

Genteknologi til sygdomsbehandling

— og til forbedring af
mennesker?



www.etikoglivetgym.dk



DET
ETISKE
RÅD

Genteknologi til sygdomsbehandling — og til forbedring af mennesker?

1. udgave

Udgivet af Det Etske Råd 2016

ISBN: 978-87-91112-71-3

Grafisk tilrettelæggelse: Det Etske Råd

Tekniske illustrationer: Peter Waldorph

Video: Det Etske Råd og The McGovern Institute

Fotos: Det Etske Råd og iStock.

DET ETISKE RÅD

Holbergsgade 6

1057 København K

+45 72 26 93 70

kontakt@etiskraad.dk

www.etiskraad.dk/undervisning

Genmodifikation af mennesker

Generne er biologiske koder, som har stor indflydelse på kroppens egenskaber. Med udviklingen af en ny genmodificeringsmetode, kaldet CRISPR, i 2012 er det blevet nemt, billigt og hurtigt at ændre på generne – og dermed kan man behandle sygdomme og måske på sigt genetisk “forbedre” mennesker. Det rejser en masse etiske dilemmaer.



I april 2015 skete der det epokegørende, at kinesiske forskere for første gang publicerede resultater fra et forsøg, hvor de havde genmodificeret menneskelige embryoner – dvs. det befrugtede ægs tidligste udviklingsfase.¹ Hvis man udfører genmodifikation på et embryon mens det kun er éncellet – det befrugtede æg eller *zygoten* – vil alle celler i den udvoksede organisme rumme det modificerede sæt af arveanlæg, og ændringen vil gå i arv.

Hermed rokkede man ved én af de stopklodser, der var enighed om at sætte op, da kendskabet til genforskningen begyndte at brede sig til befolkningen 40 år tidligere: grænsen for, hvor meget mennesker skulle blande sig i selve 'styringen' af mennesker, skulle gå ved de ufødte, fordi man ikke kendte nok til de uforudsete konsekvenser af at ændre generne. Det var én ting at ændre ved et født menneske, men noget ganske andet at gøre det ved et embryon, for her ville ændringerne gå i arv – også ændringer, som måske viste sig at have uforudsete bivirkninger.

Så da nyheden om det genmodificerede embryon blev kendt, besluttede en gruppe førende genetikforskere sig for at mødes og drøfte udviklingen og den ny metode, for-

¹ Puping Liang m.fl.: CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein and Cell* 5 (6) 2015, s. 363-372

De embryoner, de kinesiske forskere anvendte, var ude af stand til at udvikle sig til mennesker, da de var et resultat af fusionen mellem to sædceller og en ægcelle (tripronukleære zygoter). Mange anser det befrugtede æg for at være beskyttelsesværdigt, fordi det kan udvikle sig til et menneske. Det er en udbredt opfattelse, at det er mindre problematisk at forske på zygoter eller embryoner, der som her ikke udvikler sig udover de første få uger.

skerne havde brugt. Flere havde på forhånd foreslået et totalt stop – en tænkepause – for brugen af den nye teknik med navnet CRISPR (udtales "crisper") i embryoner.

Initiativtagerne til mødet var ikke nogle tilfældige forskere. 40 år tidligere, i 1975, havde de samme forskere arrangeret en lignende konference; dengang var baggrunden, at man for første gang kunne se, at det ville blive muligt at genmodificere mennesket. Man så for sig, at man ville kunne overføre raske gener for at helbrede personer, der lider af genetiske sygdomme. Siden ville man måske også genmodificere folk, som slet ikke er syge, men bare gerne vil være lidt klogere, stærkere eller smukkere. Mennesket ville kunne designe sine børn. Mange var dengang overbevist om, at de store

HER KAN DU LÆSE OM...

- Hvorfor forskere i disse år forudser, at vi snart vil kunne genmodificere mennesker.
- Hvad det er for en teknik, der nu er udviklet, og hvad den kan bruges til.
- Hvilke etiske dilemmaer, brugen af teknikken rejser, hvis man bruger den på det befrugtede æg til sygdomsbehandling eller til at designe børn.
- Hvor grænserne går for, hvilke egenskaber, det er muligt at ændre på.

gennembrud lå lige om hjørnet. Så hurtigt kom det imidlertid ikke til at gå, fordi forskellige uforudsete problemer dukkede op.

Igenem 1980erne blev der udviklet en række teknikker, som kan bruges til at modificere levende organismer. Men det har været meget mere vanskeligt end forudset at udvikle metoder til ved hjælp af genmodifikation at helbrede sygdom på en tilstrækkeligt sikker måde.

Meget tyder på, at man nu nærmer sig det punkt, hvor risikoen ved at korrigere et sygdomsmodificerende gen på embryostadiet er tilstrækkeligt lille til, at nogen realistisk set ville gøre forsøget. Men skal man så gøre det?

CRISPR

Den ny genmodificeringsteknik, forskerne benyttede til at ændre embryonet i 2015, hedder CRISPR, og den var allerede udviklet i 2012. Forskerne var meget nysgerrige efter at se, om teknikken virker på mennesker, da den bygger på en funktion, man oprindeligt opdagede i bakterier. Fra 2013 kom de første artikler, hvor forskerne havde modificeret muse- og menneskeceller. Teknikken virkede tilsyneladende på alle levende organismer – pattedyr, svampe, insekter, planter, osv.

Forsøg med modifikation af menneskelige embryoner, der blev publiceret i april 2015, viste imidlertid, at CRISPR ligesom de eksisterende teknikker laver en del fejl: Der sker nemlig ændringer andre steder i arvemassen end planlagt. Det står derfor klart, at en række tekniske udfordringer skal overvindes, før teknikken er præcis nok til at blive brugt til behandling af mennesker. Derfor kan man ikke udelukke, at vi ligesom i 1975 er vidner til overoptimistiske påstande om teknikkens betydning og konsekvenser.

Samtidig er de færreste i tvivl om, at teknikken er et stort skridt i retning af, at men-

nesker kan ændre ved såvel fødte som ved kommende børns egenskaber. Det nye og særlige ved teknikken er nemlig, at den er billig, nem og hurtig. Det har gjort den meget tilgængelig for mange forskere. Teknikkens tilgængelighed har i sig selv betydet, at tusindvis af forskere arbejder med at forfine den, og det kan gøre, at der ikke går så lang tid, før forskerne har udviklet en teknik, der er præcis nok til, at man tør forsøge at bruge den til at udføre genmodifikation på embryoner.

GENMODIFIKATION

Der forskes i at genmodificere både planter, mikroorganismer, dyr og mennesker, og derved ændre dem på måder, som ellers ikke ville være mulige:

På planter (GMO'er): Man ønsker at tilføje gener, som kan give en plante nogle nye egenskaber, fx gøre den modstandsdygtig overfor ukrudtsmidler eller gøre den i stand til at vokse i områder, hvor der ellers er for tørt.

[Læs mere om GMO og de etiske dilemmaer, teknologien rejser.](#)

På dyr: Man bruger genteknologi til at forbedre dyreracer (fx lave bedre kødkvæg), eller gøre dyr velegnede til at levere organer til mennesker. Man kan også lave dyr, der kan bruges som sygdomsmodeller, så man kan afprøve nye behandlinger af sygdomme på dem, før man prøver dem på mennesker.

På mennesker: Man arbejder på at behandle sygdomme ved at føre "normale" gener ind som erstatning for "syge" eller ved at reparere fejlene i generne. På sigt kan man måske udskifte "normale" gener med gener, der medfører forbedrede egenskaber (det kalder man også for *enhancement*).

Det er sandsynligt, at vi allerede før det vil se teknikken anvendt til *genterapi*, dvs. på mennesker med arvelig sygdom efter fødslen, uden at ændringen går i arv. Neden for kan I læse mere om brugen af genmodifikation til at behandle mennesker med genetisk betingede sygdomme og til at forbedre på mennesker.

Sygdom er ofte delvist genetisk betinget

Genforskningen har vist, at fejl i generne er årsag til en række sygdomme. I starten troede man kun, det gjaldt de arvelige sygdomme, men efterhånden er det blevet klart, at langt flere sygdomme end først antaget på forskellig vis er forbundet med genetiske defekter. Sygdomme er i visse tilfælde meget direkte forbundet med en defekt i ét gen – er defekten til stede vil sygdommen med stor sandsynlighed udvikles. Det er dem, man traditionelt kalder for “arvelige sygdomme”. I de fleste tilfælde gør en defekt blot personen mere disponeret til at udvikle en sygdom. Nogle får fx lettere hudkræft ved at være i solen end andre. Nogle sygdomme skyldes genetiske defekter, der er nedarvede, mens andre sygdomme skyl-

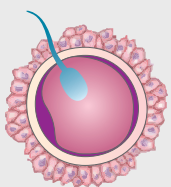
des defekter, der er opstået spontant, for eksempel som følge af stråling eller kemisk påvirkning.

Disse erkendelser har gjort det nærliggende at forsøge at behandle sygdommene ved at tage fat i selve årsagen, nemlig ved at korrigerer generne. Hvis man kan rette genfejl ved at indsætte raske gener i cellerne, kan man i princippet kurere sygdommen i stedet for bare at dæmpe symptomerne med medicin.

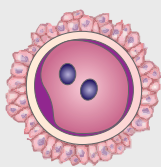
I de senere år har man fundet ud af, at generne spiller sammen og påvirker hinanden på indviklede måder. “Multifaktorielle” og “komplekse” er nogle af de ord man bruger om hyppige sygdomme som diabetes og kræft, fordi de i langt de fleste tilfælde skyldes et samspil mellem mange gener (arv) og mange forskellige ydre påvirkninger fra fx kost og alkohol, stråling og giftstoffer (miljø). Andelen af sygdomstilfælde, der skyldes arvelig sygdom, er altså lav.

I det hele taget er de fleste af vores egenskaber genetisk meget sammensatte; et tilsyneladende enkelt træk som højde har fx

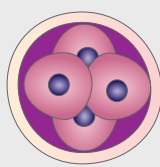
Det befrugtede ægs udvikling fra befrugtning til spædbarn



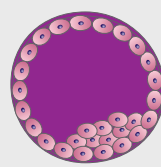
1. Sædcellen befrugter ægget



2. Embryonets første stadie, *zygoten* – det befrugtede æg



3. Embryon efter to celledelinger (cirka dag 3 efter befrugtning)



4. Embryon efter cirka en uge



5. Foster



6. Spædbarn

HVAD ER ARVELIG SYGDOM?

Mennesket er et produkt af millioner af års evolution. Dårlig sundhed gør det sværere at overleve og få børn. Det er den gængse forklaring på, at arvelig sygdom trods alt ikke er mere hyppig, end tilfældet er, for hvis dem med "dårlige" gener ikke får børn, føres deres gener ikke videre til næste generation.

Når nogle familier alligevel døjer med sygdom, skyldes det, at der hele tiden opstår nye mutationer, og at ikke alle disse forhindrer, at man kan få børn. Nogle få procent af den danske befolkning døjer med en alvorlig arvelig sygdom – som skyldes en defekt på et afgørende sted i en afgørende del af deres arvemateriale, typisk i de 1-2 % af DNA'et, der udgør generne.

Eksempler på hyppige sygdomsgener:

- Mutationer i generne BRCA1 og 2 medfører op til 80 % forøget risiko for **bryst/ovarie/prostata-kræft**. Hyppighed omkring 1 % af den danske befolkning.
- Mutationer i LDL-receptorgenet medfører forøget risiko for **hjerter/karsygdom** pga. forhøjet niveau af den "dårlige" variant af blodfedtstoffet kolestrol, som medfører åreforkalkning. Hyppighed omkring 0,2 % af den danske befolkning.
- Mutationer i CFTR-genet medfører luftvejs- og mave-tarmsygdommen **cystisk fibrose**. Omkring 3 % (150.000 mennesker) af den danske befolkning er bærere af ét muteret gen, men sygdommen er recessiv, dvs. både den kopi, man har arvet fra sin mor, og kopien fra far skal være muterede for at sygdom bryder ud. Cirka 15 fødes om året med cystisk fibrose.

[Læs mere om mutationer i Alt om dna.](#)

LÆS OM GENOM-UNDERSØGELSER

vist sig at afhænge af flere hundrede geners funktion. Og hver af disse gener kan spille ind på flere forskellige egenskaber. Kun nogle få egenskaber som fx øjen- og hårfarve er snævert knyttet til ét eller få gener.

Det komplekse forhold mellem gener og egenskaber betyder for det første, at det kan være vanskeligt at forudse, hvad der sker, når man ændrer på et gen. Jo flere gener, man ændrer, jo mere uforudsigeligt bliver resultatet.

For det andet betyder det, at ændringer af enkeltgener ofte kun vil spille en meget begrænset rolle. Derfor kan mange egenskaber vise sig vanskelige for alvor at ændre på. Hvis man fx vil begrænse sin risiko for at få diabetes eller forbedre sin muskelstyrke mærkbart, skal man måske ændre på mange gener – der hver kan føre til uventede ændringer i organismen! Men der findes også eksempler på egenskaber, der enklere at ændre.

Det er den gamle diskussion om arv og miljø og hvor meget, de hver især betyder, som man nu får et langt mere detaljeret kendskab til.

I dag kan man se, at det ikke bliver så nemt at behandle sygdomme ved at ændre på generne, som man først havde troet. Forskningen fortsætter dog, og i de senere år har der vist sig flere lovende resultater, bl.a. i forbindelse med behandling af blindhed, blødersygdom og defekter i immunsystemet.

Genmodifikation før eller efter fødslen?

Hidtil har alle forsøg med genmodifikation været udført på mennesker efter fødslen. Der ville dog være fordele ved at rette det defekte gen allerede i det befrugtede æg, embryonet, eller i æg- eller sædcellen, for så ville man sikre sig, at det raske gen automatisk ville blive en del af alle den udviklede krops celler. Men man har været bange

for at gøre forsøg på at genmodificere embryoner, for her ville uforudsete fejl følge barnet hele livet og gå i arv til de følgende generationer.

Designerbørn?

Genmodifikation kan altså bruges til at kurere arvelig sygdom. Man forsøger at stille mennesker med arvelig sygdom lige så godt som andre mennesker. Det er noget helt andet at forbedre mennesker ved hjælp af genmodifikation, for her forsøger man at gøre mennesker bedre end "normalt".

Men nogle gange kan det være svært at trække en helt fast grænse mellem, hvad der er sygdom, og hvad der er yderkanten af det normale. Er det for eksempel en sygdom at have flyveører eller at være meget lille af vækst? Det kan jo diskuteres, men begge dele behandler vi på hospitalerne. Det kan være en sygdom at være meget deprimeret, men også mennesker, som ikke er egentligt deprimerede, kan nogle gange have glæde af medicin som virker på depression. Spørgsmålet er, om det så er sygdomsbehandling, eller om man behandler helt normale egenskaber, hvis man giver medicin til sådanne mennesker?

Herfra er der en glidende overgang til mennesker, som slet ikke er syge, men bare ønsker behandling for bedre at kunne koncentrere sig til eksamen, få større muskler for at præstere bedre sportsresultater eller blive opereret for at få større bryster. Den type forbedringer af normale egenskaber kalder man for *enhancement*, og mange forestiller sig, at genteknologien også vil kunne bruges til det med tiden.

Fra dyreforsøg har man en række eksempler på, at dyrs egenskaber kan ændres, i nogle tilfælde radikalt, ved enkle genetiske ændringer. For mennesker betyder de mentale egenskaber meget for vores livsmuligheder, og mange ville sikkert ikke mindst ønske, at



ØNSKEBARN?

Hvis du selv kunne bestemme, hvordan skulle dit barn så være? Ville du få dit barn genmodificeret, hvis det kunne lade sig gøre? Hvordan tror du, det ville opleves at være et designet barn – ville det fx opleve bestemte forventninger, der kunne være svære at opfylde? [Bliv klogere på de etiske dilemmaer, genetisk forbedring af mennesker rejser.](#)

de var lige lidt skarpere, gladere eller mere opfindsomme.

Mentale egenskaber er desværre mere komplicerede end fysiske egenskaber, især hos mennesker, men man ved, at gener også spiller en rolle for menneskers adfærd og mentale liv.

Inden for idrættens verden har der været spekulationer om såkaldt genetisk doping. EPO er et hormon, der justerer koncentrationen af røde blodlegemer i blodet og dermed iltoptaget, som er afgørende for især krævende sportspræstationer. Det er velkendt, at der inden for fx cykelsporten har

været problemer med doping ved hjælp af direkte injektion af EPO i blodet. Man har i dyr forsøgt at indsætte ekstra EPO-gener, hvilket førte til en voldsom forøgelse af blodlegemer og dermed dyrenes iltoptagelsesevne. Men dyrene døde samtidig med bivirkninger i form af autoimmune reaktioner, dvs. deres immunforsvar gik til angreb på dem selv.

Forbedring af mennesket ved hjælp af genetisk modifikation er naturligvis stadig i meget høj grad fremtidsmusik, men det er ikke for tidligt at overveje, hvad de etiske konsekvenser af at foretage sådanne ændringer vil være.

- I afsnittet [Behandling af sygdomme ved hjælp af CRISPR](#) kan du læse mere om, hvordan den nye genmodifikationsmetode fungerer og om mulighederne for ved hjælp af teknikken at udføre genmodifikation på embryoner.
- I [interviewet med genforskere](#) Laura Ryø og Jacob Giehm Mikkelsen, beskriver de, hvordan de i laboratoriet bruger CRISPR til at genmodificere celler for at hjælpe patienter med arvelig sygdom.
- I [etikinterviewet](#) med etikerne Klemens Kappel og Peter Øhrstrøm kan du læse om de etiske dilemmaer, brugen af genmodifikation af mennesker rejser.
- Læs også teksten [Forbedring af mennesker](#), som ser på de etiske overvejelser, såsom om ændringerne vil fremme ulighederne, fordi kun de rige får gavn af dem, om ændringerne overhovedet vil være forbedringer, og om det i sig selv vil være et problem at ændre ved menneskearten. ■

TEST DIN VIDEN

1. Hvorfor har mange lande nedlagt forbud imod genmodifikation på embryoner?
2. Hvad er forskellen på forbedring og sygdomsbehandling?
3. Hvorfor har det vist sig at være mere vanskeligt at ændre på menneskers egenskaber end man engang troede?

HAR DU SVARET RIGTIGT?

CYSTISK FIBROSE

TFHALLASÆMI

ANGIØÐEM

HUNTINGTON

CHOREA

BIRCA



Se video på www.etiskraad.dk/crisprvideo.

Behandling af sygdomme ved hjælp af CRISPR

Den såkaldte CRISPR-teknik, der er blevet ekstremt populær siden opdagelsen i 2012, anses som en revolution. Teknikken gør det muligt langt nemmere og billigere end hidtil at klippe i, udskifte og tilføje gener i mennesker. Forskerne mener, at vi er tæt på at kunne reparere defekte gener hos mennesker – og måske at skifte normale gener ud med “super”-gener. Læs her hvad teknikken går ud på.

HER KAN DU BLIVE KLOGERE PÅ...

- Hvorfor forskerne mener, vi snart vil kunne genmodificere mennesker
- Hvilke risici, genmodifikation af mennesker er forbundet med
- Hvad man realistisk set vil kunne bruge genmodifikation af mennesker til
- Hvordan den nye banebrydende teknik CRISPR fungerer

FAGLIGE FORUDSÆTNINGER

Du skal helst have basalt kendskab til:

- DNAs og RNAs opbygning (baserne) og proteinsyntesen
- DNA-sekvenser der ikke er gener, fx sekvenser der regulerer generne
- Restriktionsenzymmer

LÆS OM BASAL GENETIK

Man har allerede i årtier kendt til teknikker, der kan bruges til at ændre på organismers egenskaber. Den insulin, diabetespatienter bruger til at behandle sig selv, kommer fx fra gensplejset gær, som er frembragt ved, at man har indsat et menneskeligt insulin-gen i gærceller, der som følge heraf laver menneskeligt insulin, man kan "høste". Der er også udført genmodifikation på afgrødeplanter, såkaldte GMOer, som nu dyrkes i store dele af verden.

En udfordring med de teknikker, man har anvendt, er, at de er tids- og pengekrævende og upræcise. At de er upræcise betyder, at man ikke har fuld kontrol over, hvor mange ændringer, de foretager i arvemassen, og hvor. Det er en af grundene til, at man anser det for nødvendigt at gennemføre meget omfattende undersøgelser af fx GMOer, før myndighederne tillader, at de må dyrkes i stor skala.

Der er også gjort mange forsøg på at ændre på gener hos mennesker med sygdomsfremkaldende fejl i generne ved hjælp af genmodifikation (*genterapi*), men resultaterne var indledningsvis dårlige. I 2002 forsøgte man at genmodificere såkaldte

"boblebørn", dvs. børn der på grund af en mutation i et bestemt gen har et defekt immunforsvar. Defekten gør, at de må leve inde i en plastikboble, der beskytter dem imod kontakt med omgivelsernes sværm af mikrober – ubehandlet dør børnene i en tidlig alder.

Behandlingen virkede på mange af patienterne, men forsøget resulterede desværre – helt uforudset – i, at to af børnene samtidig fik kræft. Genet havde fundet vej til et såkaldt protoonkogen, dvs. et gen der kan udvikle sig til et kræftfremkaldende gen, hvis der opstår bestemte mutationer i det. I patienterne var dette gens regulering blevet forstyrret.

Det ærgrede mange forskere og patienter, at man tydeligvis ikke havde lige så meget styr på, hvad man gjorde, når man brugte genterapi, som man troede og håbede. Mange lande valgte at droppe behandlings-tilbuddet om genterapi. De seneste 5-10 år er der dog gjort store fremskridt. I 2011 kom fx et gennembrud, da det lykkedes engelske forskere at behandle blødersygdom med genterapi. Denne og flere andre behandlinger er under udvikling og bliver til nye be-

handlinger i disse år – behandlinger der vel at mærke fjerner selve årsagen til sygdommene og dermed overflødiggør behovet for, at patienterne skal gennemgå yderligere behandling, indtage medicin, osv.

Usikkerhed om uventede ændringer i arvemassen er en væsentlig grund til, at man ikke har turdet afprøve genmodifikation på det befrugtede æg (zygoten – det første stadie i udviklingen af et embryo). For her ville eventuelle fejl følge barnet hele livet og desuden nedarves, da alle det udviklede menneskes celler, inklusive sæd- og ægceller, er kopier af denne første celle. Det ville ellers være smart, for så ville man ikke have besværet med at dirigere genet hen til de syge celler – det ville være i alle cellerne helt fra undfangelsen.

[Se her hvordan én celle udvikler sig og bliver til et barn](#)

“GAMLE” TEKNIKKER TIL GENMODIFIKATION

Allerede for 20 år siden lykkedes det at gennemføre præcis genmodifikation ved hjælp af designede proteiner, fx de såkaldte TALENs. Der er forskellige ulemper ved at bruge TALENs i forhold til at bruge CRISPR.

Når man genmodificerer afgrødeplanter har man brugt en anden og mindre præcis teknik.

LÆS OM GENETISK MODIFIKATION AF PLANTER

I dansk lovgivning er det forbudt at frembringe et genmodificeret barn, bl.a. af frygt for at skadelige ændringer går i arv. Når man overhovedet turde gøre forsøget på boblebørnene, var det fordi behandlingen var på somatiske celler, dvs. celler hvis arvemateriale ikke nedarves, og fordi behandlingen kunne være livreddende.

CRISPR – på vej imod genmodifikation af mennesker

En ny teknik ved navn CRISPR/Cas9 – populært bare “CRISPR” (udtales “crisper”) – blev opdaget og udviklet i 2012. Som vi skal høre mere om neden for, døjer den nye CRISPR-teknologi med nogle af de samme problemer som traditionelle teknikker, dvs. der sker uventede ændringer i genomet – især taler man om såkaldte ”off-target” effekter, dvs. den ændring, man vil lave, sker flere steder, man ikke havde planlagt. Det diskuteres sågar, om CRISPR overhovedet er mere præcis end de “gamle” teknikker til at genmodificere, man har brugt i mange år. Men i og med at CRISPR-teknologien er så nem, billig og effektiv at arbejde med, har rigtig mange forskere kunnet kaste sig over arbejdet med at forfine teknikken, og derfor kan det være et spørgsmål om tid, før

STYR PÅ ETIKKEN?

Genmodifikation af menneskelige embryoer og kønsceller med henblik på at frembringe genmodificerede børn er forbudt i Danmark og mange andre dele af verden. Men er vi ikke moralsk forpligtede til at hjælpe familier med arvelig sygdom? Og måske også at udligne det ”genetiske lotteri”, der gør, at egenskaber, som de fleste anser som attraktive (klogskab, skønhed, fysisk og psykisk robusthed osv.) er uretfærdigt fordelt?

LÆS MERE

teknikken er præcis nok til, at man vurderer det sikkert nok at afprøve den på menneskelige embryoner (på éncellestadiet, dvs. zygoten).

I det følgende skal vi se nærmere på, hvordan CRISPR-teknologien mere konkret kan bruges, hvis man vil ændre på generne hos fx et menneske.

Hvad er CRISPR/Cas9?

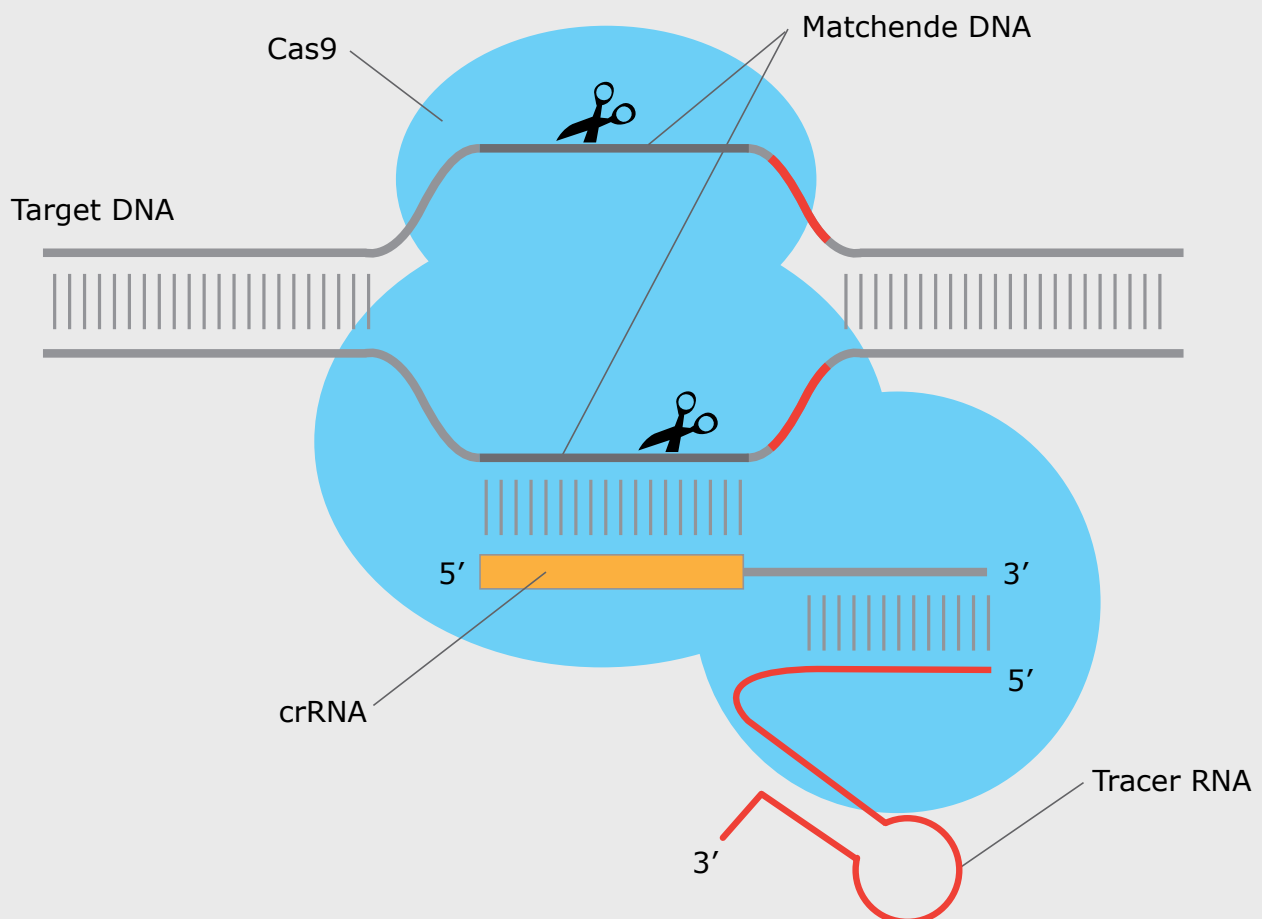
CRISPR-systemet er et kompleks, som består af tre forskellige molekyler, der tilsam-

men kan finde og klippe et bestemt sted i et stykke DNA. Det er denne evne til at klippe meget præcist, der gør teknikken meget brugbar.

Dette samlede "CRISPR-kompleks" er med andre ord en målrettet saks. Hvor komplekset laver et brud afhænger af crRNA sekvensen, for det er den, der finder hen til den sekvens i modtagerens arvemasse, den matcher med. Noget af det epokegørende ved CRISPR er, at forskerne i dag ret nemt kan designe crRNA, og dermed styre saksen

FIGUR 2.1: DE TRE "HOVEDPERSONER" I CRISPR-KOMPLEKSET

1. **En "saks" (Cas9)**, et såkaldt restriktionsenzym) der kan klippe DNA over.
2. **En "sporhund" i form af et stykke DNA (crRNA)**, der kan finde det stykke DNA (**target DNA**), man vil ændre i (fx et sygdoms-gen). Det kan det, fordi det har en sekvens der matcher (=er komplementær med) den sekvens, der skal ændres.
3. **Et bindeled (tracrRNA)** der binder sporhunden/crRNA og saksen/Cas9 sammen, fordi den er komplementær med crRNA i den ene ende og binder til Cas9.



lige der hen i arvemassen, de vil. Dermed kan de undgå, at et nyt gen indsættes i og ødelægger vitale gener, sådan som det skete med boblebørnene.

Hvordan kan et brud på DNA-strengen bruges til at genmodificere mennesker?

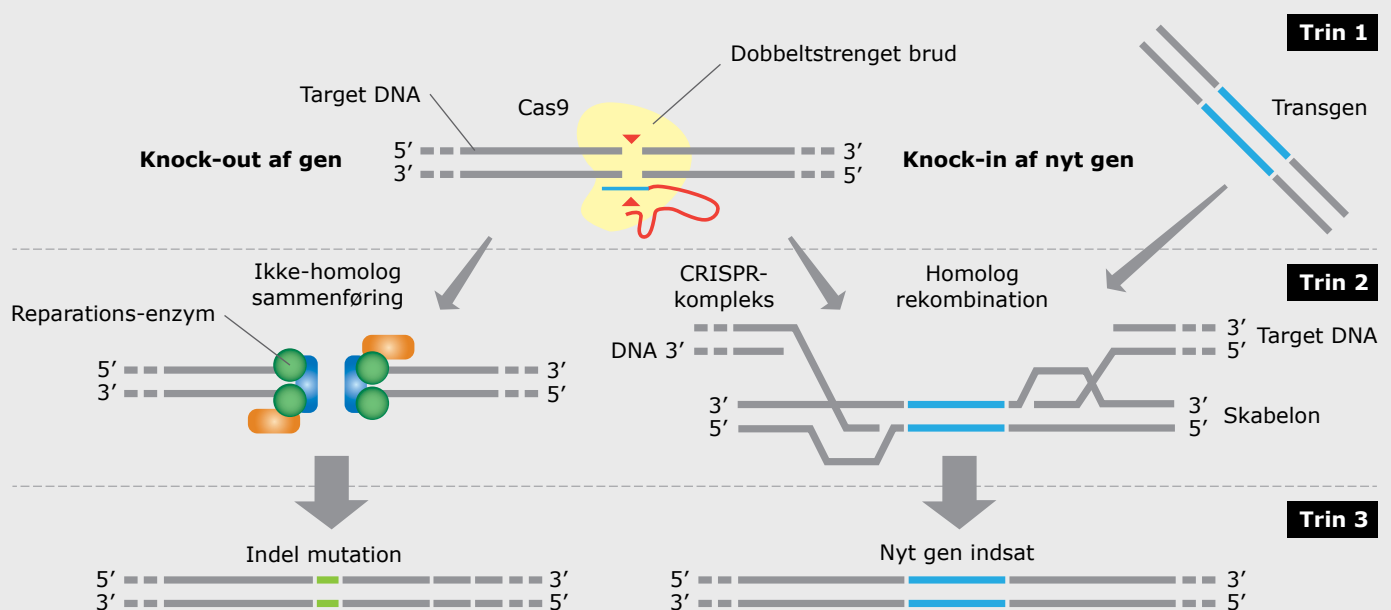
Sagen er, at når der sker brud i en celle, vil den automatisk forsøge at reparere DNA-strengen ved hjælp af reparationsmekanismer, celler naturligt har. Det kan ske

på to forskellige måder med meget forskellige konsekvenser, der er brugbare på hver deres måde (se figur herunder).

- **Knock-out.** Reparationen kan ske ved såkaldt ikke-homolog sammenføjning (*non-homologous end-joining*), som dog ofte efterlader et “ar” i form af *insertioner* eller *deletioner* (forkortes tilsammen “indels”). Indels midt i et gen kan forstyrre eller helt ødelægge genet, hvilket kan være interessant set ud fra et forsk-

FIGUR 2.2: HVORDAN MAN KAN SLUKKE GENER (KNOCK-OUT – VENSTRE DEL AF TEGNINGEN) ELLER INDSÆTTE NYE GENER (KNOCK-IN – HØJRE DEL AF TEGNINGEN) VED HJÆLP AF CRISPR

1. **Forskning: knock out** af et gen gennem dobbeltstrengt brud efterfulgt af ikke-homolog sammenføjning – en klodset reparation der ofte ødelægger genet
2. **Genmodifikation: knock in** af et gen – indsættelse af et nyt gen (transgenet – blå på tegningen) gennem dobbeltstrengede brud efterfulgt af homolog rekombination. I **trin 1** sker bruddet. Forskeren tilsætter det gen, der skal indsættes, og i **trin 2** ser man, hvordan cellen indsætter transgenet for at “lukke” bruddet. Det sker ved at de frie ender bliver sat sammen med transgenets frie ender, hvilket forskeren kan fremprovokere ved at sørge for, at de frie ender (grå på tegningen) på transgenet er homologe med det sted i target DNA, hvor genet skal indsættes. I **trin 3** er begge transgenets ender blevet koblet sammen med den brudte DNA-streng, og der er dermed blevet indsat et nyt gen i modtagerens genom.



ningssynspunkt – man kan bruge det til målrettet at slukke for at gen ("knock-out") for at studere dets funktion

- **Knock-in af transgen.** Hvis formålet er at lave en målrettet reparation af et defekt gen eller måske at indsætte et nyt gen ("knock-in"), skal man i stedet have cellen til at bruge såkaldt *homolog rekombination*. Cellen kan reparere brud ved at sætte dem sammen med andre DNA-stumper, hvis sekvenser matcher (er komplementære med) de frie enders sekvenser. Hvis man tilføjer det gen, man vil indsætte (transgenet), flankeret af sekvenser der er komplementære med de frie ende efter bruddet, kan cellen finde på at reparere bruddet med det nye gen.

Overkrydsning eller "homolog rekombination" sker naturligt når kromosomer fra ens mor og far "blander sig" under dannelsen af sædceller og ægceller.

[Læs mere om mekanismen på biotechacademy.dk](http://biotechacademy.dk)

Risici ved at genmodificere ved hjælp af CRISPR

CRISPR/Cas9-teknikken kan lyde avanceret, men teknikken er faktisk langt nemmere og mere effektivt at anvende end tidligere teknikker. Heri kan en af de største farer vise sig at ligge: At en teknik, der fundamentalt ændrer på levende organismers egenskaber, bliver så tilgængelig, at det bliver vanskeligt at kontrollere, hvem der bruger den og under hvilke forhold.

Men selv hvis CRISPR-teknikken bruges under kontrollerede forhold, rejser spørgsmålet sig, om teknikken er *sikker nok* til, at det er forsvarligt at tage den i anvendelse – på mennesker med sygdom eller på befrugtede æg?

Forskerne er særligt optaget af, at Cas9 har det med at klippe andre steder end der, hvor man planlagde. Derfor har man indtil videre kun turdet afprøve teknikken på celler *uden for* menneskekroppen, fx i forbindelse med stamcellebehandling. Her kan man nemlig undersøge, hvilke celler der fungerer, som de skal, før man eventuelt fører dem tilbage ind i kroppen.

Læs om hvordan forskeren Poul Hyttel ved Københavns Universitet **bruger CRISPR til at rette genetiske fejl i hudceller fra demens-patienter**, ændrer dem til nerveceller og indsætter dem i patienterne igen.

LÆS MERE

HVORFOR LAVER CRISPR FEJL?

For at forstå, hvorfor CRISPR laver fejl, og hvad man kan gøre ved det, skal man dykke lidt ned i den naturlige funktion, CRISPR har.

[Se faktaboks s. 20-23](#)

Hvad kan genmodifikation af embryoner reelt bruges til?

Kunstig befrugtning er netop et eksempel på behandling af menneskeceller uden for kroppen. Her befrugter man et æg, udtaget fra mor, med sædceller fra far. Det er muligt på dette stadie at genetisk modificere det befrugtede æg (zygoten) og derefter undersøge, om modifikationen er foregået som planlagt, før man lægger den genmodificerede zygote op i livmoderen. Det er lovligt i Danmark at genmodificere zygoter, men ikke at lade dem udvikle sig udover de første 14 dages udvikling – eller til fødsel af genmodificerede mennesker.

Sygdomsbehandling

Men hvorfor ikke, spørger nogen? Mange anser muligheden for at helbrede arvelig sygdom som det tungeste argument for at genmodificere embryoner.

Til det formål findes dog allerede teknikker, som allerede bruges. Kun i sjældne tilfælde er såkaldt ægsortering ikke tilstrækkelig (se boks).

Der er forskellige fordele og ulemper ved at bruge ægsortering eller genmodifikation:

- Vælger man genmodifikation, behøver man i princippet kun at bruge ét befrugtet æg, men der kan som nævnt være en vis risiko for, at der sker uintenderede ændringer
- Vælger man ægsortering, skaber man flere zygoter, så chancerne for at der kan findes en zygote uden et sygdoms-gen er tilpas store. De resterende zygoter destrueres, hvilket af nogle anses som et etisk problem.

STYR PÅ ETIKKEN?

Mener du, at det er et væsentligt etisk problem, at man ved ægsortering kasserer zygoter, dvs. meget tidlige embryoner? Og at man derfor bør foretrække brugen af CRI-SPR, hvis man vil eliminere arvelig sygdom?

LÆS MERE

Forbedring – genetisk vaccination og præstationsforbedring

Mange finder det mere bekymrende, at genmodifikation kan noget, man ikke kan allerede, nemlig at indsætte helt nye gener i et embryon. På den måde kan man forbedre på menneskers gener, enten i zygoten (hvorved ændringen vil være arvelig) eller

ÆGSORTERING

I dag bruger man såkaldt *ægsortering* til at "fjerne" sygdomsgener (teknikken kaldes også PGD der står for *prænatal genetisk diagnostik*). Det minder om den teknik, der blev beskrevet oven for, dvs. man gennemfører reagensglasbefrugtning, men i stedet for at skabe ét embryon, laver man flere embryoner ud fra flere æg/sædceller, og identificerer så det embryon, der kun rummer raske gener.

Denne fremgangsmåde kan bruges i alle de tilfælde, hvor hver af forældrene har mindst én rask version af det gen, de også har en defekt kopi af (heterozygote). Det vil sige næsten alle tilfælde, for kun i meget få tilfælde er begge kopier af hver af forældrenes gener defekte (homozygote).

Man kan forestille sig situationer, hvor et par, hvor begge er homozygote for et defekt gen, ønsker et barn. Her vil man naturligvis ikke kunne sortere sig til en løsning. Det gælder fx patienter med cystisk fibrose; selvom de fleste mandlige patienter som følge af sygdommen er sterile, gælder det ikke alle. Sådanne patienter vil dog kun med sikkerhed få syge børn, hvis de får børn med en anden CF-patient, da sygdommen kræver at man har arvet sygdoms-genet fra både far og mor.

Læs mere om PGD og de etiske dilemmaer, der knytter sig til teknikken til at frembringe "ønskebørn", www.etiskraad.dk/oenskebarn

senere (hvorved ændringen kun vil påvirke de celler, der behandles). Man kan måske se for sig, at det engang vil blive sådan, at når en kvinde alligevel er i gang med at gennemgå kunstig befrugtning, vil hun også få et tilbud om at få "optimeret" nogle gener? Omkring 10 % af alle børn undfanges ved kunstig befrugtning. Hvis risikoen ved genmodifikation kan begrænses, kan det godt

GENTERAPI – GENMODIFIKATION AF GENETISKE SYGDOMME EFTER FØDSLEN

Brugen af genetisk modifikation på embryonet (zygotestadiet) forudsætter, at man ved, at mutationen er til stede, og det gør man ikke altid, bl.a. fordi en del mutationer opstår “fra ny” i kønscellen eller under foster-tilværelsen. Derfor vil disse teknikker ikke kunne forhindre, at børn fortsat fødes med arvelig sygdom.

Skal man behandle arveligt syge mennesker ved at genmodificere efter zygotestadiet, kræver det, at man kan få dirigeret CRISPR-systemet ind i tilstrækkelig mange af de måske tusindvis eller millioner af celler, der ikke fungerer på grund af gendefekten. Det kan være vanskeligt. De genetiske ændringer, der sker ved genterapi, vil ikke blive nedarvet, hvis de ikke ændrer på kønscellerne.

tænkes, at nogen ville overveje at genmodificere på det befrugtede æg.

Der har været snakket meget om at designe “supermennesker”; men ikke nok med, at de fleste af etiske grunde tager afstand fra at ændre på sådan noget som intelligens eller humør – det er også rent teknisk svært og måske slet ikke muligt, fordi sådanne egenskaber er genetisk komplekse og kræver ændring af mange gener – med uforudsigelige konsekvenser.

Genetisk vaccination imod sygdom?

Det er nok mere sandsynligt, at man i første omgang vil forsøge sig med simple ændringer, fx ændringer der gør mennesker mere robuste over for sygdom. Og det er faktisk allerede muligt. Fx ved man, at visse afrikanske kvinder er resistente over for HIV. Det skyldes en bestemt mutation i ge-

net CCR5. Hvis man nu overførte dette gen til andre mennesker, ville de have en slags “genetisk vaccination” imod HIV.

Meget tyder på, at der findes beskyttende gener over for mange forskellige sygdomme. Fx er der fundet en beskyttende variant af genet CD33, der er associeret med demens. Særligt spændende ville det naturligvis være, hvis man fandt genvarianter, der gør mennesker mere robuste end gennemsnittet over for hyppige sygdomme som diabetes eller kræft. ■

STYR PÅ ETIKKEN?

Hvordan skulle dit barn være, hvis du selv kunne bestemme? Hvis genmodifikation var uden risiko for uforudsete risici, ville du foretrække at genmodifikation af embryoner var forbudt, eller synes du, at det er noget, familier selv bør bestemme?

TEST DIN VIDEN

1. På hvilken måde er genmodifikation ved hjælp af CRISPR-Cas-systemet smartere end andre metoder?
2. Hvad er off-target effekter?
3. Er genmodifikation nødvendigt, hvis man vil fjerne arvelig sygdom?
4. Er genmodifikation nødvendig for at tilføje nye egenskaber?
5. Hvorfor medfører CRISPR-Cas9 systemet off-target effekter?
6. Hvordan begrænser cellen, at Cas9 klipper alle de steder i dens eget DNA, der er komplementære med guide-RNA?

HAR DU SVARET RIGTIGT?

CRISPR/Cas-systemet — et ældgammelt og smart immunforsvar

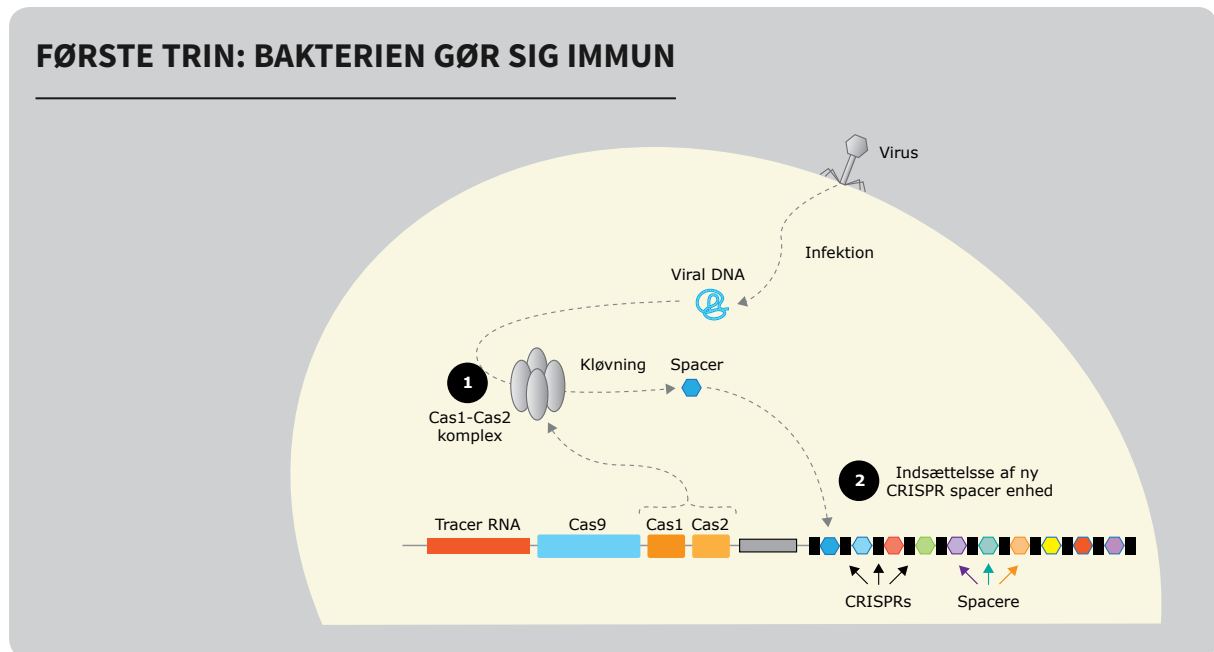
For at forstå, hvorfor CRISPR laver fejl, og hvad man kan gøre ved det, skal man dykke lidt ned i den naturlige funktion, CRISPR har – det var opdagelsen og videreudvikling af den, der førte til udviklingen af CRISPR som gen-modifikationsværktøj.

I 2005 opdagede flere forskellige forskerhold noget interessant. Man havde i næsten 20 år kendt til, at mange bakteriers arvemateriale rummer nogle korte genetiske sekvenser, der gentages med korte mellemrum. Inden for genetikken går disse områder i bakteriers arvemateriale under forkortelsen CRISPRs (en forkortelse for *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), men det har været mere gådefuldt, hvordan de er opstået, og hvad deres funktion er. Forskerne opdagede nu, at de stykker DNA, der adskiller disse CRISPRs ("spacere" – se illustrationer), minder om sekvenser, der er hyppige i bakteriofager, dvs. virus, der inficerer bakterier. Hvorfor var der virus-DNA i bakteriers DNA?

I 2007 viste forskere ved den danske fødevaringrediensvirksomhed Danisco, at man kunne øge bakteriers modstandskraft imod virus ved at isolere og tilsætte disse spacer. Det pegede på, at spacer-sekvenserne spiller en rolle som en form for immunforsvar i bakteriers forsvar imod virusangreb. Og det var netop, hvad flere forskere få år senere kunne bekræfte. Spacerne udgør nemlig en slags sporings-enheder, der hjælper bestemte proteiner – CAS-enzymet der som små molekylære sakse kan klippe DNA i stykker – med at finde indtrængende virus og uskadeliggøre dem. Så selvom teknologien har fået navn efter de gentagende sekvenser, CRISPRs, er det i virkeligheden "mellemrummene" mellem dem, der er funktionelt vigtige.

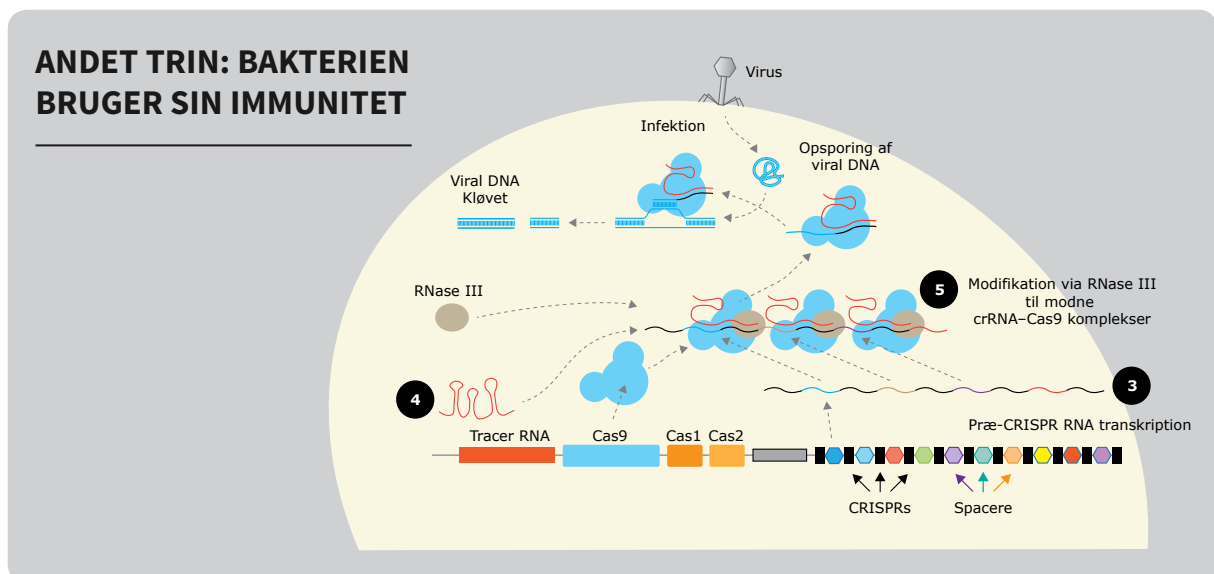
Sådan bruger bakterier sine Cas-proteiner til at bekæmpe virusinfektioner

FØRSTE TRIN: BAKTERIEN GØR SIG IMMUN



- 1 Et virus trænger ind i bakterien, og enzymerne Cas1 og 2 binder sig til virusets DNA, kløver det og tager en bid “med sig”
- 2 Denne bid indsætter bakterien i sit eget DNA; Cas1 og Cas2 “foretrækker” at sætte denne bid, en ny ”spacer”, i CRISPR-områder

ANDET TRIN: BAKTERIEN BRUGER SIN IMMUNITET



- 3 Når spaceren er indsat, kan den transskriberes til såkaldt crRNA (guide-RNA), der er “tiltrukket” af den komplementære sekvens (target-DNA) på et indtrængende virus. Først transskriberes et præ-CRISPR RNA bestående af en hel kæde af skiftevis spacere og gentagende sekvenser
- 4 tracerRNA, som transskriberes sideløbende fra en anden del af bakteriegenomet, fungerer som bindeled mellem crRNA (“sporhunden”) og Cas9-enzymet (saksen)
- 5 “Perlekæden” af crRNA, tracerRNA og Cas9 modificeres af enzymet RNase III til individuelle, modne komplekser, der kan opspore virus-DNA og uskadeliggøre det ved at klippe det i stykker

CRISPR-OMRÅDET ER CELLERS ”FORBRYDERALBUM”

Ved at gemme en masse forskellige spacere i deres kromosom, opbygger bakterier en slags ”forbryderalbum” over, hvilke virus det har mødt gennem tiderne, som gør bakterien i stand til at forsvare sig, hvis virusset skulle angribe igen. Bakterier gemmer også spacere på de ringformede ekstra-kromosomer, plasmiderne, de har, og som de oven i købet kan kopiere og videregive til andre bakterier.

Hvorfor klipper Cas-proteinet ikke i cellens eget DNA?

Men hvordan kender Cas-komplekset forskel på et indtrængende virus og bakterien selv – hvorfor klipper bakterien fx ikke i de stumper DNA, bakterien har kopieret fra virusset og indsat i sit eget genom?

Det viser sig, at bakterierne har udviklet et system, der gør, at kun hvis der tæt op ad target-DNA er en bestemt nøglesekvens, kan Cas-proteinet binde sig til det. Denne såkaldte PAM-sekvens er fx for Cas9 sekvensen NGG, hvor N kan være et hvilket som helst nukleotid. Både guide-RNA og PAM skal altså matche, før Cas9 kan koble sig fast og klippe. Dette ”dobbeltcheck” gør på den ene side, at systemet virker imod færre virus-DNA (dem med NGG-sekvens); på den anden side forhindrer det, at Cas9 binder sig til og klipper i bakteriens eget DNA.

[Se også figur 2.1, side 15.](#)

Off-target effekter

Desværre forhindrer selv ikke bakteriernes ”dobbeltcheck” helt, at Cas kan binde sig til bakteriens eget DNA med utilsigtede mutationer til følge. Undersøgelser viser, at Cas9 kan binde sig til NGG-sekvenser mange steder i bakteriegenomet – som er langt mindre end et humant genom, hvor man derfor må forvente endnu flere bindingssteder og dermed endnu flere fejlmuligheder. Bindingen kan ske, selv hvis der ikke er fuld homologi mellem guide-RNA og target-DNA. Det udgør et alvorligt problem, der skal løses, før man vil bruge CRISPR til at genmodificere menneskelige zygoter.

CYSTISK FIBROSE

TFHALLASÆMI

ANGIOØDEM

HUNTINGTON

CHOREA

BIRCA

Kom med i laboratoriet

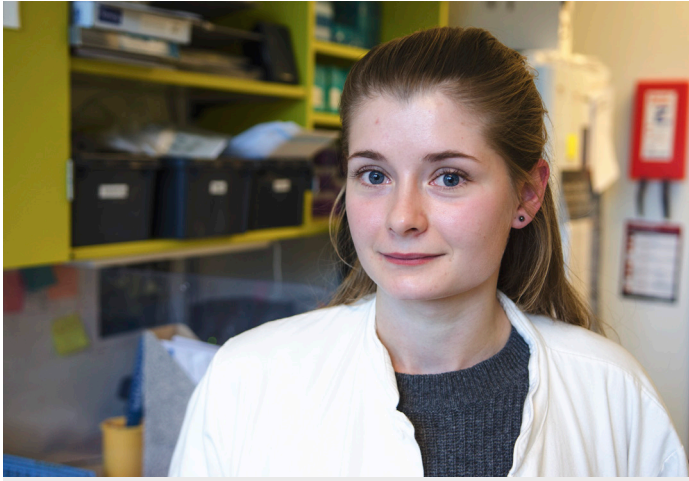
Vi befinder os på Institut for Biomedicin på Aarhus Universitet. Her har forskerne igennem mange år arbejdet med genetisk modifikation med henblik på at udvikle genterapi.

Her kan du enten læse interviewene, hvor nogle af begreberne også bliver forklaret, eller du kan se dem som film.

Vi skal kigge over skulderen på **Laura Ryø**, som genmodificerer hudceller fra nogle patienter for at finde ud af, hvad det er, der gør, at patienterne lider af den alvorlige arvelige sygdom angioødem.

Forskningsleder **Jacob Giehm Mikkelsen** vil fortælle om, hvorfor forskernes forventninger til – og bekymringer over – den teknik, Laura bruger, er så store. Kommer vi til at se genmodificerede supermennesker?

Laura bruger CRISPR-teknikken til at undersøge sygdommen arvelig (=hereditær) angioødem – en sygdom der giver allergilignende symptomer i form af hævelser (=ødemer) på halsen og i ansigtet. Hævelserne kan være livstruende, fordi de kan blokere for vejrtrækningen.



Hør Laura fortælle om, hvordan hun genmodificerer hudceller fra patienter med arvelig sygdom. Hvis hun kan finde ud af, hvordan det defekte gen fungerer, er forskerne kommet et skridt tættere på at kunne behandle sygdommen ved hjælp af genterapi. Lauras undersøgelse indgår i hendes specialeopgave inden for molekylær medicin, dvs. hun er ved at lave sin afsluttende opgave, før hun er færdig med sin universitetsuddannelse.

Video: www.etiskraad.dk/crispr1

Hvordan kan du bruge CRISPR-teknikken til at hjælpe patienter med angioødem?

Sygdommen er arvelig og nedarves autosomal dominant. Det betyder, at patienterne har én rask allel af genet og én syg allel. Så vil man forvente, at de har omkring 50 % ekspresion af det her protein – fra det raske gen. Men overraskende nok ser vi kun et sted mellem 10 og 30 % ekspresion af proteinet. Vi kan bruge CRISPR til at undersøge, hvad det er der sker – hvad sygdomsmekanismen bag sygdommen er. Det er forudsætningen for, at man siden kan prøve at finde en kur imod sygdommen.

Vi har en teori om, at grunden til, at det raske gen ikke er “på fuld styrke”, er, at det syge gen går ind og påvirker det raske gen. Det ville forklare, hvorfor patienterne har den her lave protein ekspresion. Det kan vi undersøge ved at gå ind og knock-oute det syge gen ved hjælp af CRISPR, for hvis teori-

en holder, skulle den raske allel begynde at udtrykke 50 %, som man normalt ville forvente, det gør.

Hvordan gør I det?

Vi har fået nogle fibroblaster, dvs. hudceller, fra patienterne, som har den her mutation, der forårsager sygdommen. For at knock-oute sygdomsgenet, inficerer vi dem med en virus, vi selv har lavet. Virussen indeholder de elementer, der skal til for at få cellen til at udtrykke Cas9 og vores guide RNA, som er designet, så den kan finde mutationen.

Når vi leverer virussen til de her patientceller, så leverer virussen noget RNA og nogle enzymer, som gør, at de her gener, virussen bærer på, bliver integreret i genomet. Når CRISPR-generne er blevet en del af cellens arvemasse, laver cellerne selv den her mo-

STYR PÅ BIOLOGIEN?

Allel = variant af et gen. Mange gener er en lille smule forskellige fra person til person. Visse alleler/genvarianter virker slet ikke, fx fordi de slet ikke bliver transkriberet til protein. Vi har hver to kopier af hvert af vores gener, en fra far og en fra mor. Hvis den ene er defekt, kan vi ofte kompensere med den anden. Da er man ikke syg, men alene “bærer” af et sygdomsgen.

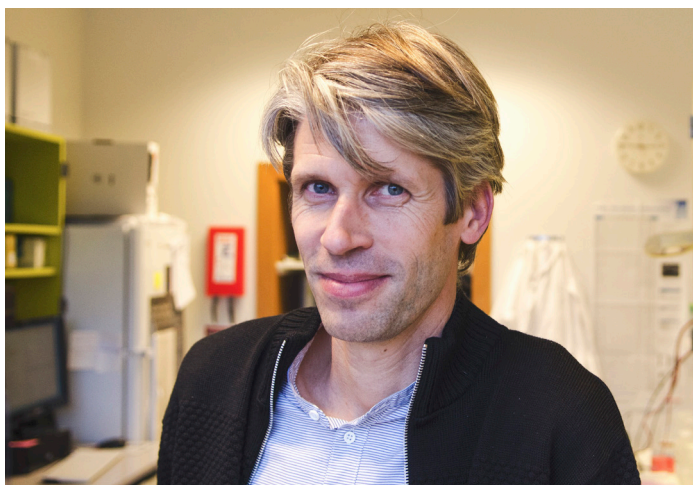
Ekspression er udtryk for hvor meget protein, cellen kan lave - med genet som “opskrift”. Ekspressionen justeres normalt op og ned af cellen selv, afhængig af hvor meget af et protein, der er brug for. Men hos patienter med angioødem virker det som om, at den defekte allel på en eller anden måde påvirker den raske allel.

[Læs mere om alleler og andre genetiske udtryk i Alt om DNA.](#)

lekylære saks Cas9 og guide-RNA'en. Og så håber vi på, at de så finder hen til mutationen, og laver et knockout.

Hvordan ved I så, om det rent faktisk er lykkedes?

For at teste hvor effektivt forsøget har været, tjekker vi protein ekspressionen for det pågældende protein. Protein-ekspressionen bør stige til omkring de her 50 %, hvis det raske gen ikke bliver forstyrret af det syge gen.



Hør Jacob forklare om udviklingen, og om hvad forskerne regner med at kunne inden for få år. Han er professor på instituttet, dvs. han har stor indflydelse på, hvad afdelingen skal forske i og med hvilke metoder – og for at skaffe penge til at forske for. Han er også vejleder for studerende som Laura.

Video: www.etiskraad.dk/crispr2

Hvad er det særlige ved CRISPR?

CRISPR-systemet er i princippet bare en lille saks, men den er styret af et lille RNA-molekyle, vi kan designe meget specielt til at klippe et bestemt sted i genomet. Og det er det, der har gjort, at Crisper/Cas9-systemet er eksploderet ud over hele jordkloden. Det er altså en genmodifikationsteknologi, som kommer ud i hænderne på alle de mange forskere, der gerne vil bruge det.

Hvad kan man konkret bruge det til i forhold til behandling og forbedring af mennesker?

Det er først og fremmest et fantastisk værktøj, vi kan bruge i molekylær genetisk forskning. Det er den primære fordel ved det her system lige nu og her.

Men så er det klart, at det giver nogle muligheder for på sigt at begynde og kigge på og begynde at anvende den her teknologi til at reparere gener hos patienter.

Der er mange muligheder selvfølgelig – og mange drømme for, hvordan man kan “udløse” det her potentiale. Vi skelner imellem to forskellige anvendelser, og hos os arbejder vi med *genterapi*.

Det vil sige, vi forsøger at behandle patienter ved at overføre genetisk materiale til de celler i deres krop, hvor de defekte gener skaber problemer. Det er den bane, vi spiller på.

Den anden bane, som man nu begynder at drømme om at spille på, er at forsøge at

STYR PÅ BIOLOGIEN?

Genterapi er genmodifikation af mennesker med det formål at behandle genetisk sygdom.

Det kan man både gøre på en ikke-arvelig måde på somatiske celler (somatisk genterapi) og på en arvelig måde i æg eller sæd (kønscelle-genterapi) eller embryoet (zygotestadiet).

Hvis behandlingen kun påvirker de somatiske celler, vil ændringerne altså ikke nedarves. I så fald er det ikke så risikabelt som genmodifikation af befrugtede æg eller kønsceller, hvor uventede fejl kan passere fra generation til generation.

lave genetiske ændringer i det befrugtede æg – altså meget tidligt i fosterstadiet. Teknologien er klar – det er ikke nemt og primitivt at gøre det, men man kan med den teknologi, man har nu, lave genetiske ændringer i det tidlige foster.

De her genetiske modifikationer giver man videre til sit afkom, til sine egne børn. På den måde har man introduceret en genetisk ændring, som gives videre i generationerne. Det er altså ikke bare individet, man behandler, det er faktisk en hel generation, det er en hel familie, en familie som jo vil vokse sig større og større gennem generationerne. Derfor har man altså et enormt ansvar for at gøre det rigtigt, hvis man overhovedet har drømme om at lave den form for behandling.

Kan man også bruge CRISPR til at lave forbedringer på mennesker?

Ja, vi snakker om en glidebane, for hvis vi kan lave ændringer, der behandler sygdom, så kan vi måske også begynde at kigge på andre typer ændringer, fx relateret til udseende eller adfærd. Det er her, vi bevæger os ind i en gråzone, som det er meget svært at gennemskue konsekvenserne af.

Vi ved, at der findes gener, som har betydning for, om vi bliver inficeret med virus, eller gener, som har betydning for, hvad niveauet af kolesterol er i vores blod, eller om vi er i risikogruppen for at udvikle diabetes osv. Det er tit nogle genvariationer, hvor vi ikke har helt styr på, i hvor høj grad de hver især bidrager til sygdom eller bidrager til risikoen for at blive virusinficeret osv.

Endelig kunne man gå linen ud og se på ændringer af fx intelligens, atletiske egenskaber og muskelmasse. Der er faktisk nok mere realisme i det, end vi måske har det godt med, om jeg så må sige. Lige nu og her skal der nok være nogle, der sidder derude i verden og laver den form for ændringer.

Jeg tror, mange af os synes, at det er en uhyggelig udvikling, at man går i den retning. Vi har ikke nok viden til at se, om det er en god idé. Hvis vi nu kigger på at gøre folk mere intelligente f.eks., jamen så kan det være, at vi indfører fejl i forbindelse med fosterudvikling osv.

Hvilke barrierer skal overkommes før CRISPR er klar til at blive brugt til at genmodificere befrugtede æg?

Det, vi mangler nu, er, at optimere de her teknikker så meget som overhovedet muligt – de skal fungere mere fejlfrit. Men udviklingen går i den retning. Det er fx vigtigt, at vi bedre forstår de basale mekanismer for, hvordan celler reparerer brud på DNA'et. Og det er vigtigt at blive bedre til at opnå præcise ændringer, uden at der opstår ændringer de forkerte steder. Så kan vi også blive bedre til at bruge det terapeutisk.

CRISPR giver også mulighed for at ændre på flere forskellige gener på én gang. Men risikoen for at ramme andre gener stiger, risikoen stiger for *off target*-effekter. ■

STYR PÅ ETIKKEN?

Hvad synes du er det største etiske problem? At der er en risiko for at en uønsket genetisk fejl opstår og videreføres i de næste generationer? Eller at teknikken er så fejlfri, at mange vil benytte den, og at mange dermed kan føle sig fristet til at designe deres børn? Eller vil det i virkeligheden være et større problem, hvis vi ikke lader forældre designe deres børn?

Etikinterview

Her kan du læse to interviews med etikere. Det ene interview er med Peter Øhrstrøm og Klemens Kappel, der begge er tidligere medlemmer af Det Etske Råd.

Det andet interview er med etikerne Julian Savulescu og Margaret Somerville, som diskuterer anvendelsen af CRISPR-teknikken.

Genterapi og forbedringer

Den nye viden om generne vil efter mange forskeres mening åbne helt nye muligheder for at behandle mennesker for sygdomme, der indtil nu har været svære eller umulige at gøre noget ved.

Måske bliver det muligt at kurere mange alvorlige sygdomme bare ved at skifte de syge gener ud med raske. Men det kan også være, at den nye viden ligefrem vil gøre det muligt at forbedre menneskers egenskaber, så vi for eksempel bliver bedre til at koncentrere os eller bliver smukkere eller klogere

Vi har spurgt **Peter Øhrstrøm** og **Klemens Kappel**, om det er acceptabelt at anvende teknikkerne.

Peter Øhrstrøm: Jeg mener ikke, at det er principielt forkert at ændre ved menneskets gener, hvis man kan helbrede en sygdom ved at gøre det, og hvis man ikke ændrer ved kønscellerne. Generne er under den forudsætning ikke urørlige, de er en del af vores krop og kan være syge på samme måde som andre dele af kroppen.

Klemens Kappel: Jeg er enig i, at generne er ikke hellige, og det ødelægger ikke i sig selv menneskets identitet, at man ændrer



PETER ØHRSTRØM

Tidligere medlem af Det Etske Råd (fra 2000-2010). Han er idéhistoriker og professor ved Aalborg Universitet.



KLEMENS KAPPEL

Tidligere medlem af Det Etske Råd (fra 2005-2007). Han er filosof og lektor ved Københavns Universitet.

ved dem. Men der er en risiko ved at gøre det, fordi det kan have nogle utilsigtede virkninger. Jeg synes, man skal forholde sig til denne risiko på samme måde, som man gør ved alle mulige andre behandlinger. Man skal altså sætte parentes om det forhold, at der er tale om gener, og foretage en afvejning af, hvor risikabelt det er, og hvor alvorlig en lidelse, man forsøger at undgå. Normalt vil det være sådan, at man accepterer mere risikable behandlinger, hvis der er tale om mere alvorlige lidelser, og hvis der er udsigt til faktiske forbedringer.

Peter Øhrstrøm: Men hvor sikker kan man være på, at man ikke ændrer kønscellerne, når man behandler? Jeg forestiller mig, at man ikke altid kan være sikker på det. Det er en yderligere komplikation, for hvis man ændrer kønscellerne, kan ændringen jo nedarves. Den risiko vejer meget tungt.

Klemens Kappel: Ja, men den risiko er ikke speciel for genterapi. Ved nogle former for

kemoterapi er der også en risiko for, at man rammer kønscellerne. Hvis patienten efterfølgende får børn, er der en øget risiko for, at de er syge eller handicappede. Det problem skal man selvfølgelig forholde sig til, uanset hvilken behandling der er tale om.

Peter Øhrstrøm: Det er jeg enig i. Pointen er jo, at hvis man ændrer ved generne, vil ændringen kunne nedarves til de kommende generationer i flere slægtled fremover.

Klemens Kappel: Ja, der vil i så fald være flere mennesker, der udsættes for en risiko. Man kunne også godt forestille sig, at man kom til at give folk noget medicin, der skabte ændringer i kønscellerne. Det ville være en katastrofe, men det ville ikke være en større katastrofe, hvis det skyldtes genterapi, end hvis det skyldtes noget andet.

Peter Øhrstrøm: Mit gamle idol Christian Christensen blev en gang spurgt, om genterapi er fandens værk eller Guds gave. Han sagde så, at det er Guds gave, ligesom en kniv kan være det. Det var rigtig flot sagt, ikke? Det kan gøre noget godt, men man skal også passe på. Det er en farlig ting, man har fat i.

Hvis man anvender genterapi eller medicinsk behandling til enhancement - det vil sige til at forbedre menneskets egenskaber - og altså ikke bare til sygdomsbehandling, så har jeg det problem, at man formodentlig næppe kan overskue, hvad man gør. Jeg så en undersøgelse, hvor man spurgte amerikanske mødre, om de godt kunne tænke sig, at deres børn fik nogle bedre egenskaber, en eller anden form for større modstand mod sygdomme eller blev højere og slankere, og hvad ved jeg. Så siger de jo ja. Men kan man overskue det? Jeg forestiller mig, at det her system er så kompliceret, så der er en balance, som har indstillet sig gennem generationer, som vi står os ved at respektere. Jeg tror, det nogle gange i Det Ethiske Råd har været udtrykt sådan, at der

HAR DU TÆNKT OVER?

- Har du tænkt over, om det er for risikabelt at ændre på menneskets gener? Måske kan man ikke overskue, hvad man gør.
- Har du tænkt over, om det kan være et problem at forbedre menneskets egenskaber, fordi vi allerede er indrettet på en fornuftig eller vis måde?
- Har du tænkt over, om der er en væsentlig forskel på at ændre mennesket ved hjælp af genterapi og på de mange andre måder, vi også benytter? Det kunne for eksempel være ved at spise medicin eller få en bedre uddannelse.
- Har du tænkt over, om det er et problem helt at afskaffe den menneskelige art, sådan som den foreligger nu?

er en naturens visdom i det hele, som er opbygget gennem rigtig mange år. Jeg vil sige det samme om miljøet. Der er en fundamental balance, en eller anden naturlig lov og orden, som vi skal opfatte som en gave til vores tilværelse, og som vi skal have meget gode grunde til at ændre på.

Klemens Kappel: Jeg tror, at jeg i en vis forstand siger det samme. Altså i sig selv er der ikke noget forkert ved enhancement, men der er tungtvejende grunde til at holde sig tilbage. De har at gøre med, om vi faktisk kan forudse konsekvenserne af at udføre genetiske ændringer.

For at anskueliggøre det kan man sammenligne med vaccination mod for eksempel røde hunde til små børn. Hvis man kunne lave en tilsvarende ændring ved hjælp af genterapi i stedet for vaccination, så det blev nedarvet som en helt almindelig arvelig egenskab, så ville alle simpelt hen være immuniseret (det vil sige, at de ikke kan få sygdommen) over for røde hunde, hvilket ville være en forbedring. Jeg tror ikke, nogen for alvor ville være imod det. Jeg ville i hvert fald ikke selv være imod det. Men det er klart, at det i praksis ville være meget svært at være sikker på, at selv sådan en lille ting ikke ville have utilsigtede konsekvenser af forskellig art.

Hvis man ser på de mere spekulative ændringer, som at vi alle sammen bliver højere, mere intelligente eller mere omgængelige eller alle de her ting, så gælder det i endnu højere grad, at man måske nok i princippet kan sige, at det ville være udmærket at foretage dem. Men i praksis er det meget svært at forestille sig en situation inden for overskuelig fremtid, hvor vi faktisk ved nok om det, til at vi kan være sikre nok på konsekvenserne til at gøre det.

Peter Øhrstrøm: Når man snakker om forskellen på at gøre folk raske og at forbedre deres egenskaber, så mener jeg, der er en

yderligere vanskelighed, som du nok ikke er enig i, Klemens. I alle livsformer som sådan, herunder i mennesket, er der en givethed, et livsvilkår, som vi skal tage vare på, blandt andet ved ikke at lave afgørende om på mennesket. Den kan enten forstås ud fra det kristne verdensbillede, eller også kan den indskrives i en miljømæssig tankegang, at der gennem generationer har vist sig en naturens visdom, som rummer en stor værdi, som det vil være helt forkert ikke at tage hensyn til.

Klemens Kappel: Hvis man har den tolkning, hvad siger man så til det forhold, at gennemsnitshøjden for folk for 200 år siden formentlig var 160 cm, nu er den 180 eller 170?

Peter Øhrstrøm: Det er klart, det er ikke så statisk, som du gør det til her. Det er naturligvis ikke sådan, at det er Vorherres mening, at vores gennemsnitshøjde skal være noget ganske bestemt.

Klemens Kappel: Vi laver i realiteten virkeligt massive og meget, meget omfattende ændringer i, hvad der er det normale. Vi bliver meget, meget højere, vi bliver meget, meget sundere, vi lever længere. På grund af skolegang og uddannelse bliver vores hjerne udviklet på en helt anden og meget bedre måde, så vi kan håndtere nogle helt andre typer problemer. Men du må så operere med to meget forskellige måder at udvikle potentialet på. Der er nogle traditionelle processer, hvorved man kan udnytte potentialet via for eksempel vaccinationer, fødevareprogrammer og kultur. Og så er der andre mekanismer, som man i princippet også kunne forestille sig, man kunne lave de samme forbedringer med - det er selvfølgelig ren science fiction - men det ville du så være meget mere skeptisk overfor?

Peter Øhrstrøm: Hvis det handler om at skabe os afgørende om, vil jeg være meget skeptisk. I så fald tager man efter min me-

ning ikke tilstrækkeligt hensyn til værdien af det givne, det allerede skabte. Fortsætter man på den kurs, kunne man vel i princippet skifte det hele ud, så man i virkeligheden afskaffer den menneskelige art. Vi skal efter min mening have meget gode grunde til det, hvis vi vil sætte os ud over det, som er en gave til os som mennesker. Der er en menneskelighed, som vi simpelthen skal passe på.

Klemens Kappel: Mange forbedringer vil ikke indebære, at menneskearten afskaffes. Men hvis scenariet er, at man skal afskære sig fra nogle muligheder, som faktisk ville give folk et lykkeligere liv, fordi man på en eller anden måde derved krænker ”menneskeheden som sådan” uden at krænke nogen individer - det tror jeg ikke, jeg vil være enig i at afvise.

Peter Øhrstrøm: Efter min mening kan man ikke krænke menneskeheden som sådan, uden at det også krænker det enkelte individ. Men mener du, at hvis man nu blev lykkeligere ved at fjerne sig mere og mere fra det menneskelige, og man så til sidst ender som robotter, så ville du heller ikke have problemer med at afskaffe os selv som art?

Klemens Kappel: Næh, altså, det afgørende er, at individet, der eksisterer, bliver mere tilfreds med at leve. Det afgørende er ikke, hvilken biologisk art det tilhører. Men er det mennesket som biologisk art, snarere end de enkelte individer, som tænkende personer der spiller en rolle for dig?

Peter Øhrstrøm: Det kan godt være både-og. Hensynet til den enkelte vil jeg i hvert fald bestemt fastholde. Men mennesket rummer i sig selv en meget stor værdi, som vi efter min mening bestemt ikke skal sætte over styr, bare fordi vi regner med at blive mere tilfredse ved at lave os om til robotter.

Klemens Kappel: Måske kan man forbedre menneskers egenskaber på langt mindre

sofistikerede måder end gennem genetiske ændringer eller andre mere varige indgreb. For eksempel kan man måske forbedre sin sociale formåen og sin koncentrationsevne ved at spise bestemte piller. Efter min mening ville det være acceptabelt at indtage den slags stoffer, hvis folk fik det bedre af det, forudsat at der ikke var nogen bivirkninger ved det. Jeg vil endda sige, at det teknisk set er ligegyldigt, om de har en diagnose, eller om de afviger fra en norm. Det afgørende er bare, at i de omstændigheder, de faktisk befinder sig i, ville de fungere bedre, hvis de tog det. Hvis vi har den situation, at stofferne er uskadelige, og det faktisk er helt veldokumenteret, at de hjælper, så er jeg ikke sikker på, at de ikke skulle være frit tilgængelige på markedet. Så kunne dem, der har lyst, selv gå hen og købe dem.

Peter Øhrstrøm: Altså, jeg vil anlægge den samme varsomhed, som jeg nævnte tidligere. Dels er der ikke nødvendigvis hold i påstanden om, at stofferne både virker og er uskadelige. Og den påstand vil under alle omstændigheder være meget svær at dokumentere. Og dels kunne det jo være et surrogat på den måde, at hvis man giver det til folk, der har dårligt humør, så kunne der være nogle grunde til, at de har dårligt humør, som man så ikke får gjort noget ved. Løsningen er vist ikke et eller andet stof. Troede man det, kunne det jo være, at man skulle give os alle sammen lykkepiller i drikkevandet. Noget sådant ville efter min mening være udtryk for en forkvaklet opfattelse af, hvad lykke er. Jeg tror ikke, jeg ville fare til at forbyde sådanne stoffer helt, men jeg vil gerne have en lang, lang periode, hvor det her skulle lægeordineres. Jeg synes, at vi som samfund skal være meget restriktive og varsomme med brugen af den type midler.

Klemens Kappel: Jeg er enig i, at det er vanskeligt at dokumentere og i den forstand meget hypotetisk. Men med hensyn til, at det er et surrogat, så lad os forestille

os, helt hypotetisk, at en person har valget mellem to muligheder. Den ene er, at man håndterer problemet med psykoterapi, og det virker. Den anden er, at man håndterer samme problem ved at tage et medikament, det virker lige så godt. Hvorfor skal staten påtvinge den ene mekanisme i forhold til den anden?

Peter Øhrstrøm: Umiddelbart vil jeg foretrække psykoterapi og samtale. Det forekommer mig at være en mere medmenneskelig og oplagt løsning, hvis det er, som du siger. Med den anden løsning risikerer man, at få et A-hold, der har råd til at købe midlet eller kan få det på anden vis, og et B-hold af folk, der bare bliver mere ulykkelige af, at de ikke kan få det. Det vil bare fremme en helt forkert opfattelse af lykke. Efter min mening er 'lykke' bestemt ikke lig med 'bedre humør'. Det er et langt mere sammensat begreb.

Klemens Kappel: Det taler ikke for at lave et forbud over for dem, der faktisk benytter sig af det. Men der er et par ting i det. I nogle tilfælde er det sådan, at forbedringerne kun er forbedringer, for så vidt at alle ikke har dem. For eksempel er der måske nogle fordele ved at være høj, men hvis alle er høje, så er der ingen fordel ved det. Fordelen ligger i at være højere end andre. Det ville være spild af ressourcer, hvis vi brugte dem på den slags forbedringer, og det ville være uretfærdigt, hvis kun nogle mennesker havde adgang til disse forbedringer. Men når man snakker om at forbedre folks humør og den slags ting, kan det være en reel forbedring for den enkelte, også selv om andre har fået den samme forbedring. Men det vil stadig være uretfærdigt, hvis det er en mulighed, som kun nogle mennesker kan få adgang til. ■

Gen-redigering

Læs om forskellige synspunkter og etiske dilemmaer, som følger af nye muligheder for at redigere i vores gener.

Interviewer er Jim Brown (JB) fra Canadian Broad Casting Corporation's program, The 180.

Jim: Julian Savulescu, hvis jeg må begynde med dig. Du argumenterer for, at vi har en moralsk pligt til at udføre forskning i gen-redigering. Hvorfor tror du, det er så vigtigt for os at udforske denne teknologi?

Julian: Vi har kendt til genetisk manipulation i ca. 30 år; det er meget anvendt i

medicinsk forskning og i landbruget. Men gen-redigering er en ny version af genmanipulation som er meget nøjagtig, specifik og i stand til at ændre gener uden at forårsage uforudsete ændringer eller skader. Den er allerede blevet brugt til at frembringe malaria-bekæmpende myg, tørke-resistent hvede og andre landbrugsplanter.

Men det, man nu foreslår, er genetiske ændringer på menneskelige embryoner, og det har ført til udbredt modstand. Jeg mener



MARGARET SOMERVILLE

Leder af The Centre for Medicine, Ethics and Law og Samuel Gale Chair in Law og Professor ved the Faculty of Medicine at McGill University, Montreal.



JULIAN SAVULESCU

Uehiro Chair i Praktisk Etik and leder af the Oxford Uehiro Centre for Practical Ethics på University of Oxford.

dog, der er en moralsk pligt til at udføre denne forskning, fordi den kan bruges til at fremstille menneskelige embryoner med meget præcise genetiske ændringer, og til at forstå, hvordan vi udvikler os, hvorfor udviklingen kan gå galt, hvorfor genetiske sygdomme opstår.

Den kan også anvendes til at frembringe embryonale stamceller med præcise ændringer, som kan gøre dem i stand til at bekæmpe kræft eller ligefrem bekæmpe aldringsprocessen. Den kan også anvendes til at fremstille væv som fx kan bruges til at forstå årsagen til Parkinson's sygdom eller Alzheimer, og til at fremstille medicin til at bekæmpe disse sygdomme. Det er det, man kalder terapeutisk gen-redigering, og fordi det har potentiale til at hjælpe millioner af mennesker, som dør hvert år af smertefulde og nedbrydende sygdomme, har vi en moralsk pligt til at gøre det.

Det, vi i højere grad skal bekymre os mere om og måske ligefrem forbyde, er det, man kan kalde reproduktiv gen-redigering – redigering af embryoner som skal bruges til at skabe levende babyer, som er fri for genetiske sygdomme og måske mere modstandsdygtige overfor almindelige sygdomme, som optræder sent i livet, eller endda er forbedret på forskellig vis. Hvis vi er bekymrede for den type ændringer i samfundet, kan vi forbyde reproduktiv gen-redigering, men alligevel fortsætte med den meget gavnlige forskning, som anvender genetisk modificerede menneskelige embryoner til at studere sygdomme.

Jim: Og, Margaret Somerville, hvad bekymrer dig ved teknologien?

Margaret: Jeg er interesseret i den adskillelse, Julian laver mellem den reproduktive gen-redigering og det han kalder terapeutisk gen-redigering. Det overrasker mig lidt, at han måske ikke går ind for den reproduktive gen-redigering, hvor man ændrer em-

bryonets genom, så det ikke bare ændres i det pågældende embryo, men hvor alle de efterkommere, embryoet vil få, vil være ændret på samme måde. For indtil – ja faktisk indtil i år, har der været næsten universel enighed om, at det var forkert, etisk set; at her var en linje, vi aldrig må overtræde. Fordi mennesker har ret til at blive født med deres egen, unikke genetiske arv, og andre mennesker har ikke ret til at ændre dem eller designe på dem.

Julian bruger udtrykket 'genetisk manipulation' – at frembringe dem eller producere dem. Det vi ville være helt uenige om, ville være hvis man etablerede hvad man kunne kalde fabrikker for fremstilling af menneskelige embryoner, som kunne bruges til at fremstille produkter, som ville komme andre mennesker til gavn. Man kunne bruge dem til eksperimenter eller forskning. Julian har ret i, at vi kunne gøre en del gavn ved at gøre det, men der er en stor fare ved kun at se på de gode sider af, hvad man kunne gøre. Og her ville man bruge menneskeligt liv, som om det var et produkt, vi ville frembringe menneskeligt liv med det formål at slå det ihjel, og det tror jeg, ville være forkert. Jeg mener, menneskelige embryoner har en moralsk status som fortjener respekt, og det betyder, at de ikke burde behandles kun som produkter.

Jim: Julian Savulescu, jeg kunne godt tænke mig at fokusere lidt på gen-redigering og dets anvendelse på vores måde at behandle arvelige sygdomme som cystisk fibrose eller Huntington's sygdom. Hvordan ville gen-redigering ændre denne kamp?

Julian: Det kunne det på to måder. Men må jeg lige sige, at selvom jeg fuldt ud respekterer Margarets syn på embryoner, så er det ikke alle, som deler det synspunkt. Faktisk har lande som Canada og Storbritannien love, som tillader forskellige former for forskning på embryoner til medicinske formål, og terapeutisk genredigering ville

være parallelt til det. I forhold til at bruge det i behandlingen af en sygdom som cystisk fibrose kunne man først og fremmest bruge det til behandling. Man kunne prøve at forstå, hvordan mutationer forårsager de underskud af proteiner og stofskifter, de gør, og måske udvikle effektive behandlinger. Det ville være en terapeutisk form for gen-redigering, men man kunne også, som Margo sagde, bruge det til at rette cystisk fibrose mutationen i embryonet og på den måde ændre hver eneste celle i det menneske, som embryonet blev til, så det ikke ville give cystisk fibrose videre til sine børn, og så individet selv ikke led af cystisk fibrose. Det ville være reproduktiv gen-redigering med det formål at rette en enkelt-gens sygdom. Det kunne også bruges til thalassæmi, til Huntington's sygdom, til nogle former for bryst- og tarmkræft og endda til at nedsætte risikoen for Alzheimer's sygdom.

Så på den måde kunne man frembringe en levende baby, som ville have haft cystisk fibrose, som skulle have haft en lungetransplantation når det blev 20 eller 30 år, og ville dø når det var i starten af 30'erne. Men i stedet kunne man få et barn, som var fuldstændigt rask, og hvis børn var fuldstændigt raske. Så selvom Margaret har helt ret i, at dette har været forbudt i hele verden i mange år, så har jeg ærlig talt svært ved at se, hvorfor det skulle være forbudt, hvis det kunne gøres på en sikker måde. For hvis jeg havde cystisk fibrose ville det bedste for mig da vel være, at nogen ikke alene helbredte mig, men at de gjorde det i det øjeblik, embryonet, som senere blev til mig, blev til?

Jim: Så, Margaret Somerville, hvis vi kunne redigere menneskelige gener, så vi kunne fjerne eller reducere risikoen for en sygdom som cystisk fibrose eller Huntington's, var det så ikke noget, vi skulle overveje?

Margaret: Jo, men jeg håber, at når vi havde overvejet det, så ville vi forkaste tanken. Selvom det, Julian gør, er at komme med

det vanskeligste eksempel at argumentere imod. Julian giver et stærkt argument for, at vi på det individuelle niveau kunne bruge teknikken til at undgå virkeligt forfærdelige og alvorlige sygdomme, og det er den gode grund til at gøre det.

Argumentet imod er langt sværere at formulere, og det er meget mere generelt, men det lyder sådan her: Som menneskelige individer har vi en unik identitet, og den identitet – eller en meget vigtig del af den – er vores biologiske arv, vores genetiske identitet. Og hvis vi var designet af en anden – og lige meget hvor meget godt, du siger, du vil gøre, så er der stadigvæk tale om at designe mennesker – ja så er det i modstrid med to af de grundlæggende rettigheder, vi har som mennesker. Det er faktisk den tyske filosof, Jürgen Habermas' tilgang til dette. Han siger, at du er nødt til at blive skabt tilfældigt for at være fri, for at føle, at du på et hvilket som helst tidspunkt i dit liv kan gå tilbage og genskabe dig selv. Og hvis nogen har designet dig, så er du ikke fri; din ret til frihed er blevet krænket.

Han siger også, at hvis du er designet af en anden, så er designeren ikke din ligemand, derfor siger han, at retten til lighed er krænket. Vi betragter retten til frihed og lighed som basis for vores demokratiske samfund, og det er i modstrid med alt, hvad vi tror på i forhold til individer og hvem de er. Og en anden filosof, Hans Jonas – jeg elsker den måde, han formulerer det – siger at vi har ret til vores egen unikke lod i det store genetiske lotteri, som det menneskelige liv er. Derfor er jeg imod det. Jeg mener, det ville være et afgørende skridt hvis vi for første gang i de milliarder af år, det har taget for den menneskelige race at udvikle sig, pludselig ville lade andre mennesker ændre de gener, vi har i dag.

Julian: Om man accepterer det, du siger, afhænger af éns verdenssyn og af éns forståelse af frihed. Hvis man tager en darwini-

stisk tilgang, er vi simpelthen resultatet af de tilfældige mutationer, som er opstået i forskellige udvælgelses-processer, vi blev involveret i som art, og de er ikke designet til andet end at overleve længe nok til at reproducere os selv. Og der er store variationer i generne. Genet for cystisk fibrose, som er årsag til en alvorlig sygdom, eller det, der giver Huntington's, er ikke gaver fra gud, de er i bund og grund naturlige variationer, som ikke har truet vores overlevelse som art.

Hvis man tror på, vi er designet af gud, og at hvis vi ændrer ved det forstyrrer vi guds vilje, så vil man nok ikke ændre menneskers gener. Men for mennesker som mig, der har en post-darwinistisk tilgang, er de gener, vi har, ikke en slags særlig gave eller udvælgelse, de er bare hvad naturen tilfældigvis tildelte os. Nogle gange er det, naturen tildeler, meget værre end det den tildeler andre gange, men nu har vi viden og evne til at rette denne naturlige ulighed. Men jeg har svært ved at se, hvorfor man skulle være mere fri, hvis man bliver født med cystisk fibrose, end hvis man fødes uden det. Faktisk er det årsagen til, at vi har medicinske behandlinger, og hvis man havde en medicin, som kunne kurere cystisk fibrose på dag 1 i livet, ville vi bruge det. Så jeg kan ikke se, hvordan det kan gøre en forskel i forhold til, hvor frie vi er eller hvor åben vores fremtid er, om vi får medicinen på dag 1 i livet, dag 10 i livet, dag 100 i livet, eller på tidspunktet for befrugtningen.

Ærlig talt tror jeg, det ville forøge din frihed. Hvis du skal bruge hovedparten af dit liv på hospitaler, hvis du får brug for en lunge-transplantation, kan jeg ikke se, at det kan forøge dine muligheder for en åben fremtid. Hvis man bruger videnskaben til at overvinde naturlige biologiske skævheder, giver man folk en større vifte af muligheder, så jeg synes, vi skal bruge denne viden.

Margaret: Jeg tror, den iboende frihed, Habermas taler om, består i at ingen har skabt os, vores unikke identitet. Og det, der ville følge af dine argumenter er, at vi er mere frie, hvis vi er designet. Man kan selvfølgelig sige, at du får et bedre liv, hvis du har blond hår og blå øjne eller er høj nok til at kunne blive en stjerne-basketball spiller, fordi nogen gav dig disse gener, da du var et embryo. Og at det gør det meget svært at sige, at det er forkert at overskride denne linje og sige, at det er acceptabelt at designe et andet menneske.

Julian: Jeg kender godt Jürgen Habermas' arbejde og også Michael Sandel's, men de skelner begge to mellem behandling for forbedring af normalegenskaber. De accepterer begge to genetiske behandlinger af sygdomme, så faktisk tror jeg ikke, at Habermas og Sandel ville være imod at bruge et til at behandle sygdomme som cystisk fibrose, selvom de er modstandere af at bruge genmanipulation til at forbedre på mennesker.

Men for at komme tilbage til din pointe om, at dine forældre ville begrænse din frihed hvis de mente, du havde flere muligheder hvis du var mere intelligent eller smukkere eller mere atletisk eller hvilke egenskaber, de nu ville vælge. Om de begrænser din frihed afhænger ikke af, hvilke gener, du starter dit liv med. Tilfældet kunne gøre, at du var mere eller mindre intelligent. Men det, der ville begrænse din frihed, var hvis de, som Michael Sandel formulerer det, ville hyper-parent you: hvis de ville tvinge dig til at tage 8 timers musikundervisning om dagen, eller hvis de, som Lang Lang's far, truede dig og fortalte dig, at du burde begå selvmord, hvis du ikke kom ind på det kinesiske musikkonservatorie. Det ville i sandhed være en forfærdelig ting for et barn. Men det har ikke noget at gøre med at starte livet med bedre gener, det har at gøre med dine forældres opførelse; den er vigtigere end de gener, du er født med.

Jim: Margaret Somerville, jeg vil gerne vende tilbage til den opdeling, Julian foreslog tidligere: hvad er etisk set forskellen på at behandle en sygdom med medicin og at behandle den på det genetiske niveau?

Margaret: Jeg tror, at på det genetiske niveau påvirker du det, en person grundlæggende er. Medicinsk behandling er en udvendig, og med den hjælper du en person til at blive, som de gerne vil: fri for sygdom eller tabe vægt eller hvad det nu er, de gerne vil blive. Og jeg tror, der er en grundlæggende forskel mellem intervention i det, en person grundlæggende er, og udvendige interventioner.

Jim: Men kunne man ikke også argumentere for, at vi har en etisk pligt overfor fremtidige generationer til, hvis vi kan, at fjerne de genetiske mutationer, som kan gøre, at de bliver født syge?

Margaret: Jeg ville sige nej til, at vi har sådan en etisk pligt. Tværtimod mener jeg, vi har en etisk forpligtelse til ikke at overskride grænsen og designe fremtidige mennesker. Og det er også det, vi gør, det er grunden til, at den canadiske lov om kunstig befrugtning gør det til en alvorlig forbrydelse, som kan give 10 års fængsel eller en bøde på 500.000 dollar, at ændre et menneskeligt embryo på en måde, der går i arv til embryonets efterkommere. Julian medgav selv, at vi har haft en næsten universel enighed om, at det er forkert i sig selv, hvilket betyder, at man ikke bør gøre det, uanset hvor meget godt, det kunne opnå ved at gøre det. Det er interessant, at vi lavede disse regler, dengang det ikke var muligt at gøre det. Men da det i april i år blev muligt, begyndte alle at sige, at måske skulle vi gøre det. Så det er vand på møllen for de forskere, som gerne vil i gang med det. Jeg tror også, vi må forholde os til, at det kunne blive en stor, kommerciel industri.

Julian: Jeg synes, det var meget afslørende, at Margaret sagde, at det at ændre nogens gener er at ændre noget grundlæggende ved dem. Men jeg er ikke mine gener. Mine gener er simpelthen en kode for proteiner, mens jeg er resultatet af mine valg. Jeg er også resultatet af mine forældres opdragelse, og jeg er resultatet af mine gener, men selvom du ændrede et protein eller et gen, ville det ikke ændre mig. Jeg tror, kommentaren er udtryk for den form for determinisme, mange mennesker har i forhold til den rolle, generne spiller for, hvem vi er. Generne er en meget vigtig del af os, men de er ikke hele os, og denne sammensmeltning mellem os og vores gener er en stor fejl.

I forhold til lovgivning, som forbyder forskellige teknologier, så er de for omfattende og jeg tror, det er forkert. For øjeblikket ville det være forkert at forsøge at ændre et embryo genetisk, for vi har ikke tilstrækkeligt med data til at kunne gøre det sikkert. Men hvis det viste sig at være sikkert, ville det være rigtigt at gøre det, lige så rigtigt som at give en vaccination eller give antibiotika for en bakteriel sygdom. Faktisk ville jeg, hvis jeg var et barn, der blev født med cystisk fibrose, fordi mine forældre havde valgt ikke at bruge gen-redigering til at helbrede min sygdom, så ville jeg finde det meget forkert af dem. Jeg ville blive meget vred og anse det for at være en slags mishandling fra mine forældre. Det svarer helt til, at en forælder nægtede sit barn antibiotika, så det endte med at få en hjerneskade af meningitis. Den forælder ville være skyldig i børnemishandling.

Margaret: Julian, må jeg lige sige, at jeg ikke er genetisk determinist eller genetisk reduktionist. Jeg er enig med dig i, at vi er meget mere end vores gener. Men det ændrer ikke ved, at generne er enormt vigtige, som du også medgav. Jeg mener bare, der er en forskel på at give nogen medicin for at hjælpe dem til at komme over en sygdom,

og så at ændre ved deres fundamentale natur.

Julian: Der er ingen principiel forskel på biokemiske og genetiske behandlinger. At ændre et gen, som koder for proteiner, der styrer kredsløbet, er det samme som at ændre kredsløbet med medicin eller direkte med proteiner. Det er rigtigt, at genetiske ændringer gives videre til næste generation, og det er rigtigt, at historisk set har forsøg på genetiske interventioner været forbundet med mutationer og kræft og fejltagtig udvikling, så de er mere risikable. Det er derfor, vi har brug for god videnskab, men i princippet er resultatet det samme, og jeg forstår ikke, hvorfor det skulle være mere acceptabelt at give medicin, som ikke fuldstændigt helbreder sygdommen, end at fjerne sygdommen ved at rette de underliggende genetiske mutationer.

Margaret: Det er fordi, at det, at resultatet af to behandlinger er det samme, ikke er ensbetydende med, at det er i orden at udføre begge behandlinger, som vil føre til den effekt.

Jim: Jeg vil gerne spørge jer begge, først Julian, om man overhovedet kan forestille sig, at det nogensinde ville blive lovligt at ændre et menneske genetisk, givet hvor svært det lige nu er at få tilladelse til at genmodificere et æble eller en laks?

Julian: Det er præcis derfor, jeg skelnede mellem reproduktiv og terapeutisk gen-editering. Jeg tror, det bliver meget vanskeligt at få offentligheden til at acceptere brugen af gen-editering på embryoner, selvom jeg personligt mener, det ville være rigtigt, hvis det var sikkert. Men vi bør ikke lade den frygt standse os i at bruge teknologien til at forske i sygdomme og udvikle behandlinger, som folk ville finde etisk acceptable. Hvis nogle dele af samfundet ikke finder behandlinger baseret på embryonale stamceller acceptable, er det forståeligt, men

mange mennesker i samfundet er for det. Og jeg tror, det vigtige er ikke at lade selv omfattende modstand mod genmodificering af menneskelige embryoner standse forskningen på dette tidlige stade.

Margaret: Vi skal også være klar over, at vi ikke kun taler om at fjerne sygdomme her. Fx har Lee Silver fra Princeton University i lang tid forudsagt, at gen-redigering ville føre til en situation, hvor nogle var 'genetisk rige' og andre 'genetisk fattige', og at det ville blive en kilde til ulighed og måske til diskrimination. På samme måde som økonomiske uligheder gør for øjeblikket. Så der er mange sociale og politiske bekymringer, som må tages i betragtning her. Det handler ikke bare om at helbrede embryoner for forfærdelige sygdomme, for det eksempel, vi sætter ved at tillade det, har langt større implikationer.

Julian: Der er to spørgsmål her: Det første er, om det ville øge forskellen mellem rige og fattige, hvis man udviklede genetiske behandlinger af cystisk fibrose eller Alzheimer's. Her kunne behandlingen jo med tiden blive ganske billig. Det andet er, at der i øjeblikket er et skel, som er meget naturligt. Folk med cystisk fibrose er allerede i bunden af samfundet; de er de 'genetisk fattige', naturen skaber. Så hvis du bruge gen-editering til at fjerne genetiske sygdomme, ville du bare udligne disse uligheder. Så jeg har svært ved at se, hvordan den type argumenter kan bruges mod genetisk behandling af sygdomme.

Jim: Til sidst vil jeg gerne have jer begge to til at opsummere jeres synspunkter.

Margaret: Jeg vil gerne sammenligne dette med miljøområdet. Vi har nye teknologier, som vi har brugt til at ændre det fysiske miljø, og for nylig er det blevet klart, at det ikke er uforgængeligt, og at vi kan gøre uoprettelig skade på naturen. Vi har nu indset, som konferencen i Paris i november 2015 slog

fast, at vi må passe på vores fysiske økosystemer for kommende generationer. Vi må ikke lægge det øde eller efterlade kommende generationer i en værre situationer, end os – forhåbentlig vil de være bedre stillet, end vi.

Jeg tror, vi kan sige det samme om det, man kunne kalde vores metafysiske økosystem, de værdier, overbevisninger, holdninger, principper, historier vi fortæller hinanden, som er med til at forme et samfund, som vi også kan have tillid til. Jeg tror, at denne idé om at designe fremtidige mennesker, som dette handler om, er i modsætning til at bevare grundlæget for vores metafysiske økosystem. Det vil sige respekt for menneskeligt liv generelt, og respekt for ethvert menneske, og her medregner jeg menneskelige embryoner.

Julian: Naturen frembringer ikke mennesker, som nødvendigvis er sunde, den frembringer ikke mennesker, som nødvendigvis er sociale, frembringer ikke mennesker, som nødvendigvis er lykkelige. Der er et kæmpestor naturlig ulighed. De mest ekstreme eksempler er genetisk sygdom. Videnskaben begynder nu at lade os forstå, hvorfor det sker og hvordan vi kan gribe ind. Vi bør anvende denne viden etisk, og vi bør foretage nogle vigtige sondringer. Det er ikke et spørgsmål om ja eller nej til gen-redigering, det er spørgsmålet om, hvilke typer, under hvilke omstændigheder og indenfor hvilke grænser. De vigtige skillelinjer går mellem terapeutisk og reproduktiv gen-redigering, mellem behandling og forbedring af normalegenskaber, og mellem gen-redigering som udligner uligheder og den, som forøger uligheder. Efter min mening har vi brug for en udviklet etik som kan sætte os i stand til at anvende effektiv videnskab som gen-redigering, men også kunstig intelligens, internettet eller nanoteknologi. Al effektiv videnskab indebærer store risici for misbrug, og gennem historien har vi misbrugt videnskaben. I dag er vi nødt til at udvikle en etik,

som kan sætte os i stand til at høste frugterne af videnskaben, men også forhindre, at den misbruges. ■

Interviewet er oversat til dansk fra [Gene Editing: A CBC Interview of Margaret Somerville and Julian Savulescu](#) (3. december 2015)