller homoplasm) har dock låg sannolikhet att producera ägg med låga nivåer av muterat mitokondrie-DNA, därför är tekniken inte tillämplig på dem. Kvinnor som bär på lägre nivåer av muterat mitokondrie-DNA har större chans att bli hjälpta av PGD, men även i dessa fall är tekniken osäker. När man undersöker en enskild cell från det befruktade ägget är det nämligen inte säkert att innehållet av mitokondrie-DNA är representativt, eftersom de olika cellerna kan innehålla olika fraktioner av muterat mitokondrie-DNA, och det går inte att förutse hur de kommer att fördela sig i det blivande barnets kropp.

I likhet med fosterdiagnostik kan det vid PGD vara svårt att avgöra vilken nivå av muterat mitokondrie-DNA som ska betraktas som acceptabel, eftersom olika individer kan reagera olika på samma nivå av muterat mitokondrie-DNA. Trots de nämnda problemen kan PGD fungera som verktyg för att reducera sjukdomsriskerna för ett antal mitokondrie-DNA-sjukdomar med specifika kända mutationer.⁹

PGD kan alltså i vissa fall användas för att reducera risken för att sjukdomsanlag i mitokondrie-DNA förs vidare till barnet, men man kan inte vara helt säker på att barnet inte drabbas av mitokondriell sjukdom. Dessutom är tekniken inte aktuell för kvinnor med höga nivåer av skadligt mitokondrie-DNA/homoplasm, eller vid förekomst av okända mutationer.

På grund av de nämnda problemen används PGD hittills inte använt i Sverige för patienter med sjukdomsanlag i mitokondrie-DNA.¹⁰

⁸ Bredenoord et al. 2008.

⁹ Bredenoord et al. 2008 och Hellebrekers 2012.

¹⁰ Uppgift från Karin Naess vid kommunikation 2013-09-19.

4.7 Andra tekniker

Här redogörs översiktligt för några tekniker som ibland jämförs med PNT och MST, men som inte bör förväxlas med dessa. Trots att likheter kan finnas betyder det inte nödvändigtvis att man kan dra slutsatser om en viss teknik utifrån experiment gjorda med en annan teknik. Ingen av dessa metoder är för närvarande aktuell för klinisk tillämpning beträffande mitokondriesjukdomar. De analyseras därför inte närmare i denna rapport. Kunskapsutvecklingen kan i framtiden motivera att även dessa tekniker bedöms ur etisk synpunkt.

4.7.1 Cytoplasmaöverföring

Vid cytoplasmaöverföring extraheras cytoplasma från ett donerat friskt obefruktat ägg och sprutas in i ett annat obefruktat ägg, utan att något har avlägsnats från det mottagande ägget. Det resulterande ägget kommer alltså att innehålla cytoplasma och mitokondrier från två ägg. Tekniken har använts som en fertilitetsbehandling för kvinnor som producerar ägg med nedsatt kvalitet. Hittills har minst 30 barn i världen fötts efter IVF med cytoplasmaöverföring.¹¹ Hos flera av de barnen har mitokondrie-DNA från både modern och donatorn återfunnits när man har analyserat deras celler. Metoden syftar dock inte till att förhindra mitokondriella sjukdomar och det är inte troligt att den skulle fungera för detta ändamål eftersom de ursprungliga (skadade) mitokondrierna inte tas bort.

I en studie rapporterades att 2 av 17 graviditeter som etablerades med hjälp av cytoplasmaöverföring resulterade i missfall p.g.a. kromosomavvikelse hos fostret.¹² Ett fall av autismspektrumstörning rapporterades också bland barnen.¹³ Metoden anses därför inte säker och är numera förbjuden i många länder. Vid vissa fertilitetskliniker i andra länder är dock cytoplasmaöverföring fortfarande listad som en behandling som erbjuds.¹⁴

¹¹ Barritt et al. 2001a.

¹² Barritt et al. 2000.

¹³ Barritt et al. 2001b.

¹⁴ Se t.ex. <http://www.health-tourism.com/cytoplasmic-transfer/>

4.7.2 Kärnöverföring (reproduktiv kloning)

Vid reproduktiv kloning förs cellkärnan från en kroppscell (somatisk cell) över till ett obefruktat ägg som i sin tur har tömts på sin kärna. Efter aktivering utvecklas ägget till ett embryo som kan bilda en ny individ om det får utvecklas i en livmoder. Den nya individen kommer att vara en genetisk kopia av den individ som den ursprungliga kroppscellen togs från. Mitokondrierna med mitokondrie-DNA kommer dock att härstamma från det obefruktade ägget. Tekniken kallas för somatisk kärnöverföring (somatic cell nuclear transfer, SCNT) och användes för att skapa det berömda fåret Dolly år 1996.¹⁵ Även om metoden tekniskt sett skulle kunna användas för att undvika mitokondriella sjukdomar har den visat sig innebära problem eftersom de djur som har tillkommit med tekniken har haft skador och sjukdomar. Att klona en människa så att en genetisk kopia skapas av en redan existerande individ har dessutom etiska implikationer och metoden är förbjuden i de flesta länder liksom genom internationella konventioner.

4.7.3 Genterapi (på somatiska celler)

Genterapi är tekniker som syftar till att reparera en skadad gen eller återställa dess normala funktion, oftast genom att överföra friska gener till cellerna hos en sjuk individ. Det pågår mycket forskning om olika former av genterapi med målsättning att behandla ärftliga sjukdomar eller cancer. Ofta används virus som medel för att föra in den aktuella genen i cellerna. Utvecklingen av genterapi har dock varit kantad av motgångar och det finns än så länge bara en genterapeutisk behandling som är godkänd av det europeiska läkemedelsverket.¹⁶

Det man som regel menar när man talar om genterapi är åtgärder på somatiska celler (kroppsceller). I dessa fall får ingreppet konsekvenser bara för den individ som utsätts för behandlingen. Om genterapi i stället görs på obefruktade eller befruktade ägg kan förändringarna gå i arv, vilket aktualiserar särskilda frågeställningar (se avsnitt 7.2.1).

¹⁵ Campbell et al. 1996.

¹⁶ Se t.ex. Genterapi snart på marknaden. Life Science Sweden 2 nov 2012.

<http://lifescience.idg.se/2.1763/1.474927/genterapi-snart-pa-marknaden>. (Hämtad 2013-10-29).

5 Utblick

Storbritannien har liksom Sverige en tillåtande reglering vad gäller forskning på stamceller. I Storbritannien bereds för närvarande ett lagförslag för att tillåta mitokondriebyte.¹ Om lagförslaget passerar kommer landet att bli det första i världen som tillåter mitokondriebyte vid kliniska försök på mänskliga ägg.²

Beslutet att ta fram ett lagförslag för ett tillåtande av tekniken har fattats bland annat mot bakgrund av en omfattande rapport från *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) som inkluderande både en vetenskaplig utvärdering om metodens medicinska effekter och risker samt en sammanställning av en bred konsultation och medborgardialog om allmänhetens uppfattning av tekniken. Frågan har beretts och övervägts sedan 2005 då HFEA gav en forskargrupp i Newcastle licens att påbörja forskning på området. Det brittiska parlamentet antog 2008 ett tillägg till *Human Fertilisation and Embryology Act*, som öppnade upp för ett framtida tillåtande av tekniken mitokondriebyte.

Tekniken diskuteras även i USA, där frågan just nu bereds inom *Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration*, FDA.³

¹ I juni 2013 beslutade regeringen att ta fram ett lagförslag för att tillåta metoden i Storbritannien. *Houses of Parliament* väntas fatta beslut i frågan under våren 2014.

² Storbritanniens regering, pressmeddelande 2013-06-28. Innovative genetic treatment to prevent mitochondrial disease. <https://www.gov.uk/government/news/innovative-genetic-treatment-to-prevent-mitochondrial-disease>

³ <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm361972.htm> (Hämtad 2013-10-29), <http://www.nature.com/news/regulators-weigh-benefits-of-three-parent-fertilization-1.13959> (Hämtad 2013-10-29).

5.1 The Nuffield Council on Bioethics

The Nuffield Council on Bioethics är en oberoende organisation som undersöker och rapporterar om etiska frågor som aktualiseras inom medicin.

5.1.1 Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review

The Nuffield Council on Bioethics (Nuffield Council) har tagit fram en rapport om etiska aspekter angående tekniken mitokondriebyte som publicerades i juni 2012.⁴ Rapporten syftade till att stödja och främja samhällsdebatten om denna teknik. I rapporten klargörs de etiska aspekterna rörande mitokondriebyte utifrån perspektivet om tekniken skulle komma att användas i framtiden. Rapporten togs fram av en arbetsgrupp knuten till Nuffield Council, med företrädare från Nuffield Council samt utomstående experter.

Nuffield Council lyfte i sina ställningstaganden fram följande etiska aspekter vad gäller mitokondriebyte i syfte att förhindra överföring av mitokondriella sjukdomar:

- Å ena sidan, om tekniken visar sig vara effektiv och tillräckligt säker, är det främsta etiska motivet till att tillåta metoden att den kan ge möjlighet att förhindra mitokondriella sjukdomar, samt att tekniken skulle kunna ge kvinnor med anlag för mutationer i mitokondrie-DNA:t, eller som själv har mitokondriella sjukdomar möjligheten att få genetiskt besläktade barn.
- Å andra sidan, innebär tekniken en form av genetisk modifiering, vilket skulle kunna innebära att ett tillåtande av denna teknik skulle öppna upp för ett tillåtande av genetisk modifiering av kärn-DNA. Kunskapen om dessa tekniker är osäker och kommer så vara i flera generationer framöver. Att tillåta tekniken skulle således kunna innebära att man kommer att kunna skada framtida personer.
- Ytterligare en etisk invändning mot tekniken berör frågan om den blivande personens självuppfattning kan komma att påverkas av att ha tillkommit med genetiskt material från tre personer.

⁴ Nuffield Council on Bioethics 2012.

Nuffield Council för i sin rapport ett fördjupat resonemang kring personlig identitet relaterat till tekniken mitokondribyte. De skiljer i rapporten mellan: self-conception, qualitative identity, numerical identity och genetic identity.⁵ Arbetsgruppen inom Nuffield Council kom fram till slutsatsen att mitokondribyte i sig inte medför några särskilda etiska implikationer vad gäller självuppfattning och personlig identitet jämfört med andra medicinska interventioner vare sig de omfattar genetiskt material eller inte. Arbetsgruppen var även skeptisk till argument mot interventioner som baseras på föreställningar om genetisk identitet. Självuppfattningen hos en person kan påverkas på flera sätt oavsett vilka gener som orsakar mutationerna.

I rapporten menar arbetsgruppen att om tekniken visar sig vara effektiv och säker så vore det etiskt godtagbart att erbjuda mitokondribyte till de familjer som önskar det givet att de får adekvat information och stöd. Tekniken kan erbjuda drabbade kvinnor och deras barn stora fördelar. Den kan även innebära fördelar för kommande generationer.

Nuffield Council drog en rad slutsatser mot bakgrund av den rapport arbetsgruppen tog fram, och sammanfattade sina ställningstaganden i följande slutsatser och överväganden:

- Mot bakgrund av de fördelar det skulle innebära för enskilda individer och familjer med anlag för mitokondriella sjukdomar, att slippa dessa sjukdomar, vore det etiskt godtagbart för par som önskar genetiskt besläktade barn att använda tekniken om tekniken kommer att fungera effektivt och vara tillräckligt säker, givet att de potentiella föräldrarna ges adekvat information om metoden och stöd.
- Det är utifrån ett etiskt perspektiv önskvärt att forskning på området utvecklas för att kunna nå en metod som kan erbjudas för behandling.
- Behandlingsmetoden bör när och om den introduceras till att börja med enbart erbjudas inom ramen för forskningsprojekt vid särskilda forskningscentra specialiserade på mitokondriella sjukdomar.
- Reglering: Familjer som i framtiden kommer att välja denna behandling bör förbinda sig till långsiktig uppföljning för att säkra kunskap om behandlingens konsekvenser.

