Bioteknologirådet

Klima- og miljødepartementet
Postboks 8013 Dep
0030 Oslo

Vår ref.: 2017/12 Deres ref.: Dato: 14.02.2017

# Gen-drivere

Ny teknologi, kalt gen-drivere, har potensial til å løse flere betydelige helsemessige og økologiske problemer. Samtidig kan bruken medføre vesentlig risiko for miljøet.

Gen-drivere gir oss for første gang muligheten til å spre genetiske endringer i store populasjoner av ville planter og dyr, og dermed overstyre de evolusjonsmessige begrensningene som naturen har satt. Forskere jobber nå for å utvikle slike gen-drivere blant annet for å hindre spredning av malaria ved å utrydde myggarten som bærer parasitten, og for å bevare utrydningstruede arter. Teknologien utfordrer både etablerte risikovurderingsprinsipper og regelverk, og reiser svært vanskelige etiske problemstillinger.

Bioteknologirådet ønsker med denne uttalelsen å være en pådriver i den nasjonale og internasjonale debatten omkring bruk og regulering av gen-drivere.

## 1.0 Sammendrag av Bioteknologirådets tilrådinger

Bioteknologirådet mener det er viktig å drøfte bruken av gen-drivere vitenskapelig, politisk og samfunnsmessig i tiden som kommer, både nasjonalt og internasjonalt. Bioteknologirådet anmoder norske myndigheter om å være en pådriver i arbeidet med å etablere et internasjonalt regelverk for gen-drivere.

Bioteknologirådet mener videre at den potensielle gevinsten ved bruk av gen-drivere kan være stor samtidig som det er en betydelig risiko knyttet til bruk av teknologien i naturen. Rådet mener det er påkrevet med videre forskning. All forskning på og utvikling av gen-drivere bør foregå i åpenhet og skje trinnvis, og ethvert forslag om utsetting bør drøftes i offentlige internasjonale fora der ulike interessegrupper blir hørt i beslutningsprosessen.

Et samlet Bioteknologiråd mener det er nødvendig med et moratorium på anvendelse av gen-drivere i naturen inntil et internasjonalt regelverk for håndtering og risikovurdering er på plass. Et slikt regelverk bør utarbeides av eksempelvis relevante FN-organer, som sikrer bred internasjonal konsensus.

Et flertall på 10 av 14 rådsmedlemmer mener at det likevel bør tillates å gjøre feltforsøk som et ledd i forskningen dersom gen-driveren kan avgrenses (for eksempel på en avsidesliggende øy). En forutsetning for slike feltforsøk er at det foreligger retningslinjer utarbeidet av store internasjonale organer som FN eller EU. En slik tilnærming tar utgangspunkt i en trinnvis prosess og vektlegger føre-var-prinsippet, men gir rom for at man kan akseptere en grad av risiko der den potensielle nytten er betydelig.

Et mindretall på to rådsmedlemmer mener at et moratorium bør omfatte alle feltforsøk inntil det er utarbeidet et regelverk med bred internasjonal konsensus. Dette begrunnes med at de potensielle skadeeffektene ved bruk av gen-drivere kan være svært store.

Et annet mindretall på to rådsmedlemmer fremholder at potensiell utryddelse av malaria - en sykdom som tar en halv million liv hvert år - er en tungtveiende etisk grunn til å legge forholdene best mulig til rette for forskning og utvikling av gen-driver-teknologien, inkludert begrensede feltforsøk der gen-drivere kan avgrenses (for eksempel på en avsidesliggende øy). Det er en tilstrekkelig forutsetning at denne forskningen foregår innenfor rammer av eksisterende nasjonale og internasjonale GMO-regelverk og retningslinjer for utsetting.

Et samlet Bioteknologiråd ønsker dessuten at det fortsatt gjøres forskning og utvikling av selvbegrensende gen-drivere som bare fungerer over et fåtall generasjoner og andre alternative metoder for forebygging og håndtering av malaria og andre foreslåtte bruksområder for gen-drivere, som er enklere å kontrollere.

