



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Et litteraturstudium som drøfter bioetiske argumenter for og imot legalisering av CRISPR-metoden for redigering av humane embryo til klinisk bruk

Maria Aasheim

Masteroppgave i Medisin (MED-3950) Juni 2019



Forord

I november 2018 ble et historisk forsøk utført; to tvillinger ble født med et redigert gen som skulle gjøre dem immune mot HIV og AIDS. Verdens første «designerbabyer» var skapt(1).

I tiden vi skulle velge masterprosjekt var det ikke uvanlig å se tabloide overskrifter som «Designerbaby», «Supermennesker» og debatt om «Sorteringssamfunnet».

Genredigeringsmetoden CRISPRs framvekst har de siste årene akselerert debatten om sortering, perfektjonisme og helsevesenets funksjon. Det har fått meg til å tenke på viktigheten av teknologien som nettopp min yrkesgruppe er med på å utvikle. Hvis teknologien tas i bruk, kan den få store konsekvenser. Noen vil si at den har potensialet til å endre samfunn og arten homo sapiens. Masteroppgaven har til hensikt å belyse etiske argumenter for og imot legalisering av CRISPR-metoden for å redigering menneskeembryo.

Jeg vil takke biologilærer Tore Gjelsås som gav meg mitt første «GENialt», tidsskrift fra Bioteknologirådet, og interessen for genetik og epigenetik. Jeg vil takke min familie og mine medstudenter som har diskutert «designerbabyer», «Sorteringssamfunn» og etikk i tide og utide med meg. Takk til Grete Overvåg for hjelp til EndNote og Eirik Reiherth for hjelp til litteratursøk. Til sist vil jeg gi stor takk til min veileder Åge Wifstad for kyndig veiledning, verdifulle synspunkter og ikke minst engasjement under utforming av masteroppgaven.

Maria Aasheim

Maria Aasheim
Tromsø, 01.06.19.

Sammendrag

Bakgrunn: Formålet er å belyse bioetiske argumenter for og imot legalisering av human kimlinjeredigering (KLR) med bruk av CRISPR-metoden, med fokus på hvordan teknologien vil prege samfunnet som helhet.

Materiale og metode: Systematisk litteratursøk i Medline 20.03.2019 som ga 449 resultater. Sorterte artikler på språk, tid, tittel og abstrakt. 48 artikler ble lest i fulltekst og det ble valgt ut 17 artikler som var relevant for oppgaven. Inklusjonskriterier: CRISPR eller annen lignende metode for genredigering og etikk. Eksklusjonskriterier: artikler som *ikke* omhandlet mennesker eller redigering av human kimlinje og artikler som kun omhandlet «moral enhancement». Det ble skrevet strukturerte sammendrag av de mest relevante artiklene.

Resultater: De medisinske fordelene ved legalisering av CRISPR-metoden for redigering av embryo, kimlinjeredigering (KLR), er at sykdom kan kureres eller risiko for sykdom senkes. Dette kan ha positiv innvirkning på enkeltmenneskers liv og samfunnets økonomi. Det er hevdet at KLR er nødvendig for å opprettholde dagens genetiske helse. Det er argumentert for at menneskeheten kan profitere på å forbedre normale trekk, «enhancement». Det hevdes at CRISPR-metoden ikke er så annerledes enn den medisinen vi har i dag. Etiske utfordringer handler om holdninger overfor funksjonshemmede, eugenikk, autonomi, uhensiktsmessig «enhancement» og deontologiske argumenter som omhandler tap av humaniteten og at det «tukles» med naturen.

Konklusjon: Det er viktig at leger bevisstgjør seg CRISPR-metoden og dens muligheter, da nettopp leger skal være med å forvalte den nye teknologien. Videre trengs det en diskusjon om etikken ved grunnforskning på human kimlinjeredigering og hvordan eventuell preklinisk forskning skal foregå. Sosioøkonomiske kalkyler må gjennomføres. Sikkerhet og effektivitet ved CRISPR-metoden må bestemmes. Offentlighetens holdninger bør forskes på. Viljen til å kurere sykdom er sterk i våre samfunn. Hvis CRISPR-teknologien legaliseres må vi være bevisst på de eventuelle negative implikasjonene det kan ha på våre samfunn.

Forkortelser

CRISPR = Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

KLR = kimlinjeredigering

IVF = In vitro fertilisering

PGD = Preimplantasjon genetisk diagnostikk

ESHG = The European Society of Human Genetics

ESHRE = The European Society of Human Reproduction and Embryology

ASHG = American Society of Human Genetics

UNESCO = The United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

Innhold

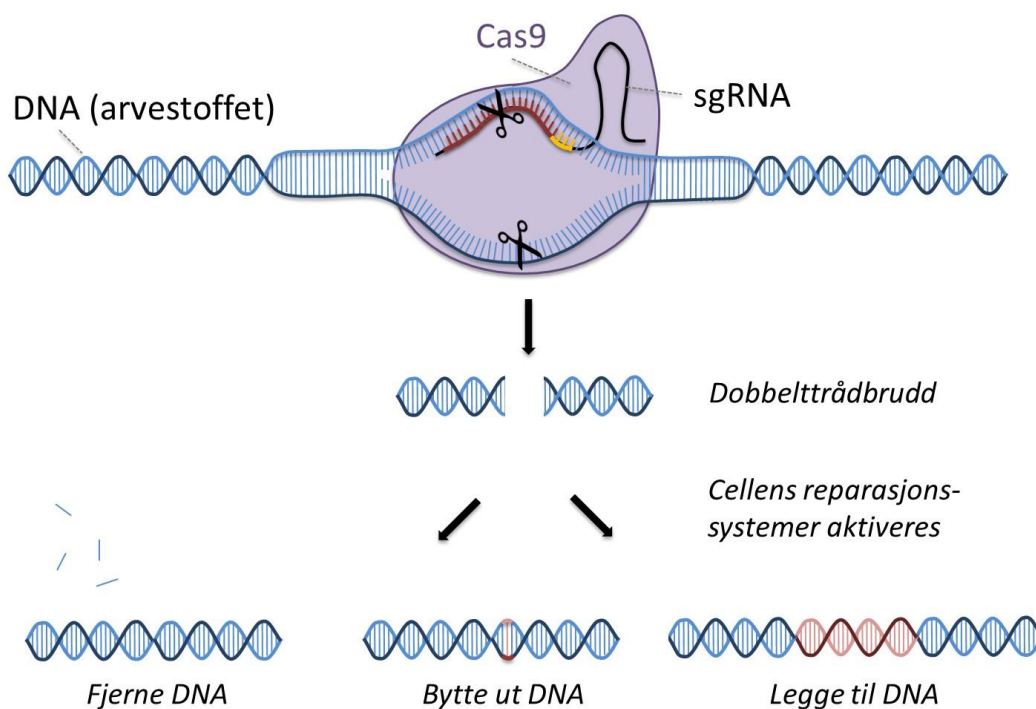
1	INNLEDNING	1
1.1	CRISPR og kimlinjeredigering (KLR)	1
1.1.1	Potensiell klinisk bruk	2
1.1.2	Potensielle medisinske risikoer	2
1.2	Juridisk regulering	3
1.3	Begrepsforklaringer	4
1.3.1	Etikk og etiske begreper	4
1.3.2	Behandling, prevensjon og forbedring	4
1.4	Problemstillingen	5
1.4.1	Begrunnelse for valg av problemstilling	5
1.4.2	Problemstillingen	5
1.4.3	Avgrensninger	5
2	MATERIALE OG METODE	7
2.1	Utvalgelse av artikler	8
3	RESULTATER	10
3.1	Argumenter for legalisering av KLR	10
3.1.1	Mindre lidelse	10
3.1.2	Økonomisk fordeler	10
3.1.3	Økt reprodutiv autonomi og rettferdighet	11
3.1.4	Ikke annerledes enn konvensjonell medisin	11
3.1.5	En forlengelse av menneskerettigheter	12
3.1.6	Opprettholdelse av «genetisk helse»	12
3.2	Argumenter mot legalisering av KLR	13
3.2.1	Effekten på funksjonshemmede	13
3.2.2	Eugenikk	14

3.2.3	Ødeleggelse av ubetinget kjærlighet og barns rett til en åpen fremtid.....	14
3.2.4	Verdiglidning fører til farlig forbedring?	15
3.2.5	Genomet som verdensarv og tap av humanitet	16
4	DISKUSJON	17
4.1	Trender og viktige funn	17
4.2	Diskusjon av den utilitaristiske argumentasjonen	17
4.2.1	Nytte	17
4.2.2	Genetikk og genetisk helse.....	18
4.2.3	Rettferdighet.....	18
4.2.4	Forsiktig tilnærming til liberal eugenikk.....	19
4.2.5	Skråplanseffekten	20
4.3	Diskusjon av den deontologiske argumentasjonen.....	20
4.3.1	Autonomi.....	20
4.3.2	Deontologiske argumenter for generelle?	21
4.3.3	Hva er «enhancement», behandling og sykdom?.....	22
4.3.4	Menneskerettighetstilnærmingen	22
4.4	Holdning avhenger av demografiske variabler.....	23
4.5	Styrker og svakheter ved oppgaven.....	24
6	KONKLUSJON	26
7	REFERANSER	28
	VEDLEGG 1: Utvalgte artikler.....	31
	VEDLEGG 2: Artikkelsammendrag	
	VEDLEGG 3: Veilederkontrakt	

1 INNLEDNING

1.1 CRISPR og kimlinjeredigering (KLR)

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, forkortet CRISPR(2), ble oppdaget i 2012 (3) og er en metode for å redigere gener. CRISPR beskriver et system som finnes i flere typer bakterier og fungerer som et slags immunforsvar mot virus (2). CRISPR samarbeider med enzymet Cas9 som kan kutte i DNA-tråd. CRISPR består av et RNA-molekyl kalt single guide-RNA (sgRNA), som guider Cas9 til en matchende DNA-sekvens. Det kan lages et spesifikt sgRNA som velger akkurat hvor DNA-et skal kuttes. I kuttetsonen kan forskere enten ta vekk, bytte ut eller legge til DNA. Eksempelvis byttes en sykdomsgivende mutasjon ut med en frisk DNA-sekvens.



Figur 1: Sg-RNA guider enzymet Cas9 til en spesifikk DNA-sekvens som lager et dobbeltrådbrudd. Cellens reparasjonssystemer aktiveres og det kan fjernes, byttes ut eller legges til DNA(2). Illustrasjonen er gjengitt med tillatelse fra Bioteknologirådet.

Vi har i flere år hatt mulighet til å redigere gener, men forskjellen er at CRISPR-metoden er mer nøyaktig, mer effektiv og billigere(3). Metoden har blitt beskrevet som «The biggest biotech discovery of the century»(4). I 2015 ble det demonstrert at CRISPR/Cas9-metoden kunne brukes for genmanipulering av humane embryoer(5). Da redigeres DNA-et i alle cellene i et embryo, også kjønncellene eller forstadiene til kjønncellene, som kalles kimlinjen. Da vil mennesket som vokser fram fra embryoet få genendringen i alle sine celler, inkludert kjønncellene. Endringen vil også arves videre til kommende generasjoner(5). Dette kalles på engelsk «germ line modification/editing/engineering». Det finnes ikke en standard norsk oversettelse for dette begrepet, derfor er det i denne teksten valgt å oversette germ line editing til kimlinjeredigering, forkortet KLR.

1.1.1 Potensiell klinisk bruk

KLR kan forhindre genetisk sykdom (6, 7). Dette er ønskelig for et potensielt sykt barn og dets pårørende. KLR kan bli behandling for «single gene disorders», genetiske mutasjoner der et gen gir sykdom, eksempelvis cystisk fibrose(7). KLR vil også kunne ha en bredere funksjon enn tradisjonelle reproduksjonsmetoder som in vitro fertilisering (IVF) og preimplantasjonsdiagnostikk (PGD)(7). Foreldre som ikke har mulighet til å selektere et friskt embryo grunnet foreldrenes genotype, kan bruke KLR for å få sykdomsfrie barn. I tillegg vil aldri IVF og PGD gi mulighet til å selektere mot polygene sykdommer(7). Tre av ti under 70 år dør av kroniske sykdommer som kreft, diabetes og hjertekar-sykdom, typiske polygene sykdommer(7). CRISPR-metoden kan kanskje i fremtiden gjøre multiple endringer i et embryo, og derfor ha flere gener som mål samtidig. Da vil menneskers risikoprofil for kroniske sykdommer kunne endres ved å redigere bort risikogener. Det kan tenkes at CRISPR-metoden kan brukes for å gjøre mennesker resistente mot infeksjøs sykdommer.