⁵ Nuffield Council on Bioethics 2012, s. 52 ff.

- Tekniken innebär inte att det blivande barnet har en ”tredje förälder” eller ”andra mor”.
- En donator av mitokondrie-DNA bör inte i alla aspekter ha samma status i regleringen som för en donator av ägg (och donatorer av befruktade ägg). Det blivande barnet bör som vuxen inte ha rätt att kräva att få kunskap om identiteten på donatorn av mitokondrie-DNA.

Arbetsgruppen menade att mitokondriebyte är att betrakta som en form av genetisk modifiering av könsceller. Nuffield Council bedömde att man i den framtida policydebatten kunde dra nytta av en mer fördjupad diskussion kring etiska aspekter på olika potentiella typer av genterapeutiska behandlingar på könsceller, såsom cellkärnöverföring och genetisk modifiering av kärn-DNA:t.

5.2 The Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)

The Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) är en myndighet i Storbritannien som bland annat har till uppgift att licensiera och kontrollera verksamheten vid fertilitetskliniker.

5.2.1 Vetenskaplig utvärdering

År 2011 fick HFEA i uppdrag av the *Secretary of State for Health* (Storbritanniens motsvarighet till Socialministern) att inhämta expertunderlag om effektivitet och säkerhet hos de nya teknikerna för mitokondriebyte. Till detta uppdrag sammankallades en liten grupp av experter på området för att utvärdera det aktuella vetenskapliga kunskapsläget. Uppdraget resulterade i en rapport från HFEA där man konstaterade att teknikerna för mitokondriebyte (*pronuclear transfer* respektive *maternal spindle transfer*, se kap. 4 Medicinsk bakgrund) är lovande men att mer kunskap om bl.a. säkerhetsaspekter behövs innan kliniska försök kan påbörjas. I rapporten specificeras vilken typ av forskning som behöver göras innan man går vidare.⁶

⁶ Haites & Lovell-Badge 2011.

I slutet av år 2012 fick HFEA i uppdrag att uppdatera sin tidigare redogörelse mot bakgrund av att det fanns nya forskningsresultat på området. I den uppdaterade rapporten modifieras HFEA:s ställningstagande endast obetydligt jämfört med den tidigare rapporten, och den huvudsakliga slutsatsen är fortfarande att vissa forskningsexperiment (på obefruktade och befruktade ägg) behöver utföras innan man går vidare till klinisk användning av teknikerna.⁷ Se bilaga 1 för utförligare beskrivning av forskningsläget och HFEA:s rekommendationer.

5.2.2 Allmänhetens inställning

År 2012 fick HFEA även ett regeringsuppdrag att efterforska allmänhetens inställning till de nya teknikerna för mitokondriebyte.

I detta projekt hördes allmänhetens inställning till mitokondriebyte genom workshops, intervjuer, öppna möten samt genom en öppen konsultation på HFEA:s webbplats. Man hade även ett fokusgruppsmöte där man inhämtade synpunkter från patientgrupper.⁸

HFEA:s sammantagna slutsatser från projektet är att det finns ett generellt stöd bland allmänheten för att tillåta mitokondriebyte i Storbritannien, under förutsättning att tekniken är tillräckligt säker för att kunna erbjudas som behandling samt att en strikt reglering tillämpas. Trots att en del personer i undersökningarna uttryckte starka invändningar från ett etiskt perspektiv, var den allmänna uppfattningen att de etiska problemen vägs upp av fördelarna med metoden.⁹

5.2.3 Rekommendationer till Storbritanniens regering

De slutliga rekommendationerna från HFEA till Storbritanniens regering kan sammanfattas:

- Om lagen ska ändras till att tillåta modifiering av befruktade ägg så bör den utformas så att endast tekniker för mitokondriebyte tillåts (och inte modifiering av kärn-DNA).

⁷ Haites 2013.

⁸ Clarke R & van der Stoep R 2013.

⁹ Human Fertilisation and Embryology Authority 2013.

- Donatorer av friskt mitokondrie-DNA (äggdonatorer) ska betraktas som vävnadsdonatorer, dvs. de resulterande barnen ska inte kunna identifiera donatorn när han/hon fyller 18 år (vilket är fallet vid vanlig äggdonation). Barnet och donatorn ska dock kunna få viss icke-identifierande information om varandra.
- En ytterligare utvärdering av säkerhetsaspekter ska göras när en klinik för första gången ansöker om tillstånd att använda tekniken. Teknikerna ska inte tillåtas i kliniskt bruk förrän experter har bedömt att forskningsresultaten är tillfredsställande.
- Teknikerna ska, om de blir tillåtna, endast användas för att undvika allvarliga mitokondriella sjukdomar, och endast i de fall där experter har bedömt att det är lämpligt. Kliniker som ska tillhandahålla metoden måste godkännas av HFEA. Till en början rekommenderas även att varje enskilt fall bedöms av HFEA.

6 Etiska utgångspunkter¹

Vid etisk analys är de grundläggande utgångspunkterna avgörande. Två principiellt skilda typer av premisser behövs: kunskaper och värderingar. Små förändringar i endera kan leda till stora förändringar i ställningstaganden. Kunskapsunderlaget kan vara av många olika slag, beroende på vilket problemet är. Det är viktigt att skilja mellan det vi vet säkert, det som är osäkert, och det vi inte vet.

Ställningstaganden i etiska frågor bygger på förutsättningar om vad som är relevant att ta hänsyn till. Vad som är relevant kan identifieras med sokratisk metod genom att klarlägga underförstådda antaganden och dessa kan och bör sedan granskas kritiskt. Det samma gäller betydelsen av osäkerhet och kunskapsluckor och hur detta hanteras i den aktuella beslutssituationen. Aktörsmodellen har varit vägledande i rådets diskussion. Modellen finns beskriven ingående i flera skrifter.² Sammanfattningsvis kan följande steg i analysen schematiskt särskiljas:

Problemet. Vilket är problemet? Vems?

Kunskapsunderlaget. Vad vet vi säkert, vad är osäkert, vad vet vi inte?

Alternativen. Vilka handlingsalternativ föreligger?

Aktörer och berörda. Vilka är de?

Deras preferenser. Vad vill de, på kort och på längre sikt?

Värderande utgångspunkter. Vilka bakomliggande värden är särskilt viktiga, och hur rangordnas de?

¹ Avsnittet Etiska utgångspunkter är till stor del en kort version av motsvarande avsnitt i rådets rapport Assisterad befruktning – etiska aspekter 2013:1. Denna rapport om mitokondriebyte var till att börja med en del av den föregående rapporten, men bröts ut till en fristående rapport.

² Hermerén 1995, s. 60–83.

Helhetsbedömning. Vilken blir helhetsbedömningen av intressekonflikterna?

Slutsatsen. En rekommendation eller förslag stött av kunskaps- och värdebaserade argument.

I de följande avsnitten formuleras och anges de etiska utgångspunkter rådet enats om inför sin diskussion och analys.

6.1 Människovärde

Rådet har i tidigare skrifter beskrivit en humanistisk människosyn. Den enskilda människans värde som tänkande och kännande varelse, utgör grunden för människans naturliga rättigheter. Enligt den humanistiska människosynen får den enskilda människan aldrig betraktas eller behandlas enbart som ett medel. Vidare har rådet i skriften ”Det svårfångade människovärdet” anfört att:

- människovärdet är knutet till existensen, inte till funktioner eller egenskaper,
- människovärdet är ett axiom, som inte kan bevisas genom empirisk undersökning eller prövning,
- människovärdet innebär att alla människor har vissa fundamentala rättigheter som ska respekteras och att i dessa avseenden är ingen förmer än någon annan,
- människovärdet utesluter inte möjligheten att värdera människors egenskaper, lämplighet eller kvalifikationer i ett visst bestämt sammanhang för till exempel ett bestämt uppdrag.

Den grundläggande utgångspunkten att alla människor har lika värde, med samma rätt att få sina rättigheter tillgodosedda, är en central förutsättning för rådets diskussioner. Liknande utgångspunkter finns i flera internationella konventioner och deklARATIONER från FN och Europarådet.

Människovärdesprincipen – och den bakomliggande idén om människovärde – kan tolkas på flera sätt, som framgår av Smers debattskrift om det svårfångade människovärdet.³ Kritik har fram-

³ Statens medicinsk-etiska råd 2012.

förts att principen är vag och flertydig. Olika tolkningar av den bör därför hållas isär.

Den tolkning som används här kan kallas "likarättstolkningen"; den innebär som ovan framgått att alla människor har samma värde och samma rättigheter, oberoende av social och ekonomisk ställning i samhället.

En annan tolkning kan kallas "respekttolkningen". Den innebär att mänskligt liv, liksom annat liv, kräver respekt. Respekt kan graderas. Befruktade ägg får inte utsättas för meningslösa och godtyckliga experiment. Människor på äldreboenden ska behandlas med respekt, även om de är dementa. Att inte göra det kränker deras värdighet. Den ska respekteras även hos dem som av olika skäl inte kan uttrycka sin egen vilja t.ex. i livets början eller livets slut.

En besläktad men starkare tolkning av människovärdesprincipen kan kallas "okränkbarhetstolkningen". Den bygger på den kantianskt inspirerade tanken att det finns sådant som vi kan sätta pris på, köpa och sälja som såpa och mjöl. Till detta hör inte människolivet. Det har ett oändligt värde och får inte kränkas. Ingen får berövas livet eftersom livet är okränkbart. Därför är också slaveri etiskt oacceptabelt. Det innebär en kränkning av slavarnas människovärde. Av detta skäl anser också många att det är fel att använda andra människor enbart som medel för att tillfredsställa sina behov eller önskningar.

De olika tolkningarna behöver inte utesluta varandra. När de tillämpas på konkreta problem kan resultatet bli detsamma. Slaveri som institution kan kritiseras med utgångspunkt från alla tolkningarna, och detsamma gäller diskriminering av individer och grupper på basis av t.ex. härkomst, religion, begåvning, ekonomisk ställning. Men självklart kan tolkningarna av principen ibland leda till olika resultat. Det är därför viktigt att ange vilken tolkning som förutsätts, när människovärdesprincipen åberopas för eller mot ett förslag.

När rådet diskuterar denna princip i samband med prioriteringar och allmänt, förutsätts likarättstolkningen. Skyddsvärdesprincipen, som rådet åberopar när det gäller att ange vad som är etiskt godtagbar forskning på befruktade mänskliga ägg är en variant av respekttolkningen.⁴

⁴ Det finns också andra tolkningar av principen, se t.ex. Statens medicinsk-etiska råd 2012.

Skyddsvärde och befruktade ägg

Rådet har tidigare behandlat frågan om det befruktade äggets moraliska status i bl.a. Assisterad befruktning 1995, Etiskt väg-märke 10: Om livets början 2000, yttrandet Embryonal stamcells-forskning 2002 och yttrandet Preimplantatorisk genetisk diag-nostik 2004. I samhället råder olika uppfattningar om vilken moralisk status man bör tillmäta ett befruktat ägg. Tre olika uppfattningar kan urskiljas:

1. Mänskligt liv börjar vid befruktningen och det befruktade ägget har fullt människovärde, dvs. rätt till skydd och obetingad rätt till liv.
2. Tillblivelsen av det mänskliga livet är en process, där det be-fruktade ägget är ett liv i vardande med ett visst skyddsvärde. Detta skyddsvärde ökar gradvis under utvecklingens gång. Vid den tidpunkt då fostret kan vara livsdugligt utanför moderns kropp övergår fostrets skyddsvärde i människovärde.
3. Det befruktade ägget har utvecklingspotential men i sig själv inget skyddsvärde.

Rådet har i tidigare yttranden anslutit sig till den andra ståndpunkten. Det finns ett relativt stort tolkningsutrymme inom ramen för den andra ståndpunkten. En allmänt omfattad inställning är att såväl utvecklingspotentialen som graden av utveckling påverkar skydds-värdet. Det är dock inte självklart när i processen ett liv i vardande övergår till att vara en individ med fullt och okränkbart människo-värde. Här går meningarna delvis i sär.

De flesta i vårt land kan antas tillmäta ett befruktat ägg ett visst men inte obetingat skyddsvärde, det vill säga ansluta sig till den andra ståndpunkten. Givetvis finns det även människor som har en avvikande ståndpunkt. Vissa intar den första ståndpunkten och tillmäter ett mänskligt befruktat ägg omedelbart och fullt ut samma skyddsvärde som ett fullgånget barn, och anser därför att ingen forskning på befruktade ägg bör tillåtas. Det finns också de som betraktar ett befruktat ägg, och även ett relativt utvecklat foster, som mänsklig vävnad vilken som helst och alltså intar den tredje ståndpunkten.

Rådet har tidigare ställt sig positivt till möjligheten att bedriva forskning på embryonala stamceller givet vissa förutsättningar.

6.2 Integritet

Enligt sina latinska rötter betyder integritet helhet eller sammanhang.⁵ Begreppet är knutet till värde och värdighet och avser varje människas egenvärde som person. Man kan dela upp begreppet i fysisk och psykisk integritet. När det gäller fysisk integritet är den helhet som avses kroppen. Ingen har rätt att invadera eller undersöka någon annans kropp utan den personens samtycke. När det gäller psykisk integritet avses det samlade komplexet av individens värderingar, föreställningar, åsikter och önskningsar, liksom individens trosföreställningar och mentala liv. Detta får inte bli föremål för intrång eller manipulation. Individens åsikter och värderingar får inte kränkas.

Integritet är även intimt sammankopplat med identitet på så sätt att varje människa är unik och att det är just det som gör att människans identitet också blir viktig. Personlig integritet betyder bland annat okränkbarhet eller rätt att inte bli kränkt. Det som utmärker integriteten är att den inte upphör för att man själv inte förmår hävda den. I bl.a. detta avseende skiljer sig integriteten från autonomin. Förmågan att fatta beslut som ligger i ens egna långsiktiga intressen förändras under livets gång, medan rätten till integritet inte varierar på motsvarande sätt.

Genetisk integritet ingår som en del av den personliga integriteten och är särskilt skyddsvärd därför att information om arvsanlag och ärftliga sjukdomar säger något om vilka vi är och vilka vi kommer att utvecklas till. Vikten av att veta sitt ursprung och sin tillblivelse kan ha ett stort värde för den enskilde.

6.3 Rättvisa: Lika vård på lika villkor

Det finns flera olika rättvisekrav och principer. Den grundläggande idén i kravet på rättvisa är att lika ska behandlas lika och utifrån detta är det omoraliskt att särbehandla vissa grupper om det inte finns etiskt relevanta skillnader dem emellan. Detta är ett formellt krav som behöver kompletteras med kriterier på vad som är relevanta likheter och skillnader.

Vad som är etiskt relevanta skillnader är dock inte alldeles lätt att exakt ange och synen på detta kan ändras över tid. Kriterierna

⁵ Statens medicinsk-etiska råd 2008.

beror på vilka etiska utgångspunkter som valts och hur dessa tolkas och tillämpas.

Rättvisetanken är en väsentlig utgångspunkt i alla prioriteringsdiskussioner. I 2 § Hälso- och sjukvårdslagen (HSL) slås fast att målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att vården ska ges med respekt för människors lika värde och den enskilda människans värdighet.

Den som har det största behovet ska ges företräde till vården. Prioriteringsresonemang är av betydelse för bedömningen av om och till vilka nya behandlingsmetoder ska erbjudas. Av prioriterings- och resursskäl kan det vara berättigat att enbart erbjuda en metod till de grupper som har de största medicinska behoven. Samtidigt kan detta resultera i ojämlikhet bland dem som inte får tillgång till metoden inom den offentligt finansierade hälso- och sjukvården, då endast de med betalningsförmåga får tillgång till de metoder som erbjuds utanför den offentliga hälso- och sjukvården, pga. skillnader i betalningsförmåga.

6.4 Icke-diskriminering

Rådet utgår i sitt arbete från principen om icke-diskriminering. Alla ska bemötas lika oavsett etnisk tillhörighet, politisk uppfattning, religion eller annan trosuppfattning, funktionshinder, ålder, kön, könsöverskridande identitet eller uttryck eller sexuell läggning.

6.5 Självbestämmande och autonomi

Ett av grundbegreppen inom den medicinska etiken är autonomi eller rätten till självbestämmande baserat på respekt för personer. Enligt denna princip ska var och en ha rätt att bestämma över sitt eget liv i enlighet med sin egen uppfattning om vad som är ett gott liv och kunna leva i enlighet med sina egna värderingar och grundläggande önskemål. Detta har ibland betraktats som något som har ett värde i sig. Den enskilde har således en principiell rätt att själv få välja om och när hon eller han vill ha barn.

Autonomi har traditionellt inte setts enbart som ett värde som ska främjas, utan som något som ger upphov till negativa rättigheter eller restriktioner för hur man får behandlas av andra följer att det finns restriktioner av hur man får behandla andra (inte bara

en rättighet utan också en förpliktelse). Tanken är då att om en individ är vuxen och beslutskompetent, så ska inte andra få hindra individen att fatta självständiga beslut och genomföra dem, åtminstone så länge individen inte kränker någon annans rättigheter eller skadar någon annan. Genom att precisera dessa rättigheter och skilja mellan olika typer av skador kan kravet på autonomi ges olika innebörd. Enligt detta sätt att resonera har människor i allmänhet en moralisk plikt att inte begränsa andras autonomi, även om denna plikt kan upphöra att gälla om andra viktiga värden står på spel. Vi har däremot ingen plikt att göra andra mer autonoma eller hjälpa dem att leva mer autonoma liv. Detta sätt att se på autonomi är dominerande, framför allt i liberal tradition inom medicinsk etik.

I medicinsk etik har rätten att få sina beslut respekterade länge hävdats och är en del av hälso- och sjukvårdslagstiftningen. Det medför bland annat en rätt att inte genom påverkan förmås eller tvingas att genomgå medicinska behandlingar. I stället har man rätt att veta vad behandlingen innebär, hur riskabel och smärtsam den är, vilka konsekvenser det sannolikt för med sig att genomgå behandlingen respektive att avstå från den, och därefter en rätt att säga ja eller nej till behandlingen.

Under senare tid har det dock blivit vanligare att hävda att olika medicinska verksamheter också ska stärka patientens autonomi. Detta gäller exempelvis genetiska test och assisterad befruktning. Autonomi ses som ett mål som verksamheten ska uppnå eller ett värde som verksamheten ska stärka.

6.6 Informerat samtycke

Kravet att en medicinsk åtgärd ska föregås av ett informerat samtycke tillmäts stor betydelse i medicinsk etik. För att kunna utöva självbestämmande måste man vara väl informerad. Förutsättningen för att en person ska kunna handla och välja självständigt och ta moraliskt ansvar för sina handlingar, är därför att han eller hon har haft tillgång till saklig information om vilka förutsättningar och konsekvenser som gäller för olika handlingsalternativ, förstått denna information och på basis av detta lämnat sitt samtycke, dvs. inte ha varit utsatt för tvång eller i sådan beroendeställning att det fria informerade valet blir en illusion.

Svårigheten att nå fram till ställningstaganden baserade på ett fritt och informerat samtycke ska inte underskattas. Den kan bl.a.

bero på förväntningar, språkbruk samt den sociala och psykologiska situationen. Att det är just ett fritt och informerat samtycke är viktigt med tanke på att det inom hälso- och sjukvården ofta är svåra och ibland livsavgörande valsituationer som individen ställs inför.

Informerat samtycke är centralt i den etiska diskussionen om erbjudande av nya medicinska tekniker.

6.7 Principen om barnets bästa

Det råder allmän enighet om principen om barnets bästa. Barnkonventionens artikel 3 anger att det är barnets bästa som ska komma i främsta rummet vid alla åtgärder som rör barnet. "Barnets bästa" är konventionens grundpelare. Vad som är barnets bästa måste avgöras i varje enskilt fall och hänsyn ska tas till barnets egen åsikt och erfarenhet. Men principen aktualiserar två frågor:

1. Var i består barnets bästa? Vilket är alltså det mål som ska främjas? Detta är inte riktigt klart och här föreligger flera tolknings- och preciseringsproblem.
2. Vilka metoder eller åtgärder främjar respektive motverkar detta mål?

Rådets utgångspunkt är att målet är att främja barnets hälsa och livskvalitet något som inte bara förutsätter basal omvårdnad utan också en trygg uppväxt och en god psykosocial miljö. Dessa begrepp är värdeladdade och det finns flera uppfattningar baserade på olika grundvärderingar om hur de ska tolkas. Existensen av dessa kunskapsluckor och osäkerheter manar till viss försiktighet med dogmatiska ställningstaganden – och till intensifierat arbete när det gäller att genom forskning skaffa bättre kunskapsunderlag. Inte minst långtidsuppföljningar av barn som tillkommit genom olika metoder att hjälpa par med anlag för allvarlig ärftlig sjukdom blir angelägna utifrån detta perspektiv.

Rådet anser att det inte kan vara en självklar rättighet för barnlösa par att få tillgång till assisterad befruktning och metoder för att undvika allvarliga ärftliga sjukdomar. Det kan endast komma i fråga om verksamheten är förenlig med det blivande barnets bästa. Barn tillkomna genom assisterad befruktning ska ha samma förutsättningar som andra barn.

6.8 Försiktighetsprincipen

Försiktighetsprincipen utvecklades först i miljösammanhang och finns omnämnd i flera internationella avtal och konventioner. Principen finns med i Rio-deklarationen, som antogs på FNs konferens om miljö och utveckling i Rio de Janeiro 1992. Följande anges i deklarationens princip 15:

I syfte att skydda miljön ska försiktighetsprincipen tillämpas så långt möjligt och med hänsyn tagen till staternas möjligheter härtill. Om det föreligger hot om allvarlig eller oåterkallelig skada, får inte avsaknaden av vetenskaplig bevisning användas som ursäkt för att skjuta upp kostnadseffektiva åtgärder för att förhindra miljöförstöring.

Försiktighetsprincipen har sedan tillämpats inom andra områden och tolkats på flera sätt. Den förutsätter att de aktuella riskerna delvis är okända och innebär att bevisbördan ändras – det är den som vill införa en ny teknik som har att visa att den inte leder till allvarliga eller irreversibla skadliga förändringar. Principen innebär däremot inte att man alltid ska avstå från att införa ny teknik, eftersom passivitet också kan medföra risker. I så fall skulle medicinsk forskning och medicinska framsteg blockeras. Kärnan i principen är kravet att nya tekniker ska införas på ett försiktigt och ansvarsfullt sätt. Hur detta närmare ska preciseras är emellertid föremål för en internationell debatt.⁶

⁶ Se t.ex. Munthe 2013 och Sahlin 2012.

7 Analys och argument

7.1 Etiska aspekter på mitokondriebyte

Mitokondriebyte är en teknik som skulle kunna användas för att förhindra mitokondriella sjukdomar som beror på mutationer i mitokondrie-DNA:t. Tekniken är aktuell enbart för ett fåtal individer per år, frågan är dock av principiell betydelse eftersom tekniken innebär att man förändrar DNA:t i en könscell alternativt i ett befruktat ägg. Detta har hitintills ansetts oacceptabelt och är förbjudet enligt lagen om genetisk integritet.

Problemen

Inför diskussion av frågan finns det anledning att skilja mellan två problem. Det första gäller kunskapsläget:

1. Vet vi tillräckligt om oförutsedda risker för individen och kommande generationer för att mitokondriebyte på människa ska vara etiskt godtagbart?

Det andra problemet gäller det moraliskt försvarbara i att gå in och göra ändringar i arvsmassan.

2. Är det moraliskt försvarbart att göra förändringar av mitokondrie-DNA:t som är ärftliga för att undvika mitokondriella sjukdomar?

Värdekonflikter

Mitokondriebyte aktualiserar den etiska konflikten mellan å ena sidan

- intresset för att det blivande barnet ska slippa sjukdom och svårt lidande,
- intresset för föräldrar att få friska barn och
- intresset för föräldrar att få genetiskt besläktade barn.¹

Å andra sidan

- kravet på respekt för människovärde och en humanistisk människosyn,
- en oro för de möjliga samhällsliga konsekvenser användningen av tekniken på sikt kan skapa, samt
- en osäkerhet rörande möjliga medicinska risker för det blivande barnet.

Det finns således både värderelaterade och kunskapsrelaterade argument för och mot tekniken.

De främsta argumenten och farhågorna som lyfts fram mot mitokondriebyte på könsceller och befruktade ägg i den internationella debatten är de medicinska riskerna. Det vill säga att man riskerar att påverka genomet på ett sätt som kan innebära skador och lidande för det blivande barnet och/eller framtida generationer. En annan aspekt är den principiella frågan rörande huruvida man bör få ändra i genomet för att åstadkomma förändringar som kan gå i arv. Den frågan är nära förknippad med argument om huruvida ett godkännande av denna teknik öppnar upp för en utveckling som kan leda till ökad selektion och möjligheten att förädla människan. Detta är också förknippat med värderelaterade argument rörande den blivande individens (barnets) integritet i betydelsen att få födas utan att ha varit föremål för modifiering.

¹ Genetiskt besläktade används här i betydelsen att det är föräldrarnas egna könsceller som ger upphov till barnet.

Översikt argument för och mot tekniken

Argument som kan anföras för

- Man kan undvika allvarlig sjukdom hos barn.
- Kvinnor med mutationer i mitokondrie-DNA:t kan ges möjlighet att få egna barn med kraftigt minskad risk för mitokondriella sjukdomar.
- Sjukdomsanlagen skulle eventuellt kunna undvikas även hos kommande generationer.
- Forskning och utveckling av tekniken kan ge värdefull ny kunskap.

Argument som kan anföras mot

- Metoden kan innebära ett hot mot människovärdet och den humanistiska människosynen.
- Det föreligger kunskapsluckor vad gäller de medicinska riskerna för det blivande barnet och framtida generationer.
- Tekniken kan leda till andra oförutsägbara och oönskade konsekvenser.
- Det finns acceptabla handlingsalternativ.

7.2 Rådets diskussion

7.2.1 Genterapi på könsceller – samhällseliga aspekter

Är mitokondriebyte att betrakta som genterapi?

Som tidigare framgått innebär byte av mitokondrie-DNA en mycket begränsad förändring av en individs DNA.

Till skillnad från kärn-DNA är skillnaderna mellan mitokondrie-DNA:t mycket mindre från individ till individ, varför man till exempel inte använder sig av analys av mitokondrie-DNA:t i samband med brottsplatsanalyser och dylikt. Däremot används analys av mitokondrie-DNA vid viss släktskapsforskning, då dessa gener förändras väldigt långsamt och ärvs från mor till barn.

Vid utbyte av mitokondrierna för att undvika mitokondriella sjukdomar är det möjligt att välja en donator som har ett mito-

kondrie-DNA som är mycket likt den blivande moderns mitokondrie-DNA.

Man kan beskriva mitokondriebyte som en form av genetisk modifiering av ägget alternativt det befruktade ägget, men man kan också beskriva det som ett utbyte av sjukt mitokondrie-DNA mot friskt. Det rör sig således om en tydligt avgränsad form av genterapi på könsceller där kärn-DNA:t inte ändras eller byts ut. Däremot föreligger det osäkerhet kring på vilket sätt bytet kan komma att påverka interaktionen mellan mitokondrie-DNA:t och kärnDNA:t.²

Rådet har även diskuterat hur man bör se på själva donationen av mitokondrie-DNA:t. Det gener som finns i mitokondrie-DNA:t är mycket få jämfört med de 20 000 gener som finns i kärn-DNA:t. Personlighet, utseende och så vidare har inte med mitokondrie-DNA:t att göra, såvitt man vet. Exakt vilka funktioner mitokondrie-DNA:t har kan dock inte med säkerhet sägas.

Att åstadkomma genetiska förändringar som går i arv

I biomedicinkonventionen och svensk lag finns i dag ett förbud mot genterapi i syfte att uppnå genetiska förändringar som går i arv. Syftet med byte av mitokondrie-DNA:t är just att åstadkomma sådana förändringar. Argumenten bakom detta förbud har olika dimensioner och utgångspunkter.

Är det faktum att den genetiska förändringen kommer att gå i arv och kan skapa oförutsägbara problem i kommande generationer tillräckligt för att motivera ett förbud mot metoden? Eller skulle det i stället kunna ses som någonting positivt att förändringen går i arv när det gäller att undvika sjukdomsanlag?

Det främsta argumentet för ett förbud mot att åstadkomma genetiska förändringar som går i arv har sin grund i försiktighetsprincipen. Nya tekniker ska införas på ett försiktigt och ansvarsfullt sätt. Om kunskapsläget är otillräckligt eller instabilt ska man vara försiktig. Man bör vara särskilt varsam att åstadkomma förändringar som går i arv eftersom konsekvenserna av en eventuell felbedömning vad gäller de medicinska riskerna är allvarigare och inte minst svårare att överblicka och studera.

Vill man förhindra att förändringarna kan gå i arv till framtida generationer finns det även möjlighet att begränsa tekniken, till att

² Se avsnitt 4.5.4 Aktuell forskning om de nya teknikerna- medicinska risker, samt bilaga 1.

enbart välja befruktade ägg med Y-kromosom (pojkar) för implantering i livmodern. Detta kan ske genom till exempel spermiesorteringssteknik eller genom PGD. Könnsselektion väcker dock andra etiska aspekter och frågeställningar. Könnsselektion har likafullt ansetts etiskt godtagbart i samband med PGD i syfte att undvika allvarlig ärftlig könsbunden sjukdom t.ex. Duchennes muskeldystrofi, som bara drabbar pojkar.

Kunskapen om genomet accelererar snabbt. I dag vet man betydligt mer än för bara 10–15 år sedan. Genomet sågs till exempel tidigare som något oföränderligt. Nu vet vi att genomet påverkas av miljö och livsstil. Yttre faktorer till exempel kemikalier, kost och mediciner påverkar hur våra gener uttrycks och dessa förändringar kan i vissa fall gå i arv. Denna form av ärftliga men reversibla förändringar av genomet brukar kallas epigenetiska förändringar. Mot denna bakgrund kan genetisk modifiering eventuellt ses som mindre problematiskt eftersom den genetiska uppsättningen inte ensamt styr våra egenskaper och personlighet.

Hot mot människosyn och människovärde

Innebär möjligheten att genetiskt modifiera ägget i syfte att undvika allvarlig ärftlig sjukdom ett hot mot den humanistiska människosynen och människovärdet? I diskussionen kring PGD och fosterdiagnostik är en av de etiska huvudfrågorna att tekniken kan användas för att selektera bort befruktade ägg med vissa anlag som kan leda till allvarlig sjukdom eller svårt lidande, vilket i sig kan innebära eller leda till diskriminering av dessa individer. Aktualiseras denna typ av invändningar när det gäller byte av mitokondrierna för att undvika allvarlig ärftlig sjukdom?

Om metoden kommer att möjliggöras kan det innebära att föräldrar kan uppleva press att behöva genomföra denna form av behandling (eller alternativt såsom äggdonation eller adoption) när de ska få barn. De föräldrar/kvinnor som inte väljer att genomgå tekniken och sedan föder ett svårt sjukt barn kan uppleva sig stigmatiserade och utpekade. Även synen på sjukdomar och de individer som kommer att födas med dessa sjukdomar skulle eventuellt kunna påverkas. Kan mitokondriebyte leda till ett hot mot människovärdet – med rashygieniska förtecken? De som starkt ifrågasätter denna form av teknik ser risker med att man på sikt, genom

att man förebygger (minskar sannolikheten för) sjukdom genom genmodifiering, odlar synen på den perfekta människan.

Tekniken skiljer sig dock från fosterdiagnostik och PGD där man selekterar friskt från sjukt eftersom man att i dessa fall behandlar befruktade eller obefruktade ägg mot sjukdom. Här kan det alltså handla om samma potentiella individ som behandlas före födelsen och inte att man väljer bort, till förmån för något annat ”bättre”, vilket kan ses som en skillnad ur etisk synvinkel. Man kan resonera i termer av vilka etiska skillnader som föreligger mellan genterapi på redan födda individer och genterapi på könsceller, befruktade ägg respektive foster. Metoden kan ses som en form av terapi i livets början, vilken innebär en skillnad jämfört med PGD. I detta sammanhang är motivet och avsikten viktig att ringa in. Vad är det man vill undvika respektive att uppnå? Vilka förutsättningar spelar roll här? Vad grundar man valet på?

7.2.2 Det sluttande planet och framtida konsekvenser

Vad kan ett tillåtande av denna teknik innebära? Det sluttande planet argumentet brukar illustreras med exemplet att om man öppnar upp för en tillämpning av en viss metod så kommer detta innebära en glidning för ett tillåtande mot andra metoder som ej är skarpt avgränsade från den första. Detta kan på sikt leda till en utveckling som är svår att överblicka och som inte är önskvärd. Argumentet används ibland för att säga att man inte bör tillåta A (som i sig inte bör vara fel) för att det troligen kommer att leda till B som inte är önskvärd.

Man kan tala om det sluttande planet ur olika perspektiv. Ett tillåtande av en metod kan medföra både en s.k. indikationsglidning och en s.k. acceptansglidning. För det första kan man diskutera om tillåtandet av denna metod öppnar upp för andra närliggande tillämpningar. Om en ny metod för behandling eller diagnostik är effektiv vidgar man gärna användningsområdet. Detta kallas indikationsglidning. Metoden kan således komma att provas på tillstånd med likartat uppkomstätt.

I detta sammanhang har rådet tidigare diskuterat huruvida man tydligt kan avgränsa denna teknik specifikt och huruvida man tydligt kan definiera kommande steg. Detta är av vikt att utröna för att kunna konstruera en reglering, med kontrollstationer, för att hindra

en utveckling som man inte har kontroll över och som på sikt kan innebära oönskade konsekvenser.

Den andra delen av sluttande planet argumentationen handlar om huruvida denna teknik öppnar upp för en acceptansglidning som på sikt innebär att samhällets värderingar (dvs. värdeförskjutningar i samhällseliga normer) angående möjligheten att ändra på kärn-DNA:t och att genetiskt modifiera människor förändras i tillåtande riktning. Denna fråga är förknippad med hur synen på människan och på personer med dessa allvarliga sjukdomar kan komma att förändras.

Kan man klart definiera eventuella kommande steg?

Ett första steg vore att tillåta tekniken enbart vid risk för allvarliga mitokondriella sjukdomar, eftersom det enbart vore etiskt godtagbart att erbjuda en experimentell metod när osäkerheten vad gäller risker går att motivera utifrån att alternativet innebär en stor risk för allvarlig sjukdom. Om tekniken visar sig vara medicinskt säker skulle tekniken eventuellt kunna erbjudas även för mindre allvarliga mitokondriella sjukdomar såsom till exempel LHON (Lebers here-ditära optikusneuropati). Nästa steg i sin tur skulle möjligen kunna vara genetisk modifiering av kärn-DNA i syfte att hindra allvarlig ärftlig sjukdom, och ytterligare ett steg vore sedan mindre allvarliga sjukdomar.

7.2.3 Aktörer

Det blivande barnet

En underliggande fråga är vilka etiskt relevanta skillnader som föreligger rörande genterapi på könsceller, befruktade ägg, foster och barn. På vilket sätt vore en terapeutisk behandling tidigt i livs-cykeln ett större intrång i individens integritet än om behandlingen skulle kunna utföras efter individen blivit född?

Det finns starka argument utifrån det blivande barnets perspektiv för tekniken. Barnet kan slippa lidande och eventuell för tidig död om man genomför ett byte av de skadade mitokondrie-DNA:t. Sjukdomen skulle alltså kunna behandlas/hindras innan befruktning eller strax efter befruktning.

Ett motargument som lyfts fram är att modifiering av ägget alternativt det befruktade ägget hotar den blivande individens integritet. Argumentet har sin grund i uppfattningen om individens "rätt" till genetisk integritet med innebörden att komma till världen icke genetiskt modifierade. Uppfattningen grundar sig i att barn inte ska betraktas som en produkt som vi kan välja ut och modifiera. Utan att individen/barnet har i stället en grundläggande rättighet att respekteras och att tas emot/behandlas för den hon är oavsett egenskaper och sjukdomsanlag.

Medicinska risker?

När det gäller ny forskning och tillämpning av teknik, inte minst när det handlar om tekniker inom assisterad befruktning, kan man aldrig vara helt säker på vilka medicinska risker den nya tekniken kan innebära. Hur stora risker är man beredd att acceptera?

Man bör inför beslut väga de potentiella fördelarna mot de potentiella riskerna. Problematiken blir särskilt delikat när det handlar om ofödda barn. Vad ska man jämföra med? Att födas med mitokondriell sjukdom respektive att födas utan mitokondriell sjukdom men med utbytta mitokondrier och eventuella andra medicinska risker?

Psykologiska risker?

Finns det möjliga identitetsproblem för det blivande barnet om och när det får kännedom om sin tillblivelse? Vad spelar det för roll för det blivande barnet att delar av barnets DNA kommer från en donator?

Man kan även göra en jämförelse till andra tekniker såsom stamcells- och organdonation, där den transplanterade patienten kommer att ha samma DNA som donatorn i vissa celler.

Det finns i dag ingen kunskap om hur en individ kan komma att uppleva och reagera på vetskapen om att individen tillkommit av ägg alternativt befruktade ägg som modifierats genetiskt. Generellt sett är det dock av stor vikt att barnet får information (vid tillräcklig ålder/mognad) om sin tillblivelse såväl som information om andra former av behandlingar.

Föräldrars önskan om genetiskt egna barn

Föräldrars önskan att få ”egna” genetiska barn är den drivkraft som främst påverkat utvecklingen av IVF-tekniken samt möjligheten att vid risk för allvarlig ärftlig sjukdom genom preimplantatorisk genetik diagnostik, PGD, selektera befruktade ägg som inte har anlag för allvarlig ärftlig sjukdom.

Individer har olika önskemål och behov. För vissa par är önskan om barn som bär på deras gemensamma anlag viktigt, för andra är det inte viktigt alls.

Rådet har i sin rapport *Assisterad befruktning – etiska aspekter* betonat att det inte kan betraktas som en rättighet att få barn genom assisterad befruktning. Samhället bör dock så långt som möjligt erbjuda ofrivilligt barnlösa personer möjlighet att bli föräldrar. Det är enligt rådets uppfattning inte heller en rättighet att få friska barn. Däremot har rådet tidigare tagit ställning för att det kan vara etiskt godtagbart att i vissa fall genom PGD undvika stort lidande för det blivande barnet och dess föräldrar genom att förhindra allvarliga ärftliga sjukdomar hos det blivande barnet.³

Donatorn

För att mitokondriebyte ska komma till stånd behövs det donerade befruktade eller obefruktade ägg. I dag är det möjligt att donera överblivna befruktade ägg till forskning. Obefruktade ägg kan doneras till att användas för fertilitetsbehandling eller till forskning. Inför donationen är det viktigt att den eller de som donerar är medvetna om för vilka syften deras ägg doneras och tar ställning till detta.

Donationsviljan kan se olika ut beroende på syftet med donationen. Generellt sett är donationsviljan hög vad gäller donation av organ eller vävnad i syfte att bota svåra sjukdomar.

7.2.4 Särskilt om handlingsalternativ

Begreppet alternativ kan användas i starkare eller svagare mening. I stark mening är A ett alternativ till B endast om A och B kan uppnå samma effekt eller samma önskade mål. A och B kan sedan jämföras med avseende på tid, kostnad, risker, etisk acceptabilitet osv.

³ Statens medicinsk-etiska råd 2004.

Men A och B kan också *mer eller mindre* uppnå samma effekt eller önskat mål, i dessa fall är A ett alternativ till B i svagare betydelse.

Individer har olika mål och ideal. De flesta blivande föräldrar har en stark önskan om att deras barn är friskt i betydelsen att det inte lider av några allvarliga sjukdomar som innebär svårt lidande och en alltför tidig död.

Att ställas inför olika alternativ att få barn som inte bär på anlag för mitokondriella sjukdomar kan emellertid också upplevas som pressande för kvinnor som bär på dessa anlag.

Äggdonation

En kvinna som bär på mutationer i mitokondrie-DNA kan avstå från att använda sina egna ägg och i stället använda sig av ägg från en kvinna utan anlag för mitokondriella sjukdomar (äggdonation). Den blivande mamman är då inte genetisk mor till det blivande barnet. Barnet kommer i detta fall sannolikt inte heller att lida av mitokondriella sjukdomar.

Äggdonation aktualiserar andra etiska aspekter såsom vikten av att veta sitt ursprung och eventuella svårigheter att få denna information.

Adoption

Par där kvinnan bär på anlag för skadat mitokondrie-DNA kan välja att försöka få adoptera ett barn. Adoption omgärdas emellertid av praktiska arrangemang och kostnader. Det ställs till exempel höga krav på föräldrar som ska adoptera, vilket kan upplevas som ett hinder för att välja adoption. Som adoptivförälder har du heller inga garantier för att det adopterade barnet inte lider av någon svår sjukdom.

Fosterdiagnostik med efterföljande selektiv abort

Fosterdiagnostik med efterföljande abort skulle teoretiskt kunna vara en strategi för föräldrar med hög risk för att deras blivande barn lider av en allvarlig mitokondriell sjukdom.

Den medicinska målsättningen med fosterdiagnostik är att upptäcka en sjukdom eller skada hos ett foster under graviditeten. I

de flesta fall kan en upptäckt skada inte behandlas, och den gravida kvinnan ställs därmed inför valet att fullfölja eller avbryta graviditeten.

Fosterdiagnostik är möjlig i vissa fall om förändringen i mitokondrie-DNA hos modern är relativt vanlig och välkänd. Sjukdomens svårighetsgrad och förlopp hos barnet kan dock inte med säkerhet förutsägas, eftersom andelen muterat mitokondrie-DNA skiljer sig mellan olika vävnader i kroppen.

Skillnaden mellan mitokondriebyte och fosterdiagnostik med efterföljande selektiv abort

Den medicinska målsättningen med de olika metoderna är olika. Mitokondriebyte syftar till att förebygga sjukdom hos en potentiell individ inför tillblivelsen, medan fosterdiagnostik handlar om en diagnostisk metod för att ge kvinnan/de blivande föräldrarna underlag inför ett ställningstagande om att fortsätta respektive avbryta en graviditet. I det ena fallet handlar det om att skapa ett barn utan anlag för muterat mitokondrie-DNA, i det andra fallet att ge föräldrar underlag inför beslut om att eventuellt avbryta graviditeten där sannolikheten är stor att det blivande barnet är allvarligt sjukt.

Om mitokondriebyte skulle utvecklas till en fungerande och säker metod skulle det finnas etiska fördelar med mitokondriebyte jämfört med fosterdiagnostik och eventuell framtida abort:

- Mitokondriebyte kan bespara paret/kvinnan lidande, eftersom de undviker en eventuell framtida selektiv abort.
- Ett par med anlag för allvarlig mitokondriell sjukdom kan inleda graviditet med reducerad risk och oro.
- Mitokondriebyte har tydliga etiska fördelar framför fosterdiagnostik med efterföljande abort under förutsättning att fostret tillmäts ett högre skyddsvärde än ett befruktat ägg.
- Vid mitokondriebyte kan risken för sjukdom reduceras också i kommande generationer.

PGD

PGD kan användas som en form av riskbedömning i vissa fall när den blivande modern bär på relativt väl kända mutationer i mitokondrie-DNA:t. Sjukdomens svårighetsgrad och förlopp hos det blivande barnet kan dock inte med säkerhet förutsägas, eftersom andelen muterat mitokondrie-DNA i det befruktade ägget kanske inte motsvarar nivåerna i det blivande barnets kropp. Metoden innebär således enbart en form av riskbedömning och inte en säker diagnos. PGD erbjuds och diskuteras i nuläget inte i svensk genetisk rådgivning till blivande föräldrar där mitokondriell sjukdom finns i släkten.

Skillnader och likheter mellan PGD och mitokondriebyte

Den medicinska målsättningen med PGD är att analysera det befruktade ägget, för att välja ut ett ”friskt” ägg före implantation i livmodern – medan vid mitokondriebyte så byter man mitokondrie-DNA:t i ägget eller det befruktade ägget innan implantation i livmodern. Det är således olika tekniker med målsättningen att få barn utan anlag för allvarlig ärftlig sjukdom. PGD och mitokondriebyte aktualiserar både liknande och olika etiska aspekter. Det föreligger till exempel en etiskt relevant skillnad i att selektera fram befruktade ägg vilket man gör genom PGD, jämfört med mitokondriebyte som är en terapeutisk teknik som behandlar ägget/det befruktade ägget. Man kan resonera kring om tekniken som sådan skulle verka mindre stigmatiserande då man inte väljer bort vissa potentiella individer med sjukdomsanlag. Det är en form av förebyggande behandling.

Är det hållbart att anse att PGD är etiskt godtagbart för att förhindra allvarlig genetisk sjukdom (eller reducera risken för sådan sjukdom) men inte tekniken mitokondriebyte? I dag är de avgörande skillnaderna mellan att tillåta det ena men inte det andra, att mitokondriebyte innebär en förändring av genomet, samt att det föreligger stora kunskapsluckor vad gäller de potentiella medicinska riskerna. Även vad gäller PGD finns kunskapsluckor och osäkerhet kring de långsiktiga medicinska riskerna, varför enbart en strikt tillämpning av tekniken är tillåten.

PGD kan i vissa fall reducera risken för mitokondriesjukdom. Men risken kan inte uteslutas. Ur denna synpunkt är PGD därför

inte ett lika tydligt alternativ till mitokondriebyte som t.ex. äggdonation eller adoption.

7.2.5 Beslut, risker och kunskapsosäkerhet

Att genetiskt modifiera obefruktade eller befruktade ägg innebär i dag okända risker för det blivande barnet och framtida generationer. Det vetenskapliga underlaget är ännu begränsat till ett mindre antal studier på djur och celler.⁴ Även om forskningsresultaten hittills pekar på att de medicinska riskerna är små, kan man i dag inte veta vad det innebär att använda tekniken för klinisk behandling. De långsiktiga riskerna är ännu svårare att förutse. Att förändringen ärvs av kommande generationer innebär att konsekvenserna av felbedömningar blir allvarigare.

Det är viktigt att identifiera potentiella risker och väga dessa mot potentiella fördelar och nackdelar samt att iaktta respekt för de värden som står på spel.

Vem som identifierar riskerna och de värden som står på spel – spelar roll för utfallet.

7.2.6 Prioriteringar, forskning och hälso- och sjukvårdens utbud

Är det rimligt att vidareutveckla dessa tekniker som endast är aktuell för en mycket liten patientgrupp i en krympande hälso- och sjukvårdsbudget? Detta är en fråga som lyfts upp i rådets diskussion. Prioriteringsfrågor vad gäller behandlingar för sällsynta sjukdomar är en svår fråga.

Forskning på området kan bidra till ökade kunskaper och eventuellt skapa en framtida säker metod för klinisk tillämpning, och andra behandlingsformer för denna starkt behövande patientgrupp.

Grundforskning om möjligheterna att på detta sätt undvika allvarig ärftlig sjukdom bör skiljas från diskussionen kring om detta är en metod som bör introduceras inom hälso- och sjukvården. Om metoden i framtiden kommer att tillåtas kommer det i första hand att ske inom ramen för forskningsprojekt. Om detta är en metod som på sikt kommer att erbjudas inom ramen för den

⁴ För mer information om forskningsstudier och medicinska risker, se avsnitt 4.5.4 (Aktuell forskning om de nya teknikerna – medicinska risker) samt bilaga 1.

offentliga hälso- och sjukvården är en senare fråga för respektive landsting att ta ställning till utifrån gällande prioriteringsprinciper. Det är ett fåtal individer som har ett behov av denna form av teknik, färre än de som i dag efterfrågar preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD). Det är också oklart vilken kostnadseffektivitet den färdigutvecklade metoden skulle kunna ha, något som är av betydelse inför prioriteringsbeslut.

7.3 Rådets överväganden och ställningstaganden

Beslut, risker och kunskapsosäkerhet

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma riskerna med mitokondriebyte är för närvarande mycket begränsat. Mot bakgrund av den kunskapsosäkerhet som råder i dag anser rådet att det inte är etiskt godtagbart att använda tekniken för kliniska försök på människor, dvs. att implantera ett befruktat ägg som varit föremål för mitokondriebyte i livmodern.

Aktörer: barnet och föräldrarna

Utifrån det blivande barnets perspektiv finns starka argument för mitokondriebyte, för att slippa svår sjukdom, lidande och eventuell tidig död. Enligt rådets mening väger detta tyngre än föreställningen om att denna typ av teknik skulle kunna äventyra den blivande individens integritet. Rådet anser inte att mitokondriebyte hotar den blivande individens integritet.

Hur barnet upplever kunskapen om sin tillblivelse beror sannolikt till stor del på hur och när barnet informeras om sin tillblivelse. Eftersom mitokondrie-DNA:t ärvt på modernet och används vid släktskapsanalyser är det viktigt att barnet vid tillräcklig mognad får reda på att det tillkommit genom donation av vävnad vilket innebär att barnets mitokondrie-DNA skiljer sig från moderns. Mitokondriebyte innebär även att sannolikheten att kommande generationer kommer att bära på skadat mitokondrie-DNA minskar vilket även är en fördel för det blivande barnet om det är en flicka, hon kan således vid vuxen ålder inleda graviditet med minskad oro att få ett svårt sjukt barn.

Utifrån de blivande föräldrarnas perspektiv finns starka argument för ett tillåtande av tekniken. Rådet vill dock framhålla att det

finns andra handlingsalternativ för par där kvinnan bär på mutationer i mitokondrie-DNA:t att få barn, såsom äggdonation eller adoption.

För drabbade individer och familjer har rådet förståelse för att man kan ha en stark önskan att få genetiskt besläktade barn utan anlag för mitokondriella sjukdomar. Men rådet anser att metodens fördelar i dagsläget sammantaget inte överväger de potentiella risker den nya tekniken kan innebära.

Handlingsalternativ

Rådet menar att äggdonation och adoption kan ses som möjliga alternativ för vissa av de familjer som har stor sannolikhet att få ett barn som är drabbat av allvarlig mitokondriell sjukdom. Vad som är att anse som ett alternativ är dock beroende av flera faktorer såsom vilka planer, mål, värderingar och ideal de blivande föräldrarna har. Vissa har en stark önskan att få ett barn som de har en genetisk länk till, andra har en önskan om att få ett barn och där det genetiska släktskapet har mindre eller inte någon betydelse. De blivande föräldrarna har själva att ta ställning till olika handlingsalternativ utan påtryckningar. Men det är samhällets skyldighet att tala om vilka alternativ som finns och ta ställning till vilka den offentliga vården ska erbjuda.

Information från hälso- och sjukvårdens sida inför familjeplanering bör ske omsorgsfullt och lyhört med hänsyn till individens kunskap, mål och värderingar. Information om alternativa sätt att få barn utan anlag för sjukdom alternativt med mindre risk för sjukdom bör ske på ett neutralt och icke-styrande sätt.

Rådet anser inte att fosterdiagnostik kan ses som ett alternativ till mitokondriebyte. Det är en diagnostisk metod som i vissa fall kan ge den havande kvinnan ökade kunskaper om fostret. Osäkra eller svårtolkade resultat av diagnostiken kan dock ställa den gravida kvinnan inför svåra val om huruvida hon ska fullfölja eller avbryta graviditeten.

PGD kan i vissa fall reducera sannolikheten för mitokondrie-sjukdom. Det kan dock inte uteslutas att diagnostiserade befruktade ägg bär på sjukdomsalstrande mitokondrie-DNA. Ur denna synpunkt är PGD därför i dag inte ett säkert alternativ då man vill undvika allvarlig sjukdom.

Samhälleliga aspekter

Mitokondriebyte är en form av genterapi vilken är möjlig att tydligt avgränsa från annan form av genterapi, eftersom tekniken innebär förändringar enbart av mitokondrie-DNA:t och inte av kärn-DNA:t. Denna gränsdragning är tydlig.

Rådet anser att donation av mitokondrie-DNA från ett obefruktat eller befruktat ägg inte är likställt med en vanlig äggdonation (alternativt donation av ett befruktat ägg), utan är snarare att betrakta som en typ av vävnadsdonation.

Rådet anser att barn som tillkommer genom denna metod har två genetiska föräldrar, inte tre som det ibland påstås i olika medier. Rådet anser inte att metoden i sig innebär ett hot mot vår människosyn och människovärdet, det vill säga föreställningen om alla människors lika värde i betydelsen likarättstolkningen. Att förhindra allvarlig sjukdom på äggstadiet är inte diskriminerande mot personer som redan drabbats av dessa sjukdomar.

Rådet har i flera tidigare ställningstaganden även ställt sig bakom forskning på befruktade ägg samt användningen av vävnad från dem för att ta fram stamcellslinjer. Mitokondriebyte innebär således inte heller en kränkning av människovärdet i den betydelse rådet tidigare anslutit sig till.⁵

Det är emellertid viktigt att vara vaksam på hur dessa nya tekniker kan komma att inverka på patientgrupper och för personer med anlag för allvarliga ärftliga sjukdomar. Kvinnor med anlag för mitokondriella sjukdomar kan komma att uppleva press att använda sig av tekniken eller andra alternativ inför att de planerar att få barn. Inom handikapprörelsen råder olika uppfattningar kring synen på PGD för att undvika allvarlig ärftlig sjukdom. Det är möjligt att det kan komma att föreligga olika synsätt även vad gäller mitokondriebyte.

Delade ställningstaganden

Rådet har inte kunnat nå fram till ett enigt ställningstagande om huruvida tekniken mitokondriebyte principiellt/moraliskt är etiskt godtagbar, givet att tekniken utvecklas så att de medicinska riskerna och effekterna är godtagbara för det blivande barnet och framtida generationer. Detta gäller framför allt argumenten kring det sluttande

⁵ Se tidigare avsnitt Etiska utgångspunkter, Människovärde.

planet, framtida konsekvenser och huruvida tekniken utgör ett framtida hot mot den humanistiska människosynen och människovärdet.

En majoritet av rådets ledamöter anser att modifiering av mitokondrie-DNA:t i sig kan vara etiskt godtagbart, givet att tekniken utvecklats så att de medicinska riskerna och effekterna är godtagbara för det blivande barnet och framtida generationer.

En majoritet av ledamöterna anser vidare att man genom en tydlig reglering skulle kunna förhindra en utveckling som inte är önskvärd. Tekniken mitokondriebyte kan tydligt definieras som en särskild form av genterapi på könsceller som enbart till en begränsad del påverkar individens genuppsättning. Vidare anser majoriteten att det tydligt går att definiera nästkommande steg. Det är därför möjligt att konstruera en reglering som förhindrar en oönskad utveckling.

Metoden kan i visst avseende jämföras med regleringen för PGD och PGD/HLA där vi i dag har en strikt reglering. PGD är enbart tillåtet vid mycket allvarliga ärftliga sjukdomar, och PGD/HLA enbart efter särskild prövning. Med en framtida strikt reglering av mitokondriebyte torde man kunna undvika en indikationsglidning mot en tillämpning av en vidare användning av genterapi i syfte att förädla människan. Ett tydligt förbud mot att förändra det mänskliga genomet av andra skäl än att förhindra sjukdom skulle förhindra en utveckling med rashygieniska förtecken.

En minoritet av rådets ledamöter anser att modifiering av mitokondrie-DNA:t i sig inte är etiskt godtagbart, oavsett om tekniken utvecklats så att de medicinska riskerna är små för det blivande barnet och framtida generationer. Ett tillåtande av denna begränsade form av genterapi innebär att man skulle tillåta något som hitintills ansetts vara oacceptabelt, vilket innebär att man skulle passera en principiell gräns, det vill säga förbudet mot att genmodificera människan.

En minoritet av ledamöterna anser att det är alltför långtgående att gå in och ändra på en blivande individs DNA för att förhindra sjukdom. Även om mitokondriebyte är en begränsad form av genterapi som tydligt går att definiera, kan ett tillåtande av denna teknik öppna upp för en utveckling som är svår att kontrollera och förutse, och som kan medföra framtida svåra gränsdragningsproblem. Ett tillåtande av denna teknik kan öppna upp för modifiering av mindre allvarliga tillstånd och val av egenskap, vilket sammantaget kommer att odla synen på den perfekta människan. Detta kan på sikt komma att innebära ett hot mot den humanistiska människosynen

och människovärdet. Ett tillåtande av denna teknik riskerar därmed en utveckling till ett samhälle som diskriminerar, ett samhälle som ställer krav på medborgarna att välja bort och välja rätt, ett samhälle som blir allt mer teknifierat och där det vi ser som det mänskliga går förlorat.

7.4 Sammanfattande ställningstaganden

Rådet har i sin diskussion skiljt på två problem. Det första gäller kunskapsläget. Vet vi tillräckligt om oförutsedda risker för individen och kommande generationer för att mitokondriebyte på människa ska vara etiskt godtagbart? Det andra problemet gäller frågan om det är moraliskt försvarbart att göra ändringar i arvsmassan genom mitokondriebyte.

Rådet svarar enhälligt nej på den första frågan. Mot bakgrund av den kunskapsosäkerhet som i dag råder rörande de medicinska riskerna är tekniken mitokondriebyte inte etiskt godtagbar.

Behovet av mitokondriebyte måste vägas mot att det vetenskapliga underlaget är så bräckligt. I dag finns det andra handlingsalternativ, det vill säga möjligheter att få barn utan anlag för mitokondriella sjukdomar, vilket rådet vägt in i sin bedömning.

En majoritet av rådets ledamöter svarar dock ja på den andra frågan. De anser att tekniken kan vara etiskt godtagbar i sig under förutsättning att det kan ske på ett säkert sätt och att de medicinska riskerna samt effekterna både på kort och lång sikt bedöms som godtagbara.

En minoritet av rådets ledamöter anser att tekniken inte är etiskt försvarbar i sig. De anser att ett framtida tillåtande av genetisk modifiering av könsceller innebär en allt för stor risk för en icke önskvärd utveckling och konsekvenser. Minoriteten håller således fast vid det i dag gällande principiella förbudet mot genetisk modifiering av mänskliga könsceller.

Ett enigt råd anser att den vetenskapliga utvecklingen på området bör följas. En bred samhällelig diskussion om genterapi för att undvika allvarliga sjukdomar bör komma till stånd. Denna rapport kan utgöra underlag för en sådan diskussion.

Referenser

- Barritt JA, Brenner CA, Willadsen S, Cohen J. Spontaneous and artificial changes in human ooplasmic mitochondria. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15 Suppl 2:207-17.
- Barritt JA, Brenner CA, Malter HE, Cohen J. Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation. *Hum Reprod.* 2001a Mar;16(3):513-6.
- Barritt JA, Brenner CA, Malter HE, Cohen J. Rebuttal: interooplasmic transfers in humans. *Reprod Biomed Online.* 2001b;3(1):47-48.
- Bredenoord AL, Dondorp W, Pennings G, De Die-Smulders CE, De Wert G. PGD to reduce reproductive risk: the case of mitochondrial DNA disorders. *Hum Reprod.* 2008 Nov;23(11):2392-401.
- Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature.* 1996 Mar 7;380(6569):64-6.
- Clarke R, van der Stoep R. *Medical frontiers: Debating mitochondria replacement, Annex I: Summary of evidence*, Report to HFEA, Office for Public Management, February 2013.
- Craven L, Elson JL, Irving L, Tuppen HA, Lister LM, Greggains GD, Byerley S, Murdoch AP, Herbert M, Turnbull D. Mitochondrial DNA disease: new options for prevention. *Hum Mol Genet.* 2011 Oct 15;20(R2):R168-74.
- Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, Harbottle SJ, Murphy JL, Cree LM, Murdoch AP, Chinnery PF, Taylor RW, Lightowlers RN, Herbert M, Turnbull DM. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature.* 2010 May 6;465(7294):82-5.

- Dowling DK, Morrow EH. Mitochondrial replacement, evolution, and the clinic. *Science*. 2013 Sep 20;341(6152):1345-6.
- Haites N. *Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: update*. Report provided to the Human Fertilisation and Embryology Authority, March 2013.
- Haites N and Lovell-Badge R. *Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception*. Report provided to the Human Fertilisation and Embryology Authority, April 2011.
- Hanson C och Wahlström J. Kloningstekniker för mitokondriellt nedärvda sjukdomar och fosterdiagnostik. *Ugeskrift for Laeger* 2003;165(8)799-800.
- Hermerén G. Kunskapens pris. Stockholm: HSFR/Swedish Science Press, Hälsa och etisk analys i ett aktörsperspektiv. I *Begrepp om hälsa*, Klockars K och Österman B (red.). Stockholm: Liber, 1995.
- Hellebrekers DM, Wolfe R, Hendrickx AT, de Coo IF, de Die CE, Geraedts JP, Chinnery PF, Smeets HJ. PGD and heteroplasmic mitochondrial DNA point mutations: a systematic review estimating the chance of healthy offspring. *Hum Reprod Update*. 2012 Jul;18(4):341-9.
- Houshmand M, Holme E, Hanson C, Wennerholm UB, Hamberger L. Is paternal mitochondrial DNA transferred to the offspring following intracytoplasmic sperm injection? *J Assist Reprod Genet*. 1997 Apr;14(4):223-7.
- Human Fertilisation and Embryology Authority. *Mitochondria replacement consultation: Advice to Government*. March 2013.
- Jenuth JP, Peterson AC, Fu K, Shoubridge EA. Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1996 Oct;14(2):146-51.
- Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Mar;88(3):137-43.

- Lee HS, Ma H, Juanes RC, Tachibana M, Sparman M, Woodward J, Ramsey C, Xu J, Kang EJ, Amato P, Mair G, Steinborn R, Mitalipov S. Rapid mitochondrial DNA segregation in primate preimplantation embryos precedes somatic and germline bottleneck. *Cell Rep.* 2012 May 31;1(5):506-15.
- McHale CM, Zhang L, Thomas R, Smith MT. Analysis of the transcriptome in molecular epidemiology studies. *Environ Mol Mutagen.* 2013 Aug;54(7):500-17.
- Munthe C. Precautionary Principle. I La Folette, H, Deigh, J & Stroud, S (red.). *The International Encyclopedia of Ethics.* London & New York: Wiley, 2013.
- Nuffield Council on Bioethics (2012). *Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review.* Juni 2012.
- Reinhardt K, Dowling DK, Morrow EH. Mitochondrial replacement, evolution, and the clinic. *Science.* 2013 Sep 20;341(6152):1345-6.
- Paull D, Emmanuele V, Weiss KA, Treff N, Stewart L, Hua H, Zimmer M, Kahler DJ, Goland RS, Noggle SA, Prosser R, Hirano M, Sauer MV, Egli D. Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature.* 2013 Jan 31;493(7434):632-7.
- Sahlin, N-E. Unreliable probabilities, paradoxes, and epistemic risk. I *Handbook of Risk Theory*, Roeser S, Hillerbrand R, M Peterson M, Sandin P (red). Springer, 2012.
- Samuels DC, Wonnapijit P, Chinnery PF. Preventing the transmission of pathogenic mitochondrial DNA mutations: can we achieve long-term benefits from germ-line gene transfer? *Hum Reprod.* 2013 Mar;28(3):554-9.
- Sato A, Kono T, Nakada K, Ishikawa K, Inoue S, Yonekawa H, Hayashi J. Gene therapy for progeny of mito-mice carrying pathogenic mtDNA by nuclear transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 15;102(46):16765-70.
- Sato M, Sato K. Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Aug;1833(8):1979-84.
- Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM. Prevalence of mito-

- chondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol.* 2008 Jan; 63(1):35-9.
- Statens medicinsk-etiska råd (Smer). *Assisterad befruktning – etiska aspekter.* Rapport 2013:1, 2013.
- Statens medicinsk-etiska råd (Smer). *Det svåråfångade människo-värdet – en debattskrift.* Omarbetad upplaga, 2012.
- Statens medicinsk-etiska råd (Smer). *Etik en introduktion.* Omarbetad upplaga, 2008.
- Statens medicinsk-etiska råd, *Yttrande ang. Premiantatorisk genetisk diagnostik,* 2004.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Kang E, Lee HS, Ramsey C, Masterson K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer R, Mitalipov S. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature.* 2013 Jan 31;493(7434):627-31.
- Tachibana M, Sparman M, Sritanaudomchai H, Ma H, Clepper L, Woodward J, Li Y, Ramsey C, Kolotushkina O, Mitalipov S. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature.* 2009 Sep 17;461(7262):367-72.

Offentligt tryck

- Proposition 1990/91:52. *Om användning av genteknik på människa, m.m.* Stockholm: Socialdepartementet.
- Proposition 2005/06:64. *Genetisk integritet m.m.* Stockholm: Socialdepartementet.
- SOU 1984:88. *Genetisk integritet.* Stockholm: Liber allmänna förlaget.
- SOU 2000:103. *Att spränga gränser.* Stockholm: Fritzes.
- SOU 2005:81. *Genetisk integritet m.m.* Stockholm: Fritzes.

Elektroniska källor

- BBC News, Foetus with three parents created. 14 Oktober, 2003
<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3189718.stm>
(Hämtad 2013-10-29)

- Socialstyrelsen. Mitokondriella sjukdomar, en översikt.
http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/mitokondriella_sjukdomar-enover#anchor_1 (Hämtad 2013-10-29)
- Health-Tourism.com. Cytoplasmic Transfer Abroad – Medical Tourism Guide. <http://www.health-tourism.com/cytoplasmic-transfer/> (Hämtad 2013-10-29)
- Life Science Sweden. Genterapi snart på marknaden. 2 nov 2012.
<http://lifescience.idg.se/2.1763/1.474927/genterapi-snart-pa-marknaden> (Hämtad 2013-10-29)
- Nature.com, Regulators weigh benefits of ‘three-parent’ fertilization. 15 oktober 2013.
<http://www.nature.com/news/regulators-weigh-benefits-of-three-parent-fertilization-1.13959> (Hämtad 2013-10-29)
- U.S. Food and Drug Administration, FDA. Advisory Committees, October 22-23, 2013: Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee Meeting Announcement.
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm361972.htm> (Hämtad 2013-10-29)
- GOV.UK. Department of Health Pressrelease 2013-06-28. Innovative genetic treatment to prevent mitochondrial disease.
<https://www.gov.uk/government/news/innovative-genetic-treatment-to-prevent-mitochondrial-disease>
(Hämtad 2013-10-29)

Mitokondriebyte – aktuell forskning och medicinska risker

Teknikerna för mitokondriebyte (överföring av kärnspolen/ *maternal spindle transfer*, MST samt överföring av prokärnor/*pronuclear transfer*, PNT)¹ har i forskningsstudier utförts på djur (exempelvis möss och makaker), samt på obefruktade och befruktade ägg från människor. Antalet forskningsstudier på området är dock begränsat. Inget människobarn har blivit till med hjälp av teknikerna ännu.

När man utvärderar forskningsresultaten om de aktuella teknikerna är några frågor särskilt relevanta att beakta: 1.) Hur effektiva är teknikerna för att hindra överföring av ”oönskat” (sjukdomsalstrande) mitokondrie-DNA? 2.) Finns det risk för att låga nivåer av oavsiktligt överfört mitokondrie-DNA:t ackumuleras i cellerna/individerna med tiden? 3.) Är teknikerna säkra med avseende på övriga medicinska risker?

Metodernas effektivitet för att hindra överföring av oönskat mitokondrie-DNA

Ett visst mått av överföring av oönskat mitokondrie-DNA (s.k. *carry-over*) från den första cellen till mottagarcellen kan förväntas inträffa både vid MST och PNT, eftersom en liten mängd cytoplasma tenderar att följa med både kärnspolen och prokärnorna vid den experimentella hanteringen. Omfattningen av denna överföring är av stor betydelse eftersom risk för sjukdom kan finnas även vid måttliga nivåer av sjukdomsalstrande mitokondrie-DNA. Om överföringen av oönskat mitokondrie-DNA är mycket liten är risken för sjukdom hos det blivande barnet visserligen också liten. Vid denna situation kvarstår dock en större risk för sjukdomsuppkomst

¹ Metoderna MST och PNT beskrivs i avsnitt 4.5 Mitokondriebyte – vad innebär tekniken.

hos nästkommande generationer om det resulterande barnet är en flicka.²

PNT

PNT (överföring av prokärnor hos befruktade ägg) har utförts på möss sedan 1980-talet och det finns många experiment som har visat att metoden fungerar för att byta ut mitokondrie-DNA i befruktade ägg.³ Dessa experiment har gett upphov till avkomma med mitokondrie-DNA som huvudsakligen härstammar från mottagarcellen (se figur 3 avsnitt 4.5.2).

Oftast har inte sjukdomsalstrande mitokondrie-DNA använts i dessa studier, i stället har man utgått från två musstammar med olika typer av mitokondrie-DNA, så att man efteråt kan utvärdera om det har förts över något mitokondrie-DNA från den första äggcellen till mottagarcellen. I en studie har tekniken dock använts för att hindra överföring av sjukdom i mitokondrie-DNA:t hos möss.⁴ Storleken på överföringen av oönskat mitokondrie-DNA från prokärnans ursprungliga cell har varierat i dessa studier.

PNT har också utförts på humana (från människa) celler, utan att återföra de befruktade äggen till en livmoder. I ett experiment från 2010 noterades normal blastocystutveckling⁵ upp till 6–8 dagar efter PNT på humana befruktade ägg. (I experimentet användes tekniken på befruktade ägg med avvikelser, t.ex. som innehöll tre prokärnor.) Blastocysterna innehöll i genomsnitt mindre än 2 % av överfört mitokondrie-DNA, och hos vissa blastocyster kunde inget överfört mt-DNA detekteras.⁶

Det finns även ett rapporterat exempel på etablering av graviditet hos människor efter PNT. År 2003 uppgavs det att ett forskarteam i Kina hade återfört fem befruktade ägg som varit föremål för PNT till en kvinnas livmoder. Behandlingen resulterade i en trillinggraviditet som sen reducerades till tvillinggraviditet. Kvinnan fick dock missfall efter några månader och båda fostren dog.⁷

² Se avsnitt 4.3 Ärftlighet.

³ Se t.ex. Sato et al. 2005 och Jenuth et al. 1996.

⁴ Sato et al. 2005.

⁵ Blastocyst avser utvecklingsstadium som inträder ca 4–5 dagar efter befruktning av ett ägg.

⁶ Craven et al. 2010.

⁷ Se BBC News: Foetus with three parents created. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3189718.stm>

MST

MST har tekniskt sett varit svårare att lyckas med, eftersom det är svårt att synliggöra kärnspolen så att alla kromosomer kan överföras. Ny mikroskopiteknik med användning av polariserande ljus har dock förbättrat visualiseringen och därmed effektiviteten.

År 2009 utfördes MST på primater (rhesusmakaker) av en amerikansk forskargrupp.⁸ De befruktade äggen utvecklades normalt och användes till att inducera graviditeter vilket resulterade i fyra friska avkommor. Ingen överföring av oönskat mitokondrie-DNA kunde observeras hos någon av de resulterande ungarna, dock användes en teknik som endast kunde påvisa ned till 3 % av det totala mitokondrie-DNA:t. Makakungarnas utveckling har följts upp till tre års ålder och hittills har inga avvikelser rapporterats jämfört med kontroller.⁹ Inget oönskat mitokondrie-DNA kunde heller påvisas efter de tre åren.

I en påföljande studie av samma forskargrupp utvärderades överföring av oönskat mitokondrie-DNA på foster av rhesusmakaker som utvecklats efter MST (graviditeterna avbröts i studien). Prover togs från många olika organ från fostren. I de flesta av proverna var nivån av överfört mitokondrie-DNA ej detekterbart, i några prover återfanns dock låga mängder av överfört mitokondrie-DNA (högsta nivån var 0,48 %). I oocyter (omogna äggceller) från fostren återfanns dock nivåer av oönskat mitokondrie-DNA kring ca 15 % i 2 av 24 prover.¹⁰

Samma forskargrupp har även utfört MST på humana äggceller som sedan befruktades, vilket resulterade i normal utveckling till blastocyster (men färre antal blastocyster kunde genereras jämfört med kontroller). Överföringen av oönskat DNA hos blastocysterna var i genomsnitt 0,5 %.¹¹

En variant av MST på humana äggceller har också utförts av en annan forskargrupp. Efter befruktning sågs normal utveckling till blastocyster med endast 0,36 % överföring av oönskat mitokondrie-DNA i genomsnitt.¹² I denna studie tillämpades frysning eller nedkylning av äggcellerna för att depolymerisera kärnspolen (därför kallas tekniken i denna studie för "överföring av kärn-genom" i stället för MST). Detta gjordes för att förhindra aktivering av

⁸ Taschibana et al. 2009.

⁹ Taschibana et al. 2012 och Taschibana et al. 2013.

¹⁰ Lee et al. 2012.

¹¹ Taschibana et al. 2013.

¹² Paull et al. 2013.

äggcellerna i förtid, ett problem som kan inträffa vid MST och då hämmar utvecklingen. Med den nya kyltekniken kunde man komma runt problemet. Efter artificiell aktivering (äggen befruktades inte i denna studie) utvecklades äggen till blastocyster och stamcellslinjer som studerades. Mängden av överfört oönskat mitokondrie-DNA var initialt under 1 %, och sjönk till ej detekterbara nivåer under odlingen. Nivåerna fortsatte att vara under detektionsgränsen efter över ett års odling av stamcellerna och även efter differentiering till olika celltyper.

Vilka effekter och potentiella risker innebär överföring av oönskat mitokondrie-DNA?

Sammanfattningsvis tyder forskningsresultat från studier på djur och humana celler på att en tämligen låg grad av överföring av oönskat mitokondrie-DNA kan förväntas vid MST och PNT. Vid användning av MST har lägre nivåer av överföring observerats jämfört med PNT (0–0,5 % respektive ca 2 %). Utifrån kliniska data och studier verkar sannolikheten för att sjukdom ska inträffa vid så låga proportioner av muterat mitokondrie-DNA vara liten. I en studie där man undersökte ärftlighetsmönster för en mitokondriell sjukdom med en klinisk tröskel på ca 60 % (vid >60% muterat mitokondrie-DNA är risken för sjukdom stor) uppskattades risken för sjukdom vara mycket låg vid överföring av <3 % oönskat DNA.¹³ För sjukdomar med lägre tröskelvärden kanske dock andra siffror gäller.

Den tillgängliga forskningen tyder inte på att någon betydande ackumulering av muterat mitokondrie-DNA sker i cellerna om det har överförts i låga nivåer (baserat på studier av makaker och humana celler, se ovan). Däremot visar både ny och äldre forskning att en påtaglig omfördelning av mitokondrie-DNA kan ske vid bildningen av nya äggceller, så att vissa ägg kan innehålla betydligt högre proportioner av skadligt mitokondrie-DNA än vad kroppscellerna gör. Det betyder att även om man genom MST eller PNT skulle lyckas med att förhindra sjukdomsuppkomst hos ett barn kan det fortfarande finnas risk för att sjukdom uppstår hos kommande generationer. Det gäller dock endast om det blivande barnet är en flicka.

¹³ Samuels et al. 2013.

Effekter av att introducera främmande mitokondrie-DNA i cellen

I en studie användes PNT för att producera möss som innehöll blandningar av två olika sorters mitokondrie-DNA. Detta resulterade i fysiologiska nedsättningar hos mössen trots att båda typerna av mitokondrie-DNA var för sig var normala (ej sjukdomsalstrande). I det aktuella experimentet användes mitokondrie-DNA i proportioner om ca 50–50 % från två mustyper som genetiskt sett var mycket olika varandra.¹⁴ Resultaten kan tolkas som att det kan vara olyckligt att skapa heteroplasm av två sorters mitokondrie-DNA som skiljer sig mycket åt. I andra studier har man dock inte sett dessa tendenser. Dessutom visar forskning att MST och PNT kan generera mycket lägre nivåer av heteroplasm än ca 50 % om tekniken optimeras. Om man vill undvika att skapa heteroplasm av två sorters mitokondrie-DNA som skiljer sig mycket från varandra vid eventuell användning av tekniken på människor, skulle man kunna välja att använda donerat mitokondrie-DNA som är mycket likt den sjukdomsdrabbade individens.

Farhågor har också uttryckts om att interaktionen mellan kärn-DNA och mitokondrie-DNA skulle kunna påverkas negativt av att introducera ”främmande” mitokondrie-DNA i cellen. I studien där makakungarna genererades användes dock två sorters mitokondrie-DNA som var mycket olika varandra (den genetiska skillnaden uppges vara större än skillnader som kan finnas i mitokondrie-DNA mellan olika människor), och inga problem har observerats hos de resulterande ungarna upp till tre års ålder.¹⁵ I denna diskussion brukar det även påpekas att vid en vanlig befruktning är hälften av kärn-DNA:t – det som kommer från fadern – i princip främmande för mitokondrie-DNA:t, vilket inte orsakar några (kända) problem.

Kromosomskador

För att ta ut kärnspolen eller prokärnan vid MST respektive PNT krävs användning av reagenser som inte används vid vanlig IVF, och som tekniskt sett skulle kunna inducera t.ex. kromosomskador. Inga kromosomskador sågs hos makakungar eller i de humana

¹⁴ Lee et al. 2012.

¹⁵ Taschibana et al. 2013

stamcellslinjer som tillkommit efter MST.¹⁶ Forskningsunderlaget är dock mycket begränsat.

Vid användning av MST på humana celler kan abnorm befruktning inträffa som ett resultat av att cellerna aktiveras för tidigt när man manipulerar kärnspolen. Detta kan eventuellt motverkas genom att avkyla äggcellerna till rumstemperatur.¹⁷ Avkylningstekniken har dock inte kombinerats med befruktning ännu. De abnormt befruktade äggen behöver inte innebära ett stort problem eftersom de kan identifieras och sorteras ut genom att studeras i mikroskop, något som görs även vid vanlig IVF.

Övriga skador, epigenetik

Det är inte otänkbart att mikromanipuleringen av cellerna vid PNT och MST skulle kunna inducera epigenetiska¹⁸ förändringar. I de redovisade studierna har man inte specifikt letat efter epigenetiska förändringar, men de makaker som har tillkommit med metoden har bedömts vara friska, och de stamcellslinjer som har genererats har haft ett till synes normalt genuttryck.¹⁹ Konventionell IVF-behandling har associerats med ökad risk för vissa epigenetiska sjukdomar, även om den totala risken för sjukdomarna fortfarande är mycket låg.²⁰ För att upptäcka eventuella epigenetiska förändringar till följd av MST och PNT behövs långtidsuppföljningar av individer som tillkommit med tekniken.

Det kan även finnas andra okända risker med metoderna. Djurmodeller och försök på humana celler kan ge värdefull kunskap men utifrån dessa underlag kan man inte med säkerhet förutsäga hur metoderna yttrar sig när man använder dem kliniskt för att etablera graviditet hos människor.

¹⁶ Taschibana et al. 2009 och Taschibana et al. 2013

¹⁷ Paull et al. 2013.

¹⁸ Se ordlistan.

¹⁹ Taschibana 2013, Paull 2013.

²⁰ Se t.ex. Källén et al. 2010.

Forskningsförsök som rekommenderas av HFEA

En expertpanel hos brittiska HFEA har på uppdrag av den brittiska regeringen granskat tillgänglig forskning om PST och MST för att ge rekommendationer om vidare åtgärder.²¹ I expertpanelens rapport fastslås att teknikerna har potential att användas för att hindra överföring av sjukdomar som orsakas av mitokondrie-DNA. Panelen konstaterar att MST och PNT är de enda i dag kända teknikerna som kan möjliggöra att patienter med höga nivåer av muterat mitokondrie-DNA (eller homoplasm) kan få genetiskt besläktade friska barn. Man menar att det för tillfället finns mer publicerade data som ger support för MST jämfört med PNT, men det är för tidigt att rekommendera den ena tekniken före den andra. Panelen konstaterar vidare att inga tecken finns på att MST eller PNT skulle vara fundamentalt osäkra metoder. Dock fastslås att mer forskning behövs innan metoderna kan användas kliniskt för att etablera graviditeter. I rapporten specificeras ett minimum av experiment som behöver göras:²²

- Fler försök (förutom de redan publicerade) av MST på humana obefruktade ägg som sedan befruktas.
- PNT på normala humana befruktade ägg (de försök som har gjorts hittills har använt abnorma befruktade ägg med t.ex. tre prokärnor) och studera utvecklingen.
- Studier om den heterogena kompositionen av mitokondrie-DNA i humana morulae²³ och i stamceller (och differentierade derivat) från blastocyster som härstammar från (i) äggceller som har heteroplastiskt mitokondrie-DNA och (ii) genererats genom MST och PNT från ursprungsceller med olika varianter av mitokondrie-DNA.

Expertpanelen menar att fler experiment i primatmodeller kan ge värdefull kunskap men är inte avgörande, eftersom artspecifika skillnader föreligger som gör att man ändå inte kan dra alltför långtgående slutsatser från djurstudier. Experiment på humana celler ger mer värdefull information, menar panelen.

²¹ Haites et al. 2011 och Haites et al. 2013. Se även avsnitt 5.2 The Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA).

²² Haites et al. 2013.

²³ Utvecklingsstadium hos befruktade ägg, före blastocyststadiet.

Dessutom rekommenderar panelen en rad andra experiment som bör utföras, exempelvis studier om hur teknikerna påverkas av att använda frysta obefruktade och befruktade ägg, liksom fler studier om påverkan på kromosomuppsättning och epigenetik. Som på alla andra områden inom medicinen innebär det vissa risker att gå från forskningsförsök till klinisk användning av en metod, konstaterar HFEA. Därför är långtidsuppföljningar av de barn som tillkommer genom mitokondriebyte viktiga.

HFEA:s slutsatser har kritiserats bl.a. för att de anses undervärdera de risker som det innebär att introducera nytt mitokondrie-DNA till en cell med ”främmande” kärn-DNA. Det har hävdats att dessa risker är särskilt uttalade för pojkar som tillkommer med metoden.²⁴

²⁴ Reinhardt et al. 2013.

Förteckning över hörda experter

Förteckning över externa experter som rådet hört under arbetet med denna rapport. Experterna angivna nedan har medverkat vid ett internt rådssammanträde och/eller vid det öppna seminariet den 17 maj *Mitokondrie-utbyte för att undvika ärftliga sjukdomar – från forskning till klinisk tillämpning*, Rosenbads konferenscenter.

Christoph Freyer, medicine dr, molekylärbiolog, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset

Martin Engvall, biträdande överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset

Outi Hovatta, professor i obstetrik och gynekologi, Institutionen för klinisk vetenskap, teknik och intervention, Karolinska institutet, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Erik Iwarsson, docent i medicinsk genetik, Avdelningen för klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset

Karin Naess, biträdande överläkare, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset

Elisabeth Rynning, justitieråd Högsta Förvaltningsdomstolen, f.d. professor i medicinsk rätt

Göran Solders, överläkare/docent, Neurologiska och Neurofysiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Juliet Tizzard, head of policy and communications, Human Fertilisation and Embryology Authority

Hugh Whittall, director, Nuffield Council on Bioethics