## 2.0 Bakgrunn – prinsippet for gen-drivere

Genetisk variasjon i en populasjon styres i hovedsak av to prinsipper: tilfeldig mutasjon og naturlig seleksjon. Ulike mekanismer, både eksterne faktorer som stråling og miljøgifter og normale prosesser i en celle kan føre til at det oppstår mutasjoner i arvestoffet. De aller fleste mutasjoner har enten ingen effekt, eller har negative konsekvenser for organismen, og vil som regel forsvinne ut av populasjonen over tid. Dersom en mutasjon derimot gir organismen et konkurransefortrinn, er det sannsynlig at den over tid kan øke i forekomst ved at avkommene som arver den klarer seg bedre og får flere levedyktige etterkommere enn de som ikke får den. Dette kalles naturlig seleksjon.

Hvor raskt en egenskap sprer seg i en populasjon er likevel begrenset av at en organisme kun bidrar med halvparten av det genetiske materialet til sitt avkom - såkalt mendelsk arv (figur 1 – øverst). At enhver organisme får sine gener fra to ulike foreldre er med på å bidra til genetisk variasjon i en bestand.

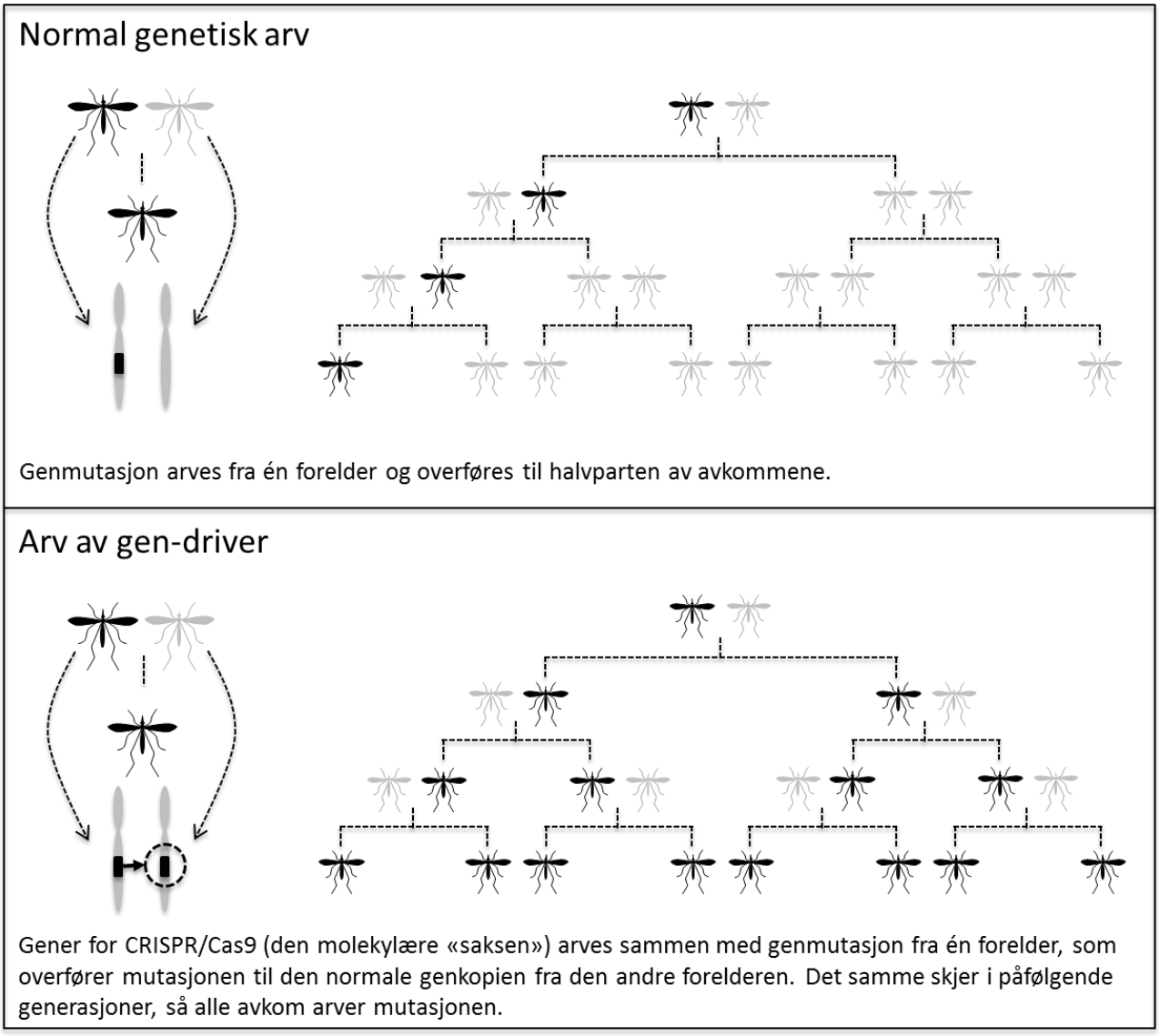
Gen-drivere kan overstyre de normale arvelovene, fordi de øker sannsynligheten for at en genvariant går i arv fra forelder til avkom til over 50%. Slik kan mutasjoner som ikke gir noen konkurransefordel til organismen likevel spres i en populasjon, og mye raskere enn under normale betingelser.