1.1.2 Potensielle medisinske risikoer

Det er konsensus om at klinisk bruk av KLR ennå har for høy risiko for uønskede mutasjoner(8), både off-target og on-target effekter(6). On-target effekter vil si utilsiktede effekter i genet som redigeres. Med off-target effekter menes at det skjer endringer andre steder i genomet, i tillegg til tiltenkt endring. For eksempel at et tumorsupressor gen deaktiveres eller et onkogen aktivert(9). Dette kan føre til kreft. Et annet eksempel på uønskede effekter er antagonistisk pleiotropi, et gen påvirker to eller flere andre ikke-relaterte

fenotypiske egenskaper. En vanlig variant i genet SLC39A8 reduserer risikoen for å utvikle hypertensjon og Parkinsons sykdom, men øker risikoen for å utvikle schizofreni, Crohns sykdom og fedme(10). Redigering av et sykdomsgen vil altså gi økt risiko for andre sykdommer. Også risikoen for utilsiktede epigenetiske effekter, det vil si variasjon i avlesning og bruk av genetisk kode, må forskere klare å minimere(11). Det er hevdet at risikoen ved bruk av CRISPR-metoden på embryoer vil være for høy til bruk i klinisk arbeid, på tross av at raffinering av metoden kan gi høy presisjon(9). Eventuelle off-target effekter vil komme i *alle* cellene til det fremtidige mennesket, og deretter nedarves til nye generasjoner, og slik blir skadepotensialet betydelig.

1.2 Juridisk regulering

I Norge reguleres genteknologi av bioteknologiloven(12). Bioteknologiloven trådte i kraft 1. januar 2004 og har som formål «å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til det beste for mennesker i et samfunn der det er plass til alle». Om genredigering/-terapi står det i lovens paragraf § 6-2 at «genterapi kan bare benyttes for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår», videre står det «Genterapi på foster og befruktete egg og genterapi som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller, er forbudt». Så per dags dato, har Norge en konservativ holdning til genterapi. Juni 2016 la regjeringen frem en stortingsmelding om bioteknologiloven (13). Her redegjør regjeringen for hvordan de mener fremtidens lovverk bør være. Stortingsmeldingen omhandler blant annet forbudet mot forskning som kan føre til genetiske forandringer som kan gå i arv hos mennesker, genterapi på mennesker, forbud mot gendoping og forbedring av menneskers egenskaper. Norge regnes for å ha en av de mest restriktive bioteknologilovene i verden(14). Allikevel, for human kimlinjeredigering er det bred konsensus globalt for at det er for tidlig å ta teknologien til klinikken(8). Human kimlinjeredigering er indirekte eller direkte ulovlig i cirka 30 andre land, eksempelvis Sverige og Storbritannia(15).

En gruppe med spesialister på kimlinjeredigering og genetikk fra syv forskjellige land har gått sammen og foreslått et fem års moratorium for CRISPR-redigering av embryo med etterfølgende innsettelse i livmor(8). Videre foreslås det at det må søkes spesiell tillatelse for den spesifikke bruken av teknologien, og at dette bør være en prosess som tar for eksempel to

år. Det skal være en åpen prosess med mulighet til internasjonal diskusjon og kun godkjennes dersom det er bred konsensus for at det er rett å legalisere i akkurat det tilfellet.

1.3 Begrepsforklaringer

1.3.1 Etikk og etiske begreper

Oppgaven drøfter bioetiske implikasjoner av ny medisinsk teknologi. Bioetikk er den delen av etikken som handler om anskaffelse og anvendelse av bioteknologi(16). Det to største retningene innen medisinsk etikk er utilitarisme og deontologi(17). Utilitarismen, på norsk kalt nytteetikk, handler om å ta valg som gir størst mulig fordel til størst mulig antall. Det er utkommet som bestemmer om handlingen er moralsk. Med den deontologiske tilnærmingen, pliktetikken, er det handlingens natur som avgjør om den er moralsk. Det vil si at valgene skal baseres på moralske prinsipper eller regler. Det er argumentert for at deontologisk tilnærming er mer pasientsentrert, og utilitarisme mer samfunnsorientert. Helsevesenet må balansere begge disse moralfilosofiske retningene opp mot hverandre.

1.3.2 Behandling, prevensjon og forbedring

CRISPR-metoden kan brukes til forbedring av DNA-et vårt. Forbedring har tre aspekter ved seg (18); Forbedring av det unormale (behandling), forbedring av risiko (prevensjon) og forbedring av det normale («enhancement»). For å kunne diskutere forskjellene mellom behandling, prevensjon og forbedring, må det være konsensus om hva som skiller det normale fra det unormale, og slik konsensus kan være vanskelig å oppnå(11). I teksten brukes begrepet «enhancement» om forbedring av normale egenskaper, da dette begrepet er mest dekkende for denne typen forbedring.

Begrepet eugenikk er relevant når genredigering og forbedring skal drøftes. Eugenikk er læren om å forbedre en populasjons biologiske kvalitet, gjennom å regulere reproduksjonen i samfunnet(19). Det refererer til både valg av positive egenskaper (positiv eugenikk) og fjerning av sykdommer eller egenskaper som er sett på som negative (negativ eugenikk)(5). Liberal eugenikk, i motsetning til autoritær eugenikk, er basert på fritt valg for individet, pluralistiske verdier og dagens vitenskapelige forståelse av genetikk og epigenetikk (19).

1.4 Problemstillingen

1.4.1 Begrunnelse for valg av problemstilling

Selv om KLR er ulovlig i Norge og mange andre land, viste skapelsen av de to første CRISPR-redigerte babyene i 2018 hvor proaktiv moderne teknologi er(8). Dette ble gjort uten aksept fra resten av det vitenskapelige samfunnet. CRISPR-metoden har aktualisert tidligere etiske diskusjoner om genredigering av embryoer. Samfunnet må undersøke de etiske implikasjonene av medisinsk teknologi som utvikles. De profesjonelle som skal utvikle og ta i bruk CRISPR-metoden, må informere og utdanne lekfolk slik at offentligheten får være med i debatten. Videre må de sakkyndige forsøke å forstå folkets verdier og holdninger til redigering av gener. Først da kan det lages et godt regelverk, som er klart hvis teknologien blir trygg og effektiv nok til bruk i klinikken.

1.4.2 Problemstillingen

Oppgaven belyser bioetiske argumenter for og imot legalisering av human kimlinjeredigering med bruk av CRISPR-metoden, med fokus på hvordan teknologien vil prege samfunnet som helhet. Oppgaven vil forsøke å svare på:

- Hvilke argumenter finnes for og imot legalisering av CRISPR-metoden for bruk på human kimlinje?
- Er argumentene deontologiske eller utilitaristiske?
- Er argumentene holdbare?

1.4.3 Avgrensninger

Det forutsettes i oppgaven at CRISPR-metoden er effektiv og sikker nok til klinisk bruk. Med dette menes at risikoen for uønskede off-target og on-target effekter er akseptabel. Dette er muligens en forenkling av virkeligheten(20). Det er noen som mener at det er urealistisk at teknologien kan bli sikker og effektiv nok for klinikken noensinne(9). Dette blant annet grunnet on-/off-target effekter, pleiotropi og epigenetikk. Majoriteten av forskere mener allikevel at teknologien har potensialet til klinisk bruk i fremtiden for visse tilstander, hvis metoden raffineres og forbedres(8). Det er konsensus blant de fleste forskere om at det er uforsvarlig å bruke CRISPR i klinikken i dag. Avgrensningen hvorvidt CRISPR-metoden er

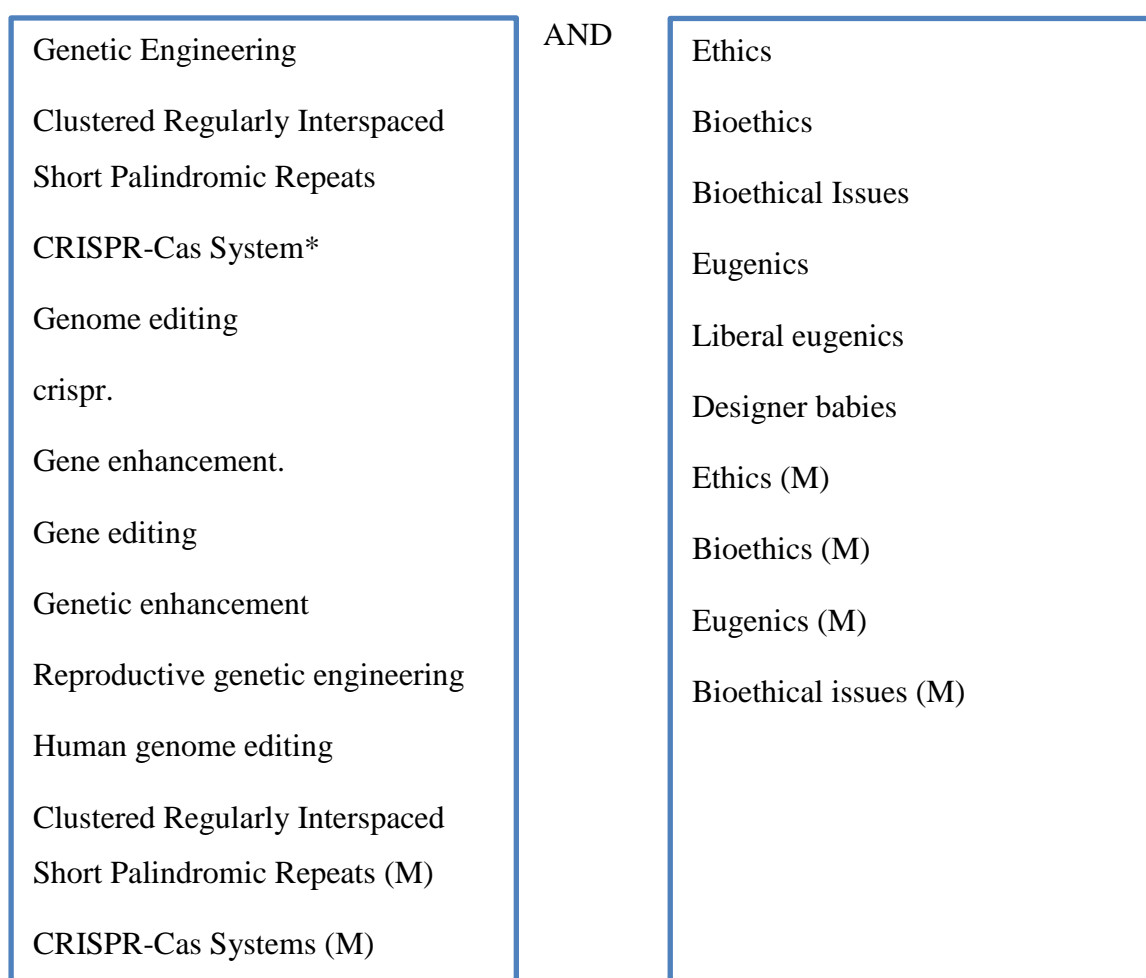
effektiv og sikker nok til bruk i klinikken er gjort for at det skal være lettere å diskutere effekten av legalisering på *samfunnet som helhet*.

Oppgaven velger å fokusere på etiske forhold som vil påvirke oss som mennesker i *samfunn som helhet*. Grunnen er at legalisering av CRISPR ikke er medisin som kurerer bare ett menneske, men kurerer hele populasjoner og kommende generasjoner. CRISPR-metoden har tilgang til det UNESCO, The United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, har erklært en verdensarv; vårt felles menneskelige genom (21). Derfor er det interessant å drøfte teknologien i lys av effekt og verdier i samfunnet, fremfor kun å drøfte fordeler og ulemper for individet.

2 MATERIALE OG METODE

Oppgaven er et litteraturstudium. Det ble gjort et systematisk litteratursøk i databasen Medline. Av kapasitetshensyn er det kun valgt å søke i Medline, da søket viste nok litteratur for å svare på problemstillingen. For å finne fram til relevante MeSH-termer ble det gjort en gjennomgang i søkeord i artikler som er skrevet om lignende tema. Det er også valgt å bruke søk i tittel, abstract og keyword. Dette ga mer presise treff da CRISPR-metoden og bioetikken tilhørende denne teknologien er relativt ny. MeSH-terminologien var ikke alltid tilstede eller oppdatert.

Søket i Medline ble bygd opp på følgende måte:



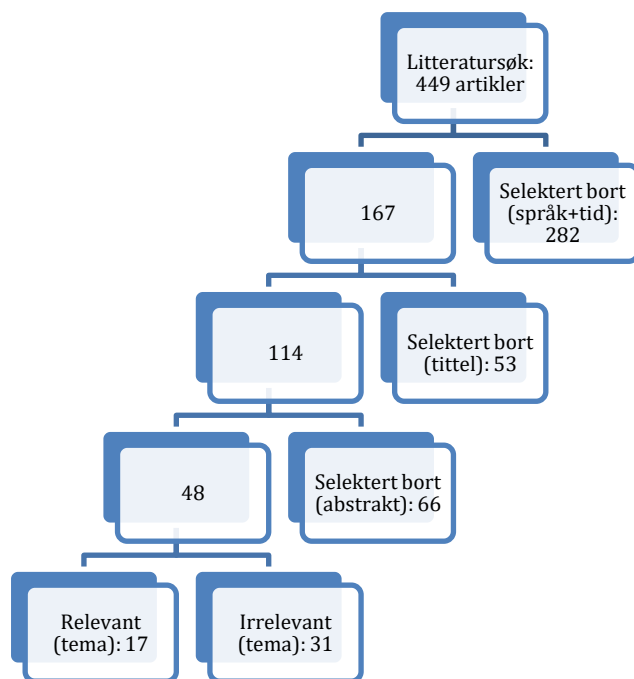
Figur 2: Oppbygging søk i Medline. (M): Indikerer at ordet er en MeSH-term. Alle ordene innenfor hver boks ble knyttet sammen med OR

Litteratursøket ble gjort 20.03.2019 klokken 15.25 og ga 449 resultater. Videre ble det valgt å limitere søket til de siste fem år, slik at søket viste artikler fra 2014 til daværende dato, 20.03.2019. I en litteraturstudie som undersøker etiske spørsmål som har vært aktuelle i århundrer blir dette et kunstig skille. Da CRISPR-metoden kom for kun noen år siden, gikk disse spørsmålene fra å være hypotetiske til å bli reelle i løpet av kort tid. Det aktualiserer tematikken. Videre ble artikler som ikke var engelskspråklige ekskludert. Det sto da 167 artikler igjen i Medline.

2.1 Utvelgelse av artikler

Det ble først foretatt en sortering på tittel der artikler som omhandlet CRISPR eller annen lignende metode for genredigering og etikk ble inkludert. Artikler som *ikke* omhandlet mennesker eller redigering av human kimlinje ble ekskludert. 53 artikler ble selektert bort. Deretter ble de resterende 114 abstrakt lest, og 66 artikler ble selektert bort, med de samme inklusjon- og eksklusjonskriteriene som ved sortering av tittel. Artikler som kun omhandlet «moral enhancement» ble også ekskludert, da oppgaven ikke fokuserer på dette spesifikke filosofiske temaet. 48 artikler sto da igjen, som ble lest i fulltekst og det ble valgt ut 17 artikler med de samme eksklusjons- og inklusjonskriteriene. Se vedlegg 1 med liste over de 17 utvalgte artiklene. Av de 17 artiklene er det 13 artikler som inneholder CRISPR-metoden og etikk. De resterende fire inneholder etikk, men ikke CRISPR-metoden. De omtaler istedenfor genredigering generelt, som kan brukes på embryoer. Disse fire er inkludert da de ansees å være viktige i forhold til å belyse argumenter for eller imot legalisering av KLR *i samfunn som helhet*. Dette grunnet at de omhandler eugenikk og liberal eugenikk, som er svært relevant i internasjonal litteratur når legalisering av KLR og virkningene i et samfunn diskuteres. Til sammen er det 56 referanser i referanselisten. Resultatdelen består av de 17 artiklene som ble inkludert fra det systematiske litteratursøket, samt 26 referanser hentet fra referanselistene til de inkluderte artiklene. I tillegg er det en referanse fra artikkel mottatt av veileder som er en doktorgradsavhandling. Blant de 17 utvalgte artiklene fra litteratursøket er det et systematisk review, en kvalitativ studie og resten er usystematiske litteraturstudier. I tillegg er det brukt en ekstra kilde til forord og ni ekstra kilder til innledning. For å kunne drøfte resultatene er det brukt to ekstra kilder, i tillegg den litteraturen som ble funnet

gjennom det systematiske litteratursøket. Det ble skrevet strukturerte sammendrag av de mest relevante artiklene (vedlegg 2).



Figur 3: Oversikt over utvelgelse av relevante artikler

3 RESULTATER

3.1 Argumenter for legalisering av KLR

Argumentene for legalisering handler om at det kan bli mindre lidelse og mer rettferdighet i verden. Videre kan det være positivt for økonomi, øke den reproduktive autonomien til foreldre og teknologien kan brukes som en forlengelse av menneskerettighetene. Videre argumenteres det for at KLR ikke er særlig annerledes en visse typer konvensjonell medisin som allerede er lovlig. Det er også argumentert for at KLR er nødvendig for å opprettholde dagens genetiske helse.

3.1.1 Mindre lidelse

Legalisering av KLR kan gi redusert prevalens av sykdom i en populasjon(6, 22, 23). Med den økte kunnskapen vi får om embryoer og fostre med moderne reproduksjonsteknologi, kan det legges et større ansvar på foreldre(24). Dette er moralsk relevant da det kan være uetisk å holde tilbake en teknologi som vil frigjøre både barn og samfunn for lidelse. I bakgrunnsdokumentet til anbefalingene fra ESHG og ESHRE står det at foreldre har et moralsk ansvar til å føde barn som ikke kommer til å lide(11). Videre skrives det at dette ikke betyr at det bør lovfestes at foreldre skal genredigere sine barn. I tillegg er det argumentert for at mennesker har en moralsk forpliktelse til å forhindre kreft hos barn, hvis kostnadene er akseptable for individer og for helsesystemet(25). Det ble funnet argument for at forbedring av normale trekk, «enhancement», kan øke livskvaliteten til barn(15), og at KLR derfor er ønskelig. De kjente bioetikerne Gyngell, Douglas og Savulescu skriver at det er et moralsk imperativ å forhindre forekomst av sykdom i fremtidige mennesker(7). Videre har Savulescu fremmet at det finnes en moralsk forpliktelse til å gi våre barn den beste sjansen, til det beste livet (24). Savulescu selv kaller det for «Procreative Beneficence».

3.1.2 Økonomisk fordeler

I litteraturen finnes argumenter om de økonomiske fordelene KLR kan gi et samfunn. Redusert sykdom kan gi reduserte utgifter til helsevesenet(26). Som bioetikerne Gyngell, Douglas og Savulescu trekker frem, er senkning av risiko for polygen arv en fremtidig mulighet(7), og disse sykdommene står for en stor del av våre helseutgifter. Et annet

eksempel er bruken av CRISPR-metoden til å forebygge spredning av for eksempel BRCA-gener, som gir høy risiko for kreft. Det kan unngås hundretusener av arvelig kreft, ødelagte liv, samtidig som det lettes på en stor økonomisk byrde for helsevesenet(25). Katz og Pitts foreslår en ny form for eugenikk, liberal eugenikk uten statlig tvang(25). Reproduksjonsvalget skal ikke være basert på fenotypiske eller sosiale kriterier. Genene skal evalueres på grunnlag av morbiditetsrate og økonomisk byrde. Dette vil være fordelaktig for både individ og samfunn. Katz og Pitts spår at kampen for legalisering av KLR kommer til å være drevet av både kreftoverlevende som vil ha friske avkom, men også av fertilitetsklinikker, bioteknologifirmaer, forsikringsselskaper og klinikere. Friske mennesker vil kunne bidra mer til samfunnet og på den måten gi økonomisk vekst(27).

3.1.3 Økt reprodutiv autonomi og rettferdighet

Det finnes argumenter som peker på at legalisering av KLR kan føre til økt reprodutiv autonomi(11). Det er en verdi som vi setter høyt i vårt samfunn. Mennesker med høy genetisk risiko for å få barn med en alvorlig tilstand eller handikap, vil føle seg mer sikre på å få barn. Kimlinjeredigering kan også tenkes å gi økt rettferdighet i samfunnet(6). Våre liberaldemokratiske samfunn forsøker å gi like muligheter til alle, men hvem man blir, er ikke bare påvirket av miljø, men også av arv. Å tillate kimlinjeredigering vil kunne utjevne det genetiske lotteriet (11) og gi mennesker likere muligheter helt fra starten av.

3.1.4 Ikke annerledes enn konvensjonell medisin

Mye av motstanden mot KLR kommer fra holdningen om at det er noe eksepsjonelt annerledes med denne typen teknologi(28). Allikevel er kanskje ikke KLR så fundamentalt annerledes enn konvensjonell medisin? Ekspertene flest mener at sannsynligheten for at vi skal klare å lage «designerbabyer», med *akkurat* de egenskapene vi ønsker, ikke er science, men science fiction (11). Det er ikke teknologien som stopper oss, men naturen. I følge en metastudie fra 2015 har de fleste ønskelige egenskapene, som intelligens og kognitive funksjoner kun moderat arvelighet, det vil si rundt 50% arvelighet (29). Det kan allikevel tenkes at dette vil være insentiv nok til at foreldre som ønsker en høyere sjanse på et «perfekt barn», tar i bruk teknologien (11). Det er også argumentert for at mindre avanserte egenskaper er lettere å redigere, som for eksempel resistens mot en infeksjon(11). Det er mindre skremmende for oss som samfunn, siden vi da sorterer bort sykdom. Det er ikke

kontroversielt. Det finnes også forfattere som har sammenlignet KLR med en form for vaksine (30).

3.1.5 En forlengelse av menneskerettigheter

Den amerikanske filosofen S. Matthew Liao har foreslått en tilnærming til den nye CRISPR-metoden som bygger på menneskerettighetene(31). Det forutsettes to påstander som er uavhengige plausible; a) alle mennesker har lik moralsk status og like rettigheter, og b) mennesker har rett til grunnleggende betingelser for å ha potensialet til å få gode liv(31). Med grunnleggende betingelse for «pursuing a good life», mener Liao at muligheten til å utføre de grunnleggende aktivitetene som er viktig for mennesket. Dette kan for eksempel være dype personlige relasjoner, kunnskap om verden eller seg selv, aktive gleder (som kunst eller sport) eller passive gleder (som å kunne sette pris på vakre ting). Mennesket må få ha fundamentale kapasiteter som trengs for å kunne utføre de grunnleggende aktivitetene. For eksempel kapasiteten til å tenke, motivasjon, kunne velge fritt og å være autonom. Som en ramme rundt hvordan CRISPR-teknologien i fremtiden bør brukes, konkluderer Liao med fire punkter: 1. Det skal ikke skapes avkom uten fundamentale kapasiteter. 2. Hvis det allerede er skapt et avkom uten fundamentale kapasiteter, er det ikke urett å føde dette barnet. 3. Det er urett å få et avkom som allerede er skapt, til å mangle fundamentale kapasiteter. 4. Hvis det er mulig, og ikke for krevende å endre visse defekter i fundamentale kapasiteter i et avkom, er det urett å ikke endre på det. Med denne konklusjonen kan vi applisere en allerede vedtatt normativ sannhet, «menneskerettighetene», på vår nye teknologi.

3.1.6 Opprettholdelse av «genetisk helse»

I artikkelen «Defending eugenics: From cryptic choice to conscious selection» beskriver Jonathan Anomaly demografiske trender for å underbygge hvorfor CRISPR-metoden bør legaliseres for KLR(32). Anomaly skriver at i nesten alle utviklede land i verden, har mennesker som er «godt egnet» til å få barn relativt lave fødselstall. Dette på tross av at det er bedre for fremtidige mennesker at en større andel av barn arver egenskaper som samfunnet verdsetter. Men dette «problemet» er også farlig å løse, fordi eugenikk, statlig kontroll over individers reproduksjon, har et særdeles dårlig rykte. Anomaly viser til at visse eugeniske prosedyrer, som for eksempel å pålegge foreldre å ta i bruk genredigering for visse typer patologiske egenskaper, kan være berettiget med tanke på fordelene det vil ha i samfunnet.

Filosofen Russell Powell er av samme oppfatning(33). Han mener at det bør være ønskelig for både biolibere og biokonservative å legalisere KLR med CRISPR, da moderne medisin senker evolusjonens seleksjonspress i den menneskelige populasjonen. Han mener derfor at KLR er nødvendig for å opprettholde dagens «genetiske helse». Bioetiker Kevin R. Smith argumenterer for at det skjer en endring der fedre velger å få barn i høyere aldre enn før(34). Eldre farskap øker frekvensen av de novo-mutasjoner(35-37), nyoppståtte mutasjoner. Smith skriver at barn som er rammet av de novo-mutasjoner som oppstår som følge av forsinket farskap, kan sies å bli gjort urett mot, i den forstand som kan kalles "upersonlig" urett(34). Han foreslår at i fremtiden kan genredigering være en løsning på dette samfunnsproblemet.

3.2 Argumenter mot legalisering av KLR

Argumentene mot legalisering av KLR handler om at bruken kan ha en negativ effekt på funksjonshemmede og mennesker som lever med sykdommer det forsøkes å forebygge. Videre tar litteraturen opp faren for eugenikk og verdiglidningen som kan skje i befolkningen slik at teknologien brukes til «enhancement» som ikke bedrer samfunn og menneskeliv. Det er også argumentert for at KLR kan ødelegge foreldres instinkt til ubetinget kjærlighet og barn rett til en åpen fremtid. De siste argumentene handler om at KLR er «å tukle med naturen», «å leke Gud» og er en mangel på respekt for det humane genomet.

3.2.1 Effekten på funksjonshemmede

Det har pågått en debatt som handler om forskjellige perspektiver på funksjonshemming(38, 39). Den medisinske forståelsen av funksjonshemming handler om individets biologiske mangler. Den sosiale modellen peker på samfunnsmessige og kulturelle kodeterminanter av funksjonshemming, for eksempel; barrierer grunnet nedsatt funksjonsevne og diskriminering. Et argument som har fått stor oppmerksomhet i kampen mot ny reprodutiv teknologi er «det ekspressive argument» (5, 6, 11, 18). Dette argumentet handler om at teknologi som skal «utrydde» genetiske sykdommer er stigmatiserende og marginaliserende overfor mennesker som lever med denne funksjonshemmingen eller sykdommen. «Utryddelse» av genetisk sykdom manifesterer den medisinske modellen av funksjonshemming og undergraver den sosiale modellen. Den sosiale modellen sier at tilrettelegging for funksjonshemmede er den bestemmende faktor for grad av funksjonshemming. «Tap av støtte»-argumentet er et annet

argument. Det går ut på at hvis det finnes mulighet til å velge bort barn med funksjonshemming eller redigere de som skulle vært født med funksjonshemming, vil de barna som «ble valgt» til å fødes med funksjonshemming, få mindre støtte (11). Hvis det kan oppfattes som «selvvalgt» å ha funksjonshemming, vil funksjonshemmede kunne få mindre rettigheter og ressurser. Det vil også kunne settes mindre krav på samfunnet om inkludering av mangfold.

3.2.2 Eugenikk

Tradisjonelt har eugenikk betydd at staten enten har oppfordret til eller tvunget mennesker med antatt verdifulle arvelige egenskaper, til å få flere barn enn mennesker med antatt mindreverdige arvelige egenskaper. Slik autoritær eugenikk forbindes med Nazi-Tyskland(40). Det fryktes at genredigering skal resultere i lignende urett. I et systematisk review fra 2018, som gjennomgår alle argumenter for og imot klinisk bruk av KLR, er det hele 48 artikler som tar opp at KLR kan føre til eugenikk(6). I tillegg er det elleve artikler som peker på potensialet for statlig misbruk, der befolkningen tvinges til å ta i bruk teknologien for å forbedre genpoolen. Ti artikler trekker frem at samfunnet indirekte gjennom sosiale normer eller finansiering kan utøve tvang. American Society of Human Genetics (ASHG) skriver at eugenikk er særlig problematisk der det er potensial for «enhancement»(5).

3.2.3 Ødeleggelse av ubetinget kjærlighet og barns rett til en åpen fremtid

Frykten for eugenikk og seleksjon av egenskaper har røtter i at fordommer forsterkes og at samfunnet får en smal definisjon av normalitet(5). Det fryktes at seleksjonen vil ødelegge foreldrenes instinkt til betingelsesløs kjærlighet og aksept. Hvis foreldrenes forventninger til barna blir høyere på grunn av genredigering, kan barna føle at de må gjøre seg fortjent til kjærlighet, da de tross alt har fått «de beste muligheter her i livet». Et annet argument som er pekt på er at hvis foreldre bestiller genotype, vil de også forvente fenotype (41). Dette er en særdeles deterministisk holdning til gener som kanskje ikke er realistisk, fordi fenotype er et samspill mellom arv og miljø. Morange har hevdet at samfunnet heller må fortsette å jobbe med å forbedre miljøet på den måten at mennesker får mulighet til å blomstre med det genetiske utgangspunktet de allerede har(42). Videre argumenterer Morange for at nyere forskning har vist hvor stor effekt epigenetikk har på genomet vårt. Dette er enda en grunn til at det er mer rasjonelt å forbedre miljøet, og på den måten endre genuttrykket. Andre

argumenter som er fremsatt er sjansen for at barna kan bli psykologisk påvirket negativt av opplevelsen av seg selv som et designet barn, og ikke et fritt individ(8). Hvilke psykiske plager disse barna kan tenkes å få er ikke spesifisert.

En innvending mot legalisering av CRISPR-metoden er hensynet til fremtidige generasjoners autonomi(7, 11) og barns rett til en åpen fremtid(43). Vi tar et valg som angår barn, uten at de får være med å bestemme. Det står i konflikt med prinsippet om informert samtykke ved medisinsk intervensjon på mennesker(15, 22, 23). Infertilitetsspesialist Sigal Klipstein mener det bør utvises forsiktighet ved bruk av den nye teknologien. Hun skriver i «Parenting in the Age of Preimplantation Gene Editing» at det er et mål å opprettholde mysteriet av reproduksjon (44). Videre skriver hun at foreldre ikke vil ha en best mulig baby, men sin egen baby. Dette er en interessant synsvinkel fra en som kjenner bransjen. Videre skriver hun at ved å redigere sitt fremtidige barn, vil det øke foreldrenes ansvar for at barnet får et godt liv. Hvis barnets genredigering skulle føre eller medvirke til at livet mislykkes, vil foreldrene lide under byrden av å ha gjort valget. Dette kan være et ansvar foreldre ikke er beredt til å ta.

3.2.4 Verdiglidning fører til farlig forbedring?

Det er et kjent begrep i norsk bioetikk som preger den bioetiske debatten:

«skråplansargumentet». Filosof Douglas Walton skriver i artikkelen «The Slippery Slope Argument in the Ethical Debate on Genetic Engineering» om grunnen til at man er redd for skråplanet ved legalisering av ny teknologi(45). Han siterer Hook(46);

«Where does one stop? And since in advance no one can indicate a specific stopping point, it assumes that one can never stop but that once we step on the slippery slope we must descend at an accelerated speed into the dreaded abyss of catastrophe(45, s. 1511)»

Frykten er at legalisering av KLR for alvorlige sykdommer vil føre til en verdiglidning i befolkningen(45). Samfunnet blir liberalisert, og etter hvert legaliseres KLR for mindre alvorlige tilstander. Deretter legaliseres teknologien for all type «enhancement» og det kan ende i «katastrofe» for samfunnene våre. Vil vi leve i samfunn der vi kan designe babyene våre slik at de er blendende vakre og svært intelligente? Tanken på dette kan gi mennesker en «Æsj»-respons(The yuk-response»)(47), som er et argument mot KLR.

Foreldre kan føle et markedspress til å forbedre barna sine (8). Hvis noen foreldre starter å forbedre barna sine, vil det kunne skapes et sosialt press for andre foreldre til å modifisere sine barn, slik at de opprettholder samme nivå av fungering som de andre modifiserte(5). Hvis ikke forbedringsteknologien blir tilgjengelig for alle, kan det tenkes at det blir et stort klaseskille mellom de perfekte modifiserte og de umodifiserte. Det er hevdet at genetisk forbedring i fremtiden kan dele menneskeheten inn i subarter(8).

3.2.5 Genomet som verdensarv og tap av humanitet

Et argument mot KLR er rettigheten til å arve et genetisk mønster som ikke har blitt kunstig endret(48). DNA-heliksen, eller den menneskelige genpoolen er satt på UNESCOs verdensarvliste. UNESCO mener at denne felles arven gjelder hele menneskeheten(21). Det er noe usikkert hva slags type manipulasjon som er etisk akseptabelt å gjøre med vårt felles humane genom. En påstand som er framsatt er at dette vil true vår respekt for mennesket(11). En utfordring i samfunnet kan være at legalisering av KLR vil gi oss følelsen av at samfunnet identifiserer noen individer og deres egenskaper som «unfit»(49). Det kan da oppleves som et tap av den kollektive humaniteten (5). Andre vil si at vi taper vår menneskelige verdighet (11). Samme type argumenter finner at mennesker ikke bør «leke Gud»(6, 18) og at man «tukler med naturen»(50) ved å redigere embryoer.

4 DISKUSJON

Først trekkes det frem trender og viktige funn. Deretter sorteres funnene inn i deontologiske og utilitaristiske argumenter og det diskuteres om det finnes andre meninger og tolkninger av resultatene. Det vil forsøkes å vurdere om argumentene er holdbare. Deretter vises det til studier gjort på holdninger blant offentligheten. Til slutt diskuteres styrker og svakheter ved oppgaven.

4.1 Trender og viktige funn

Alle utvalgte artikler trekker frem at det er etiske utfordringer knyttet til CRISPR-teknologien som det er viktig å diskutere før en eventuell legalisering. Det er ikke alle artiklene som velger å konkludere med en anbefaling om enten legalisering eller forbud. Grunnen til dette kan være at det fortsatt er for mange ubesvarte spørsmål rundt sikkerheten og effektiviteten av metoden(8). Det går allikevel igjen i artiklene at flere støtter det foreslåtte moratorium(8) og at det må utvises forsiktighet ved en eventuell legalisering. Mange vil uansett mene at det vil være vanskelig å stoppe progressiv teknologi som CRISPR på grunn av den sterke drivkraften til å kurere sykdom og de potensielle økonomiske fordelene. Hensikten med de utvalgte artiklene er vel så mye å utforske forskjellige perspektiver på de etiske implikasjonene. Det går et skille mellom forfattere som mener at KLR *ikke* bør legaliseres, de som mener at KLR *behøves* for å opprettholde den genetiske helsen vi har i dag og de som mener at teknologien har potensial til å *gi fordeler* til individ og samfunn. Det er en svak trend at argumentene *for* legalisering er utilitaristiske og *mot* legalisering deontologiske. Det er også en trend at utenlandsk litteratur er opptatt av begrepene eugenikk og liberal eugenikk. Dette vil diskuteres i de neste avsnittene.

4.2 Diskusjon av den utilitaristiske argumentasjonen

4.2.1 Nytte

I et nytteetisk perspektiv er målet mest mulig lykke for flest mulig mennesker(17). KLR kan være et kraftfullt verktøy som kan kurere sykdom, som videre gir økt lykke. Det er et sterkt argument for legalisering. Økonomi er signifikant når spørsmål om hvordan samfunnet vårt skal være, diskuteres. Det er relevant å diskutere hvilken effekt KLR vil ha på våre felles

ressurser. Det er lett å trekke slutningen om at mindre sykdom, fører til mindre ressursbruk. Motargumentet er at selv om CRISPR-metoden er billig, er hele prosessen for KLR med etterfølgende innsettelse av embryo i livmor omfattende og ressurskrevende og kan øke helsekostnadene(15). Det må gjennomføres IVF, PGD, CRISPR-redigering av embryo og helgenomsekvensering for å undersøke om prosedyren var korrekt. I tillegg vil det være kostnader knyttet til sikkerhet av prosedyrene(11). En løsning på dette problemet kan være at forskere klarer å utvikle in vivo kimlinjeredigering (7). Argumentet om at KLR vil være lønnsomt for samfunnet vurderes til å være sterk, da sykdom er utgift for samfunnet.

4.2.2 Genetikk og genetisk helse

Det diskuteres om legalisering av KLR er *nødvendig* for å opprettholde dagens genetiske helse. Anomaly, Powell og Smith viser til forskning på at den humane genpool har mindre seleksjonspress og får økt antall mutasjoner, slik at den genetiske helsen blir dårligere(32-34). Dette er ikke nødvendigvis sannheter. Anomaly skriver at det er vanskelig å vise til god forskning da dette er et kontroversielt forskningsfelt som ikke lett blir finansiert(32). Slik forskning kan oppfattes å ha rasistiske undertoner, særlig i lys av eugenikkens historie. Anomaly viser blant annet til en studie som mener det skjer en reversering av Flynn effekten(51), den observerte økningen av IQ i befolkningen gjennom tidene. Dette kan oppfattes som tvilsom forskning. En omfattende metastudie som gikk igjennom 285 studier fra 1951 til 2014 konkluderte med at Flynn Effekten fortsatt er gjeldende(52). Dette svekker Anomalys argumentasjon. Smith viser til forskning som finner at det er økte de novo-mutasjoner for eldre fedre(34). UpToDate, en evidensbasert klinisk beslutningsstøtte, viser til at slike funn er gjort i studier, men effekten av dette blir svært liten eller ingen(53). Det skrives om genetiske endringer og fostersykdom hos barn med eldre fedre: «Older men can generally be reassured that any excess risk of disease in their offspring related to paternal age is very small, but not zero»(53). Argumentene som omhandler den humane genpool forringelse vurderes til å være svak, da det ikke finnes overbevisende forskning.

4.2.3 Rettferdighet

Videre i resultatene argumenteres det for at KLR vil utjevne det genetiske lotteriet og gi likere muligheter til individene i et samfunn. Men det finnes også argumenter for at det kan gi større ulikhet mellom mennesker. Forskjellig tilgang til teknologien kan tenkes å gi økte

forskjeller(15). Dette gjelder både mellom forskjellige land, avhengig av reglementet og helseressurser, men også mellom fattige og rike innad i land(5). Men det er hevdet at hvis KLR blir brukt mot alvorlige sykdommer, vil det ikke være moralsk forskjell fra annen avansert medisin vi har(33). Argumentet om at KLR vil gi økte forskjeller vurderes derfor til å et svakt argument.

En stor del av kritikken mot KLR handler om holdningene det utviser overfor funksjonshemmede. Det argumenteres også for at dette ikke er valid, da det kan gjelde for alle preventive programmer(11). ESHG og ESHRE argumenterer for at KLR kun vil gi *litt* ekstra subtilt sosialt press på foreldre, og at dette ikke er et godt nok argument for å forby KLR(11). Nicholas Agar skriver om genredigering og lignende folkehelseintervensjoner som kan virke stigmatiserende: «We must counterbalance an interest in reducing the incidence of disease with an interest in supporting the interests of people who live with the disease.»(40)

4.2.4 Forsiktig tilnærming til liberal eugenikk

Det er argumentert for at eugenikk ikke er umoralsk, men heller moralsk problematisk(40). Det er interessant å merke seg at per definisjon driver en stat med eugenikk, dog liberal eugenikk, hvis staten oppfordrer gravide kvinner til å spise mer brokkoli tidlig i svangerskapet(41). Brokkoli, eller inntak av folsyretabletter, forebygger ryggmargsbrokk. Staten påbyr ikke brokkolispising, men den oppfordrer. Det er preventiv medisin og forbedring av folkehelsen. Definisjonen på liberal eugenikk er at det finnes en sosial politikk for å forbedre den genetiske sammensetningen i populasjonen. Folsyre i første trimester er det lite motstand mot. På samme måte som folsyretabletter til gravide, kan KLR sees på som preventiv medisin. Preventiv medisin trengs for å forebygge sykdommer hos enkeltindivid, ikke eksplisitt for at populasjonens genpool skal bli best mulig. Staten kan insistere på at genredigering skal brukes som et medisinsk verktøy(40), og da kan det bli en moralsk handling.

Agar skriver i artikkelen «Why We Should Defend Gene Editing as Eugenics»(40) at det er nyttig å kalle genredigering for eugenikk. Dette fordi det gjør oss årvåkne for eventuelle misbruk av teknologien. Videre mener han at reproduktiv autonomi er en svært viktig verdi i liberale demokratier. Han spår at befolkningen ikke kommer til å la seg underlegge staten i

valget om å føde barn kun for å forbedre populasjonens genpool. I forhold til frykten for eugenikk mener også ESHG og ESHRE at det er lite sannsynlig at demokratiske land vil ty til tvang overfor befolkningen slik at vi får eugeniske samfunn(11). Men globalt finnes det stor diversitet mellom ulike samfunn. Teknologiutviklingen skjer over store deler av verden. Frykten for at det i noen land kan utøves skadelig eugenikk, skal tas på alvor. Agars argument for å kalle genredigering for eugenikk for å gjøre oss obs på risikoen ved teknologien, er et godt argument i debatten.

Solberg skriver i sin doktorgradsavhandling «Sortering av liv?» at det har vært en utbredt holdning i Norge at politikerne må gjennomføre regulering av bioteknologien for ikke å «slippe løs» sorteringssamfunnet(41). Dette grunnet at uten regulering, vil fremtidige foreldres jakt på den perfekte babyen kunne skape et sorteringssamfunn. En slik holdning forutsetter stor tiltro til staten, og en tanke om at staten skal sikre at individene ikke foretar uansvarlige valg. Solberg mener at det er nettopp fordi nordmenn har sterk tiltro til staten at «sortering», og ikke «eugenikk» har vært et like stort tema i Norge. Nordmenn har mindre frykt for at staten skal misbruke sin makt over menneskers reproduktive autonomi.

4.2.5 Skråplanseffekten

Skråplanseffekten er tatt opp i den studerte litteraturen, og er aktuell for den norske bioetikkdebatten. Resultatene viste skråplanargumentet om at legalisering av KLR for alvorlige tilstander kan føre til en verdigglidning blant folket, slik at teknologien til slutt fører oss til katastrofe(45). Det er et poeng at selv om skråplansargumentet er verdifull når implikasjoner av valg utforskes, må ikke dette argumentet lamme samfunnet fra å legalisere en teknologi for *en* type bruk. I et samfunn må det alltid tas valg ut fra det ståstedet man er nå. Og mennesker, holdninger og samfunn vil alltid endres over tid.

4.3 Diskusjon av den deontologiske argumentasjonen

4.3.1 Autonomi

Selv om det ofte er hevdet at KLR fratrar barns rett til autonomi(7, 11), finnes det argumentasjon som påstår det motsatte: CRISPR-redigering kan ha en autonomiøkende effekt på visse deler av fremtidig befolkning. For eksempel kan en som skulle vært født med

cerebral parese, få større autonomi uten sykdommen(7). I resultatene fantes det også argument for at fremtidige generasjoner blir fratatt autonomi ved at de ikke får gitt samtykke. Men tidligere generasjoner aldri har fått gitt sitt samtykke. Jordbruksrevolusjonen endret vårt DNA slik at mennesker i dag kan fordøye stivelse og laktose(7). De fleste reproduktive beslutninger påvirker fremtidige generasjoner, men det er uklart hvordan og hvorfor samtykke fra fremtidige generasjoner skal innhentes før handling (22). Et annet deontologisk argument som fantes i resultatene var at KLR kan føre til tap av respekt for mennesket. Men det fantes også motsatt argumentasjon: KLR vil brukes til å korrigere feil og gjenopprette helse til fremtidige barn, så det vil heller være et tegn på respekt for mennesket(11). Argumentene mot legalisering av KLR som omhandler minsket autonomi og tap av respekt for kommende generasjoner vurderes til å være svak argumentasjon. Dette nettopp fordi motargumentene som sier at KLR kan gi *økt* autonomi og respekt, er fornuftige.

4.3.2 Deontologiske argumenter for generelle?

De som bekymrer seg for KLR holder fast ved at det er noe eksepsjonelt annerledes med denne typen teknologi (28). Det er til dels en berettiget påstand, da ingen tidligere medisinsk teknologi har hatt tilgang til å redigere gener som kan nedarves til kommende generasjonene. Deontologiske argumenter mot legalisering av KLR handler blant annet om at DNA-heliksen er en ekstraordinær verdensarv(21) som ikke skal endres, mennesker ikke bør «leke Gud»(6, 18) og at en «tukler med naturen»(50). Disse argumentene brukes også for å underbygge at CRISPR-teknologien er en annerledes medisinsk teknologi. ESHG and ESHRE mener at slike deontologiske argumenter ikke er gjeldende fordi de er for generelle. Slike argumenter kan brukes på mange former for medisinsk intervensjon som allerede er akseptert, for eksempel prevensjon, fertilitetsbehandling eller organtransplantasjon(11).

Selv om mange av de deontologiske argumentene mot legalisering av KLR vurderes til å være svake da de kan appliseres på mange former for medisinske intervensjoner, er det også viktig å ta hensyn til populasjonens følelser rundt bruk av teknologien. I resultatene fant man at Æsj-responsen (Yuk-respons) er et argument som er brukt for å støtte forbudet mot KLR. Allikevel er ikke dette nødvendigvis et sterkt argument, da hva som føles negativt, kan endres avhengig av tid og sted.

4.3.3 Hva er «enhancement», behandling og sykdom?

Det kan være vanskelig å differensiere biologisk forbedring og ikke-biologisk forbedring (7). Foreldre kan kjøpe dyrt sportsutstyr eller sende barna på dyre privatskoler, for å forsøke å forbedre egenskapene deres. Fra et moralsk perspektiv kan det være vanskelig å finne forskjell mellom visse medisinske intervensjoner og KLR. En laseroperasjon for nedsatt syn eller indisert plastisk kirurgi vil de fleste mene er etisk uproblematisk, men dette er også forbedring. Estetisk kirurgi er også lovlig, selv om dette er forbedring som ikke er medisinsk indisert. Det er argumentert for at det finnes empirisk grunn til å tro vi skal klare å regulere bruken av terapeutisk KLR, når vi klarer å regulere bruken av PGD(7). Det er hevdet at KLR er mindre støtende enn PGD og selektiv abort av sykdomsaffekterte fetus(5). Dette fordi det endres gener i et individ, fremfor å velge mellom individer. Det selekteres egenskaper, ikke mennesker. Det argumenteres også for at familiene som eventuelt vil ta i bruk KLR, bør få god veiledning og gå sakte frem, slik at implikasjonene av valget forstås(11).

I litteraturen tas det opp at det er konseptuelle utfordringer med begrepet sykdom: Hva er egentlig sykdom? Og hva er egentlig behandling, prevensjon eller forbedring(18). Det er foreslått at KLR ikke skal tillates for tilstander hvor status som sykdom er usikker(40). Det må være helt sikkert at kurering av tilstandene alltid vil gi mindre lidelse. Et eksempel der konsensus ikke er nådd er tilstanden autisme. Noen anser autisme for en arvelig adferdsmessig egenskap som er en integrert del av det menneskelige mangfoldet, og at denne neurodiversiteten må respekteres(25). Andre mener autisme er en sykdom som bør kureres. Det er hevdet at KLR vil svekke menneskeartens resiliens, fordi det reduserer genpoolens diversitet (50). ASHG skriver at det er usannsynlig at fremtidige generasjoner vil tape genetisk diversitet, men at det i visse subgrupper vil kunne sees. Dette kan bli tilfellet eksempelvis for personer med Downs syndrom(5). Dette har vært særdeles aktuelt i norsk debatt. Kanskje er det berikende for samfunnet at det finnes personer med Down syndrom, da de har en litt annen måte å forholde seg til livet på?

4.3.4 Menneskerettighetstilnærmingen

I Liaos artikkel «Designing humans: A human rights approach» fra 2019, argumenterer han for at menneskerettighetstilnærmingen er mer plausibel enn andre tilnærminger(31). En liberalist som mener det bør være en sterk reproduktiv frihet, vil for eksempel kunne mene at

det er moralsk tillatelig å skape et hvilket som helst avkom som ønskes. Da kan det være moralsk sett tillatelig å skape et avkom som mangler en fundamental kapasitet, selv om dette avkommet kunne komme til å oppleve mer lidelse enn lykke. Savulescus «Procreative Beneficence»(24) sier at det bør skapes barn som har den beste sjansen på det beste livet, og dette kan tolkes til å være en perfektjonistisk tilnærming. En slik tilnærming vil kunne ha problemer i praksis. Liao skriver at en da var nødt til kun å skape hvite, heterofile og høye menn(31). Men kanskje trengs det ikke sees så svart hvitt på denne moralske obligasjonen til å skape det barnet med best mulige sjanser? Det bør heller forsøkes å forstå foreldres ønske om velskapt barn som får gode liv. Den siste tilnærmingen Liao trekker frem er «life worth living». I en slik tilnærming ville det være rett å føde et barn som får liv som så vidt er verdt å leve. Det impliserer at det ikke er urett å lage et avkom som mangler grunnleggende kapasiteter, så lenge avkommet har et liv som er verdt å leve. Eksempelvis kan være det være moralsk å skape et avkom som mangler hørsel. Liao argumenterer godt for sitt forslag om å applisere menneskerettighetene som ramme for en eventuell legalisering av CRISPR for KLR. Dette er en tilnærming som vil kunne passe godt, da menneskerettighetene allerede er vedtatte prinsipper i de fleste land i verden.

4.4 Holdning avhenger av demografiske variabler

Det er gjort få studier på feltet om holdninger til innovasjon i genetisk modifisering av mennesker. Gjennom litteratursøket fant man en kvalitativ studie fra 2017 i USA med 1249 respondenter der majoriteten støttet forskning på genredigering(54). I tallmaterialet fantes det allikevel demografiske variabler som påvirket holdningene. De mest positive var liberale, menn, mennesker med høyere utdanning, hvite amerikanere, latinamerikanere og yngre. Konservative, kvinner, eldre, afro-amerikanske og politisk høyre-orienterte støtter forskning, men i noe mindre grad. Selv om de deontologiske argumentene mot KLR kan vurderes til å være svak argumentasjon, da de ofte er for generelle, viser noe forskning at dette er holdninger en betydelig andel mennesker faktisk har. En spørreundersøkelse fra Pew Research Center av USAs voksne i 2016 fant at 46% følte at genredigering for å gi babyer redusert risiko for sykdom «krysser en linje» og er «tukling med naturen» (49, 55, 56). Prosentandelen var enda høyere blant de religiøse respondentene.

Demografiske og religiøse variabler påvirker altså vektingen av potensielle løfter og farer ved CRISPR. Under arbeidet med denne oppgaven er det studert utenlandsk litteratur, som derfor kan være preget av nasjonaliteten til de respektive artikkelforfatterne. Det er forsøkt å finne studier på norske folks holdninger til kimlinjeredigering med CRISPR-metoden uten hell. Medisinsk teknologi som CRISPR-metoden utvikles i så raskt tempo at det kan være vanskelig å følge med. Da teknologiens medisinske og etiske implikasjoner er komplekse, kan det også være utfordrende for både fagfolk og lekfolk å forstå omfanget av en eventuell legalisering. Det regnes med at det finnes forskjeller mellom ulike stater, kulturer, men også innad i et land. Det må gjennomføres studier på holdninger til innovasjon i genetisk modifisering her i Norge.

4.5 Styrker og svakheter ved oppgaven

Selv om det er gjort et systematisk litteratursøk, er dette ingen systematisk gjennomgang av argumenter. Det er en svakhet at søket kun ble gjort i Medline, da artikler som finnes i andre databaser ble ekskludert. Disse kunne vært verdifulle for resultatet. Et systematisk review fra 2018, som gjennomgår alle argumenter for og imot klinisk bruk av KLR, fant 169 argumenter for eller mot klinisk bruk av KLR(6). Grunnet oppgavens begrensede tid og omfang, har ikke oppgaven diskutert alle argumenter som er fremsatt i litteraturen. Det er forsøkt å drøfte de argumentene som er mest relevante og hyppigst diskutert i litteraturen. Med oppgavens avgrensning der det skal diskuteres argumenter som peker på effekter og holdninger i *samfunnet som helhet*, synes oversikten i masteroppgaven dekkende.

Etikk og moral kan være forskjellig avhengig av kultur og religion. Med unntak av Berge Solbergs doktorgradsavhandling, er resten av litteraturen utenlandsk. Av den grunn kan det særnorske perspektivet kanskje være noe annerledes. Oppgaven har også valgt å fokusere på diskusjon av CRISPR-teknologi i bruk av mennesker som vil samfunnet vel. Det er derfor ekskludert argumenter som omhandler misbruk av metoden, eksempelvis bioterrorisme. Dette er en avgrensning på grunn av oppgavens begrensede omfang. Som det er nevnt tidligere er premisset om at CRISPR-metoden er trygg og effektiv nok for klinisk bruk også en forenkling. Det har også vært et noe kunstig skille, da dette kommer til å være essensielt før valget om legalisering tas.

Det er verdt å nevne at det har vært utfordrende å skrive en filosofisk tekst med en medisinskvitenskapelig ramme. Jeg håper allikevel at det sees på som nyttig at vår profesjon, legene, er med å drøfte de etiske perspektivene på teknologien som eventuelt skal tas i bruk i klinisk arbeid. Vi kommer til å være med å forvalte bruken av teknologien.

6 KONKLUSJON

Litteraturen peker på de medisinske fordelene ved legalisering av KLR der sykdom kan kureres eller risiko for sykdom senkes. Dette kan ha positiv innvirkning på enkeltmenneskers liv og samfunnets økonomi. Noe litteratur hevder KLR er nødvendig for å opprettholde dagens genetiske helse, men dette er omdiskutert. I tillegg er det forfattere som argumenterer for at menneskeheten kan profitere på «enhancement». Andre forfattere mener at «enhancement» kan føre til forverrede menneskeliv og samfunn. Det hevdes at CRISPR-metoden ikke er så annerledes enn den konvensjonelle medisinen vi allerede har. Litteraturen tar opp etiske utfordringer som handler om holdninger overfor funksjonshemmede, eugenikk, autonomi og argumenter som omhandler tap for humaniteten og at det «tukles» med naturen.

Denne oppgaven har til formål å belyse argumenter for og imot legalisering av CRISPR-metoden for KLR. Det er derfor utenfor denne oppgavens mandat å konkludere om KLR bør legaliseres eller forbys. For å kunne ta et slik standpunkt må flere faktorer medregnes. Det trengs en diskusjon om etikken ved grunnforskning på human kimlinjeredigering og hvordan eventuell preklinisk forskning skal foregå. Sosioøkonomiske kalkyler må gjennomføres. Sikkerhet og effektivitet ved CRISPR-metoden må bestemmes og det må vurderes hvor høy medisinsk risiko det er berettiget å ta i hver enkelt tilstand som eventuelt skal behandles. Det er også viktig at offentlighetens holdninger forskes på. Forskjellige interessegrupper som organisasjoner for funksjonshemmede, mennesker med genetisk sykdom og familiene deres må få sagt sin mening.

Jeg håper at oppgaven kan være med å belyse mulige positive og negative implikasjoner av en eventuell legalisering av kimlinjeredigering. Jeg mener det er viktig at leger bevisstgjør seg ny teknologi som CRISPR-metoden og dens muligheter, da nettopp leger skal være med å forvalte teknologien. Det er avgjørende at informasjon om CRISPR-metoden er presis og nøktern, da media og populærlitteratur kan gi en urealistisk presentasjon av teknologien. Viljen til å kurere sykdom er sterk i våre samfunn. Hvis CRISPR-teknologien legaliseres må vi være bevisst de negative implikasjonene det kan ha på våre samfunn. Vi bør trå varsomt når samfunnets og individets behov skal balanseres.

Designertvillingene sjokkerte det vitenskapelige samfunnet(1). Verdenssamfunnet var ikke klar for et slikt gjennombrudd. Hvis det skal bli en «neste gang» for genredigering av embryo må vi være klare. Det viktigste er at teknologiutviklingen ikke skjer i et vakuum uten juridisk regulering og etisk refleksjon.

7 REFERANSER

1. Krinsky S. Ten ways in which He Jiankui violated ethics. *Nat biotechnol.* 2019;37:19.
2. Bratlie/Bioteknologirådet S. Genredigering/CRISPR: Teknologien [Internett]. Oslo: Bioteknologirådet; 2019 [updated 10.01.2019; cited 2019 25.03]. Available from: <http://www.bioteknologiradet.no/temaer/genredigering-crispr/genredigeringcrispr-fagressurser-om-teknologien/genredigeringcrispr-teknologien/>.
3. Thoresen SB. På vei mot det genmodifiserte mennesket [Internett]. Oslo: Bioteknologirådet; 2015 [updated 04.12.2015; cited 2017 5. oktober]. Available from: <http://www.bioteknologiradet.no/2015/06/pa-vei-mot-det-genmodifiserte-mennesket/>.
4. Zimmer C. Breakthrough DNA Editor Born of Bacteria [Internett]. *Quanta Magazine*; 2015 [cited 2019 25.03]. Available from: <https://www.quantamagazine.org/crispr-natural-history-in-bacteria-20150206>.
5. Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, et al. Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet.* 2017;101(2):167-76.
6. van Dijke I, Bosch L, Bredenoord AL, Cornel M, Repping S, Hendriks S. The ethics of clinical applications of germline genome modification: a systematic review of reasons. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1777-96.
7. Gyngell C, Douglas T, Savulescu J. The Ethics of Germline Gene Editing. *J Appl Philos.* 2017;34(4):498-513.
8. Lander ES, Baylis F, Zhang F, Charpentier E, Berg P, Bourgain C, et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature.* 2019;567(7747):165-8.
9. Begley S. Do CRISPR enthusiasts have their head in the sand about the safety of gene editing? [Internett]. *Boston Globe Media*; 2016 [updated 18.07.2016; cited 2019 25.04]. Available from: <http://www.synbiowatch.org/2016/07/crispr-enthusiasts-head-in-the-sand-about-the-safety-of-gene-editing/>.
10. Costas J. The highly pleiotropic gene SLC39A8 as an opportunity to gain insight into the molecular pathogenesis of schizophrenia. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics.* 2018;177(2):274-83.
11. De Wert G, Heindryckx B, Pennings G, Clarke A, Eichenlaub-Ritter U, van El CG, et al. Responsible innovation in human germline gene editing: Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(4):450-70.
12. Helse- og omsorgsdepartementet. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (Bioteknologiloven) [Internett]. Oslo2004 [updated 18.12.2015; cited 2019 25.03]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100>.
13. Bioteknologirådet. Ny stortingsmelding om Bioteknologiloven Oslo: Bioteknologirådet; 2017 [updated 16.06.2017 cited 2017 05.10]. Available from: <http://www.bioteknologiradet.no/2017/06/ny-stortingsmelding-om-bioteknologiloven/>.
14. Haslie NA. [Internett]. Universitetet i Oslo; 2018 [updated 12.05; cited 2019 19.05]. Available from: <https://forskning.no/universitetet-i-oslo-partner-svangenskap/forsker-et-tidssporsmal-for-vi-apner-for-eggdonasjon-i-norge/269448>.
15. Araki M, Ishii T. International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2014;12:108.
16. Sagdahl M. bioetikk [Internett]. *Store norske leksikon*2015 [updated 11.09; cited 2019 27.05]. Available from: <https://snl.no/bioetikk>.
17. Mandal J, Ponnambath DK, Parija SC. Utilitarian and deontological ethics in medicine. *Tropical parasitology.* 2016;6(1):5-7.

18. Coller BS. Ethics of Human Genome Editing. *Annu Rev Med.* 2019;70:289-305.
19. Goering S. Eugenics [Internett]. 2014 [Available from: <https://plato.stanford.edu/archives/fall2014/entries/eugenics/>].
20. Holm S. Let Us Assume That Gene Editing is Safe-The Role of Safety Arguments in the Gene Editing Debate. *Camb Q Healthc Ethics.* 2019;28(1):100-11.
21. UNESCO International Bioethics Committee. Report of the IBC on Updating its reflection on the human genome and human rights [Internett]. Paris: UNESCO; 2015 [updated 02.10.2015; cited 2019 25.03]. Available from: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000233258>.
22. Harris J. Germline Modification and the Burden of Human Existence. *Camb Q Healthc Ethics.* 2016;25(1):6-18.
23. Harris J. Germline Manipulation and Our Future Worlds. *Am J Bioeth.* 2015;15(12):30-4.
24. Savulescu J, Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics.* 2009;23(5):274-90.
25. Katz G, Pitts PJ. Implications of CRISPR-Based Germline Engineering for Cancer Survivors. *Ther.* 2017;51(6):672-82.
26. Reagan JA. Taming Our Brave New World. *J Med Philos.* 2015;40(6):621-32.
27. Regalado A. Engineering the Perfect Baby [Internett]. *MIT Technology Review*; 2015 [updated 05.03; cited 2019 29.04]. Available from: <https://www.technologyreview.com/s/535661/engineering-the-perfect-baby/>.
28. Cavaliere G. Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents? *Med Health Care Philos.* 2018;21(2):215-25.
29. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature genetics.* 2015;47(7):702-9.
30. Check Hayden E. Should you edit your children's genes? *Nature.* 2016;530(7591):402-5.
31. Liao SM. Designing humans: A human rights approach. *Bioethics.* 2019;33(1):98-104.
32. Anomaly J. Defending eugenics : From cryptic choice to conscious selection. *Monash Bioeth Rev.* 2018;35(1-4):24-35.
33. Powell R. In *Genes We Trust: Germline Engineering, Eugenics, and the Future of the Human Genome.* *J Med Philos.* 2015;40(6):669-95.
34. Smith KR. Paternal age bioethics. *J Med Ethics.* 2015;41(9):775-9.
35. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature.* 2012;488(7412):471-5.
36. Michaelson JJ, Shi Y, Gujral M, Zheng H, Malhotra D, Jin X, et al. Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation. *Cell.* 2012;151(7):1431-42.
37. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485(7397):237-41.
38. Shakespeare T. *Disability Rights and Wrongs 2.* utg. ed. Oxford: Routledge; 2014.
39. Parens E, Asch A. *Prenatal testing and disability rights.* Washington: Georgetown University Press; 2000.
40. Agar N. Why We Should Defend Gene Editing as Eugenics. *Camb Q Healthc Ethics.* 2019;28(1):9-19.
41. Solberg B. *Sortering av liv? Etske hensyn ved å lage barn med og uten genetisk risikoinformasjon [Dr. art.-avhandling].* Trondheim: NTNU, Norges teknisk-vitenskapelige universitet 2003.
42. Morange M. Genetic modification of the human germ line: The reasons why this project has no future. *C R Biol.* 2015;338(8-9):554-8.

43. Feinberg J. The child's right to an open future. . In: Aiken W LH, editor. Whose child? Children's rights, parental authority and state power. Totowa, New Jersey: Rowman & Littlefield; 1980.
44. Klipstein S. Parenting in the Age of Preimplantation Gene Editing. *Hastings Cent Rep.* 2017;47 Suppl 3:S28-S33.
45. Walton D. The Slippery Slope Argument in the Ethical Debate on Genetic Engineering of Humans. *Sci Eng Ethics.* 2017;23(6):1507-28.
46. Hook S. The Paradoxes of Freedom. *Journal of Philosophy.* 1965;62(9):241-6.
47. Glick SM. Some Jewish thoughts on genetic enhancement. *J Med Ethics.* 2011;37(7):415-9.
48. Parliamentary Assembly of the Council of Europe. Recommendation 934 on genetic engineering [Internet]. Parliamentary Assembly; 1982 [cited 2019 11.04]. Available from: <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=14968&lang=ent>.
49. Funk C KB, Podrebareac Sciupac E U.S. public wary of biomedical technologies to 'enhance' human abilities. *Pew Res Cent Internet and Technol Rep.* 2016.
50. Delaney JJ. Possible people, complaints, and the distinction between genetic planning and genetic engineering. *J Med Ethics.* 2011;37(7):410-4.
51. Teasdale T, Owen D. Secular declines in cognitive test scores: A reversal of the Flynn Effect2008. 1121-6 p.
52. Trahan LH, Stuebing KK, Fletcher JM, Hiscock M. The Flynn effect: A meta-analysis. *Psychological Bulletin.* 2014;140(5):1332-60.
53. Harris ID. Effect of advanced paternal age on fertility and pregnancy [Internet]. *UpToDate;* 2019 [updated 15..02.19; cited 2019 06.05]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/effect-of-advanced-paternal-age-on-fertility-and-pregnancy?search=paternal%20age&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H27308348.
54. Weisberg SM, Badgio D, Chatterjee A. A CRISPR New World: Attitudes in the Public toward Innovations in Human Genetic Modification. *Frontiers in Public Health.* 2017;5:117.
55. Blendon RJ, Gorski MT, Benson JM. The Public and the Gene-Editing Revolution. *N Engl J Med.* 2016;374(15):1406-11.
56. Bioethics NCo. Public dialogue on genome editing: Why? When? Who? [Internet]. London2016 [updated Mai 2016; cited 2019 24.04]. Available from: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Public-Dialogue-on-Genome-Editing-workshop-report.pdf>.

VEDLEGG 1: Utvalgte artikler

Fra litteratursøk: (Tallene referere til referanselistenummeret)

- 40:** Agar N. Why We Should Defend Gene Editing as Eugenics.
- 32:** Anomaly J. Defending eugenics : From cryptic choice to conscious selection.
- 28:** Cavaliere G. Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?
- 30:** Check Hayden E. Should you edit your children's genes?
- 18:** Coller BS. Ethics of Human Genome Editing.
- 11:** De Wert G, Heindryckx B, Pennings G, Clarke A, Eichenlaub-Ritter U, van El CG, et al. Responsible innovation in human germline gene editing: Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE
- 7:** Gyngell C, Douglas T, Savulescu J. The Ethics of Germline Gene Editing
- 25:** Katz G, Pitts PJ. Implications of CRISPR-Based Germline Engineering for Cancer Survivors.
- 44:** Klipstein S. Parenting in the Age of Preimplantation Gene Editing.
- 8:** Lander ES, Baylis F, Zhang F, Charpentier E, Berg P, Bourgain C, et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing.
- 31:** Liao SM. Designing humans: A human rights approach.
- 5:** Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, et al. Human Germline Genome Editing.
- 33:** Powell R. In Genes We Trust: Germline Engineering, Eugenics, and the Future of the Human Genome.
- 34:** Smith KR. Paternal age bioethics.
- 6:** Van Dijke I, Bosch L, Bredenoord AL, Cornel M, Repping S, Hendriks S. The ethics of clinical applications of germline genome modification: a systematic review of reasons.
- 45:** Walton D. The Slippery Slope Argument in the Ethical Debate on Genetic Engineering of Humans.
- 54:** Weisberg SM, Badgio D, Chatterjee A. A CRISPR New World: Attitudes in the Public toward Innovations in Human Genetic Modification.

Fra veileder:

- 41:** Solberg B. Sortering av liv? Etske hensyn ved å lage barn med og uten genetisk risikoinformasjon

Referanse: 1. van Dijke I, Bosch L, Bredenoord AL, Cornel M, Repping S, Hendriks S. The ethics of clinical applications of germline genome modification: a systematic review of reasons. Hum Reprod. 2018;33(9):1777-96.

Studiedesign: Systematisk Rewiev?

Grade – kvalitet

Formål

Materiale og metode

Resultater

Diskusjon/kommentarer/sjekkliste

What are the reasons for or against the future clinical application of germline genome modification (GGM)?

MEDLINE was systematically searched for articles published between January 2011 and June 2016. Articles covering reasons for or against clinical application of intentional modification of the nuclear DNA of the germline were included.

The systematic search yielded 1179 articles and 180 articles were included. Most papers were written by professionals in ethics, (science) journalism and biomedical sciences. Overall, 169 reasons were identified, including 90 reasons for, and 79 reasons against future clinical application of GGM. None of the included articles mentioned more than 60/169 reasons. The reasons could be categorized into: (i) quality of life of affected individuals; (ii) safety; (iii) effectiveness; (iv) existence of a clinical need or alternative; (v) costs; (vi) homo sapiens as a species (i.e. relating to effects on our species); (vii) social justice; (viii) potential for misuse; (ix) special interests exercising influence; (x) parental rights and duties; (xi) comparability to acceptable processes; (xii) rights of the unborn child; and (xiii) human life and dignity. Considerations relating to the implementation processes and regulation were reported.

We cannot ensure completeness as reasons may have been omitted in the reviewed literature and our search was limited to MEDLINE and a 5-year time period.

Konklusjon

Besides needing (pre)clinical studies on safety and effectiveness, authors call for a sound pre-implementation process. This overview of reasons may assist a thorough evaluation of the responsible introduction of GGM.

Two researchers independently extracted the reported reasons from the articles and grouped them into categories through content analysis.

Land

Ar data innsamling

Referanse: 1. De Wert G, Heindryckx B, Pennings G, Clarke A, Eichenlaub-Ritter U, van El CG, et al. Responsible innovation in human germline gene editing: Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE. Eur J Hum Genet. 2018;26(4):450-70.

Litteraturstudie	
Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	

Formål
<p>The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the European Society of Human Genetics (ESHG) together developed a Background document and Recommendations to inform and stimulate ongoing societal debates. This document provides the background to the Recommendations. reflects the responsibility to help society understand and debate the full range of possible implications of the new technologies, and to contribute to regulations that are adapted to the dynamics of the field while taking account of ethical considerations and societal concerns.</p>
Konklusjon
<p>In ethical terms, we argue that the deontological objections (e.g., gene editing goes against nature) do not seem convincing while consequentialist objections (e.g., safety for the children thus conceived and following generations) require research, not all of which is allowed in the current legal situation in European countries</p>
Land
År data innsamling

Resultater
<ul style="list-style-type: none"> • Summerer vitenskapelige oppdagelser, forventinger og lovregulering i Europa. GLGE (germline gene editing): in many countries prohibited. <p>ETIKK for grunnforskning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Advantages: will generate new scientific knowledge, which may contribute to improving human health and welfare • Deontological Objections/concerns: : ‘instrumentalizing’ use of human embryos, at odds with the proclaimed high, even ‘person-like’, status of the embryo. BUT: early embryo lower moral status than a foetus. • Consequentialist Objections/concerns: slippery slope towards future reproductive applications (but: With regard to the empirical premise, one may argue that reproductive applications of GLGE will not automatically follow -) <p>ETIKK for preklinikk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Advantages: : one should rather experiment on early embryos in vitro than on future children thus conceived and prospective parents, especially mothers. • Deontological objection: criticized because of the instrumental use of embryos. • Consequentialist objection: And as long as it is unclear as to whether safe clinical GLGE could be morally justified, preclinical safety research can be easily dismissed as premature (and disproportional). <p>ETIKK FOR KLINISK BRUK I FREMTIDEN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Advantages: Could well be more effective than somatic editing when it comes to multi-organ disease, and have a further advantage because of its transgenerational or multigenerational effects. Enhancement. People at high genetic risk of having a child affected with a serious disorder or handicap may feel more confident to reproduce or may see the editing as a prerequisite of reproduction (Reproductive autonomy). promoting justice: increasing the equality of opportunity of every person. • Deontological objections: (leave aside the general objections such as ‘it is unnatural’, ‘playing God’ etc. The main problem with several of the arguments is that they are very broad and would be applicable to many medical interventions that are (very) widely accepted, like contraception, fertility treatments and organ transplantation) <ul style="list-style-type: none"> • threaten human dignity: s ‘the right to inherit a genetic pattern which has not been artificially changed’ <ul style="list-style-type: none"> • used to correct defects and to restore health in future children, it is difficult to see how this would show a lack of respect for human dignity. • the human gene pool as a ‘common heritage’ that concerns the whole of humanity <ul style="list-style-type: none"> • sake of mankind, the gene pool has to continue to evolve. present objection would mean that every mutation in every new person is problematic. • prevent the (hypothetical) introduction of genes that would alter the person to a point where he or she would have features that no other human being has • violate the autonomy of future children. d undermine (what Joel Feinberg has called) the child’s right to an open future. • Consequentialist objections: Health/medical risks: off-target effects, (antagonistic) pleiotropy, genetic and epi-genetic risks. <ul style="list-style-type: none"> • performing adequate pre-clinical research, embedding possible future reproductive GLGE in a research trajectory, limiting clinical GLGE to causative genes in order to minimize the risk of pleiotropy, adding back-up WGS/whole exome sequencing (WES)- based PGS (and/or similar prenatal screening), and embedding clinical GLGE in long-term follow-up studies, which may be especially important for risk reduction for next generations. • Consequentialist objections: Societal risks and concerns <ul style="list-style-type: none"> • Disability rights.. The undermining of reproductive autonomy. ‘Enhancement’: designer babies. Inequity (expensive) • Alternatives for reproductive GLGE: ‘no real need’ for the latter?.

Referanse: 1. Gyngell C, Douglas T, Savulescu J. The Ethics of Germline Gene Editing. J Appl Philos. 2017;34(4):498-513.

Studiedesign: Systematisk Rewiev?

Formål

Germline Gene Editing (GGE) has enormous potential both as a research tool and a therapeutic intervention. While other types of gene editing are relatively uncontroversial, GGE has been strongly resisted. In this article, we analyse the ethical arguments for and against pursuing GGE by allowing and funding its development

Konklusjon

Given some research with GGE is warranted, we should resist calls for an international ban on all GGE research. Such bans risk depriving us of valuable knowledge about human development, and may deprive future generations of novel disease treatments.

We argue there is a strong case for pursuing GGE for the prevention of disease. We conclude that the moral case in favour of pursuing GGE is stronger than the case against. This suggests that pursuing GGE is morally permissible and indeed morally desirable

Land

Ar data innsamling

Resultater

The medical Case:

- If proven acceptably safe, the most obvious clinical application of GGE will be to prevent genetic disease.
- we assume that current people have moral reasons to prevent the occurrence of disease in future people.
- these reasons apply regardless of whether our current actions to prevent disease make any future people better off than they would otherwise have been.
- GGE developed to the point that it could be used to avoid single gene disorders, there would be strong reasons to use it in some cases. GGE would be a more widely applicable intervention than PGD, as it would allow people to avoid genetic diseases in cases where selection is not possible. It would also be a more effective intervention insofar as it would allow families to remove all disease-causing genes from their lineages, minimising the risk of disease in their decedents and future generations. And it has the potential to produce person-affecting benefits.
- Traditional selection methods, like IVF and PGD, are not powerful enough to select against polygenic diseases.
- GGE allows multiple changes to be made to a single embryo, and could therefore target many different genes simultaneously. Three out of every ten deaths in those under 70 are caused by chronic diseases, like cancer, diabetes and heart disease. GGE could be a powerful tool in the fight against these diseases and could ensure that those treated with gene editing have the best chance to live healthily into old age.
- speculative long-term medical benefit of GGE is spreading resistance to infectious diseases.
 - Such actions will be highly impractical if GGE could only be performed through IVF. But in the future it may be possible to perform 'in vivo' germline gene edits

The Research Case

- GGE has an important role in basic research which should be distinguished from its potential applications in disease prevention.
- Many jurisdictions permit and fund embryo research that seeks to further our understanding of early development, and GGE could have a unique and beneficial role to play in this research.
- Researchers can investigate the role of genetics in human development, improve our understanding of genetic diseases.

Objections to Pursuing GGE

- Safety. Skade på embryo? Burde gjøres på alvorlig syke på tross av informert samtykke
- Unintended changes to the germline, off target, unforeseen consequences
 - Vanlig med mutasjoner, enda mer nå grunnet seine farskap (gjør det ikke etisk akseptabelt å screene alle sene farskap eller fryse ned ung sperm)
- Intended changes: HIV-immunitet gjør det lettere for annet virus å trenge inn
- The consent and autonomy of future generations;
 - men fremtidige generasjoner har aldri fått gitt sitt samtykke (eks: jordbruksrevolusjonen, smart phone)
 - Kan tenkes at det og har autonomiøkende effekt: en som skulle vært født med CF, får større autonomi uten
 - Vi endrer allerede genene til våre barn ved epigenetikk.
- Enhancement
 - could easily lead to new forms of inequality, discrimination and societal conflict
 - difficulties arise when considering how biological enhancement can be differentiated from non-biological enhancements, which are nearly universally celebrated (eks: plastisk kirurgi, laseroperasjon for øyne)
 - no empirical support for the claim that regulations could not also limit GGE to therapeutic applications (as has been the case for PGD) or morally innocuous enhancement applications

Diskusjon/kommentarer/sjekkliste

Referanse: 1. Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, et al. Human Germline Genome Editing. Am J Hum Genet. 2017;101(2):167-76.

Litteraturstudie

Formål	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
	<p>(1) At this time, given the nature and number of unanswered scientific, ethical, and policy questions, it is inappropriate to perform germline gene editing that culminates in human pregnancy.</p> <p>(2) Currently, there is no reason to prohibit in vitro germline genome editing on human embryos and gametes, with appropriate oversight and consent from donors, to facilitate research on the possible future clinical applications of gene editing. There should be no prohibition on making public funds available to support this research.</p> <p>(3) Future clinical application of human germline genome editing should not proceed unless, at a minimum, there is</p> <ol style="list-style-type: none"> (a) a compelling medical rationale, <ul style="list-style-type: none"> I severity of the condition, treatability, risk of occurrence, and potential availability of other options for treatment, including somatic gene editing and prenatal or preimplantation diagnosis (b) an evidence base that supports its clinical use, <ul style="list-style-type: none"> clinical effectiveness (e.g., validity, utility, and safety), cost effectiveness (e.g., economic evaluation), and risks and benefits for health-care delivery and society (e.g., impact on health services and consistency with societal and ethical value) (c) an ethical justification, <ul style="list-style-type: none"> conducting primary research; conducting secondary analyses of published literature on the perceptions, acceptability, quality of life, attitudes, or values of stakeholders; and commissioning an expert review.^{48, 49} Surveys of the general public⁴¹ and various scientific and health professional groups on their view should weigh the risks, benefits, alternatives, unknown consequences, and access, as well as distributive and procedural justice, both on a societal level (across and within societies) and on an individual or community basis. (d) a transparent public process to solicit and incorporate stakeholder input <p>Ethical issues arising from its potential failure: Off target, autonomy, beneficence, non-maleficence, justice.</p> <p>Ethical issues arising from its success:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) impact on the Individual and Family: autonomy and decision-making capacity. (løses med «non identity» og «wrongful life»-tenkemåter) (2) This recalibrates the argument against genetic testing in childhood for adult-onset conditions, which is discouraged so that the future autonomy of the child is preserved, particularly when there is no medical action in childhood or when there is significant debate about the desirability of knowing predictive information (3) Press for å skape et friskt barn, pressure to make «the best children» (4) Eroderer foreldres instinkt for betingelsesløs kjærlighet og aksept (Derfor gå sakte frem – familiene må forstå...) (5) Må passe oss for å ikke blir for genetisk deterministiske og pseudoscience (Eugenics in either form is concerning because it could be used to reinforce prejudice and narrow definitions of normalcy in our societies.) (6) I visse subgrupper kan genetisk diversitet synke (downs syndrom eks) (7) the sense that in identifying some individuals and their traits as “unfit,” we experience a collective loss of our humanity. – playing God (8) Some might find human germline genome editing less offensive than other approaches (such as prenatal testing and selective abortion of affected fetuses) because it involves altering genes rather than selecting against individuals. (9) Ekspressive argument: Stigmatiserende for personer som har tilstandene (10) Increasing the already troubling inequities within and between societies. ← kommer til å være dyrt. 	
<p>Konklusjon</p>		
<p><i>Many scientific, medical, and ethical questions remain around the potential for human germline genome editing. ASHG supports somatic genome editing and preclinical (in vitro human and animal) germline genome research but feels strongly that it is premature to consider human germline genome editing in any translational manner at this time. We encourage ethical and social consideration in tandem with basic science research in the upcoming years</i></p>		
<p>Land</p>		
<p>År data innsamling</p>		

Formål

Resultater

Diskusjon/kommentarer/sjekkliste

Konklusjon

Passing legal mandates and licensing requirements is often more dangerous and less effective than relying on voluntary choice to achieve the same results. It may be desirable to increase informed consumer choice by subsidizing contraception and improving access to education about genetics and reproductive technology so that people can make conscious choices about the characteristics of their children. Changing reproductive norms can also go some way in encouraging eugenic choices. In recent years, influential authors have argued that we have a moral obligation to produce children with the best chance of the best life (Savulescu and Kahane 2009), and that many opponents of biomedical technology have a discredited teleological view of human evolution (Buchanan and Powell 2011). I have offered a guardedly optimistic account of how some public policies might increase the extent to which our reproductive choices are both individually rational and collectively desirable

Land

Ar data innsamling

Demographic trends

1. In nearly every developed country in the world people who are well-suited to have children have relatively low birth rates, yet future people would be better off if people with heritable traits that we value had a greater proportion of children. It is also much more dangerous to try to solve
2. Charles Darwin recognized the problem of dysgenic reproductive trends and the perils of possible solutions.² His cousin Francis Galton, a polymath who founded the eugenics movement, shared Darwin's diagnosis but was more optimistic about solutions.³
3. We should continue to learn from this episode in history [jfr. Nazi eugenisk tenkning], but stop allowing it to silence any discussion of the merits of eugenic thinking
4. Francis Galton tried to show in his book Hereditary Genius (1869) that qualities we care about tend to run in families, and that changing the norms surrounding reproduction could dramatically improve the human population in the same way artificial selection can improve domesticated animals.

Moral Principles

1. While the language of the decision is compatible with a variety of moral theories, the core principle is that a citizen can be required to undergo a procedure if the cost to him is trivial compared to the social benefits. Nearly all moral theories hold this view, though people disagree about the magnitude and certainty of benefits we would need in order to justify the expected costs to the person being vaccinated, sterilized, or otherwise coerced. Compulsory sterilization is far more controversial than compulsory vaccination because of the degree of invasiveness, and the potential for abuse.
2. people disagree about issues like the extent of our knowledge of genetics, the safety of eugenic procedures, and the ability of government agents to make the right call on whether a particular person or group has heritable characteristics that are likely to be transmitted to children who will live very bad lives, or adversely affect other people.
3. I argue that we can use these moral principles to inform a more cautious approach to eugenics which places more weight on individual liberty and less confidence in the wisdom of state agents than early manifestations of eugenics did.¹³ Some call this approach liberal eugenics (Agar 2004)

Policy proposals

1. Free contraception
2. Genetic education and counseling
 1. This suggests that taxpayers should be willing to finance genetic testing and the provision of genetic information to prospective parents, with the goal of helping them make informed reproductive choices that will benefit their children, and protect other people from harm.
 2. genetic engineering becomes safe and affordable, barriers to accessing socially beneficial genetic enhancements should be removed.
3. Incentives and penalties
 1. Parenteral licensing: For a parental licensing scheme to be fair, we would need to devise criteria that are effective at screening out only parents who impose significant risks of harm on their children or (through their children) on other people.



Vedlegg 1: VEILEDNINGSKONTRAKT FOR MASTEROPPGAVE MEDISIN

VED DET HELSEVITENSKAPELIGE FAKULTET

Kontrakten leveres Seksjon for utdanningstjenester, Det helsevitenskapelige fakultet.

1 STUDENTENS PERSONALIA

Etternavn: Aasheim
Fornavn: Maria
Fødselsnummer (11 siffer): ~~051017123456789~~
Studieadresse: ~~123456789~~
Postnummer/-sted: ~~9011 Tromsø~~
Telefon: ~~091234567~~

2 AVTALEPERIODE

Avtalen gjelder fra 05.10.17 til juni 2019

3 VEILEDNING

Angi hovedveileder og biveileder(e). En av veilederne må være fast vitenskapelig ansatt ved Det helsevitenskapelige fakultet. Hvis veileder planlegger å ha forskningstermin i kontraktperioden, skal studenten informeres om dette når prosjektbeskrivelsen utarbeides. Veileder er i samarbeid med enheten ansvarlig for å sikre studenten veiledning i hele kontraktperioden.

Veileders navn og kontoradresse: Åge Wifstad. TANN-bygget, rom 4.004

Veileder skal ha forskningstermin i perioden:

Veilederen skal:

- gi råd om formulering og avgrensning av tema og problemstilling
- drøfte og vurdere hypoteser og metoder
- gi hjelp til orientering i faglitteratur og datagrunnlag (bibliotek, arkiv, etc.)
- drøfte opplegg og gjennomføring av fremstillingen (disposisjon, språklig form, dokumentasjon etc.)

- holde seg orientert om progresjonen i masterstudentens arbeid, og vurdere den i forhold til prosjektplanen, drøfte resultater og tolkningen av disse
- gi studenten veiledning i forskningsetiske spørsmål knyttet til forskningsprosjektet

Studenten forplikter seg til å legge fram rapporter eller utkast til deler av oppgaven for veileder, samt i sitt arbeid å etterleve forskningsetiske prinsipper som gjelder for fagområdet.

Begge parter har krav på jevnlig kontakt og orientering under arbeidets gang.

4 MASTEROPPGAVEN

Tittel: Bioetiske utfordringer ved genredigering med nye CRISPR-metoden

5 RESSURSBRUK

Enhet prosjektet skal utføres ved: Ikke aktuelt

Samarbeidspartnere av teknisk eller vitenskapelig art: Ikke aktuelt

6 ENDRINGER/BRUDD PÅ KONTRAKTEN

Alle endringer i veiledningskontrakten underveis i studiet (endring av prosjekt, veileder, forlengelse av kontraktsperiode og lignende) skal informeres om til Seksjon for forskningstjenester ved Det helsevitenskapelige fakultet.

Brudd på kontrakten skal behandles av Konfliktrådet ved det Helsevitenskapelige fakultet.

7 UNDERSKRIFTER

Undertegnede er kjent med ovenstående retningslinjer som legges til grunn for samarbeidet i den faglige veiledning. Det er både veileders og studentens ansvar at planen blir fulgt, både innholds- og framdriftsmessig.

Sted/dato: Tromsø 05.10.17 Underskrift:

Veileder:..... *Åge Wifstad*

Student:..... *Maja Aasheim*