

Genterapi

Debatdag, 3.maj 1995

Proceedings

Indhold

Del 1

Bidrag fremlagt på mødet

HVOR STÅR GENTERAPIEN I DAG?

Professor, med.dr. Lars Bolund
Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

Kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk Videnskabsteori,
Københavns Universitet

GENTERAPI VED CANCER

Professor, overlæge dr.med. Arne Svejgaard
Klinisk Immunologisk afdeling, Rigshospitalet

Kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk Videnskabsteori,
Københavns Universitet

GENTERAPIENS BIOLOGISKE OG MOLEKYLÆRE METODER

Lektor, cand. scient. Peter Hjorth
Institut for Molekylær biologi, Aarhus Universitet
Deltager i Bioetikprojekt "GRAN"

Kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk Videnskabsteori,
Københavns Universitet

GENTERAPIENS ALTERNATIVER OG MULIGHEDER

Lektor, lic.scient. Torben A. Kruse
Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

Kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

GENTERAPI OG LOVEN

- Hvilke regler gælder for genterapi idag?

Lektor, dr.jur. Linda Nielsen
Københavns Universitet
Medlem af Ethisk Råd, deltager i Bioetikprojekt "GRAN"

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk Videnskabsteori,
Københavns Universitet

ETISKE PROBLEMER VED GENTERAPI

Forskningslektor, Ph.d. Lene Koch, Institut for Social Medicin
Københavns Universitet
Medlem af Det Ethiske Råd og Bioetikprojekt "GRAN"

KONTROL OG STYRING Gennem INFORMERET SAMTYKKE

Forfatter Rolf Bagger

GENTERAPI - EN ETISK UDFORDRING

Forskningsstipendiat, cand.phil. Nils Holtug
Institut for Filosofi, Pædagogik og Retorik, Københavns Universitet

GENTERAPI SOM SATSNINGSOMRÅDE

- Prioriteringsovervejelser

Forskningsleder, cand.polit. Anita Alban
Dansk Sygehus Institut, København

Del II

UDDYBENDE REDEGØRELSER

GENTERAPI - OG HVA' SÅ ?

- en beskrivelse af grundlaget for genterapi indenfor genetik, molekylærbiologi, virologi og medicin samt en diskussion af mulige fremtidsperspektiver

Stud.scient. Søren Warming & lektor, cand.scient. Peter Hjorth
Institut for Molekylær Biologi, Aarhus Universitet

EN OVERSIGT OVER GENTERAPIENS ETISKE DIMENSIONER

Forskningsstipendiat, cand.phil. Nils Holtug
Institut for Filosofi, Pædagogik og Retorik, Københavns Universitet

HVOR STÅR GENTERAPIEN I DAG?

Professor, med.dr. Lars Bolund
Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

Menneskets arvemasse er langt det mest komplicerede udviklings- og styresystem, vi kender. Fra det befrugtede æg udvikles det voksne menneske, der består af mange tusinde milliarder celler, hver med en arvemasse, der består af nukleinsyren DNA med ca. tre milliarder byggesten. Forandring af en enkelt byggesten et kritisk sted kan føre til katastrofe, og Murphys lov gælder selvfølgelig også her. Der sker mængder af forandringer i vores arvemasse hele tiden, men heldigvis har vi gode reparationsmekanismer og sikringssystemer. Vi er dog alle bærere af beskadigede arveanlæg; nogle kan give os endog meget alvorlig sygdom, nogle kan give tilbøjelighed til at udvikle visse almindelige sygdomme, og nogle behøver ikke at betyde noget, men kan give sygdom hos vort afkom.

Indtil for nylig forekom det totalt urealistisk at forestille sig, at man i vores århundrede ville kunne få detaljeindsigt i dette komplicerede system. Den ekstremt hurtige teknologiske udvikling har dog allerede muliggjort The Human Genome Project, som har den totale kortlægning af menneskets DNA som mål inden for ca. 10 år. Dette indebærer en bestemmelse af rækkefølgen af de tre milliarder byggesten, hvis biologiske betydning ikke umiddelbart lader sig fortolke. Det giver dog mulighed for at finde frem til de forventede 60-70.000 arveanlæg (gener), som, ved den nu velkendte genetiske kode, har opbygningen af alle vore forskellige proteiner indkodet. Vi er således hurtigt ved at få adgang til de fleste af vores gener, og dette giver, i teorien, nærmest ubegrænsede muligheder for detaljeret diagnostik af genetiske skader.

For eksempel kan man, når man kender karakteristiske sekvenser af byggesten i ønskede områder af en patients DNA, opformere DNA-området ved hjælp af PCR (Polymerase Chain Reaction) og analysere det for forekomst af specifikke forandringer (mutationer) eller sekvensbestemme det fuldstændigt, således at kodende eller regulatoriske områder bliver undersøgt i detaljer.

På denne måde kan forskellige genetiske forandringer afsløres. Nedarvede sygdomsrelaterede forandringer kan have vidt forskellig klinisk betydning - fra mutationer, der fører til alvorlige lidelser mere eller mindre uafhængigt af miljøpåvirkning (monogene sygdomme) til genvarianter, der i kombination med andre genetiske forhold og miljøfaktorer kan føre til sygdomsudvikling (multifaktorielle sygdomme). Muligheden for at diagnosticere den genetiske tilbøjelighed til at udvikle de store folkesygdomme (f.eks. hjerte-karsygdomme, diabetes, psykiske lidelser og cancer) er ikke uproblematisk, men kan få stor betydning for vor forståelse af miljøfaktorers sygdomsfremkaldende rolle og for vore muligheder for effektiv sygdomsforebyggelse.

Foruden de nedarvede genvarianter kan man afsløre genetiske forandringer, der er opstået i vævsceller (somatiske celler) under individets udvikling. Mutationer, der opstår i somatiske celler, kan få mange forskellige konsekvenser. I de fleste tilfælde er funktionsforstyrrelsen hos den enkelte celle uden

betydning for individet, selvom mere omfattende forstyrrelser og celledød kan føre til misdannelser og degenerativ sygdom samt bidrage til ældningsprocessen. Visse typer af somatiske mutationer har dog speciel stor klinisk betydning, idet de kan føre til, at den ramte celle udvikler sig ondartet og giver ophav til kræft. I mange tilfælde drejer det sig her om, at et kompliceret samspil mellem nedarvede og somatiske genetiske forandringer fører til sygdomsudvikling.

Nye molekylære cytogenetiske teknikker, forfinede kromosomundersøgelser, kan afsløre forandringer i bestemte gener og deres udtryk i enkeltceller (in situ) og kan derfor forventes at få stor diagnostisk betydning - specielt for kræftsygdommens vedkommende.

Den kliniske værdi af alle de diagnostiske fremskridt er endnu i de fleste tilfælde begrænset af, at forståelsen af de forskellige genetiske lidelsers udvikling og behandling er utilstrækkelig. En stor portion ydmyghed og forsigtighed ved fortolkningen af de genetiske fund er derfor påkrævet. Det er dog helt klart, at fundet af sygdomsgenerne vil muliggøre funktionelle undersøgelser, der vil bidrage afgørende til forståelsen af sygdomsmekanismerne og til udvikling af metoder til forebyggelse og behandling. Adgangen til det korrekte gen muliggør nu også forskellige former for somatisk genterapi.

Sekvensinformation vedrørende de pågældende sygdomsgener lægger grunden til forsøg med såkaldt antisense-terapi. Denne behandlingsform bygger på det nye farmakologiske princip, at små nukleinsyre molekyler kan optages af levende celler, og i dem, ved specifik baseparring, binde sig til komplementære nukleinsyresekvenser. I mange modelforsøg er det påvist, at man herigennem specifikt kan hæmme individuelle geners proteinproduktion. Selvom metoden stadigvæk er på udviklingsstadiet, så tyder de foreløbige resultater (og lægemiddelfirmaernes store satsninger) på, at behandlingspricippet i fremtiden kan få klinisk betydning - specielt til hæmning af abnorm genfunktion.

En anden behandlingsmulighed er direkte somatisk genterapi. Fungerende gener kan overføres til levende celler ved hjælp af forskellige DNA-konstruktioner (vektorer) og overførselsteknikker, og kliniske behandlingsforsøg er allerede i gang.

Et stort antal forskellige terapeutiske scenarier er blevet prøvet. Således kan genterapi bruges til korrektion af manglende funktion. Hvide blodlegemer fra patienter med adenosindeaminase (ADA)-mangel (en alvorlig monogent arvelig immundefekt) har f.eks. fået overført den normale ADA-kodende DNA-sekvens indsat i en retrovirusvektor. Disse genetisk manipulerede celler producerer nu enzymet ADA og kan derfor, når de tilbageføres til patienterne, overleve og udvikle disses immunforsvar. De foreløbige behandlingsresultater er yderst positive, selvom behandlingen må gentages, idet de modne hvide blodlegemer har en begrænset levetid. Tilsvarende behandlingsforsøg ved mange andre monogent arvelige sygdomme er undervejs, og der udvikles også metoder til at overføre funktionelle gener til umodne stamceller, sådan at et mere stabilt behandlingsresultat kan opnås.

Genterapi bruges også til forstærkning af funktioner, der ikke primært er defekte, men menes at være af betydning for patientens og lægernes evne til at bekæmpe den aktuelle sygdom, der ikke behøver at være genetisk betinget. Således overføres f.eks. gener for forskellige immunhormoner" (cytokiner/interleukiner) og cellemembranproteiner til tumor- eller forsvarsceller fra terminalt syge patienter med ondartet modermærkekræft. Disse genetiske manipulationer kan udføres enten direkte på cellerne i kroppen eller på celler, der er udtaget fra patienten og derefter tilbageføres til denne. Man håber på disse måder at forstærke immunforsvarets genkendelse af tumorcellerne som værende fremmede og/eller at stimulere forsvarscellerne til at returnere til tumorvævet og dér være genetisk styrkede i deres kamp mod tumorcellerne.

Gener kan også overføres med henblik på at tilføre helt nye egenskaber, der kan bruges f.eks. ved bekæmpelse af syge celler. Således er man gået i gang med forsøgsvis at behandle hjernetumorer ved at indsprøjte museceller, der producerer genetisk manipulerede retrovirus. Til forskel fra de normale hjerneceller bliver de hurtigt voksende tumorceller inficeret, hvorved der overføres fremmede gener, som gør tumorcellerne ekstremt følsomme for specifik kemoterapi. En lang række lignende behandlingsforsøg er undervejs, og selvom få overbevisende resultater endnu er blevet præsenteret, må det forventes, at genterapi før eller siden bliver et realistisk behandlingsalternativ for mange genetiske såvel som ikke-genetiske sygdomme.

Over 100 forskellige genterapiforsøg er blevet godkendt verden over, og antallet af patienter, der er blevet eller planlægges behandlet med genterapi, nærmer sig nu 1000. Der er praktisk taget endnu ikke set nogen bivirkninger i disse behandlingsforsøg, men observationstiden er i de fleste tilfælde så begrænset, at man ikke kan udtale sig om langtidsbivirkninger med udgangspunkt i andet end de forberedende dyreforsøg, der er udført. Disse erfaringer er dog så positive, at selv om de kliniske behandlingresultater egentlig ikke er imponerende endnu, er optimismen og gåpåmodet kraftigt stigende - specielt i USA. Det hævdes, at gener er fremtidens lægemidler, som vil blive anvendt ikke kun til at korrigere genetiske skader, men i enhver situation, hvor overførsel af et gen kan tænkes at give en positiv effekt i forebyggelse eller behandling. Formentlig vil de initiale forventninger til den nye behandlingsform, som sædvanlig, hurtigt bringes ned på et mere realistisk niveau, når erfaringerne bliver større.

Det er dog helt klart, at det moderne sundhedsvæsen står overfor en kolossal udfordring hvad gælder diagnostik, forebyggelse og behandling af genetiske lidelser samt kortlægning af genetisk tilbøjelighed til udvikling af de store folkesygdomme - kombineret med den eventuelle mulighed for at bruge gener og antisense-molekyler som almindelige lægemidler. Det er derfor vigtigt, at vi i Danmark opbygger en kritisk forskning og ekspertise på dette område, som kan bidrage til og vurdere de nye tilbud i fremtidens sundhedsvæsen. Den moderne kliniker må udvikle en større viden og opmærksomhed vedrørende genetiske problemstillinger. Samarbejdet mellem klinikere og klinisk genetisk/molekylær medicinsk ekspertise (i ind- og udland) må forbedres væsentligt. Der er allerede opstået et enormt behov for formidling af genetisk viden til såvel patienter og pårørende (genetisk rådgivning) som til sundhedsvæsenets personale. Den moderne medicinske genetik/molekylærbiologi vil helt sikkert bidrage væsentligt til udviklingen af alle kliniske fagområder, men vi må hele tiden passe på, at de nye muligheder bliver udnyttet på en økonomisk og etisk forsvarlig måde.

kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk Videnskabsteori,
Københavns Universitet

I Lars Bolunds indlæg refereres der blandt andet til den somatiske genterapis bedste succeshistorie, nemlig behandlingen af patienter med ADA-mangel.

Dette eksempel har også været på forsiden af aviserne og i TV, hvor det er blevet konstrueret som et symbol på de store behandlingsmuligheder genteknologien indebærer. Syge børn kan gøres raske, og udfris fra et liv med nærmest umenneskelig begrænsninger.

Men før man lader sig forføre af eksemplets dramatiske effekter, er det værd at overveje, om det virkelig kan danne grundlag for en generelt positiv forventning til en hurtig udvikling af genterapi.

Her må svaret sandsynligvis være nej!

Genterapi ved ADA-mangel er effektiv selv om kun en beskedent del af de hvide blodlegemer får indført det fungerende gen, og det er ikke et krav, at genets funktion reguleres til et bestemt niveau. Der findes selvfølgelig andre arvelige sygdomme, hvor de samme gunstige forhold gør sig gældende, men for langt de fleste arvelige sygdomme og andre sygdomme, man kunne tænke sig at behandle med genterapi, stilles der langt større krav til effektiviteten af indsætningen og præcisionen i funktionsreguleringen af generne.

På en måde er det vi har brug for at høre om, ikke genterapiens succeshistorier, men dens fiaskoer.

Hvad har man forsøgt, hvorfor og hvordan gik det galt, og hvad kan man lære af det.

For eksempel følger forsøgene med genterapi på mennesker efter en årrække med dyreforsøg, og man

må antage, at der ikke er påbegyndt forsøg med mennesker, med mindre dyreforsøgene har været succesfulde; men alligevel går det galt nogen gange, når man forsøger at overføre erfaringerne til behandling af mennesker.

Det er også vigtigt at være opmærksom på sidste afsnit i Lars Bolunds indlæg, hvor han blandt andet taler om behovet for genetiske rådgivning. Dette er et område, der er sørgeligt forsømt i Danmark, når det gælder ressourcetildelingen. Hvad enten vi indfører genterapi eller ej, bliver vi nødt til at opprioritere dette område i fremtiden. Alene de mange nye muligheder for gentest vil gøre det nødvendigt.

GENTERAPI VED CANCER

Professor, overlæge dr.med. Arne Svejgaard
Klinisk Immunologisk afdeling, Rigshospitalet

Kræft er den næsthyppigste dødsårsag i Danmark så vel som i de fleste andre vestlige lande.

Den grundlæggende fejl ved kræftceller er, at de deler sig uden den kontrol, der normalt sørger for, at celler kun deler sig, når organismen har behov for det. Anvendelsen af moderne molekylærbiologiske analysemetoder har medført en revolutionerende udvikling i vor forståelse af de mekanismer, der kontrollerer celledeling, og som svigter når det går galt.

Kræft er en genetisk sygdom

Det første gennembrud i denne udvikling kom ved udforskning af det såkaldte retinoblastom, dvs. kræft udgået fra øjets nethinde. Denne kræftform optræder ofte tidligt i livet og i bestemte familier, som tegn på at arvelige faktorer er involveret. Det er nu lykkedes at identificere det gen, der er ansvarligt for den arvelige disposition for retinoblastom. Der er tale om en ændret (muteret) udgave af et gen, der i sin normale form har den vigtige funktion at hindre ukontrollerede celledelinger. Genet betegnes Rb og hører til de såkaldte tumor suppressor gener, dvs. gener der normalt undertrykker opståelsen af kræftsvulster.

En patient med den arvelige form for retinoblastom har arvet et muteret Rb-gen fra den ene af sine forældre, og et normalt fra den anden. Det normale Rb-gen vil udføre den korrekte kontrol af celledelingerne; men hvis der tilfældigvis opstår en ændring i en nethindecelle, så denne ikke længere har noget normalt Rb-gen (typisk ved at genet muterer, eller ved at cellen taber kromosomet med det normale gen), vil celledelingen herefter være unddraget normal kontrol, og cellen vil dele sig uhæmmet, således at der opstår en svulst.

Dette eksempel viser, at både arvelige og erhvervede faktorer kan være årsag til kræft. I alle tilfælde drejer det sig imidlertid om ændringer i det genetiske materiale (DNA). Kræft er således en genetisk sygdom. I de fleste tilfælde af kræft foreligger der ikke nogen arvelig disposition. Den abnorme genetiske tilstand skyldes således oftest mutationer alene i kropsceller (somatisk mutation), enten tilfældigt eller som følge af uheldige miljøfaktorer, som f.eks. tobaksrygning.

Man har kendskab til en hel række forskellige tumor suppressor gener, hvoraf nogle er defekte ved en række forskellige kræftformer. Det gælder f.eks. det såkaldte p53-gen, hvis normale funktion er at slå cellen ihjel, når den er kommet ud af kontrol.

Tumor suppressor genernes modstykke er de såkaldte onkogener, der fremmer udviklingen af kræft. Det er ændrede udgaver af nogle gener (de såkaldte proto-onkogener), der har den livsvigtige funktion i normale celler at kontrollere en af de mange processer, der er involveret i celledelingen. Et eksempel er det såkaldte abl-gen, hvis normale form koder for et enzym, der medvirker ved dannelsen af de signaler, som får en celle til at dele sig. Bestemte ændringer i abl-genet kan medføre en uhæmmet stimulering af cellens deling.

Kræft skyldes altså, at der er opstået en fejl i et eller flere af de gener, der regulerer celledelingen. I langt de fleste tilfælde skal der være fejl i adskillige gener, før cellen bliver til en kræftcelle. Det er

forklaringen på, at der går mange år, før der f.eks. opstår lungekræft som følge af rygning.

Genterapi ved kræft

Da kræft skyldes abnorme gener, forekommer det nærliggende, at man griber ind og korrigerer en eller flere af de genetiske fejl. Hvis man f.eks. kunne indsætte et normalt fungerende tumor suppressor gen i kræftceller, der mangler det, kunne man standse den abnorme celledeling. Hvis man kunne inaktivere et onkogen, der fremkalder ukontrolleret celledeling, ville man også kunne standse denne. Det er ideelt det, man ønsker sig ved genterapi mod kræft. I praksis er dette uhyre vanskeligt, fordi det kræver, at samtlige kræftceller i kroppen behandles, hvilket ikke er muligt med de nuværende former for genterapi. Hvis blot nogle få kræftceller ikke får korrigeret deres arvemasse, vil disse celler fortsætte med at dele sig og til sidst slå patienten ihjel. De genterapiforsøg, der i dag anvendes ved kræft er derfor baseret på to andre principper: Anvendelse af selvmordsgener" eller af gener, der kan stimulere patientens immunsystem til at slå kræftcellerne ihjel.

Genterapi med "selvmordsgener"

Princippet ved denne behandling er, at svulstcellerne tilføres et gen, der fører til dannelse af et enzym, som kan omdanne et bestemt medikament til et stof, der slår cellerne ihjel. Det allerede klassiske eksempel er det såkaldte thymidinkinase-gen fra det herpes-virus, der fremkalder forkølelsessår. Enzymet, der ikke findes i normale celler, gør cellen ultrafølsom overfor medikamentet ganciclovir, således at den dør ved kontakt med dette stof, når patienten behandles med det. Det indsatte thymidinkinase-gen kan opfattes som en fjernstyret bombe, der når som helst kan udløses til at forårsage cellens død.

De mest lovende resultater med anvendelse af dette princip er opnået ved ondartede hjernesvulster, der ellers er praktisk taget uimodtagelige for den hidtidigt anvendte behandling i form af kirurgi og kemoterapi. Gennem fine kanyler sprøjter man nogle dyrkede, virusproducerende museceller præcist ind i kræftsvulsten i hjernen. Her udskiller musecellerne det pågældende modificerede virus, som indeholder thymidinkinase-genet, således at tumorcellerne bliver inficeret og får dette gen indbygget i deres arvemasse. Ved at anvende virus af typen retrovirus opnår man, at selvmordsgenet" kun optages i celler, der deler sig, hvilket naturligvis gælder kræftcellerne, men derimod ikke de omgivende normale hjerneceller, der altså forbliver ufølsomme overfor den efterfølgende behandling med stoffet ganciclovir.

Michael Blaese og medarbejdere, fra the National Institutes of Health", har behandlet 15 patienter på denne måde. Hos 9 af patienterne sås mere end 30% reduktion af svulstvævet, hvilket må anses for en sikker effekt. Der sås ingen alvorlige bivirkninger hos nogen af patienterne. Michael Blaese understreger, at ingen af patienterne kan anses for helbredte. Dette skyldes bl.a., at svulstvævet er så spredt i hjernen, at det er umuligt at få indsprøjtet de pågældende museceller i nærheden af alle svulstceller.

Genterapi, der stimulerer immunsystemet

Kræftceller indeholder, som anført, muterede gener. Disse gener koder for proteiner med en struktur, som ikke normalt findes i organismen. Proteinerne kan derfor, i teorien i hvert fald, af immunsystemet opfattes som værende fremmede. Immunsystemets funktion er bl.a. at reagere med antistofdannelse imod mikroorganismer og andre celler, der præsenterer fremmede stoffer, for på denne måde at slå dem ihjel. Dersom denne funktion altid var effektiv, ville alle kræftceller, der opstod i kroppen blive dræbt og der ville ikke findes kræft. I de tilfælde, hvor der opstår kræft, har immunsystemet altså svigtet. Dette kan der være mange årsager til. En nærliggende forklaring er, at immunsystemets celler ikke bliver stimuleret tilstrækkelig kraftigt til, at de kan slå kræftcellerne ihjel.

De fleste kliniske forsøg med genterapi, der for tiden er i gang ved kræftsygdomme, stiler faktisk imod en stimulation af immunsystemet, i håb om at det vil dræbe kræftcellerne. Der er mange måder, man kan stimulere immunsystemet på. Man kan f.eks. indsætte gener, der forårsager dannelse af de specielle hormoner, som er nødvendige for en fyldestgørende immunfunktion. Endvidere kan man indsætte bestemte gener i kræftceller, således at disse vil tiltrække immunsystemets celler og blive slået

ihjel. Heller ikke disse kliniske forsøg har endnu med sikkerhed ført til helbredelse af nogen patienter.

Kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk Videnskabsteori,
Københavns Universitet

To ting springer straks i øjnene, når man skal komme med en etisk kommentar til professor Svejgaards indlæg. Den ene er den manglende sammenhæng mellem indlæggets første del om kræftgenetik og dets anden del om genterapi ved kræft. Den anden er de enorme ressourcemæssige implikationer, hvis genterapi viser sig at være en effektiv behandlingsform ved nogle af de hyppige kræftsygdomme, f.eks. lungekræft.

Vi ved i dag mange ting om kræftsygdommens genetik og om betydningen af forskellige suppressor- og onkogener. Denne forskning har kostet milliarder af kroner, men det er ikke herfra at mulighederne for genterapi ved kræft kommer. Som professor Svejgaard ganske rigtigt påpeger, vil en rettelse (eller helbredelse) af det syge/muterede gen kræve, at man kan nå ud til hver enkelt kræftcelle og indføre det nye/rettede gen i den. Dette kan vel egentligt ikke komme som nogen overraskelse for de forskere, som igennem årene har lovet os at løse kræftens gåde og helbrede de kræftsyge, hvis de blot fik tilstrækkelige midler til deres forskning i kræftgenetik.

Det er også interessant, at de hidtidige forsøg med genterapi mod kræft ikke har ledt til nogen helbredende behandling, men kun til behandlinger, som er livsforlængende. Hvis dette mønster forbliver konstant i fremtiden, må man altså forudse, at vi kommer til at betale store summer for genterapi, der blot er livsforlængende. I mange tilfælde vil det sandsynligvis ikke være sådan, at genterapien erstatter anden behandling, f.eks. kemoterapi; men genterapien vil blot være endnu et våben i arsenalet, som anvendes samtidig med andre behandlinger. Idet det jo gælder, at genterapi og kemoterapi har helt forskellige virkningsmåder og der derfor kan forventes et positivt samspil mellem dem. De ressourcemæssige implikationer af en sådan anvendelse af genterapi ved blot en enkelt af de hyppige kræftformer vil være store; og vi kommer ikke uden om, på et eller andet tidspunkt, at diskutere, om man alligevel ikke kan købe ekstra levedage for dyrt, i hvert fald i de tilfælde hvor man betaler med fællesskabets midler.

Før vi begynder at investere i genterapi mod kræft, er vi altså nødt til at overveje, hvorledes omkostningerne skal betales. Vil vi betale mere i skat, eller kan vi pege på andre patientgrupper, hvis behandling skal nedprioriteres for at overføre midler til genterapien?

GENTERAPIENS BIOLOGISKE OG MOLEKYLÆRE METODER

Lektor, cand. scient. Peter Hjorth
Institut for Molekylær biologi, Aarhus Universitet
Deltager i Bioetikprojekt "GRAN"

Genernes opbygning

Ved genterapi indføres ekstra gener i cellerne i kroppens væv. Gener er arveanlæg og består af lange kæder af DNA (nukleinsyre). De naturlige gener findes i kromosomerne, og vi har de samme 50-100.000 gener i cellekernen af hver eneste af kroppens celler. Gener er opbygget efter et fælles grundprincip med en struktur del, der har indkodet opbygningen af et bestemt enzym (protein), og en del der styrer genets aktivitet. Når den styrende del giver grønt lys oversættes strukturdelen til RNA (en anden nukleinsyre). RNA flyder så fra kernen ud i celledaften (cytoplasma), hvor enzymet laves efter den indkodede skabelon. Enzymer er cellernes kemiske maskiner, og de omsætter forskellige kemiske stoffer. Den styrende del af et gen bestemmer hvornår, hvor meget og i hvilke celler det bestemte enzym laves. Det er dermed de styrende dele af vore gener, som bestemmer, at cellerne i

kroppen har forskellige enzymer og dermed forskellige funktioner. Tænk på hvor forskellige cellerne i huden, blodet og musklerne er. Forskningen har givet os en begyndende indsigt i de styrende deles biokemiske funktion, men det kræver endnu mange års forskning, før det bliver kendt, hvilke gener, der er karakteristiske for alle kroppens forskellige celletyper, og hvilken styring disse gener er underlagt.

De terapeutiske gener, som skal benyttes til genterapi, kommer oftest fra mennesket og bliver ved hjælp af gensplejsning klonet og renfremstillet i bakterier. Terapi-generne kan være sammensat af stykker fra forskellige gener.

Metoder til indføring af gener

Gener, der benyttes til genterapi, består også af både en styrende del og en strukturdel. Den styrende del må tilpasses de specielle celler, som terapien retter sig imod, mens strukturdelen typisk har indkodet strukturen for det enzym, som mangler eller er defekt i patienten.

Gener kan indføres som rent DNA. Til behandling mod hudkræft har man brugt en salve med fedtdråber, som indeholdt DNA. Man har også brugt forstøvede fedtdråber til inhalering ved behandlingforsøg mod cystisk fibrose. Den mest effektive indføring af gener sker dog ved at udnytte uskadeliggjorte virus, der kan sammenlignes med en taxa (en vektor), som bringer det terapeutiske gen ind i cellernes kerner. Taxaen er lavet ved at fjerne en stor del af virus' arveanlæg, og indsplejse et terapeutisk gen i den virale arvemasse. Denne kunstige hybridarmasse må pakkes ind i viruspartiklens egen proteinkappe. Det foregår i dyreceller, som dyrkes kunstigt (pakkeceller) og som indeholder de virusgener, som mangler i hybridarmasse. Denne kunstigt pakkede viruspartikel kan nu fungere som taxa for terapigenet, bringe det ind igennem kropscellens ydermembran og indsætte det i et af cellekernens kromosomer. Herfra kan virus med sit defekte arveanlæg ikke frigøre sig igen og er dermed uskadeligt. Det er endnu ikke muligt at målrette virus-taxaen til et bestemt område på vore kromosomer eller til et bestemt af vore gener. Der er derfor en risiko for at virus-taxaen indsættes i og ødelægger et vigtigt gen. Fra undersøgelser med mus véd man, at dette sker i én ud af tyve gange en virus indsættes. Disse problemer er mindre udprægede når rent DNA benyttes til indføring af gener. I en tredje metode til indføring af gener udnyttes svækket adenovirus, som er et af menneskets forkølelsesvirus. Det har den fordel, at det ikke sætter sig ind i kromosomerne, hvorved man undgår at skade andre gener. Metoden er forsøgt til behandling af cystisk fibrose.

Målrettet indføring af gener kan opnås i kunstigt dyrkede menneskeceller. Det gen, der skal indføres, udstyres med et stykke, som er identisk med det gen på kromosomerne, hvor indføringen skal ske. Lighederne mellem det indførte og det naturlige gen genkendes af cellekernens naturlige processer for kromosomrekombinering. Processen er ineffektiv, og celler med de sjældne indsætninger af denne type, udvælges blandt hundredvis af celler med andre indsætninger. Metoden er både langsommere og langt mere kompliceret, end dem, der anvendes for virus taxa og rent DNA.

Utilsigtet genterapi på kønsceller

Genterapi, som kan forårsage ændringer, der gives videre til kommende generationer ved naturlig forplantning, kaldes kønscelle-genterapi. Ved somatisk (kropscelle-) genterapi er der en risiko for, at der samtidigt sker en utilsigtet kønscelle-genterapi. Denne risiko er lille, men afhænger af hvordan behandlingen bliver givet. Det sikreste er at behandle celler, der er taget ud af kroppen. Efter indføring af et gen med virus-taxa eller rent DNA bliver cellerne kontrolleret, så de ikke har ubrugt virus eller DNA. Derefter kan cellerne føres tilbage i patienten uden risiko for, at kønscellerne bliver berørt af terapien. Indsprøjtes derimod virus-taxa eller DNA direkte i et organ i kroppen, vil der være en risiko for, at disse stoffer via blodet bringes til kønsvævet (testikler eller æggestokke). Denne risiko kræves undersøgt for at opnå godkendelse af forsøg med genterapi i USA. For de hidtil anvendte behandlinger har man lavet tilsvarende forsøg med andre pattedyr for at vurdere risikoen. Og i disse forsøg har det ikke været muligt at påvise fremmed DNA i kønsvævet. Risikoen har dog nok været af mindre betydning for godkendelse af behandlingsforsøg på ekstremt syge personer.

En forøget risiko for utilsigtet kønscelle-genterapi kendes fra andre pattedyr ved somatisk genterapi på fostre, der er under udvikling i livmoderen. Behandling af menneskefostre på tilsvarende stadier er

blevet diskuteret og må ligeledes forventes at være forbundet med en uacceptabel høj risiko for at berøre kønscellerne.

Genetisk modificerede dyr

Ingen vil i dag bevidst gensplejse i menneskers arveanlæg, så at ændrede gener videregives til de næste generationer. Men flere metoder benyttes til at fremavle genetisk ændrede husdyr og laboratoriedyr, specielt mus. Disse metoder er dog både for dårlige og for risikable, hvis de skal anvendes med henblik på at behandle arvelige sygdomme hos mennesket.

Genetisk ændrede mus frembringes ved at indsprøjte DNA i cellekernen på befrugtede æg. DNA, som bliver indsat i kromosomerne i fosteranlæg (embryoer) på dette en-celle stadie, vil i det voksne dyr findes i alle celler og således også i kønscellerne. Derfor vil det indsatte DNA kunne arves af kommende generationer. Men metoden indebærer et spild af dyr. Hvis for eksempel DNA indsprøjtes i 50 befrugtede æg og disse indplanteres i hunmus til opfostring, fødes kun omkring fem museunger. Resten vil dø under embryoudviklingen, på grund af skader, de har fået ved indsprøjtningen. Blandt de 5 unger vil kun én have optaget det indsprøjtede DNA. DNAet har i denne mus oftest indsat sig på et enkelt sted på et af kromosomerne, og da dette sted bliver tilfældigt valgt, kan vi ikke målrette DNA til et bestemt ønsket sted ved denne metode. Det indebærer en risiko for at ødelægge nødvendige gener. Konsekvensen heraf er øget fosterdødelighed eller deformede unger. Dette optræder ved en ud af 20 DNA-indsættelser. Metoden er derfor af gode grunde uacceptabel til anvendelse på mennesker.

Hos mus kendes endvidere en metode til målrettet indføring af DNA i kromosomerne. Man udnytter cellekernens evne til at identificere ens genstykker og rekombinere disse. Til metoden benyttes kunstigt dyrkede embryoceller, og man udvælger - blandt hundredvis af celler med indsat DNA - lige præcis den celle, hvor det indførte DNA har fundet den ønskede plads i kromosomerne. Denne celle dyrkes til en koloni og indføres i det indre hulrum på et almindeligt embryo. Her indgår cellerne i dannelsen af alle væv i den mus, som bliver resultatet. Metoden indeholder flere trin, som vil være både frastødende og absurde, hvis man forestiller sig metoden anvendt på mennesker.

Metoderne til genetisk ændring af mus er resultatet af mere end 20 års intens eksperimentel udforskning af musens embryologi. Man kan forvente, at en tilsvarende eksperimentel forskningsindsats angående menneskets embryologi skal til, for at kunne udarbejde anvendelige metoder for mennesker.

Hvad kan fremtiden bringe os?

Der udføres i dag ikke genterapi i Danmark, men udviklingen i USA og førende europæiske lande vil være bestemmende for, hvilke behandlingsmuligheder der vil være til rådighed for den danske sundhedssektor i fremtiden. Udviklingen i udlandet over de næste 5 år kan i nogen grad forudsiges ud fra de forsøg, som allerede er i gang, samt ud fra en række betydningsfulde tekniske og samfundsmæssige faktorer.

Forsøg med genterapi foregår nu på patienter, som lider af ADA-mangel, cystisk fibrose, familiær hyperkolesterolemie, glucocerebrosidase-mangel, blødersygdomme samt AIDS og forskellige kræftformer. Der er endnu kun opnået bedring for patienterne med ADA-mangel samt, måske, for patienter med hjerne- og hud-tumorer, men det skal nok lykkes med de andre nævnte patientgrupper også. Flere sygdomme med simpel arvegang kan blive inddraget, skønt de er sjældne og der derfor er ret få patienter. Det vil specielt være sygdomme, hvor blodlegemer - eller disses stamceller udtages fra kroppen - kan behandles, fordi denne behandlingsform er sikrere med de noget primitive virusmetoder man kender i dag. Men denne behandlingsform er kostbar, og det er sandsynligt, at både samfund og sundhedssektorer vil satse på folkesygdommene med de mange patienter, så som kræft, hjertekarsygdomme og immunologiske sygdomme samt måske på AIDS, fordi denne sygdoms udvikling er uoverskuelig. Sundhedssektoren vil også være afhængig af den bioteknologiske industri til levering af de kostbare stoffer, den skal bruge ved genterapi. Og industrien vil nok på linie med sundhedssektoren først satse på produkter til sygdomme med store patientgrupper. Patientforeninger for de enkelte simple arvede sygdomme kan dog tænkes at ændre denne tendens noget ved at virke som pressionsgrupper.

Folkesygdommene er ret komplekst arvede sygdomme, hvor miljø og livsstil ofte spiller ind. Derfor er de umiddelbart vanskeligere at behandle med genterapi. Dog forestiller man sig at kunne anvende de gener til terapi, som har overordnet betydning i den enkelte sygdomstype. Nogle mener, at man med kræftsygdommene er i denne situation, fordi mange af sygdommene skyldes celler, der er unaturlige i deres vækst eller modning. Man har derfor håbet på at udvikle en behandlingsform, der kunne være fælles for mange kræftsygdomme. Men det er nok for optimistisk, fordi det er forskellige gener, der primært er defekte hos de enkelte patienter. Derimod virker det sandsynligt, at der inden for de næste 5 år vil være muligheder for genterapi mod nogle kræftsygdomme, som angriber væv, der er let tilgængeligt. Det vil først og fremmest sige hud og blod.

Genterapi vil altså blive en ekstra behandlingsmulighed, som det danske sundhedsvæsen også kan vælge at investere i. De næste 5 år vil åbne muligheder for genterapi for en lille håndfuld af sygdomme, som ellers vil være svære at helbrede. Udviklingen derefter vil også forløbe i et moderat tempo, fordi metoderne for hver sygdom er forskellige og derfor kun kan udformes efter intens udforskning.

kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk videnskabsteori,
Københavns Universitet

Peter Hjorth har givet os en glimrende og letfattelig gennemgang af genterapiens metoder og muligheder; men det er vigtigt ikke at lade sig forblænde af de mange ord og de elegante biologiske metoder med virus-taxaer osv.

Hvad vi står med her i dag, er en afgørende nyskabelse inden for mulighederne i biologien. Aldrig før har vi haft mulighed for at omskabe os selv på det basale biologiske plan.

Derfor er det nødvendigt med en grundig etisk diskussion, hvor usikkerhedsfølelser overfor den nye teknik ikke bare affærdiges eller latterliggøres. Rationalitet er ikke alt i denne verden, og en gang imellem ved følelserne bedre besked end fornuften.

For mange er det største etiske problem nok, om vi kan risikere at foretage ændringer i arvmassen, som vil blive nedarvet til vore efterkommere og om vi kan forudsige effekten af sådanne ændringer i fremtiden. Officielt er der bred enighed om, at gensplejsning på kønsceller, og i øvrigt genterapi med risiko for nedarvning til kommende generationer, ikke bør foretages. Men her er det specielt vigtigt at være opmærksom på afsnittet om genetisk modificerede dyr, hvor Peter Hjorth skriver:

Ingen vil i dag bevidst gensplejse i menneskets arveanlæg, så ændrede gener viderebringes til de næste generationer."

Kodeordene i dette afsnit er i dag". Peter Hjorth har ærligt fremhævet de tekniske og etiske problemer ved genterapi på kønsceller og fosteranlæg, men vi ved, at der er forskere, der ikke har nogen som helst moralske skrumpel ved at foretage genterapi på kønsceller. Der er også firmaer, der allerede nu overvejer markedet for sådanne interventioner, og det forekommer naivt at tro, at de ikke vil presse på, for at få lov til at gensplejse på kønsceller, præcis i det øjeblik, hvor teknikken er så udviklet, at det bliver muligt. Hvis vi virkelig mener, at gensplejsning, der kan nedarves til kommende generationer, er etisk uacceptabel, er det ikke nok at forbyde selve handlingen, vi må sandsynligvis også forbyde den forskning, der leder op til den. Samtidig er det klart, som Peter Hjorth også påpeger, at samfundet må kræve nøje undersøgelser af, om metoder til genterapi på kropsceller kan give anledning til overførsel af de nye gener til kønscellerne.

Vi vil også gerne påpege, at den genetiske forskning i mange år har udnyttet personer med sjældne arvelige sygdomme. Det er etisk betænkeligt, at man nu, hvor forskningen måske endelig kan lede til

helbredelse eller lindring af disse menneskers sygdomme, i stedet lader økonomien råde, og satser på genterapi rettet mod de store markeder (f.eks. kræft og AIDS). Hvis det danske samfund vælger at satse på genterapi, skylder forskerne, og vi som samfund, disse mennesker, at der bliver udviklet genterapi mod alle de mange sjældne arvelige sygdomme, hvor familier i generationer har ladet sig undersøge, for at hjælpe den genetiske forskning fremad.

GENTERAPIENS ALTERNATIVER OG MULIGHEDER

Lektor, lic.scient. Torben A. Kruse
Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

I dette oplæg vil jeg forsøge at fremdrage nogle kendsgerninger, som kan være af betydning i besvarelsen af nogle af de spørgsmål, som ofte rejses omkring genterapi. Det er spørgsmål som:

Vil fosterdiagnostik og anlægsbærrdiagnostik overflødiggøre genterapi?

Vil genterapi overflødiggøre fosterdiagnostik?

Skal der i givet fald benyttes genterapi på kønsceller eller på somatiske celler?

Stiger hyppigheden af arvelige sygdomme, så vi til sidst alle bliver syge, hvis vi indfører genterapi?

Vil genterapi blive benyttet til behandling" af raske mennesker?

Ved overvejelser omkring genterapiens alternativer og muligheder kan det være rimeligt at tage udgangspunkt i den klassiske diskussion om forebyggelse og behandling. Det er i denne diskussion vigtigt at holde sig klart, at arv og miljø spiller ind med forskellig vægt for forskellige sygdomme.

Nogle sygdomme er meget genetisk bestemte, dvs. at forskelle i generne er afgørende for, hvilke personer der får sygdommen. Det drejer sig om sygdomme som blødersygdom, Huntingtons Chorea, cystisk fibrose osv.

Andre sygdomme siges at være multifaktorielle, dvs. at forskelle i generne gør nogle personer mere sårbare og andre mere robuste, men at forskelle i miljøpåvirkninger er medvirkende udløsende faktorer. Flere hyppige folkesygdomme, som hjerte- karsygdomme og kræft, og psykiatriske lidelser, som mani-depressiv psykose og skizofreni, hører til denne kategori.

Endelig er der sygdomme, hvor genetiske forskelle ikke giver anledning til forskelle af betydning i sygdomsrisiko. Disse sygdomme er altså overvejende forårsaget af miljøpåvirkninger.

Af den første type sygdomme, de meget genetiske, er der beskrevet ca. 4.000 forskellige, hvoraf de fleste er temmelig sjældne. De mest almindelige forekommer med hyppigheder på omkring 0,5‰; det svarer til at i Danmark bliver 30 personer af en årgang ramt af en af disse sygdomme, f.eks. cystisk fibrose eller Huntingtons Chorea. Ved forebyggelse af disse sygdomme forstås først og fremmest fosterdiagnostik og eventuel efterfølgende svangerskabsafbrydelse, hvis fostret har den sygdomsfremkaldende gensammensætning. Gennem de seneste 10 år er det blevet muligt at tilbyde sådan en diagnostik ved gentest, specielt i familier, for de fleste af de hyppigste af disse sygdomme.

Betyder det, at ovennævnte sygdomme dermed kan udryddes? Nej.

1. For autosomt recessive sygdomme vil man generelt ikke vide, at diagnostik måtte være påkrævet, før efter det første syge barn i en søskendeflok er født, idet sygdommen typisk ikke ses hos hverken forældrene eller deres slægtninge.

2. For visse af disse sygdomme, specielt alvorlige kønsbundne sygdomme, som f.eks. Duchennes muskeldystrofi, forekommer nye mutationer meget hyppigt.

3. Der kan være grunde, f.eks. religiøse, til at nogle ikke ønsker at gøre brug af muligheden for provokeret abort.

Der vil således til stadighed være behov for behandling.

For så vidt denne behandling bliver baseret på genterapi, kan dette ske dels ved kønscellegenterapi, dels ved somatisk genterapi.

Selvom den første mulighed lyder mest effektiv og radikal, så er der, ud over eventuelle etiske forbehold, flere grunde til, at den sandsynligvis ikke vil blive anvendt til korrektion" af enkeltgensdefekter. For det første må man nødvendigvis undersøge, om det befrugtede æg bærer en genfejl, og det vil teoretisk kunne gøres i forbindelse med reagensglas-befrugtning. Her vil man typisk have flere embryoer til rådighed, og det vil være unødvendigt at foretage genterapi på afficerede, når man alternativt kan implantere ikke afficerede. For det andet er det ikke sikkert, at man nogensinde bliver i stand til præcist at erstatte det syge" gen med det raske" gen ved genterapi. Det, man gør, er at tilføre et normalt gen, som så sætter sig et tilfældigt sted i arvemassen. Det betyder dels 1) at en af fordelene (?) ved kønscellegenterapi, nemlig at genfejlen er rettet også i kommende generationer, forsvinder, idet det sygdomsgenet og korrektionen ikke nødvendigvis vil nedarves sammen i kommende generationer, dels 2) at det tilførte gen kan sætte sig på steder i arvemassen, hvor det gør skade og således påføre kommende generationer sygdomme.

Hvad somatisk genterapi af enkeltgenssygdomme angår, kan man generelt sige, at disse sygdomme udviser en uhyre variation; de rammer forskellige væv og celletyper på meget forskellig måde. Udvikling af genterapi vil for hver af disse sygdomme kræve en meget betydelig forskningsindsats. For de fleste af disse sygdomme må man derfor, desværre, forvente, at den behandling (herunder genterapi), der kan tilbydes, vil være meget mangelfuld lang tid fremover.

Et spørgsmål, som jævnligt dukker op i diskussionen, er om somatisk genterapi vil øge hyppigheden af disse sygdomme. Teoretisk set vil enhver vellykket behandling af enkeltgenssygdomme sænke selektionstrykket og øge hyppigheden af sygdomsgenet. Hvad betyder det i praksis? For de hyppigste dominante sygdomme vil selektionstrykket kun sænkes ganske lidt og for de hyppigste recessive sygdomme vil det sænkes betydeligt, men det vil kun have effekt på en lille del af sygdomsgenerne. Det bedste skøn for hvor lang tid, det vil tage før hyppigheden af disse sygdomme er fordoblet, f.eks. fra 0,5 til 1, vil være mindst 500-1000 år. For de alvorligste kønsbundne sygdomme kan man derimod få en fordobling på 60-80 år.

Det skal her bemærkes, at både fosterdiagnostik og anlægsbærerdiagnostik vil virke den modsatte vej og sænke hyppigheden af disse sygdomme, og desuden at disse effekter kun vil forekomme i den del af verdens befolkning, der har råd til at benytte sig af disse muligheder.

Hvad de multifaktorielle sygdomme angår er det endnu sværere at sige præcist, hvad vi kan forvente, på trods af at det drejer sig om nogle af de hyppigste og alvorligste folkesygdomme. Grunden hertil er, at vi om disse sygdomme kun har en meget mangelfuld viden, hvilket skyldes sygdommenes høje kompleksitet. Øget genetisk forskning i disse sygdomme vil i de kommende år utvivlsomt føre til en forbedret forståelse af genernes betydning og derigennem forhåbentlig muliggøre en epidemiologisk forskning, der kan klarlægge miljøfaktorernes betydning.

For flere af disse sygdomme vil det føre til, at man gennem gentest kan definere (høj-)risikogrupper, hvor man kan sætte ind med forebyggelse, f.eks. ved at undgå risikofaktorer i miljøet eller anvende genterapi. Der er således fundet gener, som giver meget høj risiko for at få visse kræftformer, og det må forventes, at det vil være mere effektivt at påbegynde eventuel (gen)terapi, endnu inden kræftsvulsten fremkommer, altså på et raskt individ. Hvor høj skal den genetisk betingede sygdomsrisiko være, før man vil overveje forebyggende behandling? Kan man forestille sig forebyggende genterapi, også udenfor risikogrupper, altså i den generelle befolkning? Vil det i givet fald være genetisk forbedring af mennesket?

kommentar

Læge, cand.med. Ellen Kappelgaard
Nexø

Læge, kandidatstipendiat Søren Holm
Institut for Medicinsk Videnskabsteori,
Københavns Universitet

I Torben Kruses oplæg bliver vi klogere på genterapien, idet den som behandlingsform belyses i relation til allerede eksisterende teknikker.

Først beskrives, hvordan man for mange genetiske" sygdomme - vel de allerfleste! - ved, at såvel gener som miljøfaktorer spiller en rolle. Med de store genetiske kortlægningsprojekter har man allerede vægtet udforskningen af den genetiske side. Det synes umiddelbart at være en noget kostbar omvej, når man hævder, at man derved vil klarlægge miljøfaktorenes betydning. At lægge genterapien oveni er blot at satse samme vej. Måske er det den letteste og hurtigste behandling, set i forhold til at skulle ændre på formentlig mange miljøfaktorer. En sådan indsats over for skadelige miljøfaktorer ville formentlig også kræve samarbejdsvilje hos en større gruppe af befolkningen. Men fordi genterapien er den letteste, er det jo ikke sikkert, det er den rigtigste. Under alle omstændigheder ville en ændring i miljøet gavne flere mennesker.

Diskussionen om selektionstrykket forudsætter, at det én gang for alle er afgjort, at den arvehygiejne, som praktiseres i vores del af verden, og som i princippet er fuldstændig frivillig, også er både god og rigtig. Er målet i virkeligheden at udrydde enkeltgensygdomme? Overvejelserne om evt. at indføre genterapi på kønsceller kunne være en passende anledning til at diskutere etikken vedrørende selektion af arveanlæggene, som det i dag sker ved selektiv abort.

At somatisk genterapi generelt set vil øge hyppigheden af sygdomsgener er vel i øvrigt en bivirkning", man også kan forudse ved anden lægelig behandling af hver eneste patient, som sætter børn i verden og derved fører sygdomsanlæg videre! Men det hører vist med til, at der er mennesker på jordkloden.

Endelig kommer Torben Kruse ind på udviklingen fra behandling til forebyggelse. Det er rigtigt, at vi ikke kommer uden om at diskutere den sammenhæng. Skridtet fra specifik genterapi ved arvelige sygdomme til en mere generel genterapi, hvor det f.eks. drejer sig om at stimulere immunsystemet hos kræftpatienter, er allerede taget, inden vi overhovedet er begyndt med genterapi i Danmark. At man dernæst også gerne vil forsøge at forebygge kræft hos den raske, hvor man finder en øget sygdomsrisiko, er vel kun en naturlig følge, og så er tanken om at opnå en generel øget modstandskraft slet ikke fjern. Vil man være i stand til at sætte en grænse for forbedring, for der skal vel være én? Eller vil en indførelse af somatisk genterapi automatisk, på et eller andet tidspunkt, føre til, at man også får tilbud om forbedring - arveforbedring"?

GENTERAPI OG LOVEN

- Hvilke regler gælder for genterapi idag?

Lektor, dr.jur. Linda Nielsen
Københavns Universitet
Medlem af Etisk Råd, deltager i Bioetikprojekt "GRAN"

I det følgende skitseres, hvilke regler der gælder for genterapi i Danmark og internationalt. Redegørelsen omfatter:

1. Den danske regulering om genterapi
2. Internationale tiltag - særlig Europarådets bioetikkonvention
3. Eksempler på regulering i udlandet

1. Reguleringen i Danmark om genterapi

I det følgende sondres for overskuelighedens skyld mellem genterapi på kropsceller og genterapi på kønsceller.

1.1. Genterapi på kropsceller

Lovgivningen indeholder ingen bestemmelser, som direkte omhandler genterapi på kropsceller. Iværksættelse af sådan genterapi vil derfor følge den almindelige regulering på området. Denne er forskellig alt efter, om der er tale om forsøg eller behandling.

a. Forsøg med genterapi på kropsceller

Forsøg med genterapi på kropsceller må ikke iværksættes, før der er foretaget en videnskabsetisk bedømmelse heraf og givet tilladelse i medfør af "Forsøgsloven" fra 1992¹. Godkendelse kræves efter loven, når der er tale om forsøg på befrugtede æg samt væv, celler og lignende fra mennesker. De involverede forsøgspersoner skal give samtykke. Der skal ske anmeldelse til den Regionale Videnskabsetiske Komité². Hvis der ikke i den regionale komité opnås enighed om bedømmelsen af projektet, eller hvis komitéen finder, at projektet rejser spørgsmål af principiel karakter, forelægges projektet for den Centrale Videnskabsetiske Komité (CVK). I den Centrale Videnskabsetiske Komité er der en overvægt af medlemmer, der er lægmænd³. Det forekommer nærliggende, at de første forsøg med genterapi på kropsceller forelægges den Centrale Videnskabsetiske Komité. De videnskabsetiske komitéer skal efter loven repræsentere både statslige forskningsinteresser og folkeoplysende, almenkulturelle eller sociale interesser.

Opgaven for det videnskabsetiske komitéssystem er at sikre beskyttelsen af forsøgspersonerne, der deltager i forskningsprojektet, samtidig med at der skabes mulighed for udvikling af ny værdifuld viden. I de videnskabsetiske komitéers bedømmelse skal der blandt andet lægges vægt på de risici, der kan være forbundet med forsøget, samt på, at det har en god, videnskabelig standard og at der er tilstrækkelig grund til at gennemføre det. I den etiske bedømmelse af biomedicinsk forskning kan ikke drages nogen skarp grænse mellem bedømmelsens rent faglige og dens etisk-juridiske elementer. Der er tale om en samlet vurdering, hvori begge elementer indgår. Risikoen skal vurderes i sig selv, dvs. uden hensyn til eventuelle fordele for en konkret person og i forhold til projektets forudselige fordele, forsøgspersoner og forskning. Mens risikoen for raske forsøgspersoner kun må være minimal, kan en højere risiko være acceptabel, fordi forsøgspersonen i forvejen er meget syg.

En øvre grænse for, hvad der kan forsvares, vil allerede følge af lægelovens § 6, jf. herom nedenfor. En anden ydergrænse i risikovurderingen vil være, at raske forsøgspersoner kun må udsættes for risici, der kan karakteriseres som minimale. Imellem disse yderpunkter kan der for voksne habile patienter være tale om, at en højere risiko kan være acceptabel, fordi den er prisen for en mulig helbredsmæssig fordel.

Når en ansøgning behandles i det videnskabsetiske komitéssystem, behandles den fortroligt, hvilket indebærer, at der normalt ikke er nogen form for offentlig debat af de etiske dilemmaer i forbindelse med projektet.

b. Behandling

I det omfang, der er tale om behandling, skal der ikke ske godkendelse i det videnskabsetiske komitéssystem, men forholdet er først og fremmest omfattet af de almindelige regler i lægeloven. Ifølge lægelovens § 6 er lægen forpligtet til at vise omhu og samvittighedsfuldhed under udøvelsen af sin gerning. Dette må fortolkes i lyset af den medicinske viden, de tekniske muligheder og de samfundsmæssige krav. Lægen skal, hvor det er muligt, og hvor der ikke er grund til at antage, at det strider mod patientens ønske, oplyse patienten om dennes helbredstilstand og behandlingsmulighederne. Pligten til information skærpes, jo mere nærliggende og alvorlige komplikationer eller bivirkninger, der kan være ved et foreslået indgreb eller behandling. Principperne er nærmere specificeret i et cirkulære⁴.

På et andet sensitivt område, nemlig kunstig befrugtning (reagensglasbehandling mv.), er der i 1993 og 1994 indført cirkulærer og vejledninger om indberetning af IVF-behandling; om anvendelse af kunstig befrugtning; om og anmeldelse af nye behandlingsformer mv., hvor graviditet søges etableret⁵. Anmeldelse skal ske til Sundhedsstyrelsen og til Det Ethiske Råd. Sundhedsstyrelsen foretager en sundhedsfaglig vurdering og udarbejder, efter indhentet udtalelse fra Det Ethiske Råd, en redegørelse og

indstilling til Sundhedsministeren. Sundhedsministeren vil underrette anmelderen og landets læger m.fl. om sin vurdering af, om den nye behandling m.v. ligger indenfor acceptable etiske rammer. Afgørende er, om behandlingsformen repræsenterer noget væsentligt, principielt nyt i forhold til tidligere klinisk anvendelse i Danmark. Det forudsættes, at den ny behandlingsmetode ikke tages i brug, før der foreligger en positiv tilkendegivelse herom fra Sundhedsstyrelsen.

" De særlige regler om godkendelse af lægemidler⁶, antages af Sundhedsstyrelsen at omfatte genvektorer m.v., således at der kræves godkendelse heraf.

På det nuværende stadi må genterapi betragtes som forsøg og ikke behandling. Konsekvensen heraf er, at der skal ske godkendelse gennem det videnskabsetiske komitéssystem. Den internationale udvikling på området kan dog bevirke, at denne vurdering forskubbes i fremtiden, således at visse former for genterapi på kropsceller kan anses som en etableret⁷ behandlingsform, der ikke i medfør af de nugældende regler kræver godkendelse.

1.2. Genterapi på kønsceller

Forsøgsloven⁸ fra 1992 indeholder en række forbud mod visse forsøg, men genterapi på kønsceller er ikke direkte omfattet af disse forbud. Forbudene er centreret om

- a. kloning, hvor man fremstiller ens mennesker,
- b. hybrider, hvor der indgår f.eks. arvmasse fra dyr,
- c. udvikling af et menneske i artsfremmed livmoder, fra f.eks. et dyr eller
- d. forsøg, der har til formål at fremstille mennesker, ved at sammensmelte genetisk forskellige fosteranlæg eller dele af fosteranlæg, før de sætter sig fast i livmoderen.

Der er visse fortolkningsbidrag, som tyder på, at det har været tanken at forbyde genterapi på kønsceller, men dette har ikke direkte fundet udtryk i lovgivningen. Sundhedsministeren udtalte i fremsættelsestalen i forbindelse med lovforslaget om Forsøgsloven⁸ fra 1992, at det tillades kun at foretage sådanne forsøg med befrugtede menneskelige æg og kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning, som er nødvendige for at sikre en forsvarlig behandlingskvalitet for in vitro befrugtningsteknikken. Alle andre forskningsprojekter på dette felt, herunder projekter med genetiske forsøg og genterapi, er fortsat ikke tilladt⁷. Dette har imidlertid ikke fundet udtryk i lovteksten.

Lovgivningen indeholder dog en række særlige begrænsninger vedrørende forskning på befrugtede menneskelige æg og menneskelige kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning. For det første skal der tilladelse fra såvel den Regionale som den Centrale Videnskabsetiske Komité. For det andet må de kun foretages, hvis de har til formål at forbedre in vitro befrugtningen med henblik på at fremkalde en graviditet. For det tredje må de befrugtede æg kun holdes i live uden for en kvindes livmoder, 14 dage fra befrugtningen er sket. For det fjerde må befrugtede menneskelige æg, der har været gjort til genstand for biomedicinsk forskning, ikke opsættes i en kvindes livmoder, med mindre det kan ske uden nogen risiko for videregivelse af arvelige sygdomme, defekter, misdannelser eller lignende. Især den sidste betingelse er af interesse i forbindelse med genterapi på kønsceller m.v. Disse betingelser må antages i almindelighed at udelukke genterapi på kønsceller.

Genterapi på kønsceller vil formentlig være omfattet af Sundhedsstyrelsens vejledning af 22. december 1993 til lægerne om anvendelse af kunstig befrugtning og andre former for reproduktionsfremmende behandling. Det fremgår af denne vejledning, at det vil være i modstrid med lovgivningens intentioner, at en læge - uanset om dette er teknisk muligt - iværksætter behandling med de samme formål for øje, som loven forbyder i forbindelse med forsøg⁸. Hertil kommer den anmeldelsespligt, som er fastlagt i Sundhedsstyrelsens cirkulære af 22. december 1993 om lægers anmeldelse af nye behandlingsformer m.v., hvor graviditet søges etableret. Det slås her blandt andet fast, at der er anmeldelsespligt, når lægen anvender ny behandlingsform, hvori der indgår udtagning af menneskelige æg og/eller instrumentelt assisteret befrugtning med sædceller, eller vil anvende en ny diagnostisk metode⁸. Herunder må genterapi på kønsceller formentlig høre.

Vejledningerne har kun karakter af henstillinger om, hvordan lægerne bør agere, men har ikke samme bindende karakter som egentlig lovgivning.

2. Internationale tiltag

2.1. Europarådets Bioetikkonvention

Udkastet til bioetikkonvention fra Europarådet har en bestemmelse om genterapi. Denne omfatter både begrænsninger for genterapi på kropsceller og for genterapi for kønsceller.

Bestemmelsen findes i artikel 16, som har følgende ordlyd: Indgreb i den menneskelige arvemasse er kun tilladt i forbindelse med forebyggelsesmæssige, behandlingsmæssige eller undersøgelsesmæssige formål, og kun så længe målet ikke er at ændre kimcellelinien".

Genterapi på kropsceller er begrænset til sygdom med udelukkelse af indgreb, der sigter mod at ændre adfærdsmæssige træk.

I de uddybende forklaringer siges om genterapi på kropsceller følgende:

Videnskabelige fremskridt, navnlig hvad angår viden om arvemassen og de deraf afledte anvendelsesmuligheder, har rejst en række spørgsmål og endog givet anledning til alvorlig bekymring. Udviklingen på dette område kan indebære store fordele for menneskeheden, men samtidig frygtes det, at misbrug af denne udvikling kan være til fare ikke alene for det enkelte menneske, men for menneskeheden som helhed. Dette rejser spørgsmålet om, hvilke grænser der bør sættes for indgreb i det menneskelige genom.

Indgreb på forskningsområdet eller i forbindelse med anvendelse, som sigter mod at ændre det menneskelige genom, er ifølge denne artikel tilladt på to betingelser.

Den første betingelse er, at indgrebet skal foretages af præventive, terapeutiske eller diagnostiske grunde. Følgelig er indgreb, der sigter mod at ændre genetiske egenskaber, som ikke er forbundet med en sygdom, forbudt. Det gælder f.eks. indgreb, der sigter mod at ændre adfærdsmæssige træk, som ikke kan betegnes som en sygdom."

Genterapi på kønsceller foreslås forbudt, hvis det er tilsigtet.

Den anden betingelse er, at formålet med indgrebet ikke må være at ændre kimcellelinien (kønsceller) hos en person, der allerede er født, eller et ufødt barn. Dette udelukker ikke indgreb med somatiske formål, som kan have uforudsete bivirkninger på kimcellelinien. I den forbindelse er det blevet fremhævet, at da disse indgreb stadig er på forsøgsstadiet, skal de godkendes gennem relevante procedurer, f.eks. vurdering i etiske komitéer. Det er derfor muligt, at sådanne komitéer ikke tillader indgreb, som allerede vides at have bivirkninger for kommende generationer. Reglen om, at et indgreb ikke må ændre kimcellelinien, har været diskuteret betydeligt. Det tilrådelige i at tillade undtagelser fra den regel i lyset af nylige eller forventede fremskridt på det lægevidenskabelige område blev undersøgt. Man mente imidlertid, at det på den videnskabelige udviklings nuværende stadi er umuligt at kende alle de virkninger, sådanne indgreb kan have på kommende generationer. På grund af denne usikkerhed blev det besluttet at vedtage denne regel, der fremgår af konventionens artikel 16."

2.2. EU

I EU-regi er der ikke på nuværende tidspunkt tale om direktiver eller andre bindende forskrifter inden for genterapi-området. Behovet for samarbejde mellem medlemsstaterne i relation til forskning i arvelige genetiske sygdomme er påpeget i 1992.

Somatisk genterapi er omfattet af de muligheder for økonomisk støtte, som er tilgodeset i fjerde rammeprogram for perioden 1994-98. Derimod er det udtrykkeligt fastsat, at programmet ikke omfatter støtte til forskning i kønscelle-genterapi.

2.3. Andre

UNESCO arbejder også med spørgsmål i relation til bioetik og det humane genomprojekt⁸.

Tilsvarende gælder HUGO (Humane Genome Organization).

3. Lovgivningen i andre lande

Lovgivningen rundt omkring i de forskellige lande varierer betydeligt⁹. I det følgende inddrages Norge, Sverige, England, Frankrig, Tyskland, Østrig, Italien og til dels USA. Redegørelsen er opdelt i genterapi på kropsceller og genterapi på kønsceller.

3.1. Genterapi på kropsceller

I de lande, der har reguleret genterapi på kropsceller, er der især fokuseret på begrænsning til (alvorlige) sygdomme samt etablering af godkendelsesprocedurer, eventuelt med offentlighed i debatten.

I Norge er der udtrykkeligt i lovgivningen¹⁰ tilladelse til at behandle alvorlig sygdom - og hindre, at sådan sygdom opstår - med genterapi på kropsceller. Etikudvalget har i denne forbindelse udtalt, at genterapi på kropsceller bør tillades i Norge, hvis fremtidige forsøg viser, at det er en brugbar behandlingsform for visse alvorlige sygdomme. Men det er påpeget som vigtigt, at hver ny behandling bliver genstand for omfattende drøftelser i Bioteknologinævnet, før Socialdepartementet giver tilladelse. De fleste høringsinstanser har delt dette synspunkt. Regeringen mener, at genetisk forbedring af mennesket som art ikke er acceptabel. Genterapi må ikke bruges til at gøre kommende generationer bedre end dem, der lever i dag. Men da regeringens grundholdning er at udnytte moderne medicinske behandlingsmuligheder til menneskets bedste, finder den, at genterapi på kropsceller kan tages i brug til behandling af alvorlige sygdomme. Regeringen mener således, at hvis internationale erfaringer viser, at genterapi på kropsceller er en mulig behandling for alvorlig sygdom, så vil regeringen udbygge sit behandlingstilbud til disse patienter samt eventuelt sende patienter til de lande, som har speciel erfaring med denne sygdom.

I Sverige er det fastsat¹¹, at DNA-analyser af mennesker kun må foretages med særlig tilladelse, og kun hvis undersøgelsen udgør eller indgår som et led i en almindelig helbredsundersøgelse. Dette må kun ske, hvis undersøgelsen har til formål at få viden om alvorlige sygdomsforhold, eller på anden måde er af særskilt betydning for hälso- och sjukvården". Det er særligt fastsat, at en sådan tilladelse kan forsynes med de vilkår, som er nødvendige for at begrænse undersøgelsesvirksomheden eller kontrollere denne. Den svenske Gen-Etik Komité har sondret mellem genteknikkens anvendelse ved forskning og forsøg på mennesker på den ene side og genteknikkens anvendelse i praktisk brug på den anden side. Komitéen anser forskellige former for genterapi mv. for forskning og forsøg. Komitéen har i 1990/91 bedømt genterapi på kropsceller til kun at få en begrænset betydning, idet kun et lille antal genetiske sygdomme kan komme på tale.

I England fremlagde en regeringsudnævnt komité i 1992 en indstilling om etiske aspekter ved anvendelse af genterapi. Indstillingen konkluderer, at genterapi tilbyder muligheder for effektiv behandling af mange arvelige sygdomme. Det præciseres, at genterapi bør begrænses til genterapi på kropsceller, og det anbefales, at den første patient, der behandles med genterapi på kropsceller, bør have en livstruende sygdom, og at der ikke findes andre behandlingsmuligheder. Komitéen foreslår endelig, at der oprettes både et centralt og nogle regionale organer, som skal overvåge denne virksomhed. Der arbejdes for tiden med vejledende retningslinier vedrørende genterapi-området¹².

I Frankrig præciseres i lovgivningen, at enhver form for racehygiejne, der har til formål at udvælge personer, er forbudt¹³.

I Østrig er der foretaget en detaljeret regulering af genterapi på kropsceller¹⁴. Det præciseres, at genterapi på kropsceller kun må foretages, når der er et direkte behandlingsformål, eller terapien foretages for at undgå alvorlig sygdom hos mennesket. Genterapien skal være i overensstemmelse med de nuværende rammer inden for forskning og teknologi, for at sikre at den ikke ændrer det genetiske materiale i kønscellerne. Hvis der ikke kan udelukkes en ændring af kønscellerne, skal der ske en vurdering af, hvorvidt fordelene ved behandlingen overstiger ulemperne. Vælges det alligevel at

behandle, skal man sikre, at patienten i fremtiden ikke får børn, heller ikke ved in vitro befrugtning. Genterapi på kropsceller må kun foretages af læger på et hospital, der er specielt autoriseret hertil. Inden behandling igangsættes, skal lægen ansøge sundhedsministeren om tilladelse. Sundhedsministeren hører derefter de videnskabelige komitéer m.fl., og efter en nærmere undersøgelse kan der gives en autorisation. Et Genteknologiudvalg skal blandt andet have til formål at vejlede angående genteknologi samt lave en rapport om brugen af genterapi. Kommissionen mener ikke, at genterapi på kropsceller giver anledning til nye etiske overvejelser, under forudsætning af, at teknikken og den medicinske integration er foretaget på videnskabelig korrekt vis. Det fremhæves, at de etiske overvejelser er at sammenligne med dem, der foretages ved vævs- og organtransplantation, samt anden form for behandling. Endelig henvises til vigtigheden af, at menneskets selvbestemmelsesret bibeholdes, også vedrørende valget at leve med en sygdom¹⁵.

I USA er der særlige regler for forskning, der omhandler DNA og modtager økonomisk støtte, direkte eller indirekte fra National Institutes of Health (NIH)¹⁶. Der skal i de berørte institutioner etableres en såkaldt Bio-sikkerhedskomité" (Institutional Biosafety-Committee - IBC) til at overvåge brugen af DNA i mennesker mv. Et særligt kontor under National Institutes of Health overvåger disse lokale komiteer, og der er etableret en rådgivningskomité for direktøren for NIH, som diskuterer hvert genterapiprojekt vedrørende mennesker i et offentligt forum. Et antal betingelser skal være opfyldt, før et klinisk genterapiforsøg kan godkendes. Først skal en protokol godkendes af den lokale komité. Rapporter fra disse komiteer skal fremsendes til komiteen tilknyttet direktøren for NIH. Denne komité mødes med 3 måneders interval og diskuterer i et åbent, offentligt forum detaljerne for hver protokol. Medlemmer af rådgivningskomiteen omfatter klinikere, forskere, jurister, etikere, teologer, husmødre, forretningsfolk mv. Dette som et forsøg på at involvere så mange perspektiver som muligt med det formål, at man bedst kan tilgodese interesserne hos patienter, samfund og forskere mv. Med det formål at gøre dokumentationen, diskussionen og godkendelsesprocessen lettere, er der udviklet nogle punkter, der skal overvejes af forskerne. Efter at et projekt er godkendt, skal der laves rapporter, så at komiteens medlemmer kan overvåge forskningsprojektet.

3.2. Genterapi på kønsceller

I f.eks. Italien og Grækenland findes ingen regulering af genterapi på kønsceller.

I f.eks. Norge, Sverige, England, Frankrig, Tyskland og Østrig er der indført forbud mod genterapi på kønsceller.

I Norge er formuleringen knyttet til, at behandling med det formål at ændre arveanlæg i befrugtede æg er forbudt. Af forarbejderne til den norske lov¹⁷ fremgår, at genterapi på kønsceller afvises af principielle grunde. Der peges på, at faren for at ændre arten mennesket er for stor. Selvom genterapi på kønsceller engang kan udføres uden bivirkninger, bør denne aldrig indføres i Norge, mener Etikudvalget, og de fleste høringsudtalelser har delt denne holdning. Regeringen udtaler, at ændringer af arveanlæg på befrugtede æg, med vor nuværende viden, vil flytte en grænse, som ikke må overskrides. Regeringen tilføjer, at der i den nye lov gives tilladelse til en speciel teknik, som kan undersøge det befrugtede æg, for at se om der er alvorlige sygdomme, inden det sættes op i livmoderen. Netop anvendelsen af den teknik kan bidrage til at reducere visse alvorlige sygdomme, uden alvorlige defekter som ellers først opdages i senere generationer.

I Sverige¹⁸ må forsøg på befrugtede æg ikke have til formål at udvikle metoder for at muliggøre genetiske effekter, som kan gå i arv. Et befrugtet æg, som har været genstand for forsøg, skal efter udgangen af 14 dage destrueres. Hvis et befrugtet æg har været genstand for forsøg i forsknings- eller behandlingsøjemed, må ægget ikke indføres i en kvindes krop. Det samme gælder, hvis ægget før befrugtningen, eller sæden som anvendes ved befrugtningen, har været genstand for forsøg. Den svenske Gen-Etik Komité anfører, at der ikke er noget behov for sådan genterapi ud fra et medicinsk synspunkt, og man tager afstand fra forskning på området af etiske grunde.

I den franske lovgivning¹⁹ præciseres udtrykkeligt at enhver praktisering af racehygiejne, hvis formål det er at udvælge og frasortere personer, er forbudt. Herudover præciseres, at der ikke må gennemføres forandringer af kønscellerne med henblik på at ændre en persons arvemasse i nedadstigende linie.

I den tyske lovgivning er der forbud mod at foretage manipulation med den menneskelige arvmasse, hvilket indebærer forbud mod genterapi på kønsceller.

I Østrig er forbud mod genterapi på kønsceller begrundet i mulighederne for racehygiejne. Der angives både tekniske og etiske problemer ved genterapi på kønsceller. Der udtrykkes betænkelighed ved blandt andet, om genterapi på kønsceller kan medføre manipulation med intelligensen og om sygdomsbegrebet ændres. Det præciseres, at de tekniske konsekvenser på nuværende tidspunkt er tilstrækkeligt tungtvejende til at forbyde teknikken og at der herefter bliver god tid til at diskutere etikken.

NOTER

1 Lov nr. 503 af 24. juni 1992 om videnskabsetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter. Se særlig Forsøgsloven" § 7. Den Regionale Videnskabsetiske Komité og den Centrale Komité kan kræve ændringer i projektet og i øvrigt yde råd og vejledning med hensyn til dettes udformning.

2 Denne består af mindst syv medlemmer, hvoraf tre indstilles af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, og de medlemmer, som er lægmænd, kan være medlemmer af amtsrådet eller andre.

3 Den Centrale Videnskabsetiske Komité består af to medlemmer udpeget af hver af de regionale komiteer samt to medlemmer udpeget af Undervisnings- og Forskningsministeren og to medlemmer udpeget af Sundhedsministeren. Af de medlemmer, der udpeges af de Regionale Komiteer, vælges ét blandt de medlemmer, der er indstillet af det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd. Det andet vælges blandt komiteens øvrige medlemmer. Det ene af de medlemmer, der udpeges af Undervisnings- og Forskningsministeren, skal repræsentere statslige forskningsinteresser, medens det andet medlem samt de to medlemmer, der udpeges af Sundhedsministeren, skal repræsentere folkeoplysende, almenkulturelle eller sociale interesser, der er af betydning for den Centrale Komités virke. Se hertil Forsøgsloven" § 4.

4 Cirkulære nr. 163 fra 1992 om information og samtykke: Lægers pligt og patienters ret.

5 Se hertil cirkulære af 22.12. 1993 om indberetning af IVF-behandling; Vejledning af 22.12 1993 om lægers anvendelse af kunstig befrugtning og andre former for reproduktionsfremmende behandling; Cirkulære nr. 108 om lægers anmeldelse af nye behandlingsformer m.v., hvor graviditet søges etableret; samt Vejledning n. 109 af 13. juni 1994 om indførelse af nye behandlingsmetoder inden for forplantningsteknologien.

6 Lovbekendtgørelse nr. 452 af 10. juni 1992 med senere ændringer. Loven omfatter ifølge § 1 varer, som er bestemt til at tilføres mennekser for at forebygge, erkende, lindre, behandle eller helbrede sygdom, sygdomssymptomer og smerter eller for at påvirke legemsfunktioner.

7 Sundhedsministerens fremsættelsestale i forbindelse med fremsættelsen af forslaget til 1992-loven om et videnskabsetisk komitéssystem. Folketingstidende 1990/91 sp. 4690-4691.

8 International Bioethics Committee. Draft Declaration under Protection of the Human Genome (12. September 1994).

9 Det udenlandske materiale er indsamlet fra en række lande og enkeltpersoner. Det er ikke udtømmende, men illustrativt for de internationale tendenser og overvejelser. Herudover har jeg brugt nogle af de udpluk fra fremmed ret, der er foretaget i et speciale på det juridiske studium: Genterapi på mennesker, set i et retligt og etisk perspektiv" af Linda Fonager.

10 Lov om Medisinsk bruk av bioteknologi" af 14. juni 1994, særlig § 7-1 nr. 1.

11 Lag om användning av viss genteknik vid allmänna hälsoundersökningar, jf. SFS 1991:114. Se også regeringens proposition 1990/91:52, om användning av genteknik på människa, m.m.

12 Se: Committee on the Ethics on Gene Therapy, 1992". Se også Guidance on making Proposals to

conduct Gene Therapy Research on Human Subjects." Issued by the Gene Therapy Advisory Committee, 1994.

13 LOI n. 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, art. 16-4.

14 Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich, 12. Juli 1994, No. 158, pp. 4111-4149. Se særlig lovens §§ 74, 75 og 79ff.

15 Se hertil Bericht der parlamentarischen Enquete-Kommission betreffend Technikfolgenabschätzung zum Beispiel der Gentechnologie". 740 der Beilagen zu den Stenografischen Protokollen des Nationalrates XVIII. GP". 1992.

16 Det følgende bygger på: Gene Therapy, A Handbook for Physicians", af Kenneth W. Culver, M.D. Se også a) The National Institutes of Health, Revitalization Act of 1993; b) Guidelines for Research involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines). Notice of the National Institutes of Health (24. juni 1994); c) Recombinant DNA Research. Actions under the Guidelines. Notice of the National Institutes of Health (28. juli 1994).

17 Lov om Medisinsk brug av bioteknologi", særlig § 7-2, samt NOU 1991:6: Mennesker og bioteknologi", samt Stortingsmelding nr. 25 om Mennesker og bioteknologi" (1992/93).

18 Jf. Lag om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa, SFS 1991:115.

19 LOI n 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, art. 16-4.

BILAG

Lov nr. 503 af 24.6.1992

§ 6

Ethvert biomedicinsk forskningsprojekt, der indebærer forsøg på

1) levendefødte menneskelige individer,

2) menneskelige kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning, 3) menneskelige befrugtede æg, fosteranlæg og fostre, 4) væv, celler og andre bestanddele fra mennesker, fostre og lignende, og

5) afdøde, skal anmeldes til den regionale komite på det område, hvori den projektansvarlige har sit virke.

Stk. 2. Det samme gælder forskningsprojekter, hvori biomedicinsk forskning, som nævnt i stk. 1, udgør en væsentlig bestanddel af det samlede projekt samt spørgeskemaundersøgelser og registerforskning vedrørende de nævnte områder".

Stk. 3. ..."

§ 8

I bedømmelsen påser komiteerne især,

1) de risici, der kan være forbundet med at gennemføre projektet, er nøje vurderet og hverken i sig selv eller i forhold til projektets forudseelige fordele har et uforsvarligt omfang,

2) de patienter eller raske forsøgspersoner, der deltager i projektet, skriftligt og mundtligt bliver orienteret om dettes indhold, forudseelige risici og fordele, og at deres frie og udtrykkelige samtykke vil blive indhentet og givet skriftligt, jfr. dog stk. 3,

3) information vil blive givet til og samtykke indhentet fra nærmeste pårørende, værge eller donor i de

tilfælde, hvor forsøget udføres under omstændigheder, som udelukker information og indhentelse af samtykke efter nr. 2,

4) det klart fremgår af informationen, at patienter og raske forsøgspersoner eller pårørende, værge eller donor på ethvert tidspunkt kan tilbagekalde sit samtykke, og

5) projektet efter sit formål og med hensyn til sin metodik repræsenterer god videnskabelig standard, samt at der er tilstrækkelig grund til at gennemføre projektet.

Stk. 2-5 .."

§ 14

Biomedicinske forsøg på befrugtede menneskelige æg og kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning, må på de i §§ 6 - 8 nævnte betingelser kun foretages efter tilladelse fra såvel den regionale som den centrale komité, hvis de har til formål at forbedre in vitro befrugtning med henblik på at fremkalde en graviditet. Tilsvarende gælder for andre behandlinger for ufrivillig barnløshed, hvor en kvindes æg befrugtes uden for livmoderen.

Stk. 2. Udtagning og befrugtning af æg med henblik på at gennemføre andre forsøg end de i stk. 1 nævnte, er ikke tilladt.

Stk. 3. De befrugtede æg må kun holdes i live uden for en kvindes livmoder i 14 dage, fra befrugtningen er sket, heri ikke medregnet den tid, hvori de befrugtede æg har været nedfrosset.

Stk. 4. Befrugtede menneskelige æg, der har været gjort til genstand for biomedicinsk forskning efter stk. 1, må ikke opsættes i kvindens livmoder, medmindre det kan ske uden nogen risiko for videregivelse af arvelige sygdomme, defekter, misdannelser eller lignende".

Stk. 5-6 ..."

§ 15

Følgende forsøg må ikke foretages:

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

Europarådet

a. Europarådet har i et udkast til en Bioetik-konvention behandlet genterapi. (Udkast til konvention om beskyttelse af menneskerettigheder og menneskelig værdighed i forbindelse med anvendelse af biologi og lægevidenskab: Bioetikkonventionen med kommentarer Strasbourg juli 1994, med ændringsforslag fra Parliamentary Assembly fra februar 1995):

Artikel 1 (Formål og mål)

Parterne i denne konvention skal beskytte alle menneskers værdighed og identitet, og uden forskelsbehandling garantere alle respekt for deres integritet samt andre rettigheder og grundlæggende frihedsrettigheder i forbindelse med anvendelsen af biologi og lægevidenskab."

Artikel 2 (Menneskets forrang)

Menneskets interesser og velfærd skal have forrang frem for interesser, der alene vedrører samfundet og videnskaben. Der må ikke indføres nogen begrænsninger i udøvelsen af de rettigheder, der er indeholdt i nærværende konvention, bortset fra begrænsninger, der er foreskrevet ved lov og er nødvendige i et demokratisk samfund af hensyn til den offentlige sikkerhed, for at forebygge uro eller forbrydelse, for at beskytte sundheden eller for at beskytte andres rettigheder og friheder."

Artikel 3 (Faglige standarder)

Ethvert sundhedsmæssigt tiltag, herunder forskning, skal foretages i overensstemmelse med gældende faglige forpligtelser og standarder."

Artikel 14 (Videnskabelig forskning).

Videnskabelig, biologisk og medicinsk forskning kan udføres frit i overensstemmelse med nærværende konvention og andre lovbestemmelser, der sikrer beskyttelse af mennesket."

Artikel 16 (Den menneskelig arvemasse).

Indgreb i den menneskelige arvemasse er kun tilladt i forbindelse med forebyggelsesmæssige, behandlingsmæssige eller undersøgelsesmæssige formål, og kun så længe målet ikke er at ændre kimmecellenlinien."

b. Herudover har Europarådet udarbejdet en række Rekommandationer:

Council of Europe: Recommendation 934 (1982) of the Parliamentary Assembly of Genetic Engineering. Adopted on 26. January 1982."

Council of Europe: Recommendation NO. R (90) 13, of the Committee of Ministers to Member States on Prenatal Genetic Screening, Prenatal Genetic Diagnosis, and Associated Genetic Counselling. Adopted by the Committee of Ministers on 21. June 1990, at the 442nd Meeting of the Ministers' Deputies".

Council of Europe: Recommendation NO. R (92) 3, on Genetic Testing and Screening for Health Care Purposes. Adopted by the Committee of Ministers on 10. February 1992, at the 470th Meeting of the Ministers' Deputies".

ETISKE PROBLEMER VED GENTERAPI

Forskningslektor, Ph.d. Lene Koch, Institut for Social Medicin
Københavns Universitet
Medlem af Det Ethiske Råd og Bioetikprojekt "GRAN"

I diskussionen om genterapi fremhæves det som regel af både politikere, læger og forskere, at der bør være tale om sygdomsbehandling og at man ikke vil beskæftige sig med genterapi på kønsceller. Ændringer af kønscellerne vækker modvilje dels på grund af den indlysende risiko for at skabe uoprettelige fejl ved at ændre på arvemassen, dels på grund af den historisk begrundede modvilje mod racehygiejniske forsøg på at forbedre menneskers arveanlæg. Mange synes derfor, at vi først og fremmest skal koncentrere den etiske debat om genterapi på kropsceller. Det synspunkt er jeg ikke enig i. Jeg skal forklare mig ved at begynde med to historier.

I London afholdes der i april 1995 en konference for den bioteknologiske del af medicinalindustrien, med titlen: "Successfully commercializing gene therapy", altså et møde der giver gode råd til firmaer, som gerne vil tjene penge på genterapi. Det kan ikke komme bag på os, at der er penge i genterapi, men jeg lod mig nu overraske over en af de sessioner konferenceprogrammet omtaler; den der handlede om kønscelleterapi. Temaerne for debatten ved denne session var bl.a

Hvad er de kommercielle muligheder i kønscelleterapi?

Hvilke grænser er der sat for forskningen?

Hvad er konsekvenserne af at hæve moratoriet for forskning i kønscelleterapi?

Hvilke diagnostiske og terapeutiske områder kan udpeges for anvendelse af kønscelleterapi?

Mulighederne er mange og programmet nævner som eksempel hæmofili, altså blødersygdom.

Lederen af denne session er Nelson Wivel, formand for RAC, det organ der foretager videnskabetisk vurdering af genterapeutiske forskningsprojekter i USA. RAC har i parentes bemærket principielt afvist at behandle forsøgsprotokoller, der beskæftiger sig med kønscelleterapi. Indtil videre skulle man måske sige.

Der er altså store økonomiske interesser i genterapi, sådan som der er i andre medicinske teknologier, og den måde emnet omtales på i conferenceprogrammet lader ingen tvivl tilbage, overvejelser om markedsføringen af kønscelleterapi indenfor det medicinske område er i fuld gang. Personer fra det bioetiske establishment, som Nelson Wivel, mødes med bioteknologiske firmaer, for at diskutere vilkårene for fremtidens anvendelse af kønscelleterapi. Samme Nelson Wivel har for halvandet år siden i det kendte tidsskrift Science omtalt en række kandidatsygdomme for kønscelleterapi. Han nævner her forskellige arvelige cancersygdomme og andre meget alvorlige arvelige sygdomme. Selvom Wivel ikke anbefaler kønscelleterapi af disse sygdomme, er diskussionen af muligheden nok til at vise os, at kønscelleterapi ikke længere kan betragtes som et absolut tabu.

Den anden historie bygger på en notits fra tidsskriftet Scientific American fra efteråret 1994. Her omtales den første heldigt gennemførte genterapi af cystisk fibrose og de konsekvenser, dette havde haft for folks forventninger og ønsker om adgang til genterapi i fremtiden. Det viste sig ved en rundspørge i England, at interessen for at benytte genterapi på ikke-medicinske indikationer var vokset betydeligt, efter at det var blevet klart, at man kunne udføre genterapi på mennesker. Væksten i interessen for genterapi for at afhjælpe alkoholisme, homoseksualitet og dårlig begavelse steg fra en ganske lille interesse, to-tre procent af befolkningen, til en størrelsesorden på omkring 10-15 procent. Den folkelige efterspørgsel på genterapi for at forbedre normalegenskaber reagerede således prompte på oplysningen om de tekniske muligheds eksistens. Hvis vi jævnfører med den interesse som muligheden for barnløshedsbehandling har skabt, fx hos folk der allerede har børn, hos ældre kvinder mv., er der næppe tvivl om, at et vældigt nedefra kommende pres for at benytte disse teknikker vil dukke frem i takt med teknologiens udvikling indenfor genomkortlægning og genetisk terapi.

I diskussionen om genterapi hævdes det ofte, at vi bør skelne mellem genterapi på kropsceller

og genterapi på kønsceller og at vi i Danmark fx kan vælge at sige ja til det ene og nej til det andet. Tilsvarende hævdes det, at vi kan skelne skarpt mellem sygdomsbehandling og forbedring af normalegenskaber samt andre ikke-medicinske anvendelser af genterapi. De to historier, jeg har indledt med, tyder på, at det vil volde visse vanskeligheder at opretholde disse ideale distinktioner. Presset fra på den ene side medicinalindustrien og forskningen og på den anden side forbrugerne vil placere sygehusejere, politikere, læger, etikere og andre der ønsker at begrænse anvendelse af genterapi til sygdomsbehandling i en vanskelig klemme.

Spørgsmålet er derfor helt generelt, hvordan vi sikrer, at udviklingen foregår på en etisk acceptabel måde og i særdeleshed, hvor vi kan sætte ind med regulering, for at hindre at genterapi udvikler sig på det frie markeds betingelser. I det følgende vil jeg derfor diskutere, hvor og hvordan beslutningerne der regulerer genterapien træffes og hvorvidt vi kan påvirke dem, for at sikre at genterapi bliver en acceptabel behandlingsform.

For at svare på det spørgsmål, vil jeg se på hvilke muligheder, der idag findes for at styre udviklingen. Man kan inddele det område, der skal reguleres i tre:

1. Forskningsinitiativerne
2. Forskningsforsøgene
3. Behandlingen

Forskningsinitiativerne

Når det drejer sig om valg af forskningsområder og iværksættelse af forskningsinitiativer er beslutningerne sjældent underlagt demokratisk kontrol. Inden for det bioteknologiske og biomedicinske felt er der tale om meget store private såvel som offentlige investeringer, også internationalt. Disse investeringer skal forrentes, sådan som det fremgår af det conferenceprogram, jeg nævnte indledningsvis. Ikke blot er beslutningerne her i det store hele uden for politisk kontrol, oplysningerne om dem er også sædvanligvis utilgængelige for offentligheden, til trods for at de sætter rammerne for det, der kan reguleres, og begrænser det betydeligt.

Den debat, der nu foregår i Danmark, finder sted på baggrund af den internationale forskning i genterapi. Og herhjemme træffes der allerede nu beslutninger, der får konsekvenser for fremtidens behandlingstilbud og for den efterspørgsel der skabes, fordi der skabes håb. Der er allerede udstedt betydelige løfter fra danske læger til befolkningen, idet det stilles i udsigt, at man i fremtiden vil kunne helbrede kræft og AIDS med genterapi. Den slags løfter er svære at hamle op med for dem, der er lidt mere skeptiske og gerne vil spise brød til. Og der er tale om investeringer, der får konsekvenser, fordi der er tale om bindinger af betydelige sundhedsressourcer, hvilket begrænser andre mulige satsninger. De beslutninger, der tages nu, fremmer én bestemt udviklingsretning for forskningen og udelukker dermed andre. Genterapi er et satsningsområde. Der er tale om forskningsprioriteringer, der i høj grad kommer til at sætte dagsordenen for, hvilke sygdomme der satses på, hvilke terapeutiske muligheder der udvikles og hvilke etiske valg der i fremtiden kan træffes. Det forekommer fuldstændig ejendommeligt, at vi bruger kræfter på at føre sofistikerede debatter om det etisk acceptable i at anvende genterapi på dette eller hint område, når offentligheden ikke har indsigt i de fundamentale forskningsbeslutninger, der sætter dagsordenen for, hvilke etiske problemer der overhovedet bliver relevante. I Danmark er man allerede langt inde i planer om at gøre kræft til satsningsområde for genterapi. Er det den rette prioritering for et offentligt sundhedsvæsen, hvad betyder det for fremtidens sundhedstilbud og de etiske problemer der skabes? For at kunne føre en konstruktiv debat om disse ting, er det afgørende, at offentligheden får indblik i de begrundelser, der ligger bag disse for os alle så vigtige beslutninger: hvilke forskningsprogrammer er planlagt, hvorledes begrundes de, hvilke økonomiske konsekvenser får de, hvilke sygdomme og patientgrupper sættes der ind overfor? Sådanne oplysninger er vitale for offentlighedens indsigt i området og for kvaliteten af den etiske diskussion, der kan føres.

Forskningsforsøgene

Når forskningen er langt nok fremme skal den afprøves klinisk, dvs der skal gennemføres forsøg på mennesker, før behandlingen kan godkendes som almindelig sygehusbehandling. Her er det de videnskabsetiske komiteer, der skal sortere og godkende forskningsprojekter. Dansk lov rummer intet forbud mod forskning på kønsceller. Kun når det drejer sig om befrugtede æg, er der sat visse grænser af loven om videnskabetsetiske komiteer fra 1992. Her hedder det, at forskning kun må foretages med henblik på at forbedre behandling af barnløshed, men samtidig at der ved opsætning af sådanne befrugtede æg ikke må være risiko for videregivelse af arvelige sygdomme. Selv om dette krav formentlig er opstillet, for at undgå at usunde æg opsættes, kunne det, hvis man søger vejledning om reglerne for genterapi, opfattes som en tilladelse til genterapeutisk eller anden manipulation med det befrugtede æg m.h.p. sikring af dets sundhed. Forholdet er formentlig det, at man ikke, da loven blev udformet, har taget genterapi i betragtning og at loven således ikke er gearret" til den nye tekniske udvikling. Men resultatet er altså, at de videnskabsetiske komiteer ikke har nogen entydig rettesnor fra lovgivningsmagtens side på dette punkt.

Det er også uafklaret, hvorvidt og hvordan vi skal beskytte forsøgspersoner, der deltager i forsøg med genterapi. Informeret samtykke er en selvfølge, men kan på ingen måde være en tilstrækkelig betingelse for godkendelse af et projekt. Særlige foranstaltninger kunne tænkes at være nødvendige, fordi det ikke blot drejer sig om forhold, der vedrører, hvad den enkelte forsøgsperson privat beslutter at udsætte sin krop for, men også om sociale konsekvenser af deltagelse i forsøg, der ikke forløber som forudset. Spørgsmålet har været rejst, om personer der har været udsat for genterapi, bør benyttes som blod-, sæd- og organdonorer. Skal oplysningen om deltagelse i genterapeutiske forsøg følge disse personer og i givet fald hvor længe? Dertil kommer eventuelle risici for miljøet, hvis manipuleret virus

slipper ud af laboratoriet, i stil med den risiko, man kalkulerer med, når vi taler om planter og dyr. På disse punkter er det relevant at tale om behov for debat og regulering.

Der har fornylig været debat om de videnskabsetiske komiteers pligt til at rejse debat om vigtige forskningsetiske spørgsmål, og genterapi må vel siges at rejse sådanne. Det amerikanske system kunne danne model for en fornyelse af det danske system. I USA mødes den etiske komite, Recombinant Advisory Committee, hver 3. måned for at diskutere de indsendte forsøgsprotokoller om genterapi i et åbent og offentligt forum. Her sidder, som i Etisk Råd, en bred kreds af eksperter og lægfolk, for at sikre at samfundets bedste interesser varetages i fuld offentlighed. Offentlighed er en meget vigtig ingrediens i dette etiske godkendelsessystem og et forhold, der adskiller det amerikanske system fra det danske. For at undgå at forskerne gennem godkendelsesproceduren udsættes for urimelig konkurrence fra andre forskergrupper (der er jo ofte tale om betydelige økonomiske investeringer) og for at undgå ophavsretsproblemer, beder man ansøgere om ikke at nævne egentlige forretningshemmeligheder" i deres ansøgninger. Det sigter på at den offentlige debat først og fremmest kan komme til at omfatte de sociale, menneskelige og etiske perpektiver og i mindre grad fokusere på de tekniske og metodiske. Er der nogen gode grunde til ikke at gennemføre en lignende ordning i Danmark, fx i forbindelse med den forestående revision af loven om det videnskabsetiske komitesystem?

Som ved beslutninger om, hvilke forskningsinitiativer der bliver taget, har offentligheden også krav på information om, hvilke kliniske forsøg der forelægges de videnskabsetiske komiteer. Den eksisterende lukkethed omkring de videnskabsetiske komiteers arbejde bør afløses af en åben meddelssomhed og aktiv deltagelse i den offentlige debat om principper og beslutninger, der former den genteknologiske forskning og behandling i Danmark.

Behandlingen

Det tredje område for offentlig regulering er selve genterapien. Sygdomsbehandling med afprøvet somatisk genterapi er ikke blevet problematiseret. Men hvis vi taler om de to omdiskuterede anvendelser, kønscelleterapi og forbedring af normalegenskaber, er situationen ikke helt enkel.

Det ene punkt er regulering af genterapi der ikke har et sygdomsbehandlende formål. Genterapi på kropsceller kan fx benyttes til at hæve normalegenskaber, der befinder sig i den nederste del af skalaen, op på et lidt mere normalt eller ligefrem over normalt niveau. Det kunne gælde højde, modstandskraft (immunforsvaret), det kunne måske i fremtiden gælde intelligens, musikalitet eller andre ønskede egenskaber, der næppe har med sygdom at gøre. Og det kunne gælde feltet mellem sygdom og normalitet, som fx reduceret risiko for diverse sygdomme - genetiske dispositioner, som fremmer eller hæmmer sygdomme. Der er mange eksempler på, at det ikke er muligt at fastholde en skarp afgrænsning mellem sygdom og normal variation, at sygdomsbegrebet altså er et uklart begreb. Sundhedsvæsnet leverer en lang række ydelser, der ikke kan betragtes som sygdomsbehandling. Abort, fødsel og sterilisation er klassiske eksempler, og brugen af fx hormoner til kvinder i overgangsalderen og væksthormoner til børn af lille vækst viser, at det i lægelig praksis ikke har været muligt at fastholde et traditionelt sygdomsbegreb.

Uanset at danske forskere har fremhævet, at de kun vil bruge genterapi i behandlingsøjemed, lægger hele den danske sundhedspolitik jo op til forebyggelse. Det er det helt store felt, hvor de mange, der endnu ikke er blevet syge kunne tænkes at være interesserede i at benytte sig af den nye teknologi. Det bliver således helt nødvendigt at diskutere, hvor grænserne skal gå, når vi taler genterapi: skal det udelukkende bruges til behandling af sygdomme, der ER brudt ud, eller skal det også bruges til at sikre at personer, der er blevet konstateret i risiko for at få en bestemt sygdom, skal gives tilbud om forebyggende genterapi for at nedsætte risikoen for eksempelvis forhøjet kolesterol i blodet eller cancer?

Det andet spørgsmål inden for behandling drejer sig så om kønscelleterapi. Som nævnt eksisterer der ikke noget klart forbud mod kønscelleterapi i dansk lovgivning. Danske læger har fremhævet, at de ikke vil benytte kønscelleterapi, men set i lyset af den betydelige økonomiske interesse, der findes i området, er det usandsynligt at i hvert fald private klinikker ville afslå fx at importere behandlingsmetoder, der var blevet afprøvet i udlandet. Spørgsmålet er om det er lovligt og hvordan det i givet fald skal forhindres. Vil det være acceptabelt at importere genterapeutiske metoder, der er

udført under vilkår, der er i strid med danske forhold, og hvordan skal det reguleres?

Genterapi på kønsceller er indtil videre ikke teknisk realistisk. Derudover er det kostbart og vil i de første mange år formentlig kun være anvendeligt for relativt snævre patientgrupper. I en tid hvor vi diskuterer, hvordan ressourcer skal rationeres, er det svært at forestille sig, at det offentlige sundhedsvæsen også skulle sætte ind med genterapi fx på befrugtede æg ved reagensglasbefrugtning (IVF) - og først og fremmest måske fordi selektion af gode æg er billigere og nemmere end genterapi. Men det kan selvfølgelig tænkes i forbindelse med privat finansieret behandling, og her er vi så ved et andet etisk problem; ikke hvad staten skal finansiere, men hvad staten skal tillade. Og det er ikke nødvendigvis det samme. Den enkelte privatperson ville formentlig være interesseret i ikke bare egen helbredelse, men også i at sikre at eventuelle børn undgik en sygdom eller sygdomsrisiko. Her er problemet ikke racehygiejnisk i den gammeldags forstand. Snarere er der tale om en ny form for hjemmelavet, privat racehygiejne, hvor den enkelte selv vil kunne styre sine børns genetiske kvalitet. Her er spørgsmålet hvilke normer samfundet skal reagere ud fra: skal den enkelte selv bestemme, om hun ønsker kønscelleterapi og med hvilket formål, eller skal samfundet kunne gribe ind og fx forhindre dette? Argumentet, der taler for genterapi, er at forældrenes autonomi bør respekteres, også hvis de ønsker at benytte sig af genterapi - også for børnenes vedkommende. Deres argument kunne fx være, at de foretrak at benytte sig af kønscelleterapi fremfor diagnostik med risiko for efterfølgende selektiv abort, eller eventuelt alternativet, reagensglasbefrugtning, med forudgående genetisk kontrol af det befrugtede æg. Argumenterne imod kunne dels vedrøre de bredere samfundsmæssige konsekvenser, dels hensynet til børnenes selvbestemmelse. Et forbud ville være forholdsvis simpelt at gennemføre, hvis vi forestiller os, at denne praksis fandt sted inden for det offentlige sundhedsvæsens rammer. Men spørgsmålet er dels, om vi kan og ønsker at forbyde folk den slags, hvis det foregår på private klinikker for folks egne penge - dels om den individuelle selvbestemmelsesret er et egnet instrument til at vejlede danskerne igennem genterapiens muligheder.

Konklusion

Når vi taler om at sætte etiske grænser for anvendelsen af genterapi, ligger vi under for et betydeligt selvbedrag. Vi bilder os ind at det er os, der igennem en demokratisk proces når frem til konsensus om, hvad der bør være forbudt og hvad der bør være tilladt. Sådan er det ikke. De færreste beslutninger, der vedrører indførelsen af genterapi i Danmark, træffes af demokratiske organer og endnu færre er truffet indenfor landets grænser. Ikke desto mindre er vigtige beslutninger dog stadig overladt til danske forskere, embedsmænd, politisk udpegede medlemmer af videnskabsetiske komiteer og læger på landets klinikker. Netop fordi disse beslutninger foregår inden for et uhyre begrænset felt, der på forhånd er udstykket af de store økonomiske og forskningsmæssige interesser på området, forekommer det ekstra vigtigt, at vi grundigt overvejer, hvordan vi vil påvirke de forhold, vi faktisk har indflydelse på. Som jeg antydede indledningsvis, er der store forskelle i de normer og værdier, der præger forskellige befolkningsgruppers holdning til genterapi. De etiske retningslinjer, Danmark i fremtiden skal arbejde efter på dette område, kan derfor ikke overlades til hverken medicinalindustrien, professionelle etikere eller folkeafstemninger. Der må ske en åben udveksling om målsætning og anvendelsesområder, om indikationer, teknikker og metoder med henblik på afvejning af fordele og ulemper, herunder konsekvenser for den enkelte og for fællesskabet. Det er derfor helt nødvendigt at offentligheden inddrages i diskussionerne om genterapi. Denne inddragelse af offentligheden skal ikke blot ske med henblik på en snæver professionel etisk debat, om hvad vi bør eller ikke bør, men med henblik på øget viden og kvalificeret debat om de faktorer, der former vores valgmuligheder og etiske normer - og hertil hører offentlighed om forskningsfinansiering, forskningsprioritering, videnskabetiske godkendelsesprocedurer og vurdering af, hvilke behandlinger der skal anerkendes som offentlige forpligtelser og hvad der eventuelt helt skal forbydes.

Litteratur

Wivel, N. & L. Walters: Germline gene modification and disease prevention: Some medical and ethical perspectives. *Science* 262; 533-538, (1993)

KONTROL OG STYRING GENNEM INFORMERET SAMTYKKE?

Forfatter Rolf Bagger

To forhold karakteriserer mere end noget andet den vestlige verden her ved slutningen af det 20. århundrede: en eksplosiv teknologisk udvikling, der for den udenforstående har karakter af en kemisk eller kernefysisk proces, som er kommet ud af kontrol, og et kulturelt sammenbrud, som den europæiske kunst har både forudsagt og skildret igennem hele dette århundrede og som den i dag selv er et slående udtryk for.

På hvert enkelt forskningsområde sidder forskerne og har kontrol over deres egen forskning. Det giver dem naturligvis en stærk følelse af tryghed ved det, de selv laver. Desuden giver det tilsyneladende en stor kollegial tillid til det, andre laver.

Alligevel er der et voksende ønske om regler og grænser på de enkelte områder, ikke blot for at forhindre kriminel og umenneskelig brug af teknologien, men også, fordi man ønsker, at samfundet skal tage ansvaret for, hvad teknologien bruges til.

Man ønsker med andre ord, at samfundet gennem en række enkeltbeslutninger skal afgøre, hvilke konkrete forskningsresultater der skal tages i anvendelse. Eller sagt med et udtryk fra patientbehandlingen: man forestiller sig, at samfundet med et informeret samtykke skal kontrollere og styre den teknologiske udvikling.

Og spørgsmålene falder tæt:

Skal vi indføre genterapi på kropsceller som behandling af livstruende arvelige sygdomme? Men hvad så med de alvorlige, men ikke livstruende sygdomme? Og de ubehagelige, men måske rent kosmetiske lidelser? Og hvorfor ikke befri menneskene for de irriterende småhandicaps samtidig? Og når vi nu er i gang, hvorfor så ikke også sætte raske mennesker bedre i stand til at udholde og modstå visse - hvilke? - fysiske og psykiske belastninger?

For slet ikke at tale om at forebygge en masse lidelser én gang for alle ved at indføre genterapi på kønsceller og på den måde ligefrem forbedre mennesket som art?

Der forventes svar uden vaklen - klare, rationelle svar på klare, rationelle spørgsmål. Og der skal svares hurtigt, for der føjes hele tiden nye aspekter til spørgsmålene, og problemerne bliver hele tiden mere vidtrækkende og komplicerede at tage stilling til.

Forskningen - den frie forskning, en af hjørnestenene i det frie samfund - og dermed udviklingen ruller nemlig ufortrødent videre under alle omstændigheder.

Men for det første er det ikke muligt at give tilfredsstillende rationelle svar på konkrete spørgsmål i en verden, hvis indre struktur og værdisystem er i opløsning - hvis ikke allerede brudt sammen.

For det andet skal svarene afgives på grundlag af en viden, som de spørgende forskere selv leverer. Samfundet skal med andre ord stole på, at forskerne ikke bare fortæller sandheden, men hele sandheden, for kontrol kræver en faglig indsigt, som mindst er på højde med forskernes og helst rækker ud over den.

Dertil kommer som det måske allervæsentligste, at den nye teknologi selv bidrager til den opløsningsproces og det værdisammenbrud, som er i gang i vores kultur.

Ikke bare splitter den medicinske forsknings resultater befolkningen, endnu inden beslutning om anvendelse er truffet, fordi de nye teknologier vækker et håb hos de syge, som kan rokke ved de raskes dømmekraft og svække deres beslutsomhed. Forskningen bidrager også til at undergrave det, som hidtil er blevet betragtet som grundlæggende normer i den menneskelige civilisation.

Sådan som hjernedødkriteriet, organtransplantationerne, den nye forplantningsteknologi og fosterdiagnostikken er i fuld gang med at omgå og undergrave tre af den menneskelige civilisations store tabuer: Tabuet om ikke at dræbe sin næste, tabuet om ikke at begå kannibalisme og tabuet om ikke at begå incest.

Når kränkelsen af disse tabuforestillinger foreløbig ikke har udløst noget egentligt ramaskrig i befolkningen, skyldes det formodentlig, at man på anden vis længe har kunnet underholde sig med de samme tabukrænkelser.

Både i vulgærkulturen - splatterfilm og -video, dele af rockmusikken, pornografien og reklamebranchen - og i hele det seriøse kunstliv har man således længe ikke bare flirtet med, men direkte dyrket både lystdrabet, kannibalismen og incestakten.

Med skrækblandet fascination har vi forlængst kastet os ud i processen, der som alle andre opløsningsprocesser giver en frydefuld friheds- og dødsrus. Den rus passer al højteknologi perfekt ind i. Tilvænningen er i fuld gang.

At ville bringe processen under kontrol med en række detailbeslutninger snart her, snart dér, vil være, som havde man prøvet at bringe Rotterdams, Warszawas, Berlins, Dresdens, Tokyos, Hanois, Kabuls og Grosnyjs brande - andre af højteknologiens resultater - under kontrol ved at udstyre civilbefolkningen med et passende antal håndsprøjtebatterier, mens nye bølger af bombefly var på vej.

Mens det intuitive ubehag ved udviklingen vokser blandt lægfolk, kan verden opvise meget få eksempler på forskere, der selv har hævet røsten advarende imod resultaterne af deres egen forskning. Bohr, Oppenheimer og Sakharov - alle inden for kernefysikken - er blandt de få, beundringsværdige undtagelser. Men det skal retfærdigvis siges, at de alle først advarede imod udviklingen, da de havde set de praktiske resultater af deres arbejde.

GENTERAPI - EN ETISK UDFORDRING

Forskningsstipendiat, cand.phil. Nils Holtug
Institut for Filosofi, Pædagogik og Retorik, Københavns Universitet

1. Indledning

Når man overvejer at indføre en ny teknologi, er der næsten altid hensyn, der trækker i hver deres retning. Sådan er det også med genterapi. Der er både hensyn, der taler for at indføre denne behandlingsmulighed i sundhedsvæsenet og hensyn, der taler imod. Den etiske opgave består i at afveje disse hensyn mod hinanden og se, hvilke hensyn der vejer tungest. Jeg vil i det følgende give et bud på, hvordan denne opgave bør løses, dvs. på, om genterapi er en etisk acceptabel behandlingsform.

Først er jeg dog nødt til at sondre mellem to forskellige former for genterapi. Dels somatisk genterapi, hvor man ændrer på en patients gener i nogle kropsceller, uden at denne ændring vil føres videre til de børn, patienten eventuelt senere måtte få. Dels genterapi på kønsceller, hvor den genetiske ændring bl.a. vil foreligge i patientens kønsceller og derfor kan gå videre til dennes børn.

Jeg vil argumentere for, at somatisk genterapi, hvis denne teknologi kan udvikles på en medicinsk forsvarlig måde, i princippet er et etisk acceptabelt behandlingstilbud. Det betyder ikke nødvendigvis, at man skal indføre det i sundhedsvæsenet. Det vil blandt andet afhænge af, om de ressourcer, det er nødvendigt at bruge til at udvikle og tilbyde behandlingsmuligheden, kunne have været anvendt bedre på andre behandlingstilbud i stedet. Det er dog klart, at hvis ikke somatisk genterapi kan udvikles på en medicinsk forsvarlig måde (ud fra de sædvanlige kriterier for, hvornår en ny medicinsk behandling kan tages i anvendelse), falder grundlaget bort for at indføre dette tilbud. Da det således kun er interessant at diskutere de etiske problemer, hvis man forudsætter, at man ved hjælp af somatisk genterapi bliver i stand til at behandle sygdomme på en medicinsk forsvarlig måde, vil jeg forudsætte, at man faktisk når så langt. For at nå så langt, er man dog nødt til at udføre genterapi på forsøgsplan. Det må ligeledes forlanges, at disse forsøg på patienter er acceptable ud fra almindelige standarder for forsøg på mennesker.

Jeg vil også forudsætte, at man bliver i stand til at behandle nogle af de alvorlige sygdomme, som forskere i dag mener er realistiske mål for genterapi. Det drejer sig om alvorlige, livsforkortende sygdomme, fx cystisk fibrose, muskelsvind eller endog kræft eller AIDS. Det bør selvfølgelig understreges, at der ikke er nogen garanti for, at man når så langt. Men min diskussion af somatisk

genterapi skal ses i lyset af muligheden for at behandle sådanne sygdomme.

Hvor grunden til at udføre somatisk genterapi synes ret klar, forekommer det mindre indlysende, at der er et behov for genterapi på kønsceller. Genterapi på kønsceller vil formentlig kun være en realistisk mulighed ved reagensglasbefrugtninger. Her kan man enten foretage den genetiske korrektion på en række befrugtede æg, eller på æg- og/eller sædceller inden befrugtningen. Men hermed åbner der sig jo en anden mulighed, nemlig at man i stedet tester de tidlige embryoer for, om de bærer sygdomsgenet, og udvælger embryoer, der ikke bærer genet, til implantation. Det vil formentlig næsten altid kunne lade sig gøre. Jeg har ikke hermed taget stilling til, hvilke gener, det vil være acceptabelt at teste for, eller om det overhovedet vil være acceptabelt at teste for nogle. Pointen er kun, at hvis der er sygdomsgener, som man ønsker at forhindre i at blive ført videre, kan man ligesåvel gøre det ved hjælp af selektive implantationer, som ved hjælp af genterapi på kønsceller. Dette er selvfølgelig ikke et principielt argument mod kønscelleterapi, men et argument, der tager udgangspunkt i, at der ikke synes at være behov for denne behandlingsmulighed.

Dermed synes det uacceptabelt at påføre fremtidige generationer den ekstra risiko, der må forventes at være forbundet med genterapi på kønsceller og i øvrigt også at bruge ressourcer på at udvikle denne teknologi, når ressourcerne kunne komme andre patienter til gode i stedet. Jeg vil derfor kun diskutere somatisk genterapi i det følgende.

2. Argumentet til fordel for somatisk genterapi

Argumentet for at indføre somatisk genterapi er meget simpelt. Det vil appellere til alle, der overhovedet mener, at vi bør have et sundhedsvæsen. Argumentet er kort og godt, at hvis man kan udvikle en genterapi, der er effektiv mod sygdomme som de ovenfor nævnte, kan man spare en række mennesker for nogle af de lidelser, der følger med deres sygdom og formindske sandsynligheden for, at de får en tidlig død. Dette er selvfølgelig en væsentlig del af sundhedsvæsenets formål og bør under alle omstændigheder anses som en værdifuld hjælp til mennesker, der i hvert fald i én henseende ikke er særligt godt stillede.

Er der ikke desto mindre grunde, der gør, at vi bør være betænkelige ved somatisk genterapi? Jeg vil overveje tre slags indvendinger. Én, der går på, at vi ved genterapi vil lege Gud'. En anden, der går på, at genterapi vil bidrage til en indsnævring af vores normalitetsbegreb, eller måske ligefrem er udtryk for en diskriminerende tankegang overfor syge mennesker. Og endelig en, der går på, at genterapi, der sigter på at helbrede alvorlige sygdomme, er en glidebane til andre former for genterapi, af en langt mere tvivlsom karakter.

3. Leger genterapeuterne Gud?

Jeg tror de fleste af os umiddelbart rammes af en lidt ubehagelig fornemmelse, første gang vi hører om genterapi. Det er som om, at der røres ved noget 'helligt'. Ofte formuleres bekymringen i form af, at forskerne 'leger Gud'. For at vi kan tage stilling til denne fornemmelse, er vi dog nødt til at se nærmere på, hvad den egentlig dækker over. Hvad er det mere præcist, der bekymrer os?

Én måde at udlægge bekymringen på, er, at det er betænkeligt, at vi giver os i kast med at ændre på Guds skaberværk. Problemet med dette synspunkt er dog, at det udelukker alt for meget. Vi griber jo i forvejen på uendelig mange måder ind i skaberværket. Hele landbruget er fx baseret på en forædling og dermed ændring af arter, der tidligere var en uberørt del af naturen. Når vi vaccinerer vores børn, griber vi ligeledes ind i barnets 'naturlige' udvikling, nemlig ved at forbedre dets immunforsvar. Og ved organtransplantationer overføres der faktisk allerede nu fremmede gener til patienter på hospitalerne. Ved alle disse indgreb kan man sige, at den hidtidige orden i 'naturen' bevidst ændres af mennesker. Hvis man derfor vil fastholde, at vi ikke bør omgøre Guds skaberværk, må man fordømme alle indgrebene. Jeg tvivler imidlertid på, at særlig mange er villige til at acceptere denne konklusion, endside at leve efter den.

Det nytter ikke noget i stedet at sige, at somatisk genterapi er 'unaturlig'. Det er nemlig svært at se, at genterapi skulle være mere 'unaturlig' end fx vaccinationer og transplantationer. Genterapi vil formentlig kun indebære, at et eller to forskellige gener overføres til patienten, hvorimod

transplantationer indebærer, at mellem halvtreds og hundrede tusinde forskellige gener overføres. Der er heller ikke grund til at tro, at antallet af gener, der overføres ved genterapi vil være større end ved en (typisk) transplantation. Desuden tror jeg, at man skal passe på med at lade sine moralske vurderinger hvile på, hvad man umiddelbart synes er 'unaturligt'. Fx er homoseksuelle blevet undertrykt i århundreder med henvisning til, at deres seksuelle lyster er unaturlige.

Indvendingen kan dog også forstås på en anden måde. Vi mennesker har ikke Guds alvidenhed og bør derfor være forsigtige med at gå i gang med projekter, der kan vise sig at have alvorlige, negative konsekvenser.

Der er noget grundlæggende rigtigt i denne tankegang. Vi er ansvarlige for konsekvenserne af de valg vi træffer, både som individer og som samfund. I det omfang vi kan, bør vi derfor undersøge, hvad konsekvenserne af vores handlinger må forventes at blive, både på kortere og længere sigt. Vi kan ikke bare undskylde os med, at vi ikke vidste, at vores handlinger ville have dårlige konsekvenser, hvis vi kunne have undersøgt sagen på forhånd. Desuden vil det nogle gange være sådan, at vi simpelthen ikke kan skaffe os tilstrækkelig med viden om en teknologi, inden vi tager den i anvendelse, til at vi kan lave en plausibel prognose. I disse situationer bør vi selvfølgelig være betænkelige ved at tage teknologien i anvendelse. Nogle af de miljøkatastrofer, vi ser i verden i dag, vidner desværre sørgeligt om, at disse principper ikke altid ligger til grund, når vigtige beslutninger tages.

Hvis genterapi således ser ud til at have alvorlige, negative konsekvenser, enten for patienterne eller for andre, som vil blive udsat for en risiko, bør den ikke tages i anvendelse. Det bør den heller ikke, hvis man ikke med rimelig sikkerhed kan forudsige konsekvenserne heraf. Man kan dog selvfølgelig aldrig helt undgå, at der vil være en lille risiko. Men hvis vi radikalt ville undgå enhver risiko, skulle behandlinger af kræft, infektioner, blødersygdomme og malaria heller aldrig have været indført. Kravet om, at der slet ikke må være en risiko, er derfor for stærkt. Hvis blot risikoen er lille nok, må det være acceptabelt at gå langsomt frem med en ny, lovende behandling.

Indvendingen om, at vi ikke bør 'lege Gud', synes derfor ikke en god indvending mod genterapi, hvis genterapien ellers kan udvikles til et medicinsk forsvarligt niveau.

4. Genterapi, diskrimination og normalitet

Nogle synes at mene, at den store indsats for at udvikle somatisk genterapi er udtryk for en diskriminerende holdning overfor syge mennesker. Dette synspunkt har jeg svært ved at forstå. De mennesker, der eventuelt vil blive helbredt, eller hvis tilstand vil blive forbedret ved hjælp af somatisk genterapi, vil næppe selv føle, at de bliver udsat for diskrimination, og det er ikke klart, hvorfor vi skulle føle det på deres vegne.

Der vil naturligvis være andre mennesker, der ikke bliver helbredt. Vil den store indsats for at udrydde sygdomme betyde, at mennesker med disse sygdomme selv vil begynde at føle sig uønskede? Det er selvfølgelig utrolig vigtigt, at man skelner mellem sygdomme, som er uønskede, og så de mennesker, der har dem, som bestemt ikke er uønskede. Når denne skelnen bliver klar, er det dog svært at se, at indsatsen for at bekæmpe sygdomme er udtryk for en diskriminerende tankegang. Tværtimod er sygdomsbekæmpelsens formål at hjælpe syge mennesker.

Det synes desuden også lidt betænkeligt at undlade at behandle mennesker for en alvorlig sygdom, ud fra et hensyn til dem, der ikke bliver helbredt. Antag fx, at vi en dag finder en vaccine, der kan gøre folk immune overfor AIDS, men ikke kan helbrede dem, der allerede har fået sygdommen. Det synes næppe acceptabelt, at nægte mennesker vaccinen med henvisning til, at vi jo ikke kan helbrede mennesker, der har AIDS i udbrud.

Måske kan indvendingen forstås på en anden måde. En af de bekymringer, der er rejst er, at genterapi vil bidrage til en indsnævring af vores normalitetsbegreb. Kunne man forestille sig, at vi, når vi introducerer somatisk genterapi og andre avancerede teknologier, bliver mindre tilbøjelige til at acceptere 'unormale' træk ved os selv og andre, end den gang, der ikke var noget vi kunne gøre for at forhindre dem? Det kunne hævdes, at mennesker, der ikke lever op til vores nye, høje standarder, vil blive udstødt i samfundet.

Jeg kan godt følge denne tankegang et stykke af vejen og mener selvfølgelig, at det ville være ulykkeligt, hvis forudsigelsen holder stik. Man kan måske allerede i dag se tendenser til en sådan indsnævring af normalitetsbegrebet. Spørgsmålet er imidlertid, hvilken effekt vi kan forvente at genterapi vil have på denne udvikling. Det kan faktisk være temmelig svært at forudsige. Det er dog svært at se, at somatisk genterapi, der sigter på at helbrede alvorlige sygdomme, som cystisk fibrose og muskelsvind, skulle gøre en nævneværdig forskel i denne henseende. Men jeg vil senere overveje muligheden for, at genterapi ikke udelukkende vil blive anvendt til at behandle sådanne sygdomme.

Man bør også være opmærksom på, at denne indvending ikke retter sig specielt mod genterapi, men mod den moderne lægevidenskab generelt. Man må derfor overveje, om vi virkelig er villige til at give afkald på de forbedrede behandlingsmuligheder, denne videnskab tilvejebringer, og fx helt undlade at forske i AIDS. Det siges nogle gange, at vi ikke bør tilstræbe fremskridtet for enhver pris. Det er jeg fuldt ud enig i. Men på den anden side bør vi heller ikke bekæmpe fremskridtet for enhver pris. Og prisen for at bekæmpe fremskridtet er i dette tilfælde at give afkald på muligheden for, at vi i en nær fremtid vil kunne behandle sygdomme som cystisk fibrose og muskelsvind.

Det betyder dog ikke, at jeg mener, at vi ikke skal tage truslen om en indsnævring af normalitetsbegrebet alvorligt. Men som sagt er der også klare hensyn, der trækker i retning af, at vi bør benytte os af somatisk genterapi. Desuden bør vi også gøre os klart, at det jo ikke er bestemte teknologier i sig selv, der stigmatiserer folk. Det er folks holdninger. Sådanne holdninger bør selvfølgelig bekæmpes og det er vores pligt, både som individer og som samfund, at bekæmpe dem. Men burde det ikke være muligt, på én gang at tilstræbe et samfund, hvor der er et avanceret offentligt sundhedsvæsen og hvor vi respekterer os selv og hinanden på trods af 'unormale' egenskaber? Det vil muligvis være noget, vi er nødt til at arbejde for, men det synes på den anden side også at være værd at arbejde for.

5. Muligheden for misbrug

Den mest tungtvejende indvending mod somatisk genterapi er efter min mening det såkaldte glidebaneargument. Det er godt nok at behandle mennesker med alvorlige sygdomme, men hvem siger, at brugen af genterapi vil standse her? Hvad hvis det bliver muligt, at påvirke egenskaber som højde, seksuelle præferencer, eller endog intelligens? Vil vi være i stand til at modstå fristelsen til at foretage sådanne ændringer i os selv og vores børn? De, der fremfører glidebaneargumentet mener, at der er en overhængende fare for, at genterapi vil blive misbrugt, og at vi derfor slet ikke bør indføre denne behandlingsmulighed. Hvis vi begynder at behandle alvorlige sygdomme ved hjælp af genterapi, vil vi med andre ord være på en glidebane til andre genetiske indgreb, som må anses som moralsk forkastelige.

Dette argument bygger på nogle vanskelige gisninger om, dels hvad der bliver muligt i fremtiden, dels hvor meget af det, der bliver muligt, vi faktisk vil vælge at benytte os af. Det bygger selvfølgelig også på en vurdering af, hvilke indgreb der vil være moralsk uforsvarlige.

Nogle vil vælge at afvise argumentet ud fra en vurdering, der går på, at det aldrig vil blive muligt at påvirke egenskaber som sexuel orientering eller intelligens ved hjælp af genterapi (den genetiske komponent i intelligens består formentlig i et samspil af uoverskueligt mange forskellige gener). Jeg tror dog, at man bør være forsigtig med at komme med så sikre prognoser. Dels er udviklingen i genteknologi gået væsentlig hurtigere, end de fleste forskere havde ventet på forhånd. Dels er der talrige eksempler på, at sådanne forudsigelser er fejlbarlige. Fx hævdede Rutherford, at det aldrig ville blive muligt at anvende atomenergi, kun ti år før den første atombombe. Det ændrer selvfølgelig ikke på, at vi i dag må vurdere, at det overvejende usandsynligt, at man skulle blive i stand til at fremme intelligens ved hjælp af genterapi.

Vi står altså i den situation, at det ser ud til, at vi vil kunne behandle en række alvorlige sygdomme, men vi kan på den anden side ikke udelukke, at vi vil blive i stand til at foretage mere tvivlsomme genetiske indgreb. Hvad er den mest rimelige etiske holdning at have i denne situation?

Vi kan jo se på, hvordan vi forholder os til teknologier, der ligner genterapi i de relevante henseender. Kirurgi er fx også en teknologi, der kan hjælpe mennesker med alvorlige sygdomme. Vi kan få fjernet

en blindtarm, hvis det skulle blive nødvendigt. Eller vi kan få bortopereret en kræftknode. Samtidig er kirurgi en teknologi, der i princippet kan misbruges (og er blevet det, historisk set). Vi kan heller ikke udelukke, at det i fremtiden vil blive muligt at påvirke vores intelligens, også i positiv retning, ved hjælp af hjernekirurgi (dette er måske usandsynligt, men det er det jo også, at det bliver muligt at øge intelligensen ved hjælp af genterapi). Eller udelukke, at det bliver muligt, at ændre folks seksuelle præferencer ved hjælp af nogle kirurgiske indgreb i hjernen. Der er dog næppe nogle af os, der af disse grunde mener, at vi bør forbyde kirurgi i sundhedsvæsenet i dag. Vi har tiltro til, at vi kan styre anvendelsen af kirurgi på en rimelig fornuftig måde. Men så er det også svært at se, at glidebaneargumentet er en tilstrækkelig tungtvejende indvending mod somatisk genterapi, når denne teknologi i øvrigt ligner kirurgi både med hensyn til gavnlige virkninger og potentielle misbrugsmuligheder.

Det betyder ikke, at vi bare skal glemme glidebaneargumentet. Tværtimod er det vigtigt på forhånd at gøre os klart, hvad det er for nogle anvendelser af genterapien vi ønsker og (måske især) ikke ønsker. Det er i sidste ende det bedste værn mod misbrug af en hvilken som helst teknologi. Dette kræver en diskussion af de værdier, der bør ligge til grund i sundhedsvæsenet, så vi ikke glemmer den etiske dimension i bar fascination over de nye muligheder, videnskaben giver os. Ud fra disse værdier skal vi trække nogle grænser.

Lad mig derfor slutte med nogle overvejelser over, hvor vi bør trække grænsen for anvendelsen af somatisk genterapi. Jeg nævnte tidligere muligheden af at påvirke seksuelle præferencer. Hvorvidt man vil kunne det ved hjælp af genterapi, og hvorvidt homosexualitet overhovedet har en genetisk komponent, ved jeg ikke. Men som jeg har lagt op til, er det vigtigt at overveje nogle af de principielle etiske spørgsmål, også selv om vi måske aldrig får brug for at træffe beslutninger om lige de eksempler, vi overvejer.

Ville det være acceptabelt, at forældre kunne vælge en genetisk 'korrektion' af deres barn, hvis det var disponeret til at blive homoseksuel? Man kunne vel godt forestille sig forældre, der ville træffe dette valg, hvis det var muligt. Jeg mener dog, at der er et afgørende hensyn, der taler imod. Sådanne beslutninger kan meget vel gøre det vanskeligere at bekæmpe intolerance overfor homoseksuelle generelt. De kan have en legitimerende effekt overfor fordomsfulde holdninger.

Nu kan man selvfølgelig indvende, enhver beslutning om genterapi for at ændre en egenskab vil udtrykke en fordomsfuld holdning overfor mennesker, der har lige den egenskab. Sådant er det dog ikke, som jeg tidligere har påpeget. Genterapi for at helbrede eller forebygge kræft udtrykker ikke en fordomsfuld holdning overfor mennesker med kræft (ligesom bortoperation af kræftknoter ikke gør det). Problemet med at have kræft er (i hvert fald primært), at man har kræft. Sådant er det ikke med at være homoseksuel. Hvis der overhovedet er et problem, er det andre menneskers fordomme. Og disse fordomme bekæmper man ikke ved at åbne for genetiske 'korrektioner'.

Det synes nærliggende at trække grænsen for anvendelsen af genterapi ved sygdomsbekæmpelse og forebyggelse. Dels udfra overvejelser af den type, jeg fremsatte i forbindelse med homosexualitet. Men også ud fra generelle prioriteringshensyn. Det vil være dyrt at udvikle genterapi, og det synes mest retfærdigt, at ressourcerne bliver sat ind der, hvor de kommer alvorligt syge mennesker til gode (det er bl.a. hensyn af denne type, der taler imod, at vi bruger ressourcerne på at udvikle genterapi med henblik på at fremme intelligens, selv om det (mod forventning) skulle blive muligt en dag (Holtug, 1993). Endelig er det af pragmatiske grunde attraktivt, at der trækkes en grænse, som vi umiddelbart føler er rigtig, og således følelsesmæssigt vil have svært ved at overskride. Det vil være et værn mod glidebanen.

Man skal dog her være opmærksom på, at grænsen mellem sygdom og det, der ikke er sygdom, ikke er krystalklar. Fx er det uklart, om fedme skal klassificeres som en sygdom. Dvs. at man skal være parat til fortsat at trække grænser, efterhånden som genterapien udvikles. Man skal selvfølgelig også være opmærksom på, at det næppe er enhver sygdom, det vil være acceptabelt at anvende genterapi imod.

Alt i alt er jeg tilbøjelig til at mene, at glidebaneargumentet giver os god grund til at gå forsigtigt til værks med somatisk genterapi og til at sikre en effektiv regulering. Derimod tror jeg ikke, at det er en tilstrækkelig god grund til helt at afvise somatisk genterapi. Det er selvfølgelig til dels en trossag, hvor

godt man forventer vi vil kunne administrere denne teknologi. Jeg kan da også sagtens forstå, at andre mennesker kan have andre holdninger til spørgsmålet end dem, jeg har fremlagt her. Mit bud er dog, at vi bør påtage os den opgave, det er at trække nogle forsvarlige grænser for somatisk genterapi, således at vi kan prøve at hjælpe nogle af de alvorligt syge mennesker, for hvem genterapien i dag er det eneste håb.

Litteratur

Nils Holtug: Indgreb i menneskelige gener", i Nils Holtug & Klemens Kappel (red.): Anvendt etik, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck 1993.

GENTERAPI SOM SATSNINGSOMRÅDE

- Prioriteringsovervejelser

Forskningsleder, cand.polit. Anita Alban
Dansk Sygehus Institut, København

Afgrænsning

Oplægget fokuserer udelukkende på somatisk genterapi og tager et økonomisk udgangspunkt, dvs. demonstrerer hvilke informationer der kræves for at kunne besvare spørgsmål om, hvad vi (samfundet) skal satse på forsknings- og sundhedspolitisk.

Indledning

Somatisk genterapi er i hastig udvikling, men resultaterne er en ligning med mange ubekendte. Det forekommer derfor hasarderet at fastlægge en forsknings- og sundhedspolitisk strategi på området, der ikke indebærer en høj grad af fleksibilitet. Men der er stadig rum for allerede nu at gøre sig overvejelser om, hvilke formål - forskningspolitiske som sundhedspolitiske - der ønskes fremmet, og i konsekvens heraf, hvilken rolle det offentlige skal tage på sig for at sikre opfyldelsen af disse mål.

Oplægget tager sit udgangspunkt i det samfundsmæssige niveau - og giver efterfølgende eksempler på økonomiske analyseredskaber. Da kræftområdet har samfundsmæssig betydning - målt som årsag til stagnerende middellevetid - gives en række eksempler fra disse sygdomsgrupper.

Formålet med somatisk genterapi

Overordnet kunne man til enhver ny medicinsk teknologi stille krav om, at den skal overholde de seks bud formuleret af Liberati:

I disse bud er indirekte indeholdt et krav om omkostnings-effektivitet. Man skal blot gøre sig klart, at disse bud næppe er overholdt i større udstrækning i dag - og at man derved stiller større krav til fremtidige terapiformer end til de nuværende.

Det økonomiske udgangspunkt er, at vurdere investeringen i forhold til udbyttet/nyttens af indsatsen set i forhold til alternativet - evt. på kort og længere sigt. Forudsætningerne for at kunne foretage en sådan vurdering er, at man ved noget om omkostningerne og udbyttet. Omkostningerne er ikke blot dem, der afspejler sig i et forsknings-/sundhedsbudget, når det gælder somatisk genterapi, for så omfatter de også uhåndgribelige (intangibile) omkostninger i form af angst og uro. Udbyttet er indsatsens endemål og kan være vundne leveår og/eller forbedret sundhedstilstand. For bløderpatienten kan det være en betydelig forbedring i sundhedstilstanden, der er det relevante mål, og for kræftpatienten kan det være vundne leveår, der er det relevante mål.

Hvis man et øjeblik prøver at se, hvad der kunne være samfundets formål med at investere i forskning i somatisk genterapi, så kunne det være:

ønsket om at tilgodese grupper af mennesker, som hidtil har haft et ringe tilbud (man har kunnet gøre lidt eller ingenting)

ønsket om at tilgodese en gruppe mennesker, der dør tidligt (børn/unge)

ønsket om at øge middellevetiden i befolkningen generelt

ønsket om at øge omkostnings-effektiviteten i sundhedsvæsenet (erstatte mindre omkostnings-effektive alternativer med mere omkostnings-effektive, der anvender genterapi).

De to første formål indebærer et klart politisk valg, som ikke nødvendigvis er udtryk for det samme etiske princip. Hvis nu valget stod mellem at investere i somatisk genterapi for en sygdom, som hovedsageligt rammer ældre, og som hidtil ikke har kunnet behandles, og en sygdom, som rammer børn og unge, der opnår en gennemsnitlig levetid på 25 år, hvilke grupper skulle så tilgodeses (først)?

For et stykke tid siden udtalte en læge, at målet med genterapi er ...at undgå den urimelige død. At give flest mulige mennesker adgang til at dø mætte af dage i 90-års alderen af en blodprop i hjertet" (Journal 4/1994).

I dag (1990/91) er middellevetiden i Danmark henholdsvis 72,2 år for mænd og 77,7 år for kvinder. Hvis man gør sig det tankeeksperiment, at man inden for de næste 25 år kunne rykke middellevetiden til 90 år, så får de kommende finansministre et problem med at love, at der vil være folkepension til alle, på det niveau vi kender i dag. Der skal findes en meget drastisk finansiel omfordeling sted ved en sådan forøgelse af middellevetiden. Globalt vil der blive tale om en hungerkatastrofe, hvis befolkningstilvæksten ikke samtidig går meget radikalt ned. Men det bliver næppe blandede velsignelser i en sådan størrelsesorden, genterapien bærer med sig. I Middellevetidsudvalgets hovedrapport (Sundhedsministeriet, 1994) har man f.eks. beregnet, at hvis man fjernede samtlige dødsfald af lungekræft, så ville middellevetiden for kvinder stige med _ år og for mænd med knap 1 år.

Hvis man ønsker at anvende middellevetiden som retningsangivende for en forskningsstrategi i sundhedsvæsenet, så bør man koncentrere indsatsen inden for kræftområdet (især lungekræft, tarmkræft og brystkræft), da kræft er en af de væsentligste årsager til den danske overdødelighed. Men billedet er ikke helt enkelt, idet en stor del af disse kræfttilfælde kan forebygges uden brug af genterapi - f.eks. tobaksrelateret lungekræft.

Hvis man tager udgangspunkt i, at genterapi-forskningen skal koncentrere sig om de områder, hvor det må forventes, at ny diagnostik og behandling vil øge omkostnings-effektiviteten, så bør man koncentrere sig om aktiviteter, der i dag er meget omkostningskrævende og har ringe effekt/udbytte. Et eksempel herpå kunne være behandling af blødersygdom, som i dag er en af de mest omkostningskrævende, der tilbydes. Andre eksempler kunne være behandling af forskellige kræftsygdomme. Selv om de er mindre omkostningskrævende end eksempelvis behandling af blødersygdom med Faktor VIII-præparater, så er effekten/udbyttet målt i vundne leveår relativt lille. Samfundet kunne således forvente at få sin forskningsinvestering tilbage med renter, hvis behandling via genterapi er mere omkostnings-effektiv. Den sorte hest i dette spil er medicinalindustrien, som finansierer langt den overvejende forskningsindsats i sundhedsvæsenet. Det må forventes, at industrien vil udvikle produkter, som enkeltvis giver overskud. Det vil sandsynligvis være produkter, der er relativt billige at udvikle/producere og/eller globalt eventuelt kan afsættes til en meget stor kreds af brugere.

Hvis genterapien ikke kan frembringe resultater, der kan opfylde samfundets formål, så må det forventes, at det vil lede til en aktivitetsudvidelse (dvs. udgiftsstigning). Der er med andre ord en anden aktivitet, der må vige i sundhedsvæsenet eller inden for et andet samfundsområde for at kunne finansiere genterapien.

Hvilken størrelsesorden i kroner og ører, der vil blive tale om, vil bl.a. afhænge af, hvilken forskningspolitisk vægt, der gives området. Minimumsprisen vil være et beredskab" af forskere, som er i stand til nøje at følge udviklingen i udlandet. Herudover vil der være et kontinuum af supplerende forskning fra et enkelt sygdomsområde - eksempelvis cystisk fibrose - til en række sygdomskategorier, hvor Danmark kan forsøge at få en førende forskningsposition. Her vil der typisk være tale om både en sundhedspolitisk og industripolitisk dagsorden, f.eks. hvis det offentlige sundhedsvæsen uddanner forskere til den nationale medicinalindustri.

Behandling af kræft

Hvis man, ved hjælp af en diagnose stillet på grundlag af genteknologi, kan forbedre behandlingsresultatet, vil omkostnings-effektiviteten øges. Det forudsætter, at omkostningerne ved at kortlægge en kræftsvulsts genetiske karakteristika modsvarer af behandlingsresultatet (jo billigere genetisk test og jo større forbedring i f.eks. overlevelse, des større omkostnings- effektivitet).

I en oversigt over potentielle strategier for genterapi mod kræft nævner Culver og Blaese otte muligheder for nuværende (maj 1994).

Enhver omkostningsansættelse af de forskellige strategier på nuværende eksperimentelle stadi vil være spekulation på grund af mange ubekendte - herunder bieffekter.

Genterapi er eksperimentel og omkostningskrævende. Med mindre der sker dramatiske teknologiske fremskridt, kan omkostningerne ikke forventes at falde (Roseneau, 1994). Det kan imidlertid slås fast, at genterapi, der omfatter ex vivo processer, er betydeligt mere omkostningskrævende end processer der involverer in vivo gen-overførsler.

Fra et økonomisk synspunkt er omkostninger i forbindelse med al medicinsk teknologi en funktion af alternativer (offeromkostningsbetragtningen). Selv den dyreste form for ex vivo genterapi kan således opvejes af en meget omkostningskrævende traditionel" behandling med ringe effekt/nyttevirkning.

Afslutningsvis skal nævnes en problemstilling, der også involverer økonomiske overvejelser. Genteknologien vil kræve uddannelsstilbud på såvel specialistniveau som omfattende efteruddannelsesinitiativer. Skal dette ske som en ressourcetilførsel til sundhedssektoren eller på bekostning af uddannelsen af visse lægelige specialer?

Der skal kun anvendes ydelser, som hjælper.

Ydelserne skal være effektive og tilgængelige for alle. Sundhedsydelserne skal gives på det tidspunkt, hvor effekten er maksimal.

Behandlingsniveauet skal på alle områder ligge på et for det pågældende samfund passende niveau.

Man skal kun forsøge at forebygge sygdomme, det reelt er muligt at forebygge.

Man skal kun diagnosticere sygdomme, man er i stand til at behandle.

Kilde: A. Liberati

Figur 1. Seks kriterier for et godt sundhedssystem

Del II

Uddybende redegørelser

GENTERAPI - OG HVA' SÅ?

- en beskrivelse af grundlaget for genterapi indenfor genetik, molekylærbiologi, virologi og medicin samt en diskussion af mulige fremtidsperspektiver

Stud.scient. Søren Warming & lektor, cand.scient. Peter Hjorth
Institut for Molekylær Biologi, Aarhus Universitet

Indhold

1. Indledning

Hvad er genterapi? _ Hvorfor denne tekst? _ Genterapi og genetiske sygdomme _ Er genterapi fremtidens behandlingsform?

2. Molekylærbiologisk

baggrundsviden Kroppens celler _ Cellekernen _ I cytoplasma oversættes koden i arbejdstegningerne til proteiner _ Genetik for begyndere _ Arvematerialet er lange rækker af kemiske bogstaver _ Genernehængersammenhæng _ Den genetiske kode oversættes til RNA og proteiner _ Proteinsyntese _ Forskellige gener kommer til udtryk i forskellige celler _ Mutationer _ Viruser _ Gensplejsning.

3. Genoverførsel ved genterapi

Vektorer transporterer DNA ind i cellerne _ Virus udnytter vore celler - nu udnytter vi dem _ Virale vektorer fremstilles i pakkeceller _ Viruser sluses ind i målcellen _ Den effektive muse-retrovirus _ Musevirusens begrænsninger _ Adenovirus er normalt årsag til mild halsbetændelse og forkølelse _ Andre virustyper til genoverførsel _ De fysiske metoder til overførsel af arvemateriale _ Overførsel ved hjælp af proteiner _ DNA-overførsel med små fedtdråber - liposomer _ Hvorfor sprøjter man ikke bare DNA ind i cellerne? _ Genudtryk _ Sikkerhed tre spørgsmål _ Perspektiv: Den ideelle genoverførsel.

4. Adgang til kroppens celler

In vivo eller ex vivo _ De forskellige væv _ Nye funktioner til 'gamle celler' - kunstige organer _ Gener målrettet mod bestemte væv _ Stamceller er bedre end modne celler _ Perspektiv: Forskellige væv, forskellige strategier.

5. Genterapi på kønsceller?

Holdninger til kønscellegenterapi _ Kønscellegenterapi ved en fejl? _ Kønscellegenterapi på mus _ Sygdomme kan ikke udryddes ved hjælp af kønscellegenterapi _ To andre grunde til at genetiske sygdomme ikke kan udryddes ved hjælp af genterapi _ Perspektiv: Kønscellegenterapi alligevel?

6. Genetiske sygdomme

Monogene sygdomme skyldes fejl i ét gen _ Hvor stor en fejl giver genetiske defekter? _ Forskellige væv rammes forskelligt af genetiske defekter _ Perspektiv: Én sygdom Én strategi _ Komplekse genetiske sygdomme skyldes et kompliceret samspil mellem arvelige og miljømæssige faktorer _ Kræftens gåde _ Genetiske sygdomme kan også erhverves _ AIDS _ Perspektiv: Kræft og AIDS frem for monogene sygdomme?

7. Hvem bestemmer udviklingen?

Forskningsprioritering _ Økonomiske forudsætninger _ Pressionsgrupper _ Andre grupper _ Hvad bestemmer hvilke sygdomme, der er kandidater til genterapi? _ Hvor hurtigt går udviklingen på genterapiområdet det?

8. Hvilke resultater er opnået med genterapi?

De amerikanske kontrolmyndigheder _ Monogene sygdomme _ Perspektiv: Spredning i feltet _ Komplekse genetiske sygdomme _ Perspektiv: Lang vej igen _ De erhvervede sygdomme.

9. Genterapi i Danmark?

De vigtige faktorer _ Danske forhold _ Hvilke sygdomme? En 'Top-9'-liste _ Perspektiv: Genterapi om 50 år.

1. Indledning

Hvad er genterapi?

I 1990 blev en 4-årig pige behandlet med genterapi i USA. Det var det første vellykkede forsøg med genterapi på mennesker. Pigen havde indtil da været 'boblebarn', dvs. hun skulle isoleres fra omverdenen for ikke at blive angrebet af virusser og bakterier. Hun lider af en arvelig sygdom, som medfører mangel på et bestemt proteinstof, ADA, i kroppen. Pga. denne mangel svækkes pigens immunforsvar - de hvide blodlegemer er ikke effektive nok til at bekæmpe infektioner.

I forsøget blev nogle af pigens hvide blodlegemer taget ud af kroppen, hvorefter de fik tilført det stykke arvemateriale, der skal til for at producere stoffet. Man brugte en uskadelig viruspartikel til at overføre arvematerialet. Bagefter blev de ændrede hvide blodlegemer ført tilbage i pigens blod, og de var nu i stand til at producere det manglende protein! Pigen går i dag i skole, og er ikke oftere syg end andre børn. Hun er dog ikke helbredt og skal af og til have gentaget behandlingen. Årsagen er, at hvide blodlegemer kun har en begrænset levetid.

Genterapi (eller behandling med gener) er en ny måde at behandle genetiske sygdomme på. Man bruger gensplejset arvemateriale som en slags medicin, der kan overføres til patientens celler. I dag er man ikke i stand til at reparere patienternes 'defekte' arvemateriale. Man stræber i stedet efter at kunne korrigere det defekte gens virkning ved at tilføre noget nyt, fungerende, arvemateriale.

Man bør skelne mellem somatisk genterapi, hvor ønsket er at indføre arvemateriale i krops-cellerne, og genterapi på kønsceller, hvor der er tale om ændringer, der vil kunne nedarves til de efterfølgende generationer. Vi behandler i denne tekst hovedsageligt somatisk genterapi, da der er realistiske muligheder for, at denne behandlingsform vil blive indført i Danmark inden for en kort årrække - i modsætning til behandling via genterapi på kønsceller.

Hvorfor denne tekst?

Hvordan overføres arvemateriale til kroppens celler? Er det ikke farligt? Vil det fremmede arvemateriale blive nedarvet til nye generationer? Kan man helbrede alle genetiske sygdomme med denne nye teknik? Hvor længe går der, inden man er dygtig nok i Danmark? Hvem bestemmer udviklingen? Spørgsmål som disse vil blive behandlet i teksten, men der vil ikke være en etisk diskussion. Teksten er skrevet til beslutningstagere og almindeligt interesserede. Den er forsøgt holdt i et sprog, hvor alle kan være med.

Genterapi og genetiske sygdomme

Forskellige strategier må tages i brug, når man ved hjælp af genterapi vil behandle genetiske sygdomme - alt afhængig af sygdomstypen. De sygdomme, som vi traditionelt opfatter som arvelige, betegnes her de monogene sygdomme (sygdomme, der skyldes fejl i ét gen).

I modsætning hertil opstår de komplekse genetiske sygdomme som et samspil mellem arvelige og miljømæssige faktorer.

Erhvervede sygdomme er ikke arvelige, men skyldes en ydre påvirkning. Denne sygdomsgruppe favner bredt, men vi vil i teksten fokusere på de erhvervede sygdomme, der skyldes ændringer i patientens arveanlæg. Sådanne ændringer kunne fx skyldes en virusinfektion.

Er genterapi fremtidens behandlingsform?

Behandling ved hjælp af genterapi åbner for helt nye muligheder inden for sygdomsbekæmpelse - måske helbredelse frem for symptombehandling! Men selvom solskinshistorien om den lille pige er opløftende, er der ingen tvivl om, at der er lang vej igen; der er mange uløste problemer. Bl.a. er teknikkerne til overførsel af arvemateriale til kroppens celler, og til derefter at få generne til at fungere, endnu ikke gode nok. Manglende viden om de forskellige genetiske sygdomme er også et problem, ligesom mange aspekter i forbindelse med sikkerhed og eventuelle bivirkninger stadig er uløste. Men udviklingen på området er sat igang og derfor er det vigtigt med en stillingtagen til disse nye behandlingsmuligheder.

2. Molekylærbiologisk baggrundsviden

Kroppens celler

Menneskekroppen består af flere tusind milliarder celler. Cellerne er specialiserede, dvs. de har forskellige funktioner, alt efter hvor i kroppen de befinder sig, i hvilke væv, eller organer: Huden, leveren, hjernen, musklerne, hjertet, blodet med røde og hvide blodlegemer, nervesystemet, mave-tarmsystemet, nyrerne, kønsorganerne.

Cellerne i disse organer er meget forskellige, men stammer alle fra én og samme celle - den befrugtede ægcelle!

Celler er omgivet af en fedthinde, en membran. Membranen er cellens barriere mod omverdenen, men celler kan kommunikere med hinanden gennem denne barriere. Kommunikationen foregår ved afsendelse og modtagelse af specielle kemiske signaler via receptorer, som sidder i membranen. Cellernes kommunikation sikrer, at celledeling foregår korrekt og at produktionen af bestemte stoffer foregår på de rigtige tidspunkter. Det er også gennem membranen, via andre receptorer, at cellerne modtager næringsstoffer.

Cellen er fyldt med væske (cytoplasma, cellevæske), og her foregår opbygningen og nedbrydningen af mange forskellige stoffer; cytoplasma indeholder cellens kemiske fabrikker. I tarmcellers cytoplasma produceres stoffer, som kan nedbryde den føde vi indtager, i nerveceller produceres stoffer, der fungerer som signalstoffer i nerveimpulser, hvide blodlegemer producerer stoffer, som bekæmper fremmedlegemer, osv.

Cellekernen

I midten af cellen er kernen placeret. Den er adskilt fra resten af cellen med endnu en membran, der minder meget om cellemembranen. Kernen er cellens bibliotek. Her findes cellens ca. 60.000 arveanlæg (gener), som hver for sig kan siges at være en arbejdstegning for et stof, cellen kan producere. Vi har i alle celler to udgaver af hver arbejdstegning: En fra hver af vore forældre. Ofte er de to udgaver ens, men af og til er der små og meget vigtige forskelle. I cellekernen findes to slags kopimaskiner: Den ene laver nøjagtige kopier af alle de originale arbejdstegninger på én gang, lige før cellen skal dele sig. På denne måde får de to nye celler efter delingen nøjagtigt de samme arbejdstegninger til rådighed i deres biblioteker. Da alle vore celler nedstammer fra én celle, betyder dette, at der findes helt identiske kopier af arbejdstegningerne i alle celler - uanset i hvilket væv de befinder sig. De originale arbejdstegninger forlader aldrig biblioteket og er meget slidstærke.

I cytoplasma oversættes koden i arbejdstegningerne til proteiner

Den anden kopimaskine laver mindre aftryk af de originale arbejdstegninger, én ad gangen, og disse aftryk sendes ud i cytoplasma. I cytoplasma læses kopierne af kemiske maskiner, og ud fra de nøjagtige instruktioner i aftrykket fremstilles de produkter, som arbejdstegningen 'koder for'. Den slags aftryk slides op efterhånden og har derfor kun en begrænset levetid.

De stoffer, som cellerne fremstiller ud fra informationen i arbejdstegningerne, kaldes proteiner. Proteiner kan se ud på mange forskellige måder, og forskellige proteiner har forskellige funktioner: Nogle proteiner opbygger strukturer (hud, hår, og bindevæv mellem knoglerne). Nogle er kemiske maskiner, kaldet enzymer (fx fordøjelsesenzymer, som nedbryder føden og skaber energi til cellerne, og enzymer, der nedbryder farlige stoffer). Det stof, som findes i de røde blodlegemer, og som transporterer ilt rundt i kroppen, er også et protein, og de kemiske maskiner, som fremstiller proteinerne ud fra aftrykket af arbejdstegningen, er selv proteiner. Nogle proteiner fremstilles i alle kroppens celler, fx de enzymer, som skaffer cellerne energi, men mange proteiner er forskellige fra celletype til celletype; leverceller producerer specifikke leverproteiner, muskelceller producerer specifikke muskelproteiner, osv.

Alle celler indeholder kopier af de samme arbejdstegninger, men det er kun nogle af disse arbejdstegninger, som benyttes i alle celler. De fleste arbejdstegninger benyttes kun i bestemte væv.

Dvs. de samme arbejdstegninger kan i nogle celler være uundværlige, mens de i andre celler er 'lige gyldige'.

Genetik for begyndere

Hvorfor får hunde hvalpe - og ikke killinger? Eller, hvorfor ligner børn deres forældre?

Hunde får hvalpe, fordi deres celler indeholder hunde- og ikke kattearbejdstegninger. Børn bliver ofte en 'mellemtning' mellem deres forældre, fordi de for hver arbejdstegning har en udgave fra deres mor og en fra deres far. Forældre er igen 'mellemtning' mellem deres forældre, osv.

Vi ligner dog den ene forælder mere end den anden i nogle sammenhænge (fremtoning, karaktertræk, egenskaber). Som eksempel kan vi bruge øjenfarve: Hvis man har to udgaver af arbejdstegningen for brune øjne, vil ens øjne selvfølgelig blive brune. Det er heller ikke overraskende, at to udgaver for blå øjne giver blå øjne... Hvis man derimod har fået én udgave for brune og én udgave for blå øjne - hvad så? En udgave for blå øjne kan man opfatte som en udgave for brune øjne, der ikke virker! Hvis man således har to udgaver, der ikke virker, vil man få blå øjne. Når man har en udgave af hver, vil man få brune øjne - det er kun aftrykkene af den 'brune' arbejdstegning der kan aflæses korrekt i cytoplasma. At en arbejdstegning ikke virker kan skyldes, at der enten ikke kan laves et aftryk af arbejdstegningen, eller at aftrykket bliver lavet, men ikke kan aflæses af maskinerne i cytoplasma.

Man siger, at brun øjenfarve dominerer over blå øjenfarve. Blå øjenfarve er recessiv (vigende) i forhold til brun øjenfarve. Hvis man har to ens udgaver af en arbejdstegning, er man homozygot (to 'blå' eller to 'brune' arbejdstegninger). Har man en af hver, er man heterozygot for det pågældende karaktertræk. Nogle af vore karaktertræk, som fx øjenfarve, er kun bestemt ud fra én type arbejdstegning - arbejdstegningen for øjenfarve. Andre, som fx vores højde, er bestemt af et meget kompliceret samspil mellem produkterne fra mange forskellige arbejdstegninger. Tilsvarende skyldes nogle genetiske sygdomme fejl i én arbejdstegning, mens andre sygdomme skyldes fejl i mange arbejdstegninger.

Kromosomerne er reoler i cellens bibliotek

Ligesom på et rigtigt bibliotek ligger arbejdstegningerne i cellekernen ikke hulter til bulter, men er nøje ordnede. På et rigtigt bibliotek er bøgerne placerede på hylder i reoler; i cellens bibliotek findes arbejdstegningerne på bestemte pladser i kromosomerne. Reolerne (kromosomerne) passer sammen to og to, idet vi har én udgave fra hver af forældrene. Vi har 23 par kromosomer. Faktisk har vi 22 par homologe kromosomer (dvs. svarende til hinanden) og ét par kønskromosomer. Kvinden to X-kromosomer, mens manden har to forskellige kønskromosomer, X og Y. For skellene mellem mænd og kvinder skyldes helt enkelt Y-kromosomet. Befrugtede ægceller med to X er vil udvikle sig til en pige, men ét Y er nok til, at den befrugtede celle udvikler sig til en dreng.

Man kan således sige, at kvinden har 23 par homologe kromosomer, hvoraf det ene par består af to X'er. Manden har da 22 par homologe kromosomer plus et heterologt par, der består af ét X og ét Y.

Kønsbunden arv

Nogle karaktertræk og egenskaber er kønsbundne, andre er autosomale. Når en egenskab er kønsbundet, vil det sige, at arbejdstegningen findes på X/Y-kromosomerne - i praksis arbejdstegninger for X-kromosomet, idet man ikke kender særligt mange karakterer fra Y-kromosomet. Et autosomt træk stammer da fra én af de andre 22 slags kromosomer. Eksempler på kønsbundne karaktertræk er rød/grøn farveblindhed og blødersygdom (hæmofili). Afvigelser, eller 'fejl' i kønsbundne karaktertræk er ofte meget hyppigere hos drenge/mænd end hos piger/kvinder, og det kan nu forklares således: Da mænd kun har ét X-kromosom i hver celle, vil en fejl i en arbejdstegning herfra ikke kunne kompenseres, da der sidder helt andre arbejdstegninger på Y-

kromosomet. Fejlen vil komme til udtryk hos drengen. Der kan for eksempel være en fejl i arbejdstegningen på X-kromosomet for et af de proteiner, som er vigtige for blodstørkningen. Der er nu ingen mulighed for, at det rigtige protein kan 'komme et andet sted fra', og en dreng med denne fejl vil derfor være bløder. Hvis en kvinde har en tilsvarende fejl i den ene af sine arbejdstegninger for dette protein, mens den anden udgave intet fejler, vil den normale udgave kunne kompensere for manglen, og hun vil kunne lave de proteiner som er nødvendige. Blødersygdom er altså X-bunden recessiv - en rask udgave, eller en rask allel, vil i mange tilfælde kunne dække over en allel med 'fejl', men altså kun hos kvinder. Tilsvarende gælder for andre X-bundne recessive karakterer. Med hensyn til autosomale recessive karakterer er der ingen forskel på mænd og kvinder.

Somme tider kommer en fejl i den ene af arbejdstegningerne til udtryk, selvom der også er en normal udgave til stede. Det beskriver man ved at sige, at den defekte udgave er dominant. Man kan forestille sig, at det fejltagte protein kobler sig til det normale protein og derved forhindrer det i at virke. Men årsagen kunne også være, at fejlen i den ene arbejdstegning betyder, at halvdelen af proteinerne fra disse to udgaver styrer kemiske processer, der virker modsat de processer, der styres af de normale proteiner.

Arvematerialet er lange rækker af kemiske bogstaver

Arveinformationen fik tidligere i århundredet navne som arveanlæg eller gener, og det kunne konstateres, at generne er beliggende i de trådformede strukturer, som betegnes kromosomer. I 1950'erne blev det afsløret, at arveinformationen ligger i nogle meget lange, tynde tråde i cellekernen, opbygget af det kemiske stof DNA, som er en såkaldt nukleinsyre. Hvert kromosom udgøres af to strenge, der er snoet om hinanden som én lang spiral, en 'dobbeltspiral'. Denne dobbeltspiral eller 'vindetrappe' har fire forskellige slags trin, som vi kalder A, T, C, G, og rækkefølgen af disse bestemmer arveinformationen! De fire bogstaver er forkortelser for navnene på de kemiske bestanddele (baser), som DNA er lavet af. Hvis der på den ene streng er et T, vil der på den anden streng være et A lige overfor, og omvendt. A'erne vil være parrede med T'er - altid. Tilsvarende vil C altid passe sammen med G. De to strenge er komplementære. Den ene streng indeholder den genetiske kode. Den komplementære streng sikrer, at kopieringen af arveinformationen foregår korrekt i forbindelse med celledeling.

Kernen indeholder, som nævnt, to slags kopimaskiner. Den ene laver mindre aftryk, som bliver sendt ud i cytoplasma, hvor cellens maskiner fremstiller proteiner ud fra instrukserne i meddelelsen. Den anden kopimaskine kommer i brug inden cellerne deler sig, når DNA-mængden skal fordobles - så der bliver en kopi til hver dattercelle. Kopieringen foregår således: De to strenge i hvert af de 46 kromosomer skilles ad. Med de skilte strenge som skabeloner opbygges nye dobbeltspiraler, ved at nye baser påsættes ud fra par-reglen (A overfor T og G overfor C). Når et DNA-molekyle således er blevet kopieret, vil det bestå af én 'gammel' og én helt ny streng. De to kopier indeholder samme arveinformation. Denne fordobling og kopiering af arvematerialet sker næsten uden fejl.

Genernehængersammenmedvolapyk

Hvis kromosomer bare er lange DNA-tråde, bestående af baser, hvad er gener så? Hvis man forestiller sig, at man kigger ned ad et kromosom, vil man se to meget lange rækker af 'bogstaver', basepar, overfor hinanden i DNA-molekylet. Kromosomerne er lidt forskellige i størrelse, og har fra 50 til 200 millioner basepar, eller 'trin', på vindetrappen! Generne er forholdsvis korte afsnit af kromosomets DNA, bestående af mellem 1500 og to millioner baser. Der ligger således flere tusinde gener på hvert kromosom. Det kan være svært at afgøre, hvornår det ene gen holder op, og hvor det næste begynder, men mellem generne er en masse 'volapyk'-DNA. Det er rækker af baser, som man ikke forstår noget som helst af, men som måske koordinerer genernes funktion. Faktisk er mere end 90% af vores arvemateriale 'volapyk'... Inde i alt dette volapyk ligger kortere baserækker, eller sekvenser, som giver en masse mening, generne. Faktisk er generne selv opdelt: De består dels af sekvenser, der kan oversættes til protein, og dels af volapyksekvenser, der adskiller de proteinkodende sekvenser. Før hvert gen ligger der nogle områder, som regulerer, hvornår genet skal 'udtrykkes', og hvor meget genet skal udtrykkes ad gangen. Overfladisk betragtet er kromosomerne således blot lange rækker af baser, men cellernes enzymer er programmerede til at skelne mellem gener og volapyk.

Den genetiske kode oversættes til RNA og proteiner

- proteinsyntese

Vi siger, at DNA er dobbeltstrengt, fordi vindeltrappen består af to strenge. Når et gen skal kopieres til brug i cytoplasma, laves en enkeltstrengt kopi. Denne kopi laves af RNA, som er en anden nukleinsyre, der minder meget om DNA. RNA består af bogstaver af næsten samme slags som i DNA. T findes dog ikke i RNA - i stedet findes bogstavet U, som også parres med A. Der findes mange slags RNA i cellerne, men den type, som bruges i forbindelse med 'afkodning' af arveinformationen, kaldes mRNA (messenger-RNA). mRNA transporteres som nævnt ud i cytoplasma til fabrikkerne, hvor budskabet 'oversættes' til protein. Forinden fjernes de dele af mRNA, som blot er kopier af volapyksekvenserne inde i generne. Resultatet af denne 'splejsning' er en nøjagtig skabelon, som kan bruges til fremstilling af protein. Det første aftryk er således blot en 'grov kopi', der skal bearbejdes.

Proteiner er opbygget af aminosyrer, som er kemiske byggesten. Der er 20 forskellige aminosyrer i alt. Hver aminosyre transporteres af nogle specielle transportmolekyler hen til det sted, hvor proteinerne dannes. I den genetiske kode 'læses' tre baser ad gangen (tre baser udgør en triplet), og aminosyrerne påsættes i en helt bestemt rækkefølge - bestemt af rækkefølgen af tripletter. Det er transportmolekylerne der afkoder meddelelsen i mRNA, og på denne måde afgøres det, hvornår de skal aflevere deres aminosyre. Netop fordi koden består af tripletter, er det vigtigt, at proteinsyntesen begynder det helt rigtige sted - en forskydelse af 'læserammen' betyder, at meddelelsen bliver en helt anden. Aminosyrerne afleveres altså i en nøje bestemt rækkefølge, og proteinet vokser. Den sidste triplet på mRNA er et stopsignal, som ikke genkendes af nogle transportmolekyler. Herved standses fremstillingen af proteinet, og mRNA kan genbruges (et par gange). Selv om der kun er 20 forskellige aminosyrer, kan de kombineres på utallige måder. Selv et meget lille protein, der kun består af 10 aminosyrer, kan opbygges på 10.000 milliarder forskellige måder! Det er koden i DNA, oversat til mRNA, og tolket af transportmolekylerne, der bestemmer rækkefølgen og kombinationen af aminosyrer og dermed proteinernes utallige funktioner.

Viruser

Virus udnytter cellernes kopieringssystemer

Viruser er en naturlig del af vores hverdag: Vi bliver af og til forkølede, og hvis de ikke er vaccinerede, får små børn børnesygdomme som røde hunde og mæslinger. Der findes også langt mere skadelige viruser som HIV, der med næsten 100% sikkerhed resulterer i AIDS, hvis først man er smittet.

Viruser er ikke organismer, ligesom fx bakterier, planter og os selv. En viruspartikel består udelukkende af arvemateriale (DNA, eller RNA i nogle tilfælde) og en kappe af protein, som holder sammen på arvematerialet. Da en viruspartikel ikke indeholder mere, vil den ikke kunne formere sig udenfor en vært. Viruser snylter på vore celler, idet de bruger cellernes kemiske maskiner til at mangedoble sig selv.

Når en viruspartikel trænger ind i vore celler, finder arvematerialet hurtigt vej til kernen, hvor det kopieres på nøjagtig samme måde som vores eget arvemateriale og af den samme kopimaskine. Samtidig med, at virusens arvemateriale mangedobles, bliver der også lavet mRNA udfra arvematerialet, som i værtscellens cytoplasma oversættes til virusproteiner. Igen udnytter virusen cellens maskineri. Når der er lavet tilpas mange kopier af virusens arvemateriale, og når der er lavet tilstrækkeligt med kappeproteiner, samles disse elementer til nye viruspartikler, som forlader cellen, for hver især at gentage processen i en ny celle - hvis de får chancen. Nogle virustyper slår deres værtscelle ihjel når de forlader den, mens andre blot udnytter cellen og forsvinder efter et stykke tid...

Forskellige gener kommer til

udtryk i forskellige celler

Der fremstilles forskellige proteiner i hver celletype: Leverproteiner fremstilles af leverceller, hæmoglobin (det iltransporterende stof) fremstilles i de røde blodlegemer, osv. Hvordan bestemmes det, hvilke gener der skal aflæses eller udtrykkes i hvilke celler? Man må her forestille sig, at før der kan laves en RNA-kopi af et gen, skal genet aktiveres og trækkes frem fra resten af kromosomet. Der findes mange proteiner i cellekernen, og en del af disse kan binde til DNA, til genernes regulerende områder. De DNA-bindende proteiner trækker de relevante gener frem til 'kopimaskinen'. Men der skal være en helt speciel kombination af DNA-bindende proteiner til stede på samme tid, før et bestemt gen kan trækkes frem. Hver celletype har sin kombination af DNA-bindende proteiner, og da de forskellige gener har tilsvarende forskellige bindingsområder, sikres det, at det kun er leverenzymet, der produceres i leveren og at muskelcellerne ikke pludselig begynder at producere leverenzymet... Levergener vil aldrig blive aflæst i muskelceller, og muskelgener vil aldrig blive aflæst i leverceller.

Mutationer

Mutationer er sta-vef-ajl i generne

Arvematerialet kopieres mange gange. Vi har tusind milliarder af celler, hvoraf mange deler sig én gang i døgn, og hver 'dattercelle' får sin udgave af kromosomerne. Kopieringen af DNA inden celledelingen er MEGET præcis (A overfor T, C overfor G, osv.). Men en sjælden gang indsættes det forkerte bogstav (fx A, i stedet for G, overfor C) og der er opstået en mutation. En sådan lille ændring kan være fuldkommen harmløs, men den kan også få alvorlige konsekvenser. Oftest vil det være mutationer i de kodende områder, der får betydning - man kan sige, at mutationer i områder, der i forvejen består af volapyk, som regel ingen betydning får.

I stedet for, at et bogstav udskiftes, kan der ske det, at det falder helt væk i kopieringen, og altså mistes. Herved 'rykkes' basesekvensen, og proteinet bliver helt anderledes, hvis det overhovedet kan fremstilles. Den genetiske kode læses i tripletter, hvor hver triplet koder for en aminosyre, og hvor der fx før stod ...TAC-TTT-CGC..., vil en ændret læseramme betyde, at der nu måske står ...TAC-TTC-GC... (hvis vi antager, at der er forsvundet et T). Mutationer er altså sjældne, naturligt forekommende ændringer i vores arvemateriale. De opstår ved fejl i kopieringen af kromosomerne i forbindelse med celledeling. Forskellige ydre påvirkninger, som fx stråling og visse kemiske stoffer, kan forhøje mutationshyppigheden.

Menneskets øjenfarve er varianter af brun eller blå, hvor de blå nuancer er recessive i forhold til brune. En mutation i en udgave af genet for øjenfarve resulterer i, at denne udgave ikke længere kan kopieres eller aflæses i cytoplasma. Men hvis der er én udgave til stede af genet uden ændringer, vil øjenfarven være brun. Blå øjenfarve opstår, når begge alleler for øjenfarve er muterede. Normalt opfatter vi ikke øjenfarven blå som en mutant, men sådan er den faktisk opstået.

Blå øjenfarve er en neutral mutation, men mange mutationer er skadelige og fører til genetiske sygdomme.

Det er vigtigt at understrege, at mutationer ikke altid fører noget 'slemt' med sig. Mutationer er i nogle tilfælde gunstige. Og dybest set er det mutationer, der har muliggjort arternes udvikling!

Gensplejsning

Gensplejsning udnytter specielle 'sakse' og speciel klister fra bakterier

Bakterier og gærceller er éncellede organismer, der i princippet fungerer på samme måde som vore egne celler. Bakterier er primitive organismer, og da de er éncellede har de intet immunforsvar. Arvematerialet i gær og bakterier består (ligesom i alle organismer) af DNA, som via RNA kan oversættes til protein. Nogle af de enzymer, som bakterier producerer, kaldes restriktionsenzymer. Deres opgave er at klippe fremmed DNA i stykker; fremmed DNA, som kunne stamme fra specielle (bakterie)viruser, der dræber bakterier. Disse specielle enzymer klipper fremmed DNA i stykker på nogle ganske bestemte steder (forskelligt fra enzym til enzym). Det udnytter forskerne, når de skal kombinere DNA på nye måder ved gensplejsning. Til gensplejsning bruges altså naturligt

forekommende 'sakse'. Tilsvarende findes andre enzymer, som kan 'lime' DNA sammen igen. Hvis man ønsker mange kopier af det samme gen, fx genet for en blodfaktor fra mennesket, kan man udnytte endnu et naturligt forekommende fænomen: Små cirkelformede stykker arvemateriale, plasmider, som bakterier udveksler i naturen. Man kan sige, at denne udveksling af arvemateriale er det tætteste bakterier kommer på en parring... Bakterier har altså foruden deres store 'kromosom' nogle små cirkler af DNA, som fungerer på samme måde. Med et restriktionsenzym kan forskerne klippe det blodfaktorgen, de ønsker at mangedoble, ud af det kromosom fra en menneskecelle, hvor det normalt sidder. Derefter klippes et plasmid, med det samme enzym, og genet kan nu klistres ind i plasmidet - DNA-stykkerne passer sammen. Plasmidet føres nu ind i en bakterie, og da bakterier deler sig meget hurtigt, mindst tre gange i timen, og da der hver gang dannes to datterceller med hver sin kopi af plasmidet, vil der inden længe være millioner kopier af det pågældende gen! Denne procedure kaldes kloning, og gensplejsning er en vigtig del af processen.

3. Genoverførsel ved genterapi

Vektorer transporterer
DNA ind i cellerne

Ved genterapi indføres ekstra arvemateriale i cellerne. Der er udtænkt mange forskellige teknikker til denne overførsel, og de vil nu blive beskrevet nærmere. Den lille pige, som blev behandlet for sin immundefekt, fik tilført et nyt gen til sine hvide blodlegemer ved hjælp af en uskadeliggjort viruspartikel, en viral vektor. Denne metode er den mest effektive, men der findes også mange andre metoder, som ikke benytter virus. De forskellige vektorer har hver deres fordele - og ulemper.

Viruser udnytter vore celler

- nu udnytter vi dem...

Hvorfor virus? Viruser har i løbet af millioner af år tilpasset sig livet i forskellige værtsceller. De har udviklet en meget effektiv måde at få overført deres arvemateriale på og til at få deres værtscelle til at udtrykke deres gener. Det eneste virusen 'har med', er arvematerialet. Men det er jo lige netop, hvad vi leder efter - noget, der kan overføre arvemateriale til cellerne, så det virker. Men vi ønsker selvfølgelig ikke, at der, som en bivirkning, bliver produceret en masse nye viruspartikler, med risiko for, at vore celler ødelægges! Derfor har forskerne frembragt forskellige virale vektorer, der ikke kan formere sig; de er replikationsdefekte. Dvs. det er viruser, som stadigvæk kan trænge ind i cellerne og aflevere arvematerialet, men som mangler de specielle gener, der ellers normalt bruges til fremstilling af virusproteiner. De viruser, man har beskæftiget sig med, er dels virustyper, der normalt kun angriber mus, dels viruser, som angriber mennesker, men som da oftest 'kun' medfører forkølelse eller slet ingenting. De viruser, man har haft størst succes med, er de såkaldte retroviruser: De hedder sådan fordi deres arvemateriale består af RNA, som inde i cellekernen kan kopieres i modsat retning af normalt, dvs. til DNA. Denne omvendte kopiering foregår ved hjælp af et helt specielt enzym, som virusen selv medbringer. Retroviruser sætter DNA-kopien af deres arvemateriale ind midt i værtscellens kromosomer.

Forkølelsesvirus, adenovirus, er anderledes, og har DNA som arvemateriale. Den indsætter ikke sit arvemateriale i værtscellens kromosomer.

Virale vektorer fremstilles

i pakkeceller

Når de virale vektorer, man ønsker at bruge, ikke må kunne producere nye viruspartikler, hvordan laver man dem så, fra begyndelsen? Det arvemateriale, som vektorerne skal sætte ind i cellerne, skal naturligvis indeholde et menneskegen, eller rettere, en kopi heraf. Men det er ikke nok; man er nødt til at bevare noget af virusens oprindelige arvemateriale - bl.a. det der gør, at arvematerialet kan pakkes nøjagtigt ind i en proteinkappe, et pakkesignal.

I fremstillingen af virale vektorer beskæres virusens arvemateriale, så det skadelige klippes ud, og

menneskegenet splejses ind. Tilbage har man noget gensplejset arvemateriale, som består af noget fra mennesket og noget fra virusen. Til at pakke det gensplejtede arvemateriale ind i protein, benytter man sig af nogle særlige pakkeceller. Disse celler er oftest almindelige museceller, der i deres kromosomer indeholder kopier af de gener for viruspartiklens proteinkappe, som er fjernet fra den virale vektor. Pakkecellerne dyrkes kunstigt i laboratoriet. Det gensplejtede arvemateriale sprøjtes ind i pakkecellerne, hvor det mangedobles ved hjælp af pakkecellens kopieringsapparat. Disse kopier pakkes med kappeproteiner, som ligeledes er fremstillet af pakkecellen. Ud af pakkecellerne kommer viruspartikler, som kun indeholder det gensplejtede arvemateriale, og som derfor kun kan inficere en celle én gang - der er ingen gener tilbage, som kan kode for nye virusproteiner. Et problem ved brugen af pakkeceller er at ændrede virusser nu og da opstår i forbindelse med pakningen af disse vektorer: Man må forestille sig, at der kan ske omflytninger af arvemasse mellem vektoren og kromosomerne i pakkecellerne. Det, der pakkes, kunne så, i sjældne tilfælde, alligevel være i stand til at producere virusproteiner og dermed også i stand til at producere nye virusser i de celler, der inficeres.

Viruser sluses ind i målcellen

Hvordan inficerer virusser normalt deres værtsceller? Celler har, som tidligere nævnt, forskellige proteiner i cellemembranen, der modtager og afsender signaler og næringsstoffer. Viruser har udviklet kappeproteiner, der binder til nogle af disse receptorer. Viruser har efterlignet et stof, som normalt bindes til receptorerne. De har med andre ord lavet en kopi af nøglen til én af cellens indgangsdøre. Derved narres cellen til at tro, at det rigtige stof er landet på receptoren og den reagerer på sin normale måde ved at 'suge' receptoren ind. Viruspartiklen følger med, som det rigtige stof ville have gjort, og når først virusens arvemateriale er i cellen transporteres det ind i kernen. Det er virusers evne til at blive optaget af celler, der gør dem velegnede til overførsel af menneskegener.

Den effektive muse-retrovirus

Mennesker bliver af og til angrebet af retrovirusser, men vi lægger som regel ikke mærke til det, for oftest er angrebet helt uskadeligt. Men HIV, som er årsagen til AIDS, er også en retrovirus, og den er som bekendt livsfarlig. De retrovirustyper, som anvendes ved genterapi, stammer ofte fra mus og angriber normalt ikke mennesker. Hos mus kan disse virusser bl.a. forårsage forskellige typer af kræft, især leukæmi, blodkræft. Selvom disse virusser normalt ikke angriber mennesker, har det vist sig, at de godt kan trænge ind i menneskeceller alligevel, uden dog at gøre nogen skade. Det ligner en optimal løsning på opgaven med at overføre arvemateriale til menneskeceller, og der er helt klare fordele ved metoden: Retrovirusser har nemt ved at trænge ind i en række forskellige celletyper. Som nævnt indsættes arvematerialet i værtscellens kromosomer. Når en 'inficeret' celle derefter deler sig, vil de to datterceller begge indeholde en kopi af det fremmede arvemateriale.

Musevirusens begrænsninger

Der er desværre også en del ulemper ved brugen af retrovirusser og ved brugen af virus i det hele taget. Retrovirusser er afhængige af, at cellerne er i gang med at dele sig. Dette kan betyde, at det fx kan blive svært at udnytte retrovirusser i forbindelse med hjernesygdomme, da kun få celler i hjernen deler sig, når først de er specialiserede. Noget tilsvarende gælder for en række andre vævstyper i kroppen.

Retrovirus indsætter deres arvemateriale et tilfældigt sted i vore kromosomer, og det kan derfor være svært at forudsige konsekvenserne. Fx kunne der ske det, at gensplejset arvemateriale indsættes midt i et af cellens normale gener - og ødelægger det...

Retrovirusser er desuden svære at få produceret i tilstrækkelige mængder i pakkecellerne til at sikre en ordentlig 'infektion' - fortyndingen er for stor. Endelig kan det være et problem, at retrovirale vektorer kun kan medføre mellem 7-8.000 basepar fremmed arvemateriale. Dvs. mange gener er for store til retrovirale vektorer.

Adenovirus er normalt årsag til mild halsbetændelse og forkølelse

Adenovirus er en virustype, som i øjeblikket udforskes som vektor til genterapi, fordi den selv i sin naturlige form er forholdsvis uskadelig, og især fordi den naturligt foretrækker cellerne i luftvejenes slimhinder, dvs. i næse, hals, og lunger. Især håber man på, at adenovirus kan bruges i behandlingen af den meget alvorlige lungesygdom cystisk fibrose. Adenovirus har nogle klare fordele frem for retrovirus, idet man for det første kan få større mængder adenovirale vektorer til rådighed ad gangen; dermed er der større mulighed for, at en behandling lykkes. Adenovirus er desuden både i stand til at inficere celler der deler sig og celler der ikke deler sig.

Men adenovirus har desværre også nogle ulemper, der gør dens anvendelsesmuligheder begrænsede. Adenovirusens arvemateriale indsættes ikke i værtscellens kromosomer. Dette kan dog også ses som en fordel, idet der så ikke kan 'ødelægges' noget. Men samtidig øges risikoen for, at arvematerialet mistes, når cellerne deler sig. Man har i udviklingen af adenovirale vektorer fjernet mange virusgener, så vektorerne ikke længere er skadelige, men alligevel ser det ud til, at vores immunforsvar reagerer over for dem, så de behandlede celler destrueres. Endelig kan man heller ikke helt se bort fra muligheden for, at den kunstige adenovirus udveksler arvemateriale med de almindelige adenoviruser i luftvejene, og hvad sker der så?

Andre virustyper til genoverførsel

Først kunne man nævne den uskadelige virus, der naturligt findes sammen med adenovirus i vore luftveje, nemlig adeno-associeret virus. Man ved endnu ikke ret meget om denne virustype, men tilsyneladende indsætter den sit arvemateriale et helt bestemt sted på kromosom nr. 19. Spørgsmålet er, om en ændret virus også vil gøre det? Hvis dette er tilfældet, vil det være en stor fordel, idet man så vil kunne undgå helt tilfældige indsættelser i kromosomerne. Men adeno-associeret virus kan kun medføre ca. 4000 basepar fremmed DNA, og det sætter nogle snævre grænser for, hvilke gener den i givet fald kunne blive i stand til at overføre.

En anden virustype, som udforskes, er herpesvirus. Denne virus angriber nervesystemet, hvor den til tider kan være meget skadelig. Men måske kan denne egenskab, at nervebanerne er det naturlige mål, udnyttes til behandling af sygdomme i centralnervesystemet? Herpesvirus-vektorer kan medføre helt op til 30000 basepar menneske-DNA, så her er der langt færre begrænsninger for hvilke gener, der vil kunne overføres. Det største problem med herpesvirus er, at selvom man fjerner de vigtigste virusgener, produceres der tilsyneladende alligevel nogle proteiner, som er giftige for de celler, der inficeres.

De fysiske metoder til overførsel af arvemateriale

Viruser er effektive til overførsel af arvemateriale til kroppens celler, men som vi har set, er der desværre også en del ulemper forbundet med dem. Derfor udforskes også teknikker, der helt undgår brugen af virus - de fysiske metoder. De fleste af disse metoder benytter sig også af, at cellerne har receptorer på overfladen og at der hermed er mulighed for optagelse af arvemateriale gennem indslusning. Men ofte, når en celle optager stoffer udefra, bliver disse nedbrudt af stærke syrer i specielle 'bobler' i cytoplasma. Viruser har udviklet sig til, gennem millioner af år, at undgå denne nedbrydning, men 'syreboblerne' er en alvorlig forhindring for succes med de fysiske metoder. Man kan til en vis grad undgå problemet, hvis man sammen med den fysiske vektor tilsætter en ødelagt virus - især har man haft succes med at anvende adenovirus. I denne forbindelse er det ikke virusen, der medbringer arvematerialet - den letter blot overførslen ved at 'narre' cellen.

Overførsel ved hjælp af proteiner

Man har lavet forsøg med at pakke gensplejset DNA ind i forskellige former for proteinskaller, der genkendes af cellens receptorer. Man kan sige, at forskerne forsøger at efterligne viruser. Men én ting er at få arvematerialet ind i cellen - noget andet er at få det helt ind i kernen. DNA kan til en vis grad selv finde kernen, men man har opnået en mere effektiv indførsel ved at kombinere det gensplejede DNA med proteiner, der naturligt findes i kernen. Disse proteiner indeholder fra naturens hånd et

signal, der viser, at de hører til i kernen, og derfor finder de let derind. Når først DNAet er havnet i kernen vil det kunne aflæses på lige fod med cellens eget arvemateriale, men det er meget sjældent at DNA, der er overført med en fysisk metode, indsættes i kromosomerne; oftest vil det flyde rundt mellem det øvrige arvemateriale.

Indsættelse er ikke en nødvendig betingelse for at de indførte gener aflæses, men som før nævnt, kan der opstå problemer, når cellen deler sig - de små stykker arvemateriale kan let mistes igen.

DNA-overførsel med små fedtdråber - liposomer

I stedet for at være afhængig af receptorer på celleoverfladen, kan man udnytte, at cellemembranen næsten udelukkende består af fedt. Når man hælder olie i vand ser man, at fedtdråberne ret hurtigt smelter sammen. Det er denne egenskab ved fedt, man udnytter i de overførselsteknikker, der baserer sig på liposomer. Liposomer er små kugler af fedt, hvortil DNA-stykker kan binde sig. Bindingen foregår via elektrisk tiltrækning, idet DNA er negativt ladet og liposomerne er positivt ladede. Der er lavet en del forsøg med liposomer, og især venter man sig meget af denne teknik i forbindelse med cystisk fibrose. Det er meningen at liposomerne skal smelte sammen med lungecellerne, hvorved arvematerialet skulle kunne overføres til cellerne. Som ved de andre fysiske metoder, må DNAet derefter selv finde vej ind i kernen.

Hvorfor sprøjter man ikke bare DNA ind i cellerne?

Det kan man også! Der forskes en del i metoder til direkte indsprøjtning af DNA i celler. Man forsøger nu også at forbedre denne forholdsvis simple teknik, ved at 'skyde' genet ind ved hjælp af en særlig genkanon, hvor DNAet gøres tungere ved hjælp af små guldpartikler. Genoverførsel ved hjælp af genkanon er dog en meget ny teknik, og det er uvist om den får særlig stor udbredelse.

Genudtryk

Cellekerner udtrykker de overførte gener

Hvor godt et indført gen udtrykkes, dvs. hvor meget af genets protein, der laves, afhænger først og fremmest af, om genet passer til den cellekerne, den er indført i. Den regulerende del af genet, som tænder og slukker for udtrykket, skal passe til de regulerende proteiner, som den pågældende celle har. Der er forskellige kombinationer af regulerende proteiner i hver specialiseret celletype, men der mangler endnu meget forskning før vi helt kan forstå samspillet mellem gener og regulerende proteiner.

Derudover afhænger det overførte gens udtryk af, om det kommer til at sidde i et kromosom, og i så fald hvor. Når et fremmed gen indsættes tilfældigt på kromosomerne, kan man nemt forestille sig, at det bliver underlagt nabo-genernes regulerende områder. Det kunne så igen betyde, at det nye gen overhovedet ikke udtrykkes, eller at det 'overudtrykkes'. Der er endnu meget man ikke ved om denne positionseffekt, og mange gange kan man slet ikke forstå, hvorfor det indførte gen ikke virker. Eller hvorfor det virker godt nok i begyndelsen, hvorefter proteinudtrykket efterhånden aftager. Noget tyder på, at cellerne har en ukendt mekanisme, som netop skal forhindre, at fremmede gener kan komme til at virke. Dette problem med positionseffekt udforskes intenst. I forbindelse med virale vektorer udnytter man ofte virusens egne regulerende områder, som har vist sig at virke kraftigt i mange forskellige celletyper. Virusens regulerende område lades derfor tilbage, når virusen 'beskæres' i fremstillingen af vektorer. Man håber på engang at kunne konstruere et gen til overførsel, der, udover at indeholde koden for det ønskede protein og passende styrende områder, har specielle sekvenser i hver ende, som skal isolere genet fuldstændigt mod påvirkninger fra nabo-generne. Det kan måske vise sig, at problemet med, at det indførte gen ved nogle typer overførsel ikke indsættes i kromosomerne, kan gå hen og blive en stor fordel, idet disse gener ikke er afhængige af påvirkninger fra nabo-områder.

Sikkerhed - tre spørgsmål

Kan aktive viruspartikler alligevel opstå fra de virale vektorer?

Sikkerhed er et meget vigtigt aspekt i forbindelse med genterapi, og der er flere trin i genterapiprocessen, hvor det er vigtigt at konsekvenserne nøje overvejes. Det er allerede tidligere nævnt, i forbindelse med de virale vektorer, at den 'uskadelige' virus måske alligevel ikke er uskadelig - fordi den har udvekslet arvemateriale med pakkecellen. I sjældne tilfælde opstår pludselig en viruspartikel, som er i stand til at formere sig inde i cellerne, og som efter et stykke tid kan afgive mange nye viruspartikler. Det siger sig selv, at forskerne gør meget ud af at mindske risikoen for at noget sådant forekommer. Især forsøger man at gøre muligheden for udveksling af arvemateriale mindre ved at lave nye, forbedrede pakke-celler.

Gener i kønsceller?

Endelig er der muligheden, eller risikoen for, at det indførte gen ikke blot havner i de celler, hvor det var tiltænkt, men at det også havner i de celler, som senere udvikler sig til kønsceller. Hvis dette sker, vil det indførte gen måske kunne nedarves til kommende generationer. Dette sidste emne er så vigtigt, at det vil blive diskuteret senere i et selvstændigt afsnit.

Er det farligt at lave om på kromosomerne?

Hvis det indførte gen indsættes i kromosomerne, både i forbindelse med de fysiske og de virale metoder, er der en risiko for, at indsættelsen foregår midt i et almindeligt gens regulerende områder. Herved kan cellen miste kontrollen over det pågældende gen. Så selvom det indførte gen fungerer fint, kan en sådan forstyrrelse, hvis det går helt galt, resultere i, at cellen bliver til en kræftcelle! Kræftceller er celler, hvor der af en eller anden årsag ikke længere er kontrol med nogle meget vigtige gener, især gener, der har forbindelse med celledelingen.

Perspektiv

Den idelle genoverførsel²

Hver overførselsteknik har sine fordele - og ulemper. Endnu er der ikke udviklet en universalmetode. Der forskes meget i at gøre virusmetoderne endnu bedre og endnu mere sikre, men omvendt forskes der også i at udvikle de fysiske metoder, så de, om muligt, kan erstatte virusser som vektorer. Netop fordi der i forbindelse med de fysiske metoder ikke er risiko for, at der pludselig opstår en ny gensplejset virus.

Man kunne måske godt forestille sig en universalvektor, der kombinerer fordelene ved virusbaserede- og fysiske metoder. Den skal i givet fald kunne leve op til følgende krav: Vektoren skal selv finde de celler, der er interessante (fx hvide blodlegemer). Måske skal den kunne indsprøjtes i blodet og så via blodbanen lokalisere de celler, som den skal trænge ind i. Den skal da indsætte det medbragte DNA i kromosomerne, så genet følger med, når de pågældende celler deler sig. Men indsættelsen skal foregå på et sikkert sted, så der ikke sker ændringer i reguleringen af cellens egne gener, og så det indførte gen ikke påvirkes af dets nabogener. Det indførte gen skal selv medbringe de regulerende områder, som skal sikre, at der bliver produceret netop så meget protein, som der er brug for. Det kunne endvidere være en fordel, om det indførte gen kunne reguleres af, fx, noget man spiste, så man selv var herre over, hvornår genet blev 'tændt' og 'slukket'.

Det bliver svært at konstruere en sådan universalvektor, og især bliver det svært at målrette vektoren mod helt bestemte væv - og holde dem helt væk fra andre, fx kønscellerne.

4. Adgang til kroppens celler

In vivo eller ex vivo

I solskinshistorien om den lille pige, som blev behandlet for svær immundefekt, fik pigen udtaget

nogle af sine hvide blodlegemer. Cellerne fik indført et nyt gen vha. gensplejset retrovirus uden for kroppen, ex vivo. Efter behandlingen blev cellerne ført tilbage til blodet. Det er en kompliceret proces at udtage celler fra kroppen, at få de rigtige skilt fra andre celletyper, at dyrke cellerne kunstigt og få dem til at dele sig og endelig at føre dem tilbage, efter at generne er indsat. Derfor håber forskerne på, at man med tiden får udviklet så gode overførselsmekanismer, at man bliver i stand til at behandle cellerne i deres naturlige omgivelser, in vivo.

Ud over at ex vivo-teknikker generelt er mere besværlige end in vivo-teknikker, findes der celletyper, som slet ikke kan udtages fra kroppen og som derfor kun kan behandles med en in vivo-teknik; vævene har forskellig grad af tilgængelighed.

De forskellige væv

Det er muligt at udtage hvide blodlegemer, at dyrke dem i laboratoriet og at genindsætte dem efter behandling. Blodet er meget let at tappe fra en af de mange blodårer under huden. Leveren er også et forholdsvis lettilgængeligt organ, fordi den sidder et sted, hvor det er let at komme til ved operationer, og fordi mange af de erfaringer, man har fået med levertransplantationer, direkte kan overføres til behandling vha. genterapi. Disse faktorer kombineret med, at leveren er god til at gendanne sig selv, gør den til et attraktivt organ til forsøg med genterapi. I dyreforsøg, men også på enkelte patienter, har man lavet genterapi efter at en større del af leveren var fjernet. Efter en sådan beskæring deler levercellerne sig meget hurtigt (leveren regenererer), hvilket gør dem til ideelle mål for indførte retrovirale vektorer. Efter at leveren er regenereret, vil en stor del af de nye leverceller indeholde det nye gen.

Centralnervesystemet er meget svært tilgængeligt - man kan ikke udtage nerveceller, og senere sætte dem tilbage igen. Desuden er nervesystemet et lukket system, så behandling med in vivo-teknikker er også meget vanskelig. Derfor har man forventninger til herpesvirus-baserede vektorer, idet herpesvirus naturligt inficerer nervesystemet. Men endnu er der for mange ulemper forbundet med brugen af herpesvirus i forbindelse med genterapi.

Man kan heller ikke udtage hjerneceller med henblik på at føre dem tilbage igen efter behandling; men hjernen er ikke så utilgængelig, som man måske skulle tro. Forsøg på behandling af hjernesvulster in vivo har givet forskerne nyt håb om fremtidige behandlingsmuligheder i hjernen.

Det er meget svært at få lungeceller til at gro kunstigt i laboratoriet, så her satses på in vivo-teknikker. Til gengæld er lungerne meget tilgængelige - via luftvejene. Man venter sig meget af genterapi i forbindelse med lungesygdomme, især forskes der i behandling af cystisk fibrose.

I mange år troede man, at muskler ikke kunne dyrkes kunstigt, men man har nu fundet forstadier til muskelceller, som man kan udtage, behandle med genterapi og føre tilbage i musklerne. Samtidig kan muskler, ligesom leveren, til en vis grad regenerere sig selv. Måske er der således åbnet mulighed for, i fremtiden, at kunne kurere alvorlige sygdomme, som Duchennes muskeldystrofi. v.hj.a. genterapi!

Med hensyn til genterapi på kønsceller, er forskerne idag af den opfattelse, at disse kun er tilgængelige i forbindelse med kunstig befrugtning. Det er altså muligt at udtage kønsceller, lave reagensglasbefrugtning, at indsætte et nyt gen i det befrugtede æg og senere indføre dette i livmoderen. Men der er mange grunde, også rent praktiske, til at forskerne i dag er enige om, at denne behandlingsform har meget lange udsigter. Disse grunde vil blive diskuteret mere indgående i et senere afsnit.

Nye funktioner til 'gamle' celler - kunstige organer

Hvis en patient mangler et bestemt protein et sted i kroppen, kunne man tage en anden genterapimetode i brug: Specielle bindevævsceller, især fra huden, kan dyrkes kunstigt og derfor også behandles med genterapi, ex vivo. I stedet for at indføre det manglende gen i den type celler, som normalt producerer det pågældende protein, kunne man indføre genet i bindevævscellerne. De tilbageførte celler vil da kunne udskille det manglende protein i nærheden af det rigtige sted. Fordelen ved disse bindevævsceller er nemlig, at de kan føres tilbage til et andet sted, end hvor de kom fra. Dvs.

også til væv, der normalt er svært tilgængelige for genterapi. Klumper af bindevævsceller kunne etableres som kunstige organer, der producerer nødvendige proteiner, fx hormoner, til blodet og dermed til hele kroppen.

Gener målrettet mod bestemte væv

I et tidligere afsnit er givet et bud på en fremtidig 'universalvektor'. Et af kravene til en sådan universalvektor var, at den selv skulle kunne finde det væv, som skulle behandles. Én mulighed er, at den pågældende vektor er målrettet, så den kun kan optages i lige netop den type celler, som skal behandles. Hvis en sådan vektor kunne konstrueres, ville man med større sikkerhed kunne undgå, at det pågældende gen havner det forkerte sted, fx i kønscellerne.

Herpesvirus er nævnt som en kandidat til behandling af sygdomme i centralnervesystemet. Det er dog endnu usikkert, hvorvidt herpesvirusbaserede vektorer vil kunne leve op til sikkerhedskravene. På tilsvarende vis håber man på, at adenovirus kan bruges som en vektor til overførsel af gener til celler i luftvejene, især lungerne. Adenovirus er dog ikke 100% målrettet alene mod luftvejene, og er desværre heller ikke helt uskadelig. Måske er der bedre muligheder i adeno-associeret virus. Den trænger ind i samme typer celler som adenovirus og er selv i naturlig tilstand helt uskadelig.

Leveren er kroppens rensningsanlæg, og på levercellerne sidder der bl.a. nogle receptorer, som optager gamle, brugte proteiner, der ikke længere fungerer. Man har lavet en del forsøg med fysiske vektorer, som blev designet, så de også kunne optages via disse receptorer. I denne forbindelse er det selvfølgelig vigtigt, at de indførte gener undgår nedbrydning i levercellerne. Tilsvarende findes der på andre celletyper helt specifikke receptorer. Der forskes allerede i udviklingen af vektorer, fysiske såvel som virale, der kun kan optages i bestemte celletyper, via specielle receptorer.

Stamceller er bedre end modne celler

Den amerikanske pige, som blev behandlet med genterapi, er ikke helt kureret, idet hun en gang imellem skal have behandlingen gentaget. Årsagen er, at hvide blodlegemer har en begrænset levetid. Hvis man kunne behandle forstadierne, stamcellerne, til de hvide blodlegemer i stedet for modne celler, ville det i teorien kunne lade sig gøre at helbrede pigen én gang for alle! Denne proces er man nu igang med, i USA: Udfra specielle proteiner i stamcellernes overflade adskilles disse fra de andre celler i blodet, og ADA-genet indføres ved hjælp af retrovirusbaserede vektorer. Det er målet at blive i stand til at helbrede ADA-patienter med denne metode.

Perspektiv Forskellige væv, forskellige strategier

Der er stor forskel på, hvor tilgængelige de forskellige væv er for behandling med genterapi, og det er svært at overføre erfaringer med én type væv til en anden. Derfor vil man i fremtiden stadig se forskellige strategier i forbindelse med forskellige væv. Nogle væv kan kun behandles med ex vivo-metoder, hvor selve genoverførslen foregår uden for kroppen, mens andre er oplagte mål for behandling in vivo, i kroppen. Andre væv igen kan måske blive i stand til at producere et ellers manglende protein ved hjælp af indførte bindevævsceller, som ellers ikke hører til i det pågældende væv.

5. Genterapi på kønsceller?

Holdninger til kønscellegenterapi

Erfaringer fra mange lande siger, at holdningen til genterapi generelt er positiv blandt læger og forskere. Men de fleste er nok skeptiske overfor genterapi på kønsceller. Derfor bør man i en diskussion om genterapi klart skelne mellem de to former. Det bør understreges, at holdningen blandt

forskere og læger verden over idag er for genterapi på kropsceller (somatisk genterapi), og imod kønscellegenterapi. Der er flere grunde til, at mange ikke tror på en fremtid for genterapi på kønsceller. Dette ud fra rent praktiske overvejelser, men selvfølgelig også af etiske grunde.

Genterapi på kønsceller er upraktisk! Den eneste realistiske mulighed man har for at lave kønscellegenterapi er i forbindelse med reagensglasbefrugtning. Der er idag stor ekspertise på dette område, og det varer sikkert ikke mange år, før man bliver i stand til at afgøre, direkte på den befrugtede ægcelle, om den bærer en bestemt genetisk defekt, som kendes i den pågældende familie, eller om den er 'gået fri'. Et argument for genterapi på kønscelleniveau har været, at man ved at indføre et raskt gen på dette tidlige tidspunkt i udviklingen, fuldstændigt ville undgå den genetiske defekt i denne og fremtidige generationer. Men i forbindelse med reagensglasbefrugtning udtages altid flere end ét æg, og forskernes vigtigste argument mod denne form for genterapi er derfor: Hvis man alligevel skal undersøge æggene for tilstedeværelse af en eventuel genetisk fejl, og hvis man har flere æg at vælge imellem (hvilket man oftest har), så er det da virkelig ikke umagen værd at udbedre en defekt i ét æg, når man ligeså godt kunne vælge et, der var 'i orden' fra begyndelsen! Hvis der i familierne hos kommende forældre er fortilfælde af en genetisk sygdom, kan man sikkert godt forstå, hvis de ønsker at få et barn ved hjælp af reagensglasmetoden. På denne måde ville de kunne få udvalgt raske befrugtede æg og ad denne vej sikre sig mod, at det kommende barn ville få den pågældende sygdom. Det gøres allerede flere steder i udlandet, men endnu ikke i Danmark.

Kønscellegenterapi ved en fejl?

En helt anden diskussion knytter sig til muligheden for, at et gen indført i forbindelse med somatisk genterapi havner i kønscellerne og altså potentielt kan nedarves til kommende generationer. Kan man være helt sikker på, at man i et forsøg på at behandle, fx, hvide blodlegemer ikke også indfører det nye gen i de celler, som senere kan blive til et nyt individ?

Helt udelukkes kan det ikke. Men forskerne sikrer sig ved at undersøge ex vivo behandlede celler inden de føres tilbage i kroppen, og de laver kontrolforsøg med dyr. Der er ingen tvivl om, at meget skal gå galt, før det uønskede sker - kønscellerne er på mange måder isolerede fra resten af kroppen. Ydermere kan sandsynligheden for, at uheldet sker, minimeres ved, at man kun bruger vektorer, som er direkte målrettet mod det rigtige væv, fx via en vævsspecifik receptor.

Nogle genetiske sygdomme kommer allerede til udtryk i fostertilstanden. Et alternativ til provokeret abort efter en fosterundersøgelse, der viser, at fostret vil få en alvorlig genetisk sygdom, kunne være genterapi i fostertilstanden. Umiddelbart kunne det lyde som et godt alternativ til abort, men resultater fra dyreforsøg antyder, at der er større sandsynlighed for 'utilsigtet' kønscellegenterapi, når behandlingen foretages i fostertilstanden, end når den foregår efter fødslen.

Kønscellegenterapi på mus³

Hvis man, på trods af at det er upraktisk, vil udføre genterapi på befrugtede ægceller i forbindelse med reagensglasbefrugtning, kan vi forsøge at forudsige, hvordan behandlingen må forløbe, ud fra tilsvarende forsøg med mus: Omkring 50 befrugtede museæg må behandles med genterapi (ved indsprøjtning af DNA) for at opnå én mus, hvor terapien lykkes, dvs. at genet er optaget et sted i kromosomerne. Af de resterende 49 behandlede æg dør de 45 på forskellige tidspunkter før fødslen, mens de sidste 4 udvikles til normale mus, hvor genterapien ikke er lykkedes. For mennesket er en behandling med så mange risici slet ikke acceptabel!

Sygdomme kan ikke udryddes ved hjælp af kønscellegenterapi

Lad os nu for eksemplets skyld alligevel forestille os, at et menneske har fået et nyt gen indsat ved kønscellegenterapi, som afhjælper en dominant genetisk sygdom i familien. Spørgsmålet er da, om det nye gen vil være at finde i den pågældende familie i al evighed herefter? Svaret er nej! Indsættelse af et nyt gen foregår tilfældigt i kromosomerne. Der er altså ikke tale om, at det nye gen reparerer det 'forkerte' gen. Der tilføres blot et fungerende gen. Det er endda slet ikke sikkert, at et gen, indført ved genterapi, havner på det kromosom, hvor det defekte gen sidder.

I kønscelledannelsen halveres mængden af arvemateriale, og kønscellerne ender med kun at have én udgave af hvert kromosom. Det er helt tilfældigt, om det er den normale eller den defekte allel, der havner i de forskellige kønsceller. Det er i kønscelledannelsen, at de nye kombinationer af arvemateriale opstår. Kromosomerne blandes med andre ord på kryds og tværs. Hvis der er én kopi til stede af det tilførte fremmede gen i cellerne inden kønscelledannelsen, vil der kun være 50% chance for at denne kopi følges med den defekte udgave af sygdomsgenet, videre til næste generation. Her vil den da igen kunne afhjælpe defekten. Så allerede i næste generation vil det tilførte gen med 50% sandsynlighed kunne være tabt. Derfor er det ikke muligt, ved hjælp af genterapi, at fjerne en sygdom fra en familie for altid - den vil kunne dukke op igen, selvom det nye gen i sin tid blev indført i kønscellerne! Til gengæld vil den defekte allel også kunne forsvinde ud af familien igen, pga. den tilfældige sortering i kromosomerne i kønscelledannelsen. Det samme ville være tilfældet, hvis sygdommen var recessivt nedarvet.

To andre grunde til, at genetiske sygdomme ikke kan udryddes ved hjælp af genterapi

Selvom det var muligt at erstatte et defekt gen med et nyt, fungerende, vil det stadig være umuligt at udrydde en genetisk sygdom, af to årsager.

Den ene er, at der er mange 'bærere' af defekte gener (recessive sygdomme), dvs. heterozygoter. De vil i langt de fleste tilfælde være fuldstændig symptomfrie, men vil altså bære rundt på en sygdomsallel, som kan videregives til næste generation. Netop det, at de er symptomfrie, gør, at man ikke ved, hvem der er bærere. Faktisk er vi allesammen bærere af én eller anden genetisk sygdom. Kun hvis man gennemførte storstilede screeninger, ville det være muligt at afgøre, hvem der var bærere, og hvem der var homozygotisk raske - og det vil være en uoverkommelig proces, hvis det skulle dreje sig om mere end blot et par sygdomme. Samtidig er en sådan screening forbundet med mange etiske problemstillinger.

Den anden årsag er, at nye mutationer opstår hele tiden, som en naturlig proces. Herved vil nye, og 'gamle' genetiske sygdomme hele tiden kunne opstå.

Perspektiv

Kønscellegenterapi alligevel?

Forskerne beskæftiger sig for øjeblikket udelukkende med genterapi på kropsceller, somatisk genterapi. Der er endnu ingen umiddelbare fordele ved genterapi på kønsceller. Kun ulemper, praktiske såvel som etiske.

Vi anser det ikke for muligt, heller ikke med genterapi på kønsceller, at udrydde de genetiske sygdomme. Men derfor kan de godt bekæmpes og behandles.

Det kan ikke helt udelukkes, at man, engang i fremtiden, kunne forestille sig at indføre gener i kønsceller. Ikke til bekæmpelse af genetiske sygdomme som sådan, men som et redskab til indførelse af nye egenskaber. Her tænkes fx på muligheden for at tilføre et gen for væksthormon, så gennemsnitshøjden i 'små' familier kunne øges.

6. Genetiske sygdomme

Man kan skelne mellem de monogene sygdomme, de komplekse genetiske, og de erhvervede sygdomme⁴. Alle tre former for genetiske sygdomme diskuteres i dag i forbindelse med genterapi.

Monogene sygdomme skyldes fejl i ét gen

De monogene, eller arvelige, sygdomme bryder frem på grund af fejl i et enkelt gen på et kromosompar. Hvis blot fejl i én af de to genudgaver, alleler, er nok til at fremkalde sygdommen, er denne dominant. Kommer sygdommen kun, når begge udgaver har fejlen, er sygdommen recessiv. Der er også forskel på, i hvilken alder sygdommen kommer til udtryk, og hvorvidt sygdommen rammer

hele kroppen eller 'kun' bestemte væv. Der er beskrevet mellem 4.000-5.000 monogene (étgens) sygdomme, hvoraf de fleste er meget sjældne. De mindst sjældne sygdomme forekommer med hyppigheder på omkring 0,5%, hvilket svarer til, at ca. 30 personer i en årgang rammes af én af disse. Alt i alt rammes ca. 1% af en årgang af en monogen sygdom.

Polycystisk nyresygdom og Huntingtons Chorea er dominante sygdomme. Cystisk fibrose, Føllings sygdom, Duchennes muskeldystrofi, Gauchers sygdom og hæmofili er alle recessive sygdomme. Polycystisk nyresygdom og Huntingtons Chorea kommer som oftest først til udtryk sent i livet, men selvom dette er hovedreglen, gælder det ikke nødvendigvis for alle dominante sygdomme. Tilsvarende gælder det heller ikke altid for recessive sygdomme, at de kommer til udtryk tidligt i livet, selvom det ofte er tilfældet, og iøvrigt gælder for de her nævnte.

Hvor stor en fejl giver genetiske defekter?

Der er stor forskel på, hvor lidt eller hvor meget der skal gå galt, før et gen 'ikke virker' - hvor stor mutationen er. I forbindelse med Duchennes muskeldystrofi er store dele af genet ofte forsvundet, gået tabt, og det er her nemt at forstå, hvorfor proteinet enten slet ikke kan produceres, eller hvorfor det ikke virker. Men i andre tilfælde af sygdommen er blot ét basepar ud af to millioner ændret.

Forskellige væv rammes forskelligt af genetiske defekter

Det gen, som er defekt i forbindelse med Duchennes muskeldystrofi har 'kun' betydning for musklerne, dvs. defekten slår ikke igennem i andre væv. Cystisk fibrose rammer især lungerne og bugspytkirtlen, men prote indefekten kommer til udtryk i mange af kroppens celler. Lungerne og bugspytkirtlen er de steder, hvor defekten har de mest alvorlige konsekvenser. Føllings sygdom skyldes mangel på et bestemt enzym, der normalt findes i leveren, og manglen resulterer i, at der sker en ophobning af en bestemt aminosyre, fenylalanin, i alle kropsvæsker, hvilket er giftigt. Denne sygdom er altså et eksempel på, hvordan en mangel i ét organ kan få betydning for hele kroppen.

Perspektiv

Én sygdom - én strategi

De nævnte eksempler skal illustrere, at selvom alle monogene sygdomme blot skyldes fejl i ét gen, er der stor forskel på den nøjagtige årsag til sygdommens opståen, hvornår sygdommen kommer til udtryk, og hvor udbredt problemerne er i kroppen. Med tankerne på muligheden for anvendelse af genterapi mod disse sygdomme er det altså ikke muligt at bruge den samme strategi i alle tilfælde. Hver sygdom har sin gen-defekt, og hver gen-defekt sin strategi.

Man er i øjeblikket i gang med at kortlægge menneskets arvmasse, og der er ingen tvivl om, at denne kortlægning i fremtiden vil bringe vigtige oplysninger om den genetiske baggrund for mange sygdomme. I første omgang især de monogene sygdomme, men på længere sigt også om de mere komplekse sygdomme.

Komplekse genetiske sygdomme skyldes et kompliceret samspil mellem arvelige og miljømæssige faktorer

Kræft, hjerte-karsygdomme, sclerose, sukkersyge og flere psykiske sygdomme er komplekse genetiske sygdomme. Her kan årsagen ikke forklares med fejl i et enkelt gen. Måske skyldes sygdommen en fejl i ét gen kombineret med en række miljømæssige faktorer, fx kosten, livsstilen og arbejdsmiljøet. I andre tilfælde kan den arvelige faktor være den mest dominerende og fx skyldes en kombineret effekt fra en lang række gener, mens miljøet har mindre indflydelse. Neurologiske sygdomme menes netop at være polygene sygdomme, hvor miljøet kun har ringe betydning, men hvor årsagen skal søges i samspillet mellem mange forskellige gener. Genet for sindssyge findes altså ikke.

Tilsvarende findes genet for kræft heller ikke. Kræft, eller cancer, er et kapitel for sig, idet der er meget stor forskel på kræftsygdommene. Nogle kræftformer tilhører de komplekse genetiske

sygdomme, mens andre former næsten udelukkende skyldes påvirkninger udefra. Sådanne kræftformer tilhører de erhvervede sygdomme. Atter andre typer, som fx visse former for bryst- og tarmkræft, har en væsentlig genetisk baggrund. Her kan man i nogle tilfælde følge nedarvningen i familiestamtavler, næsten på samme måde som med de monogene sygdomme.

Kræftens gåde

Kræft har mange forskellige årsager, men alle kræftformer har celler, der afviger fra det normale, m.h.t. hvornår cellerne deler sig - og hvornår de holder op igen! Styringen af hvornår celler skal dele sig, er meget præcist koordineret. Cellerne kommunikerer ved hjælp af signalstoffer, der opfanges af receptorer i cellemembranen. Nogle celler bestemmer, hvornår andre celler skal dele sig. Groft sagt opstår kræft, når cellerne enten hele tiden får besked på at dele sig, eller hvis de af en eller anden grund ikke kan modtage signaler om, at de skal holde op at dele sig. Fx kunne der være opstået en fejl i et gen for en overfladereceptor, så den enten ikke produceres, eller ikke længere er i stand til at reagere på signaler udefra. Da reguleringen af celledeling er meget indviklet og involverer mange, måske flere tusinde gener, kan det ikke undre nogen, hvorfor kræft er så svær at behandle - fejlen kan være opstået mange forskellige steder. Kræftens gåde er løst, men tilbage står problemet at påvise genfejlen hos den enkelte kræftpatient og at finde en måde at behandle denne genfejl på.

Genetiske sygdomme kan også erhverves

Påvirkninger udefra som stråling, virus, kost, kemikalier, osv., kan resultere i erhvervede sygdomme. Som eksempler på erhvervede genetiske sygdomme kan nævnes smitsom leverbetændelse (hepatitis), visse kræftformer, AIDS (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome).

Nogle af de kræftformer, som tilhører denne gruppe skyldes, at en virus arveanlæg er indsat midt i et af kroppens gener - et gen, som har at gøre med reguleringen af celledeling. Denne situation minder meget om, hvad man prøver at undgå med de virale vektorer - at det indførte gen havner midt i et normalt gen og ødelægger det.

AIDS

AIDS skyldes HIV (Human Immunodeficiency Virus), der er en retrovirus. HIV inficerer primært de hvide blodlegemer, og især de såkaldte hjælperceller. Hjælpercellernes rolle i immunforsvaret er at koordinere angrebet mod sygdomsfremkaldende stoffer, bl.a. bakterier, virusser, og fremmede stoffer. Hjælpercellerne alarmerer de andre hvide blodlegemer: Dræbercellerne og de celler, som producerer antistoffer. Infektion med HIV fører til, at hjælpercellerne efterhånden går til grunde, og immunforsvaret svækkes dermed alvorligt. Patienten får på dette stadium AIDS i udbrud. AIDS er dødelig, men patienten dør ikke af HIV-infektionen i sig selv. Derimod bevirker det svækkede immunforsvar, at AIDS-patienter ikke kan modstå 'almindelige' sygdomme som influenza, lungebetændelse, osv.

Perspektiv

Kræft og AIDS frem for
monogene sygdomme?

De monogene sygdomme synes umiddelbart lettest tilgængelige for behandling med genterapi, og det er da også på dette felt man indtil nu har haft størst succes. Alligevel er der størst interesse for udvikling af genterapimetoder til kræftbekæmpelse. Interessen i at udvikle metoder til bekæmpelse af AIDS er også stigende.

Årsagen skal måske søges deri, at der er flest penge i sygdomme med det største patientgrundlag. Men mange andre faktorer end lige netop økonomi er bestemmende for udviklingen på sygdomsområdet.

7. Hvem bestemmer udviklingen?

Endnu er genterapi ikke indført som behandlingsform i Danmark, men hvor længe vil der gå, før det sker? Danske forskere og læger har kendskab til resultater fra andre lande, især USA, og vi har gode forudsætninger her i landet for selv at gå i gang. Hvem bestemmer, om genterapi skal indføres i Danmark, og hvad afgør, i så fald, hvilke sygdomme vi i første omgang skal 'satse' på?

Forskningsprioritering

Den følgende diskussion baserer sig på et forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab fra januar '95. Betænkningen (nr. 1284) er udarbejdet af det nationale strategiudvalg for sundhedsvidenskab, NASTRA", som er nedsat af Forskningsministeriet⁵.

Udvalget foreslår fire prioriterede forskningsområder: Genetisk forskning, klinisk interventionsforskning, neuroforskning og forebyggelsesforskning.

Disse prioriteringsområder fremhæves, idet forskning på de nævnte felter vil kunne bidrage til en hensigtsmæssig udvikling inden for de sundhedsvidenskabelige hovedområder" (det biomedicinske grundforskningsområde, det kliniske forskningsområde og det samfundsmedicinske forskningsområde).

Vi vil her se nærmere på argumenterne i forslaget om at prioritere genetisk forskning, da det har relevans for udviklingen inden for genterapi i Danmark. I det nævnte forslag argumenteres på tilsvarende vis for de tre andre områder.

Der peges på tre delområder inden for genetisk forskning, som allerede i dag har og som fremover vil få væsentlig betydning: Genetisk epidemiologi, genetisk diagnostik (herunder genkortlægning og fosterdiagnostik) samt genterapi og behandling baseret på genteknologi (herunder også produktion af medicin ved hjælp af gensplejsede organismer). Den følgende diskussion koncentrerer sig om det tredje delområde - genterapi og behandling baseret på genteknologi.

Først ses på udsigten til, at øget forskning på området vil medføre bedre behandling og pleje: Det fremføres, at mange patienter må forventes at komme til at drage nytte af genteknologisk produceret medicin i den nærmeste fremtid" (ikke genterapi!), mens der mangler et betragteligt eksperimentelt og klinisk forsøgsarbejde før genterapi bliver en reel behandlingsmulighed for et større antal sygdomme".

Næste spørgsmål er, om danske forskere kan følge med udviklingen. Hertil nævnes, at Danmark står stærkt inden for området genteknologisk produktion af lægemidler" (fx kunne nævnes insulin fremstillet af gensplejsede mikroorganismer). Men for genterapi nævnes, at dansk sundhedsvidenskab synes at halte bagefter på dette område". Endvidere fremføres det, at der er en stor ekspertise til stede i Danmark, inden for sygdomme, der kandiderer til genterapi", og at denne ekspertise vil kunne udnyttes bedre, hvis den kunne målrettes under en paraply, som passende kunne kaldes (dansk) Humant Genterapi Program".

Er det sandsynligt, at der inden for området kan forventes store forskningsgennembrud? Her nævnes i forslaget, at der stilles store forventninger til genterapi som behandlingsform og at en række livstruede patienters behandlingshåb findes her og formentlig kun her".

Økonomiske forudsætninger

Man kunne spørge, om en opprioritering af genetisk forskning harmonerer med, hvad der i øvrigt er udmeldt af strategier på sundhedsområdet? Hertil fremføres i NASTRA-forslaget, at bioteknologisk grundforskning indgår i Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråds planer for perioden 1993-1997. Endvidere støtter EU forskning i kortlægning af menneskets arvemasse, og viden herfra er en nødvendig forudsætning for udvikling af genterapi-teknikker. I øvrigt indgår genetisk forskning i norske, engelske og tyske sundhedsvidenskabelige strategiplaner.

Kan der skaffes økonomiske midler til genetisk forskning? I forslaget fremhæves betydningen af, at der er tale om multi-disciplinære områder, der kræver et ekstensivt samarbejde mellem biomedicinske

grundvidenskabelige og kliniske forskergrupper", hvorfor de eksisterende budgetter ikke kan dække udgifterne på tilstrækkelig vis". Da der heller ikke forventes at være kommerciel interesse på området inden for en overskuelig fremtid, mener forslagsstillerne kun, at en koordineret satsning i det offentlige sundhedsvæsens regi vil kunne løfte en så omfattende opgave".

Kan man da prioritere genetisk forskning højere, end tilfældet er i dag? Her vurderes det, at ekspertisen er til stede, men at der mangler en målrettet virksomhed med koordination og samarbejde af de enkelte forskningsmiljøer" på hele området genetisk forskning. I forbindelse med genterapi i øvrigt fremhæves det, at der skal ske en etablering af visse fysiske faciliteter" og at der kræves en mere målrettet uddannelse af yngre videnskabsmænd".

Til slut kunne man spørge, om en øget satsning på genetisk forskning vil føre til holdbare resultater? Hertil svares, at Danmark er bagud i udviklingen på genterapiområdet, men etableringen af et Humant Genterapi Program vil lette implementeringen af den række fremskridt, forskningsområdet formodes at frembringe".

Pressionsgrupper

Beslutningen om eventuelt at indføre et Humant Genterapi Program" skal træffes i Folketinget. Men der er naturligvis mange grupper, der ønsker at få indflydelse på beslutningen - heriblandt de såkaldte pressionsgrupper.

Generelt kan man sige, at jo mere udbredt en given sygdom er, jo stærkere står den tilsvarende patientforening. Derfor har Kræftens Bekæmpelse stor indflydelse på dansk kræftforskning. Og man må også formode, at denne forening vil forsøge at få politikerne i tale i forbindelse med genterapi.

Det første rigtige genterapiforsøg var ikke med kræft, men et forsøg på at behandle den genetiske sygdom ADA-mangel. Men ADA-mangel er en meget sjælden sygdom (omkring én patient hvert 20. år i Danmark!) og derfor findes der ikke en forening, som varetager ADA-patienternes interesser.

Svarende til Kræftens Bekæmpelse findes der store foreninger for de andre såkaldte 'folkesygdomme', mens patienter med sjældne genetiske sygdomme generelt har sværere ved at komme til orde. Der er ingen tvivl om, at patientforeningerne, uanset størrelse, vil præge politikerne i retning af større satsning på genterapi. Det samme må vi forvente, at mange læger og forskere vil gøre ud fra et ønske om at kunne levere den samme 'service' som i udlandet - de lande vi sammenligner os med.

Det er ikke givet, at erhverslivet her i landet har en interesse i en øget satsning på genterapi, og især vil de kun forventes at være interesserede i en udvikling inden for områder, hvor der er udsigt til en rimelig produktion.

Andre grupper

Mens der findes pressionsgrupper, som er positivt indstillede overfor genterapi, er der i Danmark ikke etableret egentlige grupper af modstandere.

I Det Ethiske Råd og i de forskningsråds-finansierede bioetiske forskningsgrupper (GRAN, Etik & Ret) findes både repræsentanter for tilhængere og modstandere af genterapi, og i disse grupper foregår i øjeblikket en diskussion af emnet.

Man må forvente, at medierne kraftigt kan medvirke til en holdningsdannelse i samfundet over for genterapi. Fx vil en fokusering på kønscellegenterapi i medierne kunne dreje diskussionen væk fra, hvad de fleste forskere og læger anser for rimeligt. Omvendt vil en bred dækning af, fx, succeshistorien om pigen med ADA-mangel kunne bevirke, at mange får den opfattelse, at genterapi er 'den nemmeste sag i verden' og 'lige på trapperne' og at det derfor gælder om, hurtigst muligt, at få indført genterapi som behandlingsmulighed i Danmark.

Medierne er naturligvis nødvendige for en god debat, men har den svaghed, at de oftest fokuserer på det dagsaktuelle og sensationelle.

Hvad bestemmer hvilke sygdomme, der er kandidater til genterapi?

Som allerede nævnt, står de hyppige sygdomme, folkesygdommene, stærkt, når det gælder om at 'råbe op'. Så hensynet til hvor mange mennesker, der er berørt af en given sygdom, spiller en stor rolle i udvælgelsen af de sygdomme, der, i givet fald, bliver satset på.

Af typiske folkesygdomme, som samtidig kunne være kandidater til genterapi kan nævnes forskellige kræftformer (fx brystkræft, tarmkræft, leukæmi), hjerte-karsygdomme og forskellige former for astma og allergi. Omkring 200.000 danskere (1990) lider af en eller anden form for kræft.

Til sammenligning kan nævnes nogle monogene sygdomme som ADA-mangel (meget sjælden), cystisk fibrose (1 ud af hver 4700 nyfødte), og blødersygdom (den mindst sjældne form rammer ca. én ud af 6000 drenge).

Af stor betydning er også konkret viden om de pågældende sygdomme: Er sygdommen monogent nedarvet, kompleks genetisk, eller erhvervet? Hvis sygdommen tilhører de monogene, er der da tale om en recessiv eller en dominant sygdom?

Af betydning for udvælgelsen af kandidatsygdomme har også viden om sygdomsforløbet - er sygdommen fx meget invaliderende?

Et meget vigtigt aspekt i udvælgelsen af kandidatsygdomme til genterapi er muligheden for behandling, der hænger nøje sammen med den konkrete viden om sygdommen. Er det væv, hvor sygdommen kommer til udtryk, tilgængeligt? Er sygdommen recessiv, så det 'bare' gælder om at tilføre et nyt gen, så det manglende stof kan produceres (som i ADA-eksemplet)? Eller er den dominant, så det nye gen skal producere så meget produkt, at det fejltagtige protein udkonkurreres? Er lidt protein bedre end ingenting, eller er der meget strenge krav til, hvordan genet udtrykkes?

I forbindelse med behandling må man se på alternativerne til genterapi - hvordan sygdommene behandles i dag. Sukkersyge kan behandles med insulin, og man kan måske hævde, at der her ikke er behov for bedre behandling? Hæmofili, blødersygdom, behandles enten med blodpræparater eller med faktorproteiner produceret af gensplejsede mikroorganismer. Kræft bekæmpes især med kemoterapi og stråling, men disse behandlingsmuligheder er langt fra effektive over for alle kræftformer. Eneste mulighed for behandling af cystisk fibrose beror i dag på hyppige antibiotikakure, der skal medvirke til at holde antallet af infektioner i lungerne nede. En enkelt gang er der foretaget en lungetransplantation herhjemme. Nogle sygdomme kan i dag slet ikke behandles, endsige helbredes. Blandt dem kunne nævnes Huntingtons Chorea.

Udover kendskabet til sygdommen og eventuelle muligheder for behandling, er der hensynet til, om der eksisterer viden og metoder, som kan overføres fra ét felt til et andet. Man har fx i Danmark stor ekspertise på levertransplantationsområdet, hvilket kunne få betydning for behandling af leversygdomme ved hjælp af genterapi. Tilsvarende har man i Danmark stort kendskab til behandling af neurologiske sygdomme, et kendskab, der også vil kunne bruges i genterapiøjemed.

Hvor hurtigt går udviklingen på genterapiområdet?

I Danmark er vi i høj grad dikteret af, hvilke resultater der kommer fra udlandet, og især fra USA. Der er ingen tvivl om, at USA er langt foran alle andre. Men en koordineret indsats, som der peges på i 'NASTRA'-forslaget, kan gøre sit til, at vi også kan følge med. Det er ikke kun på nationalt niveau, at en koordineret indsats vil gavne forskningen. På EU-niveau kan en fordeling af opgaverne medvirke til, at vi i Europa kommer til at følge trop, akkurat som Europa er godt med på genkortlægningsområdet.

I Danmark vil man nok satse på 'de sikre heste' i første omgang og i stor stil anvende de resultater, som er opnået andre steder. Senere kan danske forskere udnytte deres specialviden, og satse på specielle nicheområder, der ressource- og kompetencemæssigt passer til danske forhold.

I sidste ende er det antallet af forskere inden for et bestemt område, der er bestemmende for hvor hurtigt udviklingen går. Antallet af forskere er igen bestemt af, hvilke ressourcer der er til rådighed.

Derfor forskes nu mest i kræft, idet der her er flest midler til rådighed. Og det på trods af, at kræft tilhører de komplekse genetiske sygdomme. Selvom der nu forskes mest i kræft, er forskningen i de monogene sygdomme længst fremme. Det skyldes, at de er de mindst komplicerede, biologisk set, og derfor dem man ved mest om. Det skyldes også, at man har forsket i monogene sygdomme i mange år, og sammenlignet med forskning i monogene sygdomme er kræftforskning et relativt nyt område. Det var da også med genterapi i forbindelse med monogene sygdomme, det hele begyndte...

Efterhånden vil der givetvis også blive satset en hel del på forskning i AIDS, men her er man endnu ikke særligt langt.

8. Hvilke resultater er opnået med genterapi?

De amerikanske kontrolmyndigheder

USA er det land, hvor man er nået længst med genterapi og samfundets kontrol med udviklingen. Inden en given genterapistrategi kan afprøves på patienter, skal den godkendes af to instanser: FDA (Food and Drug Administration) og RAC (Recombinant DNA Advisory Committee), der hører under NIH, det amerikanske sundhedsinstitut.

Inden man når så langt, udføres naturligvis en række indledende forsøg. Først med celler, der dyrkes kunstigt i laboratoriet, som modelsystem. Hvis der opnåes positive resultater fra disse celleforsøg, vil man typisk gå over til dyreforsøg. I mange tilfælde findes der 'dyremodeller' for den pågældende sygdom hos mennesket, og dyreforsøg er meget vigtige for udformningen af de senere behandlingsplaner for patientforsøg, også kaldet protokoller. Som regel bruges mus og rotter som forsøgsdyr, men i andre tilfælde benyttes kaniner, katte, hunde og aber. Man må forvente, at jo tættere, biologisk set, det pågældende dyr er på mennesket, jo bedre er dyret som forsøgsdyr. Men i mange tilfælde må man nøjes med muse- og rotteforsøg, da man her har mest erfaring. Ofte er resultaterne fra disse forsøg tilstrækkelige til, at man kan udforme en 'rigtig' protokol.

At få godkendt en medicinsk patientprotokol i de to amerikanske instanser er en længere proces, hvor der skal tages stilling til alle de vigtige spørgsmål, som udspringer af den pågældende protokol. I USA foregår vurderingen af de enkelte protokolforslag i et åbent offentligt forum.

Naturligvis skal de indledende forsøg med cellekulturer og dyr (de præ-kliniske forsøg) også godkendes inden de sættes igang.

I Danmark har vi et tilsvarende kontrolsystem, de videnskabsetiske komitéer og Dyreforsøgstilsynet. Men disse komitéer adskiller sig på mange punkter fra den amerikanske model, bl.a. er behandlinger af forslag ikke åbne for offentligheden.

I Danmark har man endnu ikke en decideret lovgivning på genterapiområdet. Det er også usikkert om de videnskabsetiske komitéer er i stand til, 'uden videre', at tage sig af regulering og kontrol på genterapiområdet. Måske var det derfor bedre at oprette en kontrolinstans, specifik for genterapiområdet.

Monogene sygdomme

Det hele begyndte med behandling af ADA-mangel⁶. En kopi af det raske gen fra mennesket indføres vha. en virus-vektor i hvide blodlegemer, udtaget fra børn med denne sygdom. De behandlede celler føres tilbage i blodet på patienterne. Selvom behandlingen ikke fører til endegyldig helbredelse, hvorfor behandlingen må gentages med måneders mellemrum, har genterapi bedret en håndfuld børns helbred. I øjeblikket arbejder man videre med en udbygning af protokollen. Den amerikanske forskningsgruppe, der er førende på ADA-området, forsøger nu at isolere blodstamceller fra ADA-patienters blod, med henblik på at indføre en funktionsdygtig udgave af det manglende gen i disse⁷. Hvis det lykkes, vil ADA-patienter kunne helbredes én gang for alle, idet stamcellerne i princippet er udødelige. Problemet med den første protokol var jo, at de hvide blodlegemer, som havde fået indført det nye gen, kun lever i en begrænset periode. Til overførsel af ADA-genet vil man i den nye protokol

fortsat bruge en retroviral vektor.

Der er også protokoller igang til behandling af cystisk fibrose⁸. To alternative strategier er fremherskende: Enten forsøger man at overføre det nye gen vha. adenovirus-baserede vektorer, eller også benytter man sig af liposom-metoden, som udnytter små fedtkugler, der bringer DNA ind i cellerne ved at smelte sammen med cellemembranen. Liposom-metoden er den mest sikre for patienten, men er desværre også den mindst effektive. Adenovirus-baserede vektorer er forholdsvis effektive til at overføre genet, men er forbundet med en vis risiko for patienten - immunforsvaret synes at reagere mod vektoren. Behandlingsforsøgene har for cystisk fibrosepatienternes vedkommende bestået i indførelse af væske indeholdende adenovirus-vektor, med det raske gen indsat, i patienternes lunger, under fuld bedøvelse. Eller i 'næseskylninger' med store mængder liposomholdig væske. I størrelsesordenen 20 patienter har været med i disse forsøg. Effekten af gentilførelsen har med begge de to metoder været lille og midlertidig, så det varer endnu længe, inden der er tale om reel behandling. For begge overførselsmekanismer gælder det også, at det nye gen ikke indsættes i cellens kromosomer, hvorfor behandlingen må gentages med mellemrum. Den optimale vektor for overførelse af et funktionelt gen er altså heller ikke her fundet endnu, og nogle forskere forestiller sig en 'gennemsnitsvektor', dvs. en kombination af elementer fra de to nævnte typer.

I forbindelse med familiær hyperkolesterolemie er der også patientprotokoller igang⁹. En omfattende behandling er blevet gennemført på en ung kvinde, som led af overvægt. Årsagen var, at hun havde to udgaver af et defekt gen for et protein, der renses blodet for kolesterol. Ved en operation blev en tredjedel af hendes lever taget ud. Levercellerne herfra blev frigjort og dyrket kunstigt. Derefter fik de indført en kopi af det normale menneskegen, indspilets i en virus-vektor. Levercellerne blev efter behandlingen ført tilbage i patienten gennem den blodåre, der løber til leveren. Patienten opnåede i løbet af nogle uger lavere mængder fedt i blodet. Men, det har været diskuteret i fagpressen, om dette skyldes det indførte raske gen, eller den regeneration af leverceller, som sker når en del af leveren fjernes. Selvom forsøgene ser lovende ud, er der endnu lang vej til en varig behandling.

Gauchers sygdom er en sjælden genetisk sygdom, hvor bestemte affaldsstoffer ophobes i én type hvide blodlegemer. Årsagen er, at disse hvide blodlegemer mangler et enzym til nedbrydningen af disse affaldsstoffer. Den gængse behandling af sygdommen har gennem de sidste 10 år været tilførelse af det manglende enzym gennem blodet. Denne behandling er meget kostbar. Det er nu lykkedes at helbrede en tilsvarende sygdom i mus ved at indføre det raske gen i blodstamceller, ved hjælp af en retroviral vektor¹⁰. En patientprotokol efter samme strategi er for nylig blevet godkendt i USA, og resultaterne kan snart foreligge.

Mangel på blodfaktor VIII eller IX fører til de kendte blødersygdomme. Patienter som i blodet har under 1% af det normale faktorindhold, har det væsentligt sværere end dem med 1,5% faktor, så selv beskedne tilførsler af faktor giver resultater. Den gængse behandling er dog meget kostbar og indebærer en vis risiko for smitte med nye sygdomme. Hunde med en tilsvarende blodfaktorsygdom har fået en lille forøgelse af deres faktorindhold i blodet ved at gennemgå genterapi¹¹. Behandlingen foregik ved, ligesom i forbindelse med familiær hyperkolesterolemie, at en stor del af hundenes lever (totredjedele) blev fjernet. Under den efterfølgende regenerering af leveren blev et normalt blodfaktorgen indført vha. en virusvektor, gennem den blodåre, som fører til leveren. Behandlingsforsøg med patienter ud fra tilsvarende strategier er nu undervejs i Kina.

Perspektiv

Spredning i feltet

Genterapi i forbindelse med de monogene sygdomme er altså på forskellige stadier. Hvor man på ét område (ADA) er forholdsvis tæt ved målet, er der stadig et langt stykke vej for behandling af cystisk fibrose, og man kan fortsat betragte resultaterne fra områderne familiær hyperkolesterolemie, Gauchers sygdom, og blødersygdom som indledende. På atter andre områder er man 'kun' på laboratoriestadiet, enten med cellekulturer eller med dyremodeller.

Komplekse genetiske sygdomme

Langt det største forskningsområde inden for genterapien er kræftsygdommene. Årsagen er det store antal mennesker, der årligt rammes af de forskellige kræftformer.

Den hidtil mest succesrige protokol på kræft-området vedrører behandling af hjernesvulster¹². Her har man haft held med at indsætte nogle specielle museceller (pakkeceller) præcist i ondartede svulster i hjernen hos nogle kræftpatienter. Disse pakkeceller producerer retrovirale vektorer, der 'inficerer' cellerne i den voksende hjernesvulst. Da det i hovedsagen er cellerne i hjernesvulsten, der deler sig, vil viruspartiklerne kun angribe disse. Og da hjernen er forholdsvis isoleret fra resten af kroppen, selv i forhold til de blodkar som gennemstrømmer den, kan man her tale om et 'lukket system'. Det gen, som de pågældende vektorer fører med sig ind i svulsten, bærer koden for et enzym, der gør at kræftcellerne dør, når kræftpatienten får tilført en bestemt medicin (ganciclovir). Nogle dage efter indførslen af de specielle museceller får patienten tilført ganciclovir, og kræftcellerne vil, hvis de har optaget det nye gen, gå til grunde. Der er for nylig påvist væsentlig reduktion af de behandlede hjernesvulster hos nogle patienter. Faktisk behøver ikke alle kræftceller at have optaget det nye gen; en speciel 'naboeffekt' er fundet ved dyreforsøg og ved forsøg med cellekulturer, og den medfører, at langt de fleste kræftceller i en behandlet svulst går til grunde. Som en ekstra bonus dør de indførte museceller på lige fod med kræftcellerne - de udtrykker jo også selvmordsproteinet"! Men den nævnte metode til behandling af hjernesvulster har endnu ikke medført helbredelse.

Mange kræftsygdomme bliver nu udforsket, men netop fordi der er tale om komplekse genetiske sygdomme, er der endnu kun få positive resultater. En del forskere mener derfor, at det er nødvendigt at anlægge en anderledes, mere generel angrebsvinkel, idet det forekommer uoverkommeligt at korrigerer alle de forskellige gendefekter, der spiller ind i forbindelse med kræft. Man kunne forestille sig, at det var muligt indføre et gen i blodstamceller, der kodede for et protein, som ville gøre de raske blodceller modstandsdygtige over for kemoterapi. Man kunne da give leukæmipatienter kraftigere kemoterapi, end man gør i dag og på denne måde udrydde kræftcellerne og bevare de raske celler! Alternative strategier kunne være indførsel af et 'tumorsuppressor'-gen i kræftceller, hvorved svulsterne kunne tænkes at gå i sig selv igen. Endvidere forestiller man sig, at en mere generel strategi mod kræft kunne være at gøre kræftceller mere 'synlige' for immunsystemet end normalt, hvorved patienternes eget immunsystem ville blive i stand til at ødelægge svulsten.

En del forskere mener, at man også for andre kræftsygdomme end hjernesvulster kunne rette behandlingen mod kræftsvulsters ukontrollerede vækst i sig selv, eller mod den manglende modning af kræftcellerne.

Perspektiv

Lang vej igen

Af andre komplekse genetiske sygdomme, som man satser på vil kunne behandles med genterapi engang i fremtiden, kan nævnes hjerte-karsygdomme, åreforkalkning, sclerose, sukkersyge, gigt og allergi. Men på disse områder er den grundlæggende viden om sygdommene i flere tilfælde ringere end for kræft. Til gengæld er behovet for behandling stort, som på kræftområdet, og man kan nok forvente en øget forskningsindsats på disse sygdomsområder i de kommende år.

De erhvervede sygdomme

I denne forbindelse samler den største interesse sig om AIDS. AIDS skyldes infektion med HIV, der er en retrovirus, og altså i familie med nogle af de virusser, som danner udgangspunktet for de retrovirale vektorer.

AIDS-virusens livscyklus er forholdsvis indviklet, og består af mange trin. Man har idag, pga. den intensive forskning på området, et temmelig godt billede af, hvordan virusen 'formerer' sig. Man ved dog endnu ikke med sikkerhed, hvad den direkte årsag til AIDS er...

De mange trin i virusens livscyklus åbner flere muligheder for behandling og forebyggelse¹³.

Man har fx forestillet sig, at HIV v.h.a. genterapi kunne hindres i at komme ind i cellerne i det hele

taget. Man kunne også forestille sig genterapistrategier, der forhindrede en kopiering af virusens arvemateriale, hvis HIV alligevel havnede i cellerne. Andre strategier går mere på at hindre produktionen af de specielle HIV-proteiner. Atter andre strategier går på at forhindre nye HIV-partikler i at forlade de celler, som er inficerede.

Så mulighederne for bekæmpelse af HIV-infektioner og AIDS vha. genterapi er mange, og i USA er man gået igang med de første protokoller på AIDS-patienter.

9. Genterapi i Danmark?

De vigtige faktorer

Som tidligere nævnt er Danmark mindre forberedt på genterapiområdet, end de lande, vi normalt sammenligner os med.

Forfatterne til 'NASTRA'-forslaget foreslår, at vi i Danmark bl.a. prioriterer det genetiske område inden for den sundhedsvidenskabelige forskning. Herunder hører genterapi. Men mange ting skal falde på plads, før et 'Humant Genterapi Program' kan iværksættes, og der skal være en vilje til stede til at afsætte de nødvendige midler til oprettelse af genterapi-laboratorier.

Der er fortalere for genterapi blandt forskere og læger, og der er pressionsgrupper, især patientforeninger. Der er ingen samlet modstand mod genterapi, men i de bioetiske forskningsgrupper og Det Ethiske Råd er der repræsentanter for begge holdninger.

Hvis vi forestiller os, at der er politisk vilje til stede til oprettelse af et genterapiprogram, hvad afgør da, hvor længe der går, før genterapi bliver en reel behandlingsmulighed i Danmark?

Der skal forskes meget i forskellige former for genoverførsel, hvor man i Danmark vil skele meget til erfaringer opnået i andre lande. Der skal findes effektive overførselsvektorer, generne skal give et fornuftigt 'udtryk', sikkerheden skal være i top og det skal sikres, at de indførte gener ikke havner i kønscellerne.

Andre faktorer, der er bestemmende for, hvor hurtigt denne udvikling går, er resultaterne af godkendte behandlingsforsøg fra udlandet, antallet af danske forskere og tilgængelig viden om de enkelte sygdomme, bl.a. resultaterne fra kortlægningen af den menneskelige arvmasse.

Danske forhold

De monogene sygdomme synes umiddelbart lettest tilgængelige for behandling med genterapi, men hvorfor beskæftige sig med sygdomme, der er så sjældne, at de fleste læger aldrig oplever at se en patient med den pågældende sygdom? Hvorfor ikke satse stortilet på folkesygdommene (kræft, hjertekar, osv.)?

I Danmark er der tradition for, at det offentlige sygehusvæsen tilbyder behandling for selv meget sjældne sygdomme. Så selv om der på internationalt plan forskes intensivt i kræft, forventer vi, i givet fald, at de første behandlinger med genterapi herhjemme bliver på monogene sygdomme.

På baggrund af det ovenstående vil vi nu komme med et bud på, hvilke genterapiprotokoller der sandsynligvis vil være tilgængelige i løbet af de næste fem år.

Hvilke sygdomme?

- En 'Top-9'-liste

Behandling af blodceller

ADA-mangel er en oplagt kandidat, fordi ex vivo behandling med retrovirusbaserede vektorer af hvide blodlegemer har givet mærkbar bedring hos patienter med denne enzymmangel. Sygdommen er meget sjælden i Danmark, så argumentet for, at behandlingen kan tilbydes i landet om fem år er, at 'den

sandsynligvis er til stede'... Man kunne måske forestille sig, at behandling af ADA (og tilsvarende sjældne monogene sygdomme) blev centraliseret på internationalt plan.

Gauchers syndrom er en anden oplagt kandidat, fordi en ex vivo behandling af hvide blodlegemer med en virusbaseret vektor, efter samme metode som for ADA-mangel, har givet gode resultater i museforsøg.

Behandling af leverceller

Her forestiller vi os, at familiær hyperkolesterolæmi (FH) kan behandles inden for en femårsperiode, fordi selve behandlingen, med indgrebet i leveren og ex vivo behandling med retrovirus-vektorer, er gennemprøvet.

Én af blødersygdommene, nemlig hæmofili B, betragter vi også som en kandidat, idet samme ex vivo behandling som for FH, dvs. med retrovirusvektorer, kan anvendes.

Føllings sygdom kan tænkes behandlet med en anden metode til overførsel af DNA. En metode, som har givet gode resultater i mus.

Behandling af lungesygdomme

Cystisk fibrose kan ikke behandles med en ex vivo behandling, men de svagt positive resultater fra in vivo behandling (med adenovirus og liposomer) antyder, at en behandling er inden for rækkevidde.

Kræft

Her skal nævnes tre former, som vi betragter som mulige kandidater for genterapi inden for den nærmeste fremtid.

Den første er behandling af hjernesvulster, fordi indføring af retrovirusvektorer direkte i svulster, med efterfølgende medicinbehandling, har givet, om ikke helbredelse, så i hvert fald bedring for nogle patienter.

Ondartet modermærkekræft kan ligeledes tænkes som en kandidat, fordi indføring af hormongener, der styrker immunforsvaret, har vist positive tendenser.

Endelig forestiller vi os, at behandling af nogle leukæmiformer bliver mulig, fordi enkelte af disse sygdomme har defekter i ét bestemt gen. Denne defekt kan tænkes modvirket gennem genterapi på hvide blodlegemer. En alternativ strategi mod leukæmi er den allerede nævnte mulighed, at man indfører et gen i blodstamceller, der gør dem ekstra modstandsdygtige overfor kemoterapi. Efter en kraftig kemoterapibehandling vil man forvente, at leukæmicellerne dør, og at de genetisk forstærkede stamceller giver ophav til helt nye blodlegemer.

Genterapi er en ny behandlingsmetode, og forskningen inden for feltet tog for alvor fart i slutningen af 1980'erne. I dag er der positive resultater fra enkelte områder, især i forbindelse med behandling af den meget sjældne genetiske sygdom ADA-mangel. Men der er også opnået positive resultater med behandling af hjernesvulster. Man er langt fremme i USA, hvor især kræftforskningen har taget fart de senere år. Skal vi også indføre genterapi i Danmark? Har vi råd til det? Nogle læger og forskere, og patientforeninger, vil tale varmt for en indførelse af et genterapiprogram, men der er også en del kritiske og skeptiske røster. Udviklingen på området er i gang, og en diskussion af emnet er derfor højaktuel. En forudsætning for en god debat er viden om området, og det er vores håb, at denne tekst kan medvirke hertil.

Perspektiv

Genterapi om 50 år

Det er som bekendt svært at spå om fremtiden, men som udviklingen er i øjeblikket på det genetiske område, kan vi give et forsigtigt bud på, hvad fremtiden kunne bringe inden for området.

Man kunne forestille sig, at der er en konstant, langsom, vækst i antallet af monogene sygdomme, som kan behandles vha. genterapi. Væksten vil være langsom, fordi der skal anvendes en ny strategi i forbindelse med hver sygdom - der er kun ringe mulighed for overførsel af 'know-how' fra én sygdom til den næste.

På den anden side forestiller vi os en hurtigere vækst på helt specifikke områder. Her tænkes på AIDS, enkelte kræftsygdomme, og enkelte sygdomme i hjerte-karsystemet samt immunapparatet.

Vi må forvente, at teknikkerne til overførsel bliver mere effektive, og mere specifikke, så de kan rettes mod helt bestemte væv. Endvidere vil vi forvente, at sikkerheden bliver væsentlig bedre. Det kunne man forestille sig opnået ved, at den fremtidige vektor indsatte sit medførte gen ét bestemt, udvalgt, sted i arvemassen - et sted, hvor indsættelsen ikke kunne medføre skade, og hvor reguleringen af genet ikke var under indflydelse af det omgivende DNA. Måske kan man forestille sig en mellemting mellem en effektiv retroviral vektor og en sikker, harmløs, fysisk metode til genoverførsel.

For øjeblikket anser ingen forskere og læger det for sandsynligt, at genterapi på kønsceller bliver aktuel. Men inden for en periode på 50 år vil det nok være et realistisk bud, at muligheden bliver tilgængelig. I så fald vil det være den form for kønscellegenterapi, som vi kunne kalde for tilsigtet - vi forventer, at den fremtidige vektor kan styres mod én bestemt vævstype, og kun den. Derfor tror vi ikke, at genterapi på kønsceller vil kunne opstå ved en fejl.

Måske kunne man forestille sig genterapi anvendt på kønsceller i forbindelse med forbedring af ellers raske mennesker: Her tænkes fx på muligheden for at regulere for lav højde i nogle familier, ved indsættelse af et gen for væksthormon. Men andre typer forbedring kan også tænkes, som fx større modstandsdygtighed mod infektioner.

Referencer 1 Gonick, L. og Wheelis, M., Genetik i billeder og bobler. Systime 1986. Berg, P. og Singer, M., Dealing with genes, the language of heredity, California: University Science Books 1992.

2 Hodgson, C.P. 1995. The vector void in gene therapy. *Bio/Technology* 13: 222-225.

3 Hogan, B. et al. Manipulating the mouse embryo. A laboratory manual. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor University Press 1986.

4 Connor, J.M. og Ferguson-Smith, M.A. Essential medical genetics, 4 th edition, Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993.

5 NASTRA, Det Nationale Strategiudvalg for sundhedsvidenskab. Forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab. Forskningsministeriet 1995.

6 Anderson, W.F. 1992. Human gene therapy. *Science* 256: 808-813.

7 Blaese et al. 1993. Amendment to clinical research project 90-C-195: Treatment of severe combined immunodeficiency disease (SCID) due to adenosine deaminase deficiency with CD34+ selected autologous peripheral blood cells transduced with a human ADA gene. *Human Gene Therapy* 4: 521-527.

8 Crystal, R.G. et al. 1994. Administration of an adenovirus containing the human CFTR cDNA to the respiratory tract of individuals with cystic fibrosis. *Nature Genetics* 8: 42-51. Caplen, N.J. et al. 1995. Liposome-mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Nature Medicine* 1: 39-46.

9 Grossman, M. et al. 1994. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolaemia. *Nature Genetics* 6: 335-341.

10 Ohashi, T. et al. 1992. Efficient transfer and sustained high expression of the human glucocerebrosidase gene in mice and their functional macrophages following trans-plantation of bone

marrow transduced by a retroviral vector. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11332-336.

11 Kay, M.A. et al. 1993 In vivo gene therapy of hemophilia B: sustained partial correction in factor IX-deficient dogs. Science 262:117-119.

12 Culver, K.W. og Blaese, R.M. 1994. Gene therapy for cancer. Trends Genetics 10: 174-178.

13 Gilboa, E. og Smith, C. 1994. Gene therapy for infectious diseases: the AIDS model. Trends Genetics 10: 139-144.

OrdlisteADA - AdenosinDeAminase. Mangel på dette enzym medfører svær kombineret immundefekt, hvor patienten ikke er i stand til at bekæmpe infektioner.

AIDS - Aquired ImmunoDeficiency Syndrome. Skyldes infektion med HIV. Infektionen fører som hovedregel til, at de såkaldte T-hjælpe-celler går til grunde, hvorved koordinationen af immunforsvaret ødelægges og patienten får AIDS i udbrud.

Allel - En udgave af et gen. Bortset fra generne på mænds X- og Y-kromosomer, har vi to alleler for hvert gen - én fra hver af forældrene.

Aminosyre - Byggesten i proteiner. Der er 20 forskellige aminosyrer. De fleste kan vi selv danne, men nogle skal vi have tilført i kosten.

Base - (Nukleinsyre-base). Byggestenene i DNA. Der er fire typer, forkortet A, T, C, og G. A parres altid med T, og C parres altid med G. To baser overfor hinanden i DNA kaldes et basepar. Hver menneskecelle indeholder ca. 3 milliarder basepar, fordelt på 46 kromosomer.

Celle - Menneskekroppen er opbygget af flere hundrede milliarder celler. Cellerne har forskellige funktioner, alt efter hvor i kroppen de befinder sig. Celler er omgivet af en membran, der består af fedt. I cellens membran sidder receptorer, der gør, at celler kan kommunikere med hinanden. Celler indeholder cytoplasma og cellekerne.

Cellekerne - Placeret midt i cellen og omgivet af kernemembranen. Her befinder cellens arvemateriale sig. Fra cellekernen sendes aftryk af generne, bestående af RNA ud i cytoplasma, hvor meddelelsen omsættes til protein.

Cystisk fibrose - En monogen, recessiv nedarvet sygdom. Én ud af hver 4.700 fødte har sygdommen. Sygdommen, der skyldes mangel på et bestemt protein, medfører, at slimet i lungerne bliver tyktflydende, hvorfor lungerne hyppigt inficeres af virusser og bakterier. Endvidere medfører proteindefekten, at bugspytkirtlen fungerer dårligt. Cystisk fibrosepatienter behandles med antibiotika, men defekten leder oftest til, at de dør i en tidlig alder, pga. lungeinfektioner.

Cytoplasma - Cellevæske. Her oversættes den genetiske kode til protein via mRNA. Cytoplasma indeholder cellens fabrikker, dvs. det er her de fleste kemiske processer i cellen foregår.

DNA - DeoxyRibonucleic Acid (deoxyribonukleinsyre). Det kemiske stof, som vores arvemateriale er opbygget af. Molekylet består af to lange rækker af DNA-baser, der udgør molekylets to strenge.

Dominant - Modsat recessiv. Når en mutation i én allel er nok til at modvirke effekten af den normale allel siger vi, at mutationen er dominant.

Duchennes muskeldystrofi - Muskelsvind. X-bunden recessiv sygdom. Defekten skyldes mangel på et protein, der normalt tilfører musklerne næring.

Enzym - En klasse af proteiner, der katalyserer kemiske processer. Et eksempel er fordøjelsesenzymer, der også findes i vaskepulver.

Ex vivo - Uden for kroppen. I forbindelse med genterapi: Behandling af udtagne celler, der efter genoverførslen føres tilbage til patienten.

Føllings sygdom - Recessiv sygdom, der findes hos én ud af hver 10.000 nyfødte. Sygdommen medfører ophobning af en bestemt aminosyre, fenylalanin, og denne ophobning kan bl.a. resultere i hjerneskader.

Gen - Arveanlæg. Et veldefineret stykke af et kromosom. Gener koder for proteiner, og den genetiske kode oversættes via mRNA til protein i cytoplasma. Mennesket har ca. 60.000 gener.

Genterapi - En ny behandlingsform, hvor man søger at behandle genetiske sygdomme ved hjælp af gener. Man skelner mellem somatisk genterapi, hvor der er tale om genterapi på kropsceller, og kønscellegenterapi, hvor der er tale om ændringer, der evt. vil kunne nedarves til kommende generationer.

Heterologe - (Kromosomer). Et umage kromosompar - dvs. optræder hos mennesket kun hos mænd, der har ét X- og ét Y-kromosom. Alle de resterende 22 par er homologe. Kvinder har 23 homologe kromosompar, idet de har to X-er i stedet for ét X og ét Y.

Heterozygot - En person med to forskellige alleler for et gen, fx en rask og en defekt allel. Hvorvidt defekten i den ene allel kommer til udtryk i dette tilfælde afhænger af, om defekten er recessiv eller dominant. Der behøver ikke at være tale om en udtalt defekt - fx er en mutation i genet for øjenfarve en neutral mutation.

HIV - Human Immunodeficiency Virus. Infektion med denne virus fører i hovedreglen til AIDS.

Huntingtons chorea - Autosomal dominant sygdom, der først optræder sent i livet. Symptomer er chorea (rykkende, ufrivillige bevægelser) og demens.

Hæmofili - Blødersygdom. Findes i to udgaver, A og B, der begge er X-bundne recessive. Hæmofili A er karakteriseret ved manglende funktion af blodstørkningsfaktor VIII. Hæmofili B skyldes manglende funktion af faktor IX.

In vivo - I kroppen. I forbindelse med genterapi: Behandling direkte i organismen. Modsat ex vivo.

Kromosom - Består af protein og ét langt DNA-molekyle, med mellem 50 og 200 millioner basepar. Størstedelen af DNA-sekvensen er volapyk, men ind i mellem er generne placerede. Mennesket har 46 kromosomer, 23 par.

Liposomer - Små positivt ladede fedtdråber, der forsøges anvendt som overførselmetode i forbindelse med genterapi.

mRNA - En enkeltstregnet nukleinsyrekopi af et gen. mRNA oversættes i cytoplasma til protein via den genetiske kode.

Mutation - Sjældne ændringer i DNA-sekvensen. Opstår tilfældigt i forbindelse med celledeling. Kan være harmløse, men også årsag til alvorlige defekter.

Recessiv - Modsat dominant. Når en mutation skal være opstået i begge alleler før effekten, før der opstår nogen effekt, taler man om, at mutationen er recessiv.

Stamcelle - En i princippet udødelig celle, der giver ophav til modne, differentierede, celler med begrænset levetid. Fx udvikles alle de forskellige blodlegemer fra én type stamcelle.

Vektor - Her betegnelsen for et middel til overførsel af genetisk materiale. Kan enten være en modificeret viruspartikel eller en såkaldt fysisk vektor.

Virus - Ikke en organisme. Mikroskopiske partikler, der udelukkende indeholder arvemateriale. Er afhængige af en værtscelle for at kunne mangedobles. Nogle virusser er harmløse, mens andre er livsfarlige, fx HIV.

EN OVERSIGT OVER GENTERAPIENS ETISKE DIMENSIONER

Forskningsstipendiat, cand.phil. Nils Holtug
Institut for Filosofi, Pædagogik og Retorik, Københavns Universitet

1. Indledning

I det følgende vil jeg give en oversigt over de etiske spørgsmål, der rejser sig i forbindelse med anvendelsen af genterapi. Jeg kan selvfølgelig ikke give en udtømmende oversigt, men vil forsøge at trække de hensyn frem, der synes at være vigtigst og som har spillet den største rolle i debatten.

Argumentet til fordel for genterapi er meget simpelt. Hvis denne behandlingsform ellers kan leve op til det, som forskere i dag forventer af den, vil man i fremtiden kunne behandle en række alvorlige, livstruende sygdomme. I USA er nogle børn med sygdommen SCID (Severe Combined Immunodeficiency) blevet behandlet med genterapi, og resultaterne ser foreløbigt lovende ud. Sygdommen skyldes et defekt gen, der gør, at børnene ikke kan producere et bestemt enzym, som er nødvendigt for at immunforsvaret kan fungere ordentligt. Børnene er derfor ekstremt modtagelige overfor infektioner og dør ofte i en ung alder. Før udviklingen af genterapi har man ikke haft nogle effektive behandlingsmuligheder.

Forskere arbejder endvidere med at udvikle genterapi til behandling af sygdomme som cystisk fibrose, blødersygdomme, kræft og AIDS.¹ Men hvor effektiv en behandling af disse sygdomme genterapi vil være, er endnu et åbent spørgsmål.

Der sondres mellem to forskellige former for genterapi. Den ene form er somatisk genterapi. Her korrigeres generne i patientens kropsceller, således at ændringerne ikke bliver videreført til de børn, han eller hun får. Dette anses generelt som den mindst problematiske form for genterapi. Ved genterapi på kønsceller er det ikke kun patientens kropsceller, der ændres, men også kønscellerne, dvs. æg- eller sædceller. Da den genetiske ændring går igen i patientens kønsceller, vil de videreføres til de børn, patienten i fremtiden får. Genterapi på kønsceller vil formentlig enten bestå i et genetisk indgreb på en æg- og/eller sædcelle inden befrugtningen, eller på et befrugtet æg eller et tidligt embryo (derfor er det måske lidt misvisende, at tale om en patient"). Som vi skal se opstår der mange etiske spørgsmål i forbindelse med genterapi på kønsceller, som ikke opstår i forbindelse med somatisk genterapi.

Genterapi på kønsceller afvises i et stort flertal af de rapporter, der er udarbejdet om genterapi af videnskabelige og etiske komiteer.² Dels fordi man mener, at genterapi på kønsceller vil indebære en for stor risiko, idet det kan være vanskeligt at forudsige, hvordan de genetiske ændringer vil påvirke mennesker flere generationer frem. Dels fordi man mener, at der rejser sig nogle principielt nye etiske spørgsmål, når vi går fra somatisk genterapi til genterapi på kønsceller. Somatisk genterapi opfattes derimod generelt som et etisk acceptabelt behandlingstilbud, der ikke adskiller sig i principielle henseender fra andre behandlingstilbud, der findes i sundhedsvæsenet i dag.

På trods af den generelle enighed om at afvise genterapi på kønsceller, synes der dog at være flere og flere, der rejser spørgsmålet, om denne afvisning er forhastet.³ Hvad nu, hvis man en dag har nedbragt risikoen til et niveau, der svarer til, hvad man accepterer indenfor andre medicinske teknologier? Bør man så stadig afvise genterapi på kønsceller?

Blandt de fordele, nogle har fremhævet ved genterapi på kønsceller er, at man hermed tilsyneladende kan undgå, at også fremtidige generationer skal behandles.⁴ De sygdomsfremkaldende gener vil jo blive korrigeret på kønscelleniveau og vil derfor ikke optræde i fremtidige generationer (med mindre, at der opstår nye mutationer). Desuden vil der muligvis være nogle sygdomme, som kun vil kunne behandles ved hjælp af genterapi på kønsceller.⁵ Man kan også forestille sig, at hvis man i stedet vælger somatisk genterapi, vil det øge frekvensen af sygdomsfremkaldende gener i befolkningen, idet flere helbredte individer vil vælge at få børn. Det kunne undgås ved genterapi på kønsceller. Endelig vil nogle par måske ikke ønske, at de embryoer, de har frembragt ved kunstig befrugtning, skal kasseres, selv om det viser sig, at de vil have en arvelig sygdom.⁶

Jeg vil i det følgende sondre mellem to typer af argumenter, der kan rettes mod genterapi. Ifølge den

ene type er genterapi i sig selv en etisk betænkelig praksis. Ifølge den anden type må genterapi formodes at have nogle uheldige konsekvenser, fx for menneskelig sundhed og livskvalitet. Jeg vil redegøre for disse typer af indvendinger, sådan som de er blevet rettet mod både somatisk genterapi og genterapi på kønsceller. Indledningsvis vil jeg redegøre for de indvendinger, der kan rettes mod begge former for genterapi og derefter for de indvendinger, der retter sig specifikt mod kønscelleterapien.

Endelig vil jeg redegøre for argumenter for og imod mere vidtgående genetiske ændringer af mennesker. Man kunne jo forestille sig, at det vil blive muligt at forbedre normalegenskaber, fx højde eller intelligens, eller måske ligefrem at indføre gener i mennesker, som aldrig før har eksisteret i den menneskelige genpulje, for at give dem helt nye og attraktive" egenskaber.

Først vil jeg dog præsentere det etiske princip, der implicit henvises til i argumentet til fordel for genterapi.

2. Beneficeprincippet

Det er et grundlæggende træk i stort set alle etiske teorier, at vi, i et eller andet omfang, er forpligtet til at gavne andre mennesker, der er i nød. Disse teorier indeholder alle en variant af beneficeprincippet. Princippet er også solidt indlejret i det danske sundhedsvæsen. Det er en grundlæggende norm i sundhedsvæsenet, at vi er forpligtet til at hjælpe mennesker, der er syge.

Hvis genterapi kan hjælpe syge mennesker, taler beneficeprincippet således for, at vi skal benytte os af denne teknologi. Det skal dog selvfølgelig være sådan, at genterapi ikke skader patienter eller andre individer mere, end det gavner. Dette er en betingelse for enhver medicinsk teknologi. Men givet at denne betingelse er opfyldt, har vi en grund til at indføre genterapi. Er der vægtigere grunde, der taler imod?

3. Kan vi tillade os at lege gud"?

Det kan hævdes, at der i sig selv er noget etisk betænkeligt ved at foretage genterapeutiske indgreb. Hermed ændres der jo på noget så fundamentalt ved mennesket, som dets genetiske sammensætning. Denne bekymring formuleres ofte i form af, at mennesket ikke bør lege Gud". Men der er næppe altid tale om en egentlig teologisk indvending.⁷

Indvendingen kan dog godt forstås teologisk. I givet fald vil man formentlig lægge vægten på, at man ved genterapi ændrer på Guds skaberværk eller ligefrem forsøger at spille rollen som guddommelig skaber.⁸ Hermed overskrider mennesket grænsen for, hvad der er tilladeligt.

Tilhængere af genterapi (deriblandt nogle teologer), vil dog pege på, at mennesket er nødt til at gribe ind i skaberværket, for at overleve. For at mennesket overhovedet kan eksistere, må det forarbejde den natur, det befinder sig i. Desuden kan det hævdes at være særdeles attraktivt, at mennesket i nogle tilfælde modificerer sin egen krop. Meget af, hvad der foregår i sundhedsvæsenet ville i sidste ende næppe kunne forsvares, hvis man skulle tage forbudet mod at gribe ind i skaberværket helt bogstavligt. Fx er vaccinationer jo også en måde, hvorpå vi laver om på os selv, nemlig ved at forbedre vores immunforsvar.

Desuden vil mange teologer mene, at talen om Gud som altings skaber hører til i et religiøst sprog, hvorimod talen om indgreb i menneskers gener hører til i et naturvidenskabeligt sprog. Hvis man hævder, at genterapi vil være et forsøg på at eftergøre Guds skaberhandling, har man misforstået betydningen af det religiøse skabelsesbegreb.

En anden betænkelighed, man kan have ved genterapi er, at denne behandlingsform synes 'unaturlig'. Mange af os rammes formentlig af en sådan følelse, når vi første gang hører om genterapi. Det behøver ikke at opfattes som en teologisk indvending, selv om den sagtens kan. Den kunne fx baseres på en vurdering af, at hvert menneske har et iboende (genetisk) potentiale, som det er værdifuldt for det at realisere. Ved genterapi forhindrer man et menneske i at realisere dets (naturlige) potentiale.⁹

Denne indvending kræver selvfølgelig, at man kan præcisere lidt nærmere, hvad man mener med unaturlig". Én mulighed er som sagt, at hævde, at hvert menneske har et potentiale, det bør realisere,

og at dette potentiale er nedlagt i dets gener. I så fald vil man mene, at det er godt, at mennesker, der er genetisk disponeret til alvorlige sygdomme faktisk udvikler disse sygdomme og at det ville være betænkeligt at forhindre det, fx ved hjælp af genterapi.

En anden variant af samme synspunkt vil fokusere på det potentiale, vi har som art, snarere end som individer. Man vil så hævde, at det er værdifuldt for mennesker at leve et liv i overensstemmelse med den menneskelige natur. Mennesket har med andre ord en iboende natur, dvs. et bestemt formål, som det bør realisere. Synspunktet kaldes ofte "perfektionisme" og findes allerede hos Aristoteles. Det spiller desuden en stor rolle i den katolske kirke. Men det kan næppe bruges som en indvending mod genterapi. Alvorlige sygdomme synes nemlig snarere at være en hindring for, at vi kan realisere vores formål som mennesker, end at være et middel dertil.

Mange tilhængere af genterapi peger også på, at genterapi ikke adskiller sig principielt fra teknologier vi allerede benytter, og som de fleste af os accepterer. Fx indebærer transplantationer jo også, at fremmede gener overføres til patienten.

Måske skal indvendingen om, at vi ikke bør lege Gud forstås anderledes. Måske er pointen, at vi ikke har Guds alvidenhed og derfor ikke bør give os i kast med projekter, der kan have alvorlige negative konsekvenser. Dette er ikke en egentlig teologisk indvending og den hævder heller ikke, at genterapi i sig selv er forkert, men fokuserer på negative konsekvenser i form af de menneskelige omkostninger, terapien kan have.

Indvendingen synes især at ramme genterapi på kønsceller, hvor det jo kan være særdeles vanskeligt at forudse alle konsekvenserne på forhånd. Men der vil også altid være en risiko ved somatisk genterapi. Både ved de første forsøg på mennesker, men formentlig også senere. Fx kan man forestille sig, at et nyt gen kan slå et af patientens oprindelige gener ud, og give patienten kræft.

Derudover vil man nogle gange stå med det problem, at man ikke har nok viden om en ny teknologi til, at man kan give en god vurdering af, hvor stor risikoen er.

Man skal dog være opmærksom på, at genterapi langt fra er den eneste behandlingsform, der indebærer en risiko og hvor man ikke kender risikoens præcise størrelse. Hvis vi ønskede at undgå enhver risiko, kunne der næppe iværksættes nye behandlinger overhovedet. Desuden peger tilhængere af genterapi på, at man også må se på patientens udsigter, hvis genterapi ikke tilbydes, og disse udsigter vil ofte være langt værre. I mange tilfælde vil folk dø af deres sygdom indenfor relativt kort tid.

Der er dog, såvidt jeg ved, ingen, der mener, at det på nuværende tidspunkt ville være forsvarligt at udføre genterapi på kønsceller. Dertil vurderes risikoen at være for stor. Men under alle omstændigheder synes begge former for genterapi at kræve en vanskelig afvejning af risikoen overfor den forventede gavn, patienterne vil få.

4. Diskrimination og normalitet

En indvending, der ind i mellem rejses mod fosterdiagnostik er, at en abort, der er begrundet i at barnet vil blive sygt eller handicappet, udtrykker en diskriminerende holdning overfor syge og handicappede. Kan man på samme måde hævde, at genterapi udtrykker en diskriminerende holdning? Kan begge typer indgreb siges at være udtryk for en holdning, der går på, at raske mennesker er mere værdifulde end syge mennesker?¹⁰ Hvis det er tilfældet, synes man at have to slags argumenter imod genterapi. Dels at genterapien i sig selv er forkert, idet den diskriminerer. Men også, at genterapien er problematisk, fordi den formentlig vil have negative konsekvenser for syge menneskers følelse af selvværd.

Én vigtig forskel på abort og genterapi er dog, at ved en abort bliver fostret slået ihjel, hvorimod man ved genterapi søger at helbrede patienten (eller i hvert fald at forbedre hans eller hendes tilstand). Det er derfor ikke helt klart, på hvilken måde genterapi skulle diskriminere overfor denne patient.

Det er dog ikke sikkert, at dette svar er fyldestgørende. Pointen med indvendingen var jo ikke, at abort og genterapi er samme type indgreb, men at man kunne tænke sig, at den holdning, der lå bag var den samme. Udtrykker ønsket om at indføre genterapi en holdning, der går på, at raske mennesker er mere

værdifulde end syge mennesker?

Tilhængere af genterapi vil formentlig mene, at ønsket om genterapi tværtimod er et udtryk for respekt for syge mennesker. Genterapi er et tilbud, der (forhåbentlig) kan forbedre syge menneskers tilstand, hvis de i øvrigt selv ønsker det. Ønsket om at give dette tilbud er ikke et udtryk for, at man mener at syge mennesker er mindre værdifulde end raske mennesker, men tværtimod for, at syge mennesker har et særligt krav på hensyn.

Tilhængere af genterapi synes dog at mene, at et liv uden en alvorlig sygdom generelt må være bedre end et liv med en sådan sygdom. Hvorfor ellers bruge ressourcer på at behandle den? Kan denne holdning siges at diskriminere, idet den er udtryk for en nedvurdering af syge og handicappedes livskvalitet?

At det generelt er bedre ikke at have en bestemt sygdom end at have den, er dog ikke en forudsætning, der kun gøres ved genterapi. Den gøres i al sygdomsbekæmpelse. Man kan derfor nære den bekymring, at hvis man ikke fastholder, at det generelt er bedre ikke at have en sygdom end at have den, trues hele grundlaget for sygdomsbekæmpelse. Ligesom man skal passe på med at overdrive de menneskelige omkostninger ved en sygdom, skal man også passe på med at underdrive dem. Hermed fjerner man nemlig en del af begrundelsen for at bruge ressourcer på netop denne gruppe af mennesker.¹¹

Man er også nødt til at se på, hvilke konsekvenser genterapi vil have på lidt længere sigt. Vil den fx bidrage til en uheldig indsnævring af vores normalitetsbegreb, som nogle frygter? Vi synes i dag at være så fokuserede på sundhed og normalitet, at så snart man afviger en smule fra, hvad der i samfundet betragtes som normalt, bliver det ofte både et problem for én selv og kan føre til social stigmatisering. Kan genterapi tænkes at føre os videre i denne retning?

Denne slags forudsigelser kan være særdeles vanskelige at foretage, da det formentlig er et meget kompliceret samspil af faktorer, der afgør, hvad der betragtes som normalt og unormalt. En sådan indsnævring synes dog mest sandsynlig, hvis genterapi bliver en behandling, der tilbydes til patienter med mindre alvorlige sygdomme, eller endog til korrektion" af egenskaber, der slet ikke er sygdomme. Det er netop denne udvikling mange kritikere af genterapi frygter.

5. Prioriteringshensyn

En anden bekymring, man kan nære er, at fordi genterapien er en for forskere særdeles interessant ny teknologi, vil den få tildelt urimeligt mange ressourcer, på bekostning af anden forskning og på bekostning af andre behandlingsformer og af initiativer til forebyggende indsats. En sådan prioritering kan have alvorlige negative konsekvenser for patienter.

Denne indvending forudsætter naturligvis, at det er nødvendigt at prioritere i sundhedsvæsenet. Hvis man ikke deler dette synspunkt, må det formentlig være fordi man mener, at der i hvert fald er råd til alle medicinsk indicerede behandlinger. Med dette udgangspunkt kan man ikke afvise genterapi ud fra prioriteringshensyn.

Hvis man derimod mener, at det er nødvendigt at prioritere, må det være vigtigt, at det ikke sker ud fra forhold, som hvad der tilfældigvis er moderne. Men ud fra hvilket princip skal man så prioritere vigtigheden af genterapi? Lad mig her blot nævne tre principper, der alle synes at vinde en vis tilslutning, og overvej, hvilke konsekvenser de hver især vil have for prioriteringen af genterapi i forhold til andre tilbud i sundhedsvæsenet.

Det første princip er alvorlighedsprincippet. Tilhængere af alvorlighedsprincippet mener, at man bør tildele ressourcer til behandling af de mest alvorlige sygdomme først, og først derefter til behandling af de mindre alvorlige sygdomme.¹² Ifølge dette princip bør genterapi (alt andet lige) have en høj prioritet, hvis ellers denne behandlingsmulighed lever op til, hvad forskerne forventer. De sygdomme, genterapien i første omgang tænkes rettet imod, er nemlig alvorlige; tænk fx på cystisk fibrose og kræft. Det kan selvfølgelig tænkes, at der er andre behandlingsmuligheder, der bedre eller billigere kan sættes ind overfor disse alvorlige sygdomme, men i hvert fald for nogle af sygdommene synes der ikke

at være gode alternativer til genterapi.

Det andet princip er nytteprincippet. Ifølge nytteprincippet bør ressourcerne sættes ind der, hvor der kommer den størst mulige sum af livskvalitet ud af dem. Ud fra dette princip kan det være vanskeligt at sige noget om, hvorvidt genterapi er en god ide. Det vil afhænge af, hvor stor en forbedring i kvaliteten af patienternes liv genterapien vil give. Det vil også afhænge af, hvor meget godt ressourcerne kunne gøre, hvis de blev brugt på andre behandlinger, enten til gavn for samme eller for andre patientgrupper. Men når vi får et bedre overblik over, hvad genterapien kan og ikke kan og over, hvad den kommer til at koste, vil vi være i stand til at tage stilling til spørgsmålet. Så skal denne behandlingsform anvendes, for så vidt den i højere grad end alternativerne giver forbedringer i patienternes livskvalitet for pengene.¹³

Det tredje princip er retfærdighedsprincippet. Ifølge retfærdighedsprincippet bør vi som udgangspunkt tage mest hensyn til de dårligst stillede. I sundhedsvæsenet er de dårligst stillede de patienter, der har det dårligst. Dette princip adskiller sig fra alvorlighedsprincippet på to måder. Dels er det ikke nødvendigvis de patienter, der er mest syge, der har det dårligst, og som derfor har det største krav på hjælp. Dels skal vi ifølge retfærdighedsprincippet ikke altid tilgodese de dårligst stillede først. Der vil være situationer, hvor der skal utroligt mange ressourcer til blot at stille en lille gruppe patienter en smule bedre. Her vil det nogle gange være bedre, at bruge ressourcerne på en anden gruppe patienter i stedet, selv om de er bedre stillede, hvis man kan gavne dem væsentligt mere. Retfærdighedsprincippet adskiller sig samtidig fra nytteprincippet ved, at man som udgangspunkt skal anvende ressourcerne til gavn for de dårligst stillede.¹⁴

Da retfærdighedsprincippet giver prioritet til de dårligst stillede, og nogle af de dårligst stillede i sundhedsvæsenet er patienter med sygdomme som dem, genterapien i første omgang sigter på at behandle, er der ifølge retfærdighedsprincippet noget, der taler for, at genterapi indføres som behandlingsmulighed. Stadig skal man selvfølgelig være opmærksom på, hvad der alternativt kunne udrettes med ressourcerne.

Det bør bemærkes, at da ingen af disse principper ubetinget anbefaler genterapi, kan man forestille sig, at genterapi vil blive opprioriteret i urimelig grad i forhold til den prioritering genterapien burde have, ifølge det valgte princip. Hvilken vægt, man tillægger denne indvending, vil så dels afhænge af, i hvor høj grad man tror, at der vil foreligge et pres for at indføre genterapi i situationer, hvor ressourcerne kunne have været anvendt bedre på andre initiativer (ifølge det prioriteringsprincip, man accepterer), dels af, hvor godt man tror, at der kan gennemføres en rimelig prioritering på trods af, at der foreligger et sådant pres.

6. Genetisk integritet

Hvor de hidtil diskuterede indvendinger både har været rettet mod somatisk terapi og terapi på kønsceller, vil jeg i de følgende afsnit redegøre for nogle indvendinger, der specifikt retter sig mod genterapi på kønsceller.

Rådet For De Europæiske Fællesskaber har fremført, at individet har en ret til sin genetiske identitet og begrunder retten med, at den genetiske identitet er en del af individets integritet og værdighed.¹⁵ Da alle dog har en genetisk identitet, hvad enten deres gener er modificeret eller ej, må man gå ud fra, at Rådet mener, at individet har en ret til sin naturlige genetiske identitet. Ved genterapi på kønsceller vil man imidlertid påtvinge individet en modificeret genetisk identitet og derfor bør vi være betænkelige ved denne mulighed.

Retten begrundes som sagt af rådet med, at den genetiske identitet er en del af individets integritet og værdighed. Dette kan dog forstås på mindst tre forskellige måder.

Én mulighed er, at Rådet mener, at en ændring af individets gener vil være en krænkelse af individet, uanset om det må forventes at være i dets interesse, fx fordi det dermed undgår en alvorlig sygdom, og uanset, om det senere vil være glad for, at det genetiske indgreb blev udført. Det er det genetiske indgreb i sig selv, uanset hvad det har af konsekvenser, der krænker individet.

Normalt når man taler om integritet og værdighed, mener man dog noget andet. Man respekterer et individs integritet eller værdighed, hvis man tager højde for hans eller hendes interesser, eller handler i overensstemmelse med, hvad han eller hun selv ønsker. Sagt med den tyske filosof Kants ord, indebærer respekt for et andet menneske, at man ikke behandler det blot som et middel, men også altid som et mål.¹⁶

Vil genterapi på kønsceller være i modstrid med individets interesser? Det afhænger selvfølgelig af, hvad det er for en sygdom, der søges forebygget og af, hvor stor risikoen er. Risikoen kan være så stor, at det må formodes ikke at være i individets interesse, at der udføres genterapi på de kønsceller eller det embryo, han eller hun bliver til af. Dette vil selvfølgelig især være tilfældet, hvis det er en mindre betydningsfuld sygdom, der er tale om. Det udelukker dog ikke, at teknologien en dag kan være udviklet til et niveau, hvor der er situationer, hvor det er i individets interesse, at genterapien udføres.

Faktisk er situationen lidt mere kompleks. I disse betragtninger forudsatte jeg, at individet blev til, uanset om der blev udført genterapi eller ej. Det vil dog formentlig ofte ikke være tilfældet. Genterapi på kønsceller må formodes enten at skulle foregå ved et indgreb i forældrenes kønsceller inden befrugtningen, eller ved et indgreb i det tidlige embryo. Hvis det viser sig, at et embryo er genetisk disponeret for en sygdom, vil det formentlig ofte ikke blive implanteret, med mindre der udføres genterapi. Dvs. alternativerne for individet er ikke et liv med eller uden et modificeret genom, men et liv med et modificeret genom eller intet liv overhovedet.¹⁷ Noget tilsvarende gør sig gældende, hvis man overvejer genterapi på kønscellerne inden befrugtningen.

Hermed er det vanskeligere at hævde, at det er i modstrid med individets interesser, at der udføres genterapi på kønsceller. Alternativet er jo, at det ikke eksisterer. Men som jeg skal vende tilbage til, vil der oftest være en anden valgmulighed, nemlig at udvælge et embryo, der ikke er disponeret for sygdommen, til implantation. Det individ, der kommer ud af dette embryo, vil ikke blive udsat for risikoen ved genterapi.

En anden betragtning, der kan synes relevant, er spørgsmålet om hvorvidt børn, der har fået foretaget genetiske ændringer, af den grund vil føle sig fremmedgjorte i forhold til deres forældre (eller forældrene eventuelt vil føle sig fremmedgjorte i forhold til dem).¹⁸ Her skal man dog huske på, at forudsat forældrene ikke selv er syge, vil barnet på overfladen ligne dem mere, hvis det undgår sygdommen. Forældrene vil desuden selv indeholde kopier af det raske gen, der indsættes i barnet (eller i hvert fald indeholde alleler, der er tæt på). Måske er det derfor mere nærliggende, at forestille sig en anden form for fremmedgørelse. Nemlig den fremmedgørelse, der kan ligge i selve processen, hvorunder barnet bliver til.

Genterapi på kønsceller vil selvfølgelig ikke kun påvirke ét individ. De børn dette individ får vil også kunne få den genetiske ændring. Vil det være i modstrid med disse individers interesser, at der udføres genterapi på kønsceller? Her gælder de samme hensyn, som ved det første individ, der skal leve med et modificeret genom. Det afhænger af risikoen og af, hvor alvorlig en sygdom, det drejer sig om. Her er spørgsmålet igen, om man på forhånd kan udelukke, at teknologien bliver så sikker, at der vil være sygdomme, som det vil være i fremtidige generationers interesse at undgå, også selv om det indebærer genterapi på kønsceller i tidligere generationer.

Men måske er pointen ikke, at genterapi på kønsceller vil være i modstrid med fremtidige generationers interesser, men at den krænker deres ret til selvbestemmelse. Det er den tredje måde, hvorpå man kan forstå retten til sin genetiske identitet. Denne ret fokuserer dog ikke på en særlig vigtig 'genetisk identitet' eller 'genetisk integritet', men på at det er værdifuldt, at folk selv træffer de beslutninger, der angår deres eget liv.

7. Retten til selvbestemmelse

Genterapi på kønsceller vil nødvendigvis indebære, at individer får ændret deres genetiske sammensætning uden, at de har givet deres informerede samtykke.¹⁹ Dette kunne betragtes som en krænkelse af deres ret til selvbestemmelse.

Det er dog ikke helt problemfrit at overføre retten til selvbestemmelse til fremtidige generationer. Disse

generationer er jo ikke nu i stand til at tage stilling til, hvad vi bør gøre. Men da vi, uanset hvad vi gør, gør noget, der får konsekvenser for fremtidige generationer, vil vi, uanset hvad vi gør, gøre noget de ikke har givet deres informerede samtykke til. Der er jo fx heller ikke nogen børn, der har bestemt, at de skulle fødes med et genom, der indebærer, at de får en alvorlig sygdom. Der er heller ikke nogen børn, der giver deres samtykke til kirurgiske indgreb, umiddelbart efter at de er født, men vi betragter ikke disse indgreb som problematiske af den grund. Mange vil mene, at det afgørende hensyn her er, at man handler i barnets interesse, snarere end at man opnår (det umulige) samtykke.

Fremtidige generationers ret til selvbestemmelse kan dog udlægges på en anden måde. Pointen er ikke, at vi skal undgå at træffe beslutninger, som fremtidige generationer ikke har bedt om. Pointen er, at vi skal søge at træffe de beslutninger, som vi kan forvente, at de til sin tid vil ønske vi har truffet.

Det kan dog være vanskeligt præcist at forudsige, hvad fremtidige generationer vil ønske, at vi har gjort for dem. Fx hvilke ændrede egenskaber, de vil værdsætte.²⁰ Derfor, kan det hævdes, bør vi være betænkelige ved at foretage sådanne ændringer.

Tilhængere af genterapi på kønsceller vil dog formentlig svare, at når vi taler om alvorlige sygdomme, kan vi have velbegrundede formodninger om, at fremtidige generationer ikke vil ønske at have dem. Ligesom vi kan have velbegrundede formodninger om, at fremtidige generationer vil ønske, at vi ikke havde forurennet verden så meget, at de er tvunget til at leve med en forøget risiko for kræft.

Dette argument bliver dog sværere at fremføre, når vi taler om ændringer af egenskaber, der ikke har noget med alvorlige sygdomme at gøre. Desuden skal man være opmærksom på, at selv om fremtidige generationer gerne vil undgå nogle sygdomme, er det ikke ensbetydende med, at de gerne vil løbe den risiko, der er forbundet med genterapi på kønsceller.

8. Risikoen ved genterapi på kønsceller

Som sagt kan det være vanskeligt, at forudsige de langsigtede konsekvenser af genterapi på kønsceller.²¹ Eventuelle fejl kan sprede sig og blive hyppigere, fra generation til generation.²²

Hvor langt man kan komme i retning af at mindske risikoen, er vel i dag et åbent spørgsmål. Det kan derfor være svært at tage stilling til, om risikoen ved denne form for genterapi kan begrunde et permanent forbud. Der er dog en hel del forskere, der føler sig temmelig sikre på, at risikoen aldrig kan bringes ned til et acceptabelt niveau. Andre forskere anbefaler derimod, at vi venter og ser.

Det kan måske synes mindst forpligtende at vælge den sidste strategi. Men der er to henseender, i hvilke det kan hævdes at være fordelagtigt at vælge den første. Én fordel, nogle ser ved en gang for alle at afvise genterapi på kønsceller, er, at vi hermed ikke bliver fristet over evne af denne teknologi i fremtiden. Det kræver dog, at man nu kan sikre en effektiv blokering af muligheden. Det kræver også en diskussion af, hvorvidt det er rimeligt, at vi nu træffer en beslutning om, hvad fremtidige generationer skal gøre (eller for den sags skyld om, hvad vi selv skal gøre i fremtiden).

En anden forskel mellem de to strategier vil gå på, hvor mange ressourcer, der bør sættes af til at forske i genterapi på kønsceller. Hvis vi ikke ønsker muligheden, synes det dumt at bruge ressourcer på at udvikle den. Hvis vi derimod ønsker at vente og se, hvor langt man kan nå med denne teknologi, er vi formentlig nødt til at afsætte ressourcer til forskning. Alternativt kan man dog vælge blot at følge udviklingen i udlandet.

Der er også et andet forhold, man skal være opmærksom på i forbindelse med diskussionen af risiko. Når man fokuserer på en risiko ved en handling eller praksis, må man også fokusere på risikoen ved alternativerne. Vi er ofte tilbøjelige til at tro, at hvis vi undlader at indføre en ny praksis, er vi på den sikre side. Men sådan er det ikke nødvendigvis. Der kan naturligvis være en risiko både ved at gøre noget og ved at undlade at gøre noget. Hvis en cyklist fx undlader at køre med cykelhjelm, udsætter han eller hun sig for en større risiko. At undlade at indføre genterapi på kønsceller indebærer også en risiko i form af menneskelige omkostninger. Det vil være risikoen for at individer får en alvorlig, livstruende sygdom, der kunne have været undgået.

9. Evolutionsargumentet

Dette argument angår også risikoen ved genterapi på kønsceller. Det fremføres ofte, at genetisk variation er en evolutionsmæssig fordel for menneskearten. Denne variation gør os i stand til at tilpasse os ændringer i det miljø vi skal leve i. Derfor vil en reduktion i den genetiske variation indebære en risiko for menneskeheden. Da genterapi på kønsceller vil medføre en sådan reduktion (idet nogle gener vil forsvinde fra genpuljen), vil den gøre os mere sårbare overfor ændringer i miljøet.²³

Genterapi, som det udføres i dag, reducerer imidlertid ikke den genetiske variation. Der indsættes et nyt gen i cellerne, men der fjernes ikke nogle. Det er dog muligt, at genterapi i fremtiden vil foregå ved, at man fjerner et gen eller ved, at man modificerer et. Dette vil fx formentlig være nødvendigt, hvis man skal behandle dominante arvelige lidelser, som Huntingtons Chorea. I så fald kan genterapi på kønsceller indebære en reduktion.

Det er klart, at risikoens størrelse vil afhænge af, hvor mange gener, man prøver at fjerne. Tilhængere af genterapi på kønsceller peger i denne forbindelse på, at det at fjerne ganske få gener, der er årsag til alvorlige sygdomme, ikke vil gøre den store forskel på den genetiske variation. Derudover vil genterapi på kønsceller kun blive foretaget på en forsvindende lille del af verdens befolkning, hvilket også taler imod, at risikoen vil være stor.²⁴

10. Har sygdomsfremkaldende gener også en positiv side?

En tredje risiko ved genterapi på kønsceller består i, at man fjerner nogle sygdomsfremkaldende gener, der har en positiv side. I denne forbindelse peges der ofte på, at mennesker, der har genet for seglcelleanæmi på det ene kromosom, men et normalt gen på det andet (dvs. er heterozygote), har en lavere sandsynlighed for at få malaria end andre mennesker.²⁵ Mennesker der har genet på begge kromosomer udvikler derimod seglcelleanæmi.

Kunne man forestille sig, at andre sygdomsfremkaldende gener ligeledes har positive sider, som vi i dag ikke kender? Her er man nødt til at overveje, hvilke grunde vi har til at tro på, at der findes eller ikke findes en sådan gavnlig effekt.

11. Er genterapi på kønsceller en overflødig mulighed?

I betragtning af, at genterapi på kønsceller må formodes at indebære en vis risiko, må vi overveje, om der findes andre muligheder, hvorved vi kunne opnå de samme resultater, men med en mindre risiko. I givet fald synes muligheden for genterapi på kønsceller at være overflødig.

Både fosterdiagnostik og selektiv abort samt præimplantationsdiagnostik og selektiv implantation er alternativer til genterapi på kønsceller.²⁶ Lad os derfor overveje disse muligheder.

Er selektive aborter et godt alternativ til denne form for genterapi? Jeg vil ikke diskutere aborters eller selektive aborters etiske berettigelse. Genterapi på kønsceller vil formentlig indebære, at der skal foretages destruktive forsøg på befrugtede menneskeæg og det er næppe alle befrugtede æg, der vil blive planteret. De fleste af de etiske problemer, der eventuelt måtte være ved abort er derfor fælles for de to teknologier og kan ikke tjene til at begrunde at den ene mulighed bør foretrækkes frem for den anden.

Ved fosterdiagnostik kan man konstatere, om fostret har et af de gener man tester for og tilbyde kvinden en selektiv abort, hvis fostret tester positivt. Det vil indebære, at færre børn vil have de sygdomme, man tester for. Det vil dog ikke være et tilbud, som kan hjælpe alle kvinder/par. Hvis begge parter har samme recessive sygdom, eller hvis en eller begge parter er homozygote for en dominant sygdom, er selektiv abort ikke en mulighed, fordi ethvert foster, de kan lave, vil være disponeret for sygdommen (sådanne par vil dog være sjældne). Derudover ville mange par være tvunget til at gennemgå adskillige aborter, før de kunne få et barn uden sygdommen. Desuden kan selektive aborter faktisk medvirke til at øge frekvensen af sygdomsfremkaldende gener i den menneskelige genpulje, og dermed øge antallet af fremtidige aborter, hvilket må betragtes som meget lidt attraktivt.

Selektive implantationer synes at have i hvert fald én fordel i forhold til selektive aborter. Ved denne

teknologi kan frekvensen af sygdomsfremkaldende gener bringes ned, idet man kan udvælge de embryoer, der ikke bærer sygdomsgenet, til implantation. Der er dog også klare ulemper, idet de fleste par må formodes at foretrække en almindelig" befrugtning, både af følelsesmæssige grunde og fordi man hermed kan undgå hormonbehandling.

Selektive implantationer synes derimod at være et godt alternativ til genterapi på kønsceller. Denne form for genterapi ville formentlig - i lighed med selektiv implantation - forudsætte en reagensglasbefrugtning og de ulemper, der er ved selektiv implantation, vil der derfor også være ved genterapi på kønsceller. Pointen er, at i (næsten) alle de situationer, hvor man ville foretage genterapi på kønsceller for at undgå at videreføre bestemte gener, kunne man opnå det samme resultat ved hjælp af selektive implantationer, hvor risikoen må formodes at være mindre. Dette er et argument for, at genterapi på kønsceller er en overflødig mulighed.

En form for ændring, der dog kun ville kunne realiseres ved hjælp af genterapi på kønsceller, er påvirkning af egenskaber, hvor generne der skal til for at påvirke disse egenskaber, enten er relativt sjældne, eller slet ikke findes i den menneskelige genpulje. Jeg vil nu se på de argumenter, der er givet for og imod sådanne genetiske modifikationer af mennesker, hvad enten de tænkes realiseret ved hjælp af somatisk genterapi eller genterapi på kønsceller.

12. Forbedringer af mennesker

I en vis forstand indebærer sygdomsbehandling en forbedring af et menneskes egenskaber. Når jeg her taler om forbedringer mener jeg dog forbedringer af normale, raske individer. I denne forstand vil det være en forbedring" af et individ, hvis det får indsat et eller flere nye gener, der bevirker, at det får en højde på 2 meter snarere end en højde på 1,75, eller en høj intelligens i stedet for en almindelig intelligens, eller lever 120 år i stedet for 70. Det vil også være en forbedring", hvis et individ får indsat et gen, der koder for en helt ny attraktiv egenskab, som mennesker ikke har haft før.

Flere af disse udtryk mangler præcision. Hvornår er man fx normal" eller rask"? Og hvilke ændringer vil være forbedringer"? Udtrykket forbedring" forudsætter et sæt af værdier, i forhold til hvilket bestemte ændringer er forbedringer. Mange vil også mene, at udtrykkene normal" og rask" forudsætter et værdisæt.

Der vil formentlig især være stor uenighed om, hvilke ændringer af normale individer, der vil være forbedringer. At omtale noget som en forbedring indebærer normalt, at man er positivt stemt overfor det. Når jeg kalder den form for genterapi, jeg omtaler her for forbedrende genterapi", forudsætter jeg dog ikke en bestemt holdning til den. Nogle vil formentlig helt afvise forbedrende genterapi", mens andre vil acceptere visse typer forbedrende genetiske indgreb.

Hvor langt kan man nå i retning af at forbedre mennesker ved hjælp af genterapi? Der synes at være en vis skepsis fra mange genteknologers side. De peger fx - i forbindelse med muligheden for at øge intelligens - på, at der formentlig er en meget stor mængde gener, der mere eller mindre direkte har betydning for intelligensen. Derfor vil det være helt uoverskueligt at prøve at påvirke intelligens ved hjælp af genterapi.

På den anden side peger andre på, at man skal passe på med at have alt for meget tillid til selv de bedste prognoser om, hvad der bliver muligt. Det er en erfaring vi bør gøre af historien. Fx udelukkede Rutherford enhver praktisk anvendelse af atomenergi kun ti år før den første atombombe.²⁷

Hvilke grunde kunne tale for, at forbedre mennesker ved hjælp af genterapi, hvis det skulle blive muligt en dag? Nogle filosoffer har fremført, at der ikke synes at være principielle forskelle på fx at forbedre vores børns intelligens ved hjælp af et skolevæsen og ved hjælp af genterapi. Hvis vi mener, at det er attraktivt at kunne sætte vores børn i en god skole, hvor de bliver mere intelligente, hvad kan vi så have af principielle indvendinger mod at sikre det samme mål ved hjælp af genterapi (genterapi kan ikke i sig selv give viden, men den kan muligvis sikre en bedre indlæringssevne)?²⁸ Selvfølgelig kan det vise sig, at denne form for genterapi altid vil indebære en for stor risiko, og så bør vi ikke udføre den. Men hvad nu, hvis sikkerhedsproblemet er løst en dag?

Dette gives som et argument for, at forbedringer ikke i sig selv er problematiske. Universiteter og vaccinationer fører jo også til forbedringer af mennesker, men de anses ikke som problematiske af den grund.

Der kan dog gives andre argumenter mod intelligensfremmende genterapi. Fx kan man indvende, at man også må se på hvilke konsekvenser den vil få for retfærdigheden i samfundet. Hvis intelligensfremmende genterapi blev varetaget i det offentlige sundhedsvæsen, ville det formentlig indebære, at der blev trukket ressourcer væk fra patienter, der var alvorligt syge. Hvis den i stedet blev tilbudt på private klinikker, ville de eksisterende skel mellem mulighederne for børn fra rige og fattige familier formentlig uddybes.²⁹

En anden indvending, der mere generelt retter sig mod forbedringer af mennesker ved hjælp af genterapi går på, at vi ikke kan have tilstrækkelig tillid til de idealer vi lægger til grund, når vi vurderer, hvad der er forbedringer. Således skulle filosofen John Mackie en gang have sagt, at hvis de i Victoriatiden havde haft genteknologi, ville de have prøvet at gøre os mere fromme og patriotiske".³⁰ Kan vi være sikre på, at vores idealer er bedre?

En yderligere bekymring, jeg har nævnt før, er muligheden for en indsnævring af normalitetsbegrebet. Således hævdes det nogle gange, at muligheden for reagensglasbefrugtning har medført eller forstærket ønsket om et barn hos nogle barnløse par, selvom det egentlig var bedre, hvis de affandt sig med deres situation (fx fordi det viser sig, at kvinden alligevel ikke bliver gravid, eller fordi hun skal gennemgå potentielt skadelige hormonbehandlinger). Teknologien har flyttet grænsen for, hvad der ses som et normalt, attraktivt liv.

Det synes dog svært at forudsige, hvor stor en effekt forbedringer ved hjælp af genterapi vil have i retning af en indsnævring af normalitetsbegrebet. Tilhængere af forbedringer vil formentlig hævde, at der ikke er grund til at tro, at forbedringer, der tilvejebringes ved hjælp af genterapi, er mere betænkelige i denne henseende, end forbedringer, der tilvejebringes på andre måder, fx ved hjælp af universiteter. Derudover vil nogle af dem mene, at en egentlig forbedrende genterapi skulle sigte på at gøre os mere tolerante overfor os selv og andre (denne form for genterapi er dog, i lighed med genterapi for at øge intelligens, foreløbig ren science fiction).

En formentlig mere realistisk form for forbedrende genterapi ville være at forebygge en række sygdomme. Man kunne fx forestille sig, at forskere bliver i stand til at lave en genterapeutisk vaccine mod AIDS, eller en genetisk ændring, der mindsker sandsynligheden for, at mennesker udvikler kræft. Sådanne ændringer ville være forbedringer (ligesom de vaccinationer man i dag giver børn er forbedringer); de ville gøre normale, raske mennesker bedre, end de i forvejen var.

Sådanne indgreb synes måske at ligne andre former for sygdomsbekæmpende genterapi mere, end de ligner genterapi for at lave høje mennesker eller fremme intelligens. Der vil dog være den forskel, at hvis der er tale om at indsætte helt nye gener i mennesker, vil man ikke have en så god model" for, hvordan generne vil virke, som hvis der er tale om gener, der findes i raske mennesker i forvejen. Her er raske mennesker jo modeller for, hvordan generne virker.

13. Glidebaneargumentet

Mange mennesker, der er skeptiske overfor genterapi, er skeptiske fordi de er bekymrede for, hvor langt vi vil gå med denne teknologi. Det er måske godt nok at forsøge at helbrede alvorlige sygdomme, men hvad hvis nu vi ikke stopper der? Jeremy Rifkin, en amerikansk økonom, har fremstillet argumentet på følgende måde:

Hvis vi først beslutter os til at indlede genmanipulation på mennesker, er der ikke noget logisk sted at stoppe. Hvis sukkersyge, seglcelleanæmi og kræft skal helbredes ved at ændre et individs genetiske sammensætning, hvorfor så ikke gå videre med andre sygdomme": nærsynethed, farveblindhed eller kejtthåndethed? Hvad forhindrer et samfund i at beslutte, at en bestemt hudfarve er en sygdom?³¹

Glidebaneargumentet siger i sin generelle form, at vi skal undlade at indføre en ny praksis A, da A vil indebære B og B er moralsk uacceptabel. Argumentet kan gives i forskellige versioner. Ifølge den

logiske version er vi af logiske grunde nødt til at acceptere B, hvis vi først har accepteret A. De grunde, der støtter A udgør nemlig ligeså overbevisende grunde til at acceptere B. Ifølge den empiriske version vil A simpelthen bare (kausalt) føre til, at B vil forekomme.

Det synes indlysende, at vi ikke har lige så gode grunde til at behandle" bestemte hudfarver ved hjælp af genterapi, som vi har til at behandle fx seglcelleanæmi. Men Rifkins pointe kunne i stedet være, at der ikke er et oplagt sted, hvor vi kan trække grænsen (imellem seglcelleanæmi og hudfarver). Nogle vil dog mene, at grænsen kan trækkes helt præcist, nemlig ved sygdomsrelaterede indgreb. Det vil ikke være acceptabelt at udføre indgreb, hvis sigte ikke er sygdomsbehandling (eller forebyggelse). Her er dog det problem, at grænsen mellem hvad der er sygdom og hvad der ikke er, er uklart.

Andre vil i stedet svare, at det, at der ikke er nogen helt klar grænse, er et problem, vi godt kan håndtere. De vil henvise til, at der heller ikke er en klar selvindlysende grænse for, hvor hurtigt man må køre på motorvejen, men at vi godt kan finde ud af at trække en rimelig grænse alligevel. Eller, for at tage et eksempel fra sundhedsvæsenet, at der ikke er nogen klar grænse for, hvor langt henne i svangerskabet det er acceptabelt at udføre en abort, men at vi alligevel kan finde ud af at trække en acceptabel grænse. Spørgsmålet er så, om genterapi adskiller sig fra fx trafik og aborter i henseender, der gør, at vi bør have mindre tiltro til, at vi kan trække en rimelig grænse for genterapi. Man kan selvfølgelig også sætte spørgsmålstejn ved, om de fartgrænser og abortgrænser vi har trukket faktisk er acceptable.

Den empiriske version af glidebaneargumentet kan begrundes på forskellige måder. Man kunne fx tænke sig, at hvis man indførte genterapi, ville det føre til et holdningsskred i befolkningen, eller føre til, at der opstod et pres for at anvendelsesområdet skulle udvides, i takt med, at nye typer af genterapi blev mulige. Det er ifølge tilhængere af denne version af argumentet sandsynligt, at vi ville ende med at udføre former for genterapi, der er moralsk uforvarlige.

Én måde, hvorpå man kan prøve at tage stilling til dette argument, er ved at sammenligne genterapi med medicinske teknologier, vi har flere erfaringer med, fx kirurgi. Kirurgi kan, i lighed med hvad forskerne håber om genterapi, bruges til at behandle nogle alvorlige sygdomme. Fx kan kræftkuder bortopereres og blindtarme kan fjernes. Men kirurgi kan også misbruges. Nazisterne misbrugte fx denne teknologi. Desuden er det vel tænkeligt, at hjernekirurgi en gang i fremtiden vil kunne bruges til at fremme intelligens, ligesom det er tænkeligt, at genterapi vil kunne bruges til dette formål.

En række af de misbrugsmuligheder, tilhængere af glidebaneargumentet frygter venter for enden af glidebanen, synes derfor både at være muligheder ved genterapi og ved kirurgi. Da kirurgi og genterapi således synes at ligne hinanden både i de positive henseender og de negative muligheder, synes der at være noget, der taler for, at vi bør have samme holdning til dem. Da det formentlig er de færreste, der vurderer, at vi skal forbyde kirurgi på hospitalerne på grund af misbrugsfaren, taler det for, at man bør have en positiv holdning til genterapi.³²

For at vurdere dette argument må man overveje, om der er noget ved genterapi, der gør, at misbrugsfaren alligevel er mere overhængende ved denne teknologi.

14. Afslutning

Der er utvivlsomt flere etiske dimensioner i spørgsmålet om genterapi, end dem, jeg har præsenteret her. Jeg håber dog, at jeg har givet en rimelig oversigt. Der kan desuden hentes en hel del yderligere overvejelser i den litteratur, jeg har henvist til i noterne.³³

Noter

1 W. French Anderson, Editorial: End-of-the-Year Potpourri - 1993", Human Gene Therapy, vol. 4, 1993, pp. 701-702, W. French Anderson, Human Gene Therapy", Science, vol. 256, 1992, pp. 808-813.

2 Maurice A.M. de Wachter, Ethical Aspects of Human Germ-Line Gene Therapy", pp. 167-169.

3 Se fx W. French Anderson, Human Gene Therapy: Scientific and Ethical Considerations", The Journal of Medicine and Philosophy, vol. 10, 1985, H. Tristram Engelhardt Jr., Human Nature

Technologically Revisited", *Social Philosophy & Policy*, vol. 8, 1990, J.C. Fletcher, *Ethical Issues In and Beyond Prospective Trials of Human Gene Therapy*", *The Journal of Medicine and Philosophy*, vol. 10, 1985, Jonathan Glover, *What Sort of People Should There Be?*, Harmondsworth: Penguin 1984, John Harris, *Wonderwoman and Superman: The Ethics of Human Biotechnology*, Oxford: Oxford University Press 1992, Bernhard Hoose, *Gene Therapy: Where to Draw the Line*", *Human Gene Therapy*, vol. 1, 1990, Ronald Munson & Lawrence H. Davis, *Germ-Line Gene Therapy and the Medical Imperative*", David Resnik, *Debunking the Slippery Slope Argument Against Human Germ-Line Gene Therapy*", *The Journal of Medicine and Philosophy*, vol. 19, 1994, LeRoy Walters, *The Ethics of Human Gene Therapy*", Ulla Wessels, *Genetic Engineering and Ethics in Germany*", i Anthony Dyson & John Harris (eds.), *Ethics and Biotechnology*, London: Routledge 1994, Janice Wood-Harper, *Manipulation of the Germ-Line*", i Anthony Dyson & John Harris (eds.), *Ethics and Biotechnology*, og Burke K. Zimmerman, *Human Germ-Line Therapy: The Case for Its Development and Use*".

4 LeRoy Walters, *The Ethics of Human Gene Therapy*", *Nature*, vol. 320, p. 227.

5 Fx fordi blod-hjerne barrieren gør, at nogle celler ikke vil være tilgængelige ved somatisk genterapi, eller fordi, det kan være nødvendigt at behandle alle celler i kroppen (det vil muligvis være tilfældet med muskelsvind). Se LeRoy Walters, *The Ethics of Human Gene Therapy*", p. 227, Burke K. Zimmerman, *Human Germ-Line Therapy: The Case For Its Development and Use*", *The Journal of Medicine and Philosophy*, vol. 16, 1991, p. 594.

6 Ronald Munson & Lawrence H. Davis, *Germ-Line Gene Therapy and the Medical Imperative*", *Kennedy Institute of Ethics Journal*, vol. 2, 1992, p. 140, Maurice A.M. de Wachter, *Ethical Aspects of Human Germ-Line Gene Therapy*", *Bioethics*, vol. 7, 1993, p. 170.

7 For en oversigt over de forskellige versioner dette argument kan gives i, see Ruth Chadwick, *Playing God*", *Bioethics News*, vol. 9, 1990, pp. 38-46.

8 Se fx de udtalelser Biskop Finis Crutchfield er citeret for i Richard N. Ostling, *Scientists Must Not Play God*", *Time*, June 20, 1983, p. 37.

9 Peter Singer og Deane Wells har en diskussion af sammenhængen mellem 'naturlighed' og moral i *The Reproduction Revolution: New Ways of Making Babies*, Oxford: Oxford University Press 1984, pp. 36-41. En teologisk diskussion af, hvorvidt genterapi er unaturligt i en moralsk problematisk forstand, gives i Jean Porter, *What Is Morally Distinctive About Genetic Engineering?*", *Human Gene Therapy*, vol. 1, 1990, pp. 419-424.

10 For diskussioner af denne type indvending, se Ruth Chadwick, *The Perfect Baby: Introduction*", i Ruth Chadwick (ed.), *Ethics, Reproduction and Genetic Control*, London: Routledge 1992, pp. 110-111, og Jonathan Glover, *Future People, Disability and Screening*", i Peter Laslett & James S. Fishkin (eds.), *Justice Between Age Groups and Generations*, New Haven: Yale University Press 1992, pp. 133-134.

11 Nils Holtug, *Indgreb i menneskelige gener*", i Nils Holtug & Klemens Kappel, *Anvendt etik*, København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck 1993, p. 23.

12 Alvorlighedsprincippet ligger tilsyneladende til grund i Retningslinier for prioriteringer innen Norsk helsetjeneste", NOU 1987: 23, Oslo: Universitetsforlaget Oslo 1987.

13 Nytteprincippet forsvares bl.a. i Anita Alban, *Kvaliteten af opnåede leveår som mål for sundhedsvæsenets indsats*", i Peter Sandøe (ed.), *Livskvalitet og etisk prioritering*, København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck 1992.

14 Dette princip forsvares bl.a. i Klemens Kappel, *Prioritering i sundhedsvæsenet*", i Nils Holtug & Klemens Kappel (eds.), *Anvendt etik*, og i Peter Sandøe, *Etik og prioritering*", i Peter Sandøe (ed.), *Livskvalitet og etisk prioritering*.

15 Rådet For De Europæiske Fællesskaber, Rådets beslutning af 29. juni 1990 om et særprogram for

forskning og teknologisk udvikling på sundhedsområdet: analyse af det humane genom", EF-Tidende, nr. L 196 af 26/07/90, 1990.

16 Immanuel Kant, Grundlegung zur Metaphysik der Sitten, Hamburg: Felix Meiner 1965, p. 52.

17 En yderligere komplikation er, at man kunne forestille sig, at den genetiske korrektion var så vidtgående, enten på det genotypiske eller det fænotypiske niveau, at der kommer et (numerisk) andet individ ud af indgrebet, end hvis indgrebet ikke havde fundet sted. Både dette og det foregående spørgsmål kræver dog en diskussion af en lang række metafysiske og moralfilosofiske emner. Der kan i denne forbindelse henvises til Noam J. Zohar, "Prospects for Genetic Therapy" - "Can a Person Benefit From Being Altered?", Bioethics, vol. 4, 1991, Noam J. Zohar, "Commentary On Kahn's Genetic Harm: Bitten by the Body That Keeps You?", Bioethics, vol. 4, 1991, Jeffrey P. Kahn, "Genetic Harm: Bitten by the Body That Keeps You?", Bioethics, vol. 4, 1991, Jeffrey P. Kahn, "Commentary On Zohar's Prospects for Genetic Therapy" - "Can a Person Benefit From Being Altered?", Bioethics, vol. 4, 1991, Robert Elliot, "Identity and the Ethics of Gene Therapy", Bioethics, 7, 1993, Ingmar Persson, "Genetic Therapy, Identity and the Person-Regarding Reasons", Bioethics, vol. 9, 1995, og Nils Holtug & Peter Sandøe, "Who Benefits? - Why Personal Identity Does Not Matter in a Moral Evaluation of Germ-Line Gene Therapy", kommer i Journal of Applied Philosophy.

18 Ruth Chadwick, "The Perfect Baby: Introduction", pp. 125-127.

19 Marc Lappé, "Ethical Issues in Manipulating the Human Germ Line", The Journal of Medicine and Philosophy, vol. 16, 1991, p. 628, Ray Moseley, "Commentary: Maintaining the Somatic/Germ-Line Distinction: Some Ethical Drawbacks", The Journal of Medicine and Philosophy, vol. 16, 1991, pp. 642-643.

20 Carol A. Tauer, "Does Human Gene Therapy Raise New Ethical Questions?", Human Gene Therapy, vol. 1, 1990, p. 414.

21 Patrick Dixon, "The Genetic Revolution", Eastborne: Kingsway Publications 1993, pp. 178-179, Hans Jonas, "Technik, Medizin und Ethik", Frankfurt am Main: Suhrkamp 1987, p. 197, Marc Lappé, "Ethical Issues in Manipulating the Human Germ Line", pp. 630-631.

22 David Suzuki & Peter Knudtson, "Genethics: The Ethics of Engineering Life", London: Unwin Hyman 1989, p. 191.

23 Edward M. Berger & Bernhard M. Gert, "Genetic Disorders and the Ethical Status of Germ-Line Gene Therapy", The Journal of Medicine and Philosophy, vol. 16, 1991, pp. 675-677, British Medical Association, "Our Genetic Future", Oxford: Oxford University Press 1992, p. 186, David Suzuki & Peter Knudtson, "Genethics: The Ethics of Engineering Life", p. 188.

24 John Harris, "Wonderwoman and Superman. The Ethics of Human Biotechnology", pp. 172-173.

25 Kathleen Nolan & Sara Swenson, "New Tools, New Dilemmas: Genetic Frontiers", Hastings Center Report, vol. 18, 1988, p. 43, David Suzuki & Peter Knudtson, "Genethics: The Ethics of Engineering Life", pp. 84-86.

26 British Medical Association, "Our Genetic Future", pp. 187-188, Patrick Dixon, "The Genetic Revolution", pp. 176-177.

27 Jonathan Glover, "What Sort of People Should There Be?", p. 14.

28 John Harris, "Wonderwoman and Superman. The Ethics of Human Biotechnology", pp. 140-142.

29 Nils Holtug, "Human Gene Therapy: Down the Slippery Slope?", Bioethics, vol. 7, 1993, pp. 411-414.

30 Jonathan Glover, "What Sort of People Should There Be?", p. 149.

31 Jeremy Rifkin, *Algeny*, Viking Press 1983, p. 232.

32 Nils Holtug, "Human Gene Therapy: Down the Slippery Slope?", pp. 417-419.

33 Tak til Svend Andersen for gode kommentarer til afsnittet "Kan vi tillade os at 'lege Gud'?"

| [Til forside](#) |