Det finnes enkelte naturlig forekommende gen-drivere. Et eksempel er transposoner, eller «hoppende gener», som kan kopieres og forflytte seg til ulike steder i arvestoffet, og dermed øke sannsynligheten for at de arves. Tanken om å utnytte naturlige gen-drivere for å spre genetiske varianter i en populasjon ble først lansert for over femti år siden. Imidlertid har det vist seg teknisk vanskelig å lage et fungerende system ved hjelp av disse mekanismene.

Dette endret seg med utviklingen av genredigeringsteknologien CRISPR i 2012. Metoden, en slags molekylær «saks», gjør det mulig å lage målrettede endringer i arvestoffet i alle celletyper i alle

levende organismer (se temaside: http://www.bioteknologiradet.no/temaer/genredigering-2/). Ved å sette selve genredigeringssystemet inn i arvestoffet sammen med den ønskede genvarianten kan man gjøre det om til en gen-driver, fordi «saksen» også kutter tilsvarende gen på kromosomet som er arvet fra den andre forelderen. Dermed vil alle versjonene av genet være av den ønskede varianten, og alle avkom i neste generasjon vil arve den. Og slik fortsetter kjedereaksjonen: genredigeringssystemet arves sammen med den ønskede genvarianten, og konverterer så tilsvarende gen på det andre kromosomet, og går i arv til alle avkom i neste generasjon (figur 1 – nederst). I praksis innebærer systemet at man overstyrer begge prinsippene for genetisk variasjon i en populasjon; mutasjoner kan målrettes og er derfor ikke tilfeldige, og naturlig seleksjon er ikke lenger en avgjørende faktor for om en egenskap manifesterer seg i populasjonen. Gen-drivere basert på genredigeringsteknologi gjør det derfor for første gang mulig å modifisere genene i ville populasjoner.

**Figur 1: Prinsippet for gen-drivere**



I 2015 ble det publisert fire proof-of-concept-studier som viste at CRISPR-baserte gen-drivere i prinsippet fungerer i laboratoriet: én i gjærceller,[1] én i bananfluer[2] og to i mygg.[3,4] Spesielt de to siste fikk mye oppmerksomhet, fordi studiene hadde til hensikt å utvikle metoder for å bekjempe malaria.

Dersom man slipper ut et tilstrekkelig antall organismer med en gen-driver i naturen, vil gen-driveren kunne spre seg til en hel populasjon. CRISPR-baserte gen-drivere kan imidlertid kun brukes i organismer som reproduserer seg seksuelt. Dette ekskluderer mikroorganismer som bakterier og virus, men omfatter de fleste planter og dyr. For at det skal være praktisk gjennomførbart må det ikke være uoverkommelige hindre for reproduksjon (for eksempel geografiske barrierer), og målorganismen bør ha relativt kort generasjonstid og en populasjonsstruktur som er passende for at gen-driveren skal kunne spre seg. Det er for eksempel estimert at det vil ta rundt 11 generasjoner, eller omtrent ett år, for en gen-driver å spre seg til en hel populasjon av malariamygg.[5] I elefanter vil det derimot ta flere århundrer, siden generasjonstiden er på 25 år, og det er en lavere grad av genflyt mellom subpopulasjoner. Suksessraten vil også være avhengig av at målorganismene ikke blir resistente mot gen-driveren.

## 3.0 Eksempler på foreslått bruk av gen-drivere:

### 3.1 Sykdomsbekjempelse med mygg

Mygg er bærer av en rekke alvorlige sykdommer, som for eksempel malaria, dengue-feber, gulfeber og zika. Spesielt malaria er et av verdens største folkehelseproblemer. I 2015 ble over 200 millioner mennesker smittet, og ca. 500 000 døde, de fleste barn under fem år.[6] Sykdommen forårsakes av parasitten Plasmodium. Hovedvektoren er myggen *Anopheles gambiae*, men malaria kan også spres av andre arter i *Anopheles*-slekten. Så langt har man ikke lykkes å bekjempe malaria ved hjelp av andre metoder som fjerning av formeringssteder, insektmidler, medisiner og vaksiner. Alle disse metodene krever organiserte tiltak, som for eksempel tilgang på helsevesen, og det kan være vanskelig å nå alle utsatte områder. I tillegg har deler av *A. gambiae*-populasjonen utviklet insektsmiddelresistens.

Forskere ønsker å lage gen-drivere som kan hindre spredningen av malaria. Det er ikke praktisk gjennomførbart å bruke systemet på selve parasitten, siden denne har for liten genflyt i populasjonen (reproduksjon foregår ofte i en og samme infiserte person). Myggen som bærer malariaparasitten er derimot svært mobil, og kan derfor effektivt spre gen-driveren innen arten. Det arbeides både med å lage mygg som er resistente mot parasitten, og mygg som gir sterile hunner og derfor over tid vil utslette populasjonen. Det er den siste strategien det er mest tro på, siden parasitt-resistens er vanskelig å holde over tid.

---

[1] Di Carlo et al (2015) Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. Nature Biotechnology 33.

[2] Gantz and Bier (2015) Genome editing. The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. Science 348.

[3] Gantz et al (2015) Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito Anopheles stephensi. PNAS 112.

[4] Hammond et al (2016) A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector Anopheles gambiae. Nature Biotechnology 34.

[5] https://www.technologyreview.com/s/601213/the-extinction-invention/

[6] http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2015/en/

Andre forskere jobber med å utvikle gen-drivere for myggarter tilhørende *Aedes*-slekten, spesielt *Aedes aegypti*, som er hovedvektoren for spredning av dengue-feber, gulfeber og zika.

## 3.2 Sykdomsbekjempelse med Schistosomer

Schistosomiasis er en sykdom som forårsakes av parasitter kalt ikter, og er et betydelig folkehelseproblem i tropiske og sub-tropiske strøk.[7] Sykdommen smitter flere hundre millioner mennesker årlig. Forskere i USA har nå igangsatt prosjekter for å utvikle gen-drivere som skal utrydde disse iktene.[8] I dette tilfellet er det selve parasitten som er målorganismen, siden den har en biologi og populasjonsstruktur som er egnet for spredning av en gen-driver.

## 3.3 Utrydde skadedyr for å bevare andre arter

Estimater angir at omtrent 40 prosent av verdens utryddingstruede arter er hjemmehørende på øyer.[9] En av hovedårsakene til at de er truet, er invasive gnagere (mus og rotter) som har kommet over med skip. Det gjøres en rekke tiltak for å utrydde gnagerne fra øyene, primært ved bruk av rottegift.[10] Effektiviteten av strategien er imidlertid begrenset, siden det ikke er mulig å bruke store mengder gift i tett befolkede områder. I tillegg kan giften også skade andre arter.

Både forskere og interesseorganisasjonen Island Conservation har uttalt at de ønsker å utvikle gen-drivere i mus og rotter for å utrydde dem fra øyene.[11,12] Mest trolig vil dette være en gen-driver som gjør at det bare fødes hanner, og som derfor vil utslette populasjonen over tid.

Andre konkrete forslag er utryddelse av myggarten *Culex quinquefasciatus* fra Hawaii som sprer fuglemalaria til utryddingstruede fuglearter, samt utryddelse av padder i Australia som gjør stor skade på det biologiske mangfoldet.[13]

## 3.4 Spre gunstige genetiske varianter i konserveringsøyemed

Noen har foreslått å bruke gen-drivere direkte på utryddingstruede arter for å gjøre dem mer genetisk robuste. Blant annet er den tasmanske djevelen (rovpungdyr) nå utryddingstruet grunnet en epidemi av ansiktskreft. Nylig har det blitt oppdaget noen få individer i populasjonen som er naturlig resistente mot ansiktskreften, og enkelte har foreslått å spre genvarianten som gir resistens til de andre individene ved hjelp av en gen-driver.[14]

---

[7] https://sml.snl.no/schistosomiasis

[8] Personlig korrespondanse med Dr. Kevin Esvelt, gruppeleder, Massachusetts Institute of Technology (MIT), USA.

[9] Tershy et al (2015) The importance of islands for the protection of biological and linguistic diversity. Bioscience 65.

[10] Witmer et al (2007) The use of rodenticides for conservation efforts.
http://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1776&context=icwdm_usdanwrc

[11] https://www.wired.com/2016/06/save-galapagos-gmo-rats-go-wrong/

[12] https://www.scientificamerican.com/article/harnessing-the-power-of-gene-drives-to-save-wildlife/

[13] http://www.sculptingevolution.org/genedrives/safeguards

[14] https://www.wired.com/2016/08/genes-might-helping-tasmanian-devil-fight-off-face-cancer/

### 3.5 Landbruk

Det finnes mange potensielle bruksområder for gen-drivere i landbruket. Ett forslag er å bruke dem til å reversere sprøytemiddelresistens i ugress og insekter,[15] eller å bruke gen-drivere til å utrydde dem.[16] Et annet er å spre ønskede egenskaper i avlinger mye raskere enn man får til med tradisjonell oppformering.

## 4.0 Konsekvenser for miljøet

Utviklingen av gen-driver-teknologien går raskt, men det er enda ikke gjort studier av hvordan de vil kunne påvirke økologi, populasjonsdynamikk og evolusjon. Det er mange komplekse faktorer som vil spille inn i, og disse vil variere avhengig av art, hvilken genetisk egenskap som endres, geografi og interaksjoner i økosystemet, for å nevne noen få. For eksempel vil det kunne antas at en gen-driver kan få store konsekvenser for miljøet dersom den brukes på en nøkkelart med viktige roller i et økosystem, mens den vil ha mindre påvirkning dersom den brukes på en invasiv art som ikke er naturlig hjemmehørende der den settes ut. Utfallet av å sette ut en gen-driver vil også avhenge av hvordan arten og dens sub-populasjoner er fordelt geografisk. Dersom en populasjon er geografisk isolert, vil genflyten og dermed også effekten av gen-driveren kunne være begrenset. Andre relevante faktorer er hvorvidt det finnes andre arter som vil fylle den økologiske nisjen som åpnes, og hvorvidt dette vil medføre positive eller negative konsekvenser for helse og miljø.

Et betydelig bekymringspunkt er om gen-driveren kan spres til andre arter. Dette kan teoretisk skje dersom det forekommer formering på tvers av artsgrenser, slik som ved hybridisering av nært beslektede plantearter. En annen teoretisk mulighet er at gen-driveren kan overføres gjennom horisontal genoverføring. Vi vet for eksempel at bakterie-DNA kan settes inn i arvestoffet til planter.[17] Det er også vist at horisontal genoverføring har funnet sted i andre organismer som dyr og insekter.[18] Fenomenet er imidlertid ikke hyppig forekommende, og er begrenset til enkelte spesifikke genetiske elementer.

Konsekvensene av å ta i bruk en gen-driver vil variere fra sak til sak. Dersom vi tar utryddelse av *Aedes aegypti* som eksempel, er det ikke sikkert det vil bli så store konsekvenser for økosystemene av å utrydde den på det amerikanske kontinentet. Dette skyldes at arten ikke er naturlig hjemmehørende der (den ble introdusert med slavehandelen rundt 1500-tallet), og primært holder til i urbane, tett befolkede strøk. Hadde *A. aegypti* blitt utryddet i Afrika, der den stammer fra, kunne konsekvensene potensielt blitt mer omfattende, siden den i større grad er integrert i økosystemene[19]. Hvor effektiv strategien ville vært for å begrense spredningen av sykdom er avhengig av om nisjen fylles av andre myggarter som kan bære smitte. Et annet spørsmål er om man lykkes i å utvikle kontrollsystemer for å hindre at gen-driveren spres fra Amerika til Afrika (diskutert lenger ned).

Utryddelse av organismer som et middel for å bekjempe sykdom er ikke et nytt fenomen, og vi har historiske eksempler på vellykkede strategier. Mennesker har blant annet i stor grad lykkes i å

---

[15] http://wyss.harvard.edu/staticfiles/newsroom/pressreleases/Gene%20drives%20FAQ%20FINAL.pdf

[16] National Academy of Sciences: Gene drives on the Horizon (2016) – report. https://www.nap.edu/read/23405/chapter/1

[17] Yue et al (2012) Widespread impact of horizontal gene transfer on plant colonization of land. Nature Communications 3.

[18] Hotopp (2011) Horizontal gene transfer between bacteria and animals. Trends in Genetics 27.

[19] Personlig kommunikasjon med William Ryan Easterday, forsker ved Centre for Ecological and Evolutionary Synthesis, Universitetet i Oslo.

utrydde lopper og lus fra mange samfunn, og det antas at dette er en av hovedgrunnene til at pest forsvant fra Europa.[19] Og på 1950-tallet satte man i USA i gang et program for å bekjempe sårfluer (*Cochliomyia hominivorax*), som forårsaket store tap for husdyrindustrien, ved å sette ut sterile hanner. Resultatet er at sårfluen nå er utryddet fra de sydlige deler av USA, samt store deler av Mexico, Mellom-Amerika og Jamaica.[20] Det er ikke dokumentert noen vesentlige negative effekter for miljøet. En lignende strategi er også i bruk for å redusere bestanden av *A. aegypti* for å bekjempe dengue-feber, der sterile hannmygg som produserer ikke-levedyktig avkom settes ut i naturen. Forskjellen er at sterilitet oppnås ved genmodifisering (uten gen-driver). Ifølge produsenten Oxitec har dette ført til en nedgang i *A. aegypti*-populasjonen i utsettingsområdene med rundt 90%, og lokale myndigheter i Brasil har publisert data som viste at tilfellene av dengue-feber i utsettingsområdet Piracicaba har gått ned tilsvarende.[21] Enkelte har uttrykt bekymring for at reduksjon i bestanden av *A. aegypti* skal føre til at nisjen fylles av den nært beslektede arten *A. albopictus*, som også kan bære sykdomsvirus. Så langt foreligger det ingen dokumentasjon på at det har skjedd.

Noen mener det vil være bedre å bruke en gen-driver til å modifisere en populasjon, eksempelvis ved å gjøre mygg resistente mot malariaparasitten, enn å utrydde den, fordi de økologiske konsekvensene kan være mindre. Imidlertid fremheves det fra forskerhold at det kan være flere grunner til å velge utryddingsstrategien. For det første vil den antagelig være mer effektiv (det er sannsynlig at malariaparasitten vil bli motstandsdyktig mot en resistens-driver). For det andre vil da gen-driveren forsvinne med myggen, og ikke bli værende i naturen som en risiko-faktor, slik det vil med en resistens-driver.

Andre eksempler viser imidlertid at utryddelse av arter kan få uheldige konsekvenser. For eksempel har overfiske av østers ført til oppblomstring av alger og dermed oksygenmangel og lavere biodiversitet langs den amerikanske kysten.[22] Et annet eksempel kommer fra Sarigan Island, en Stillehavsøy, der fjerning av geiter og griser for å bevare skogsområder og den lokale faunaen førte til at en invasiv planteart i vindelfamilien raskt overgrodde øya.[23]

I samspill med komplekse økosystemer vil konsekvensene av å sette ut en gen-driver kunne være både såkalte kjente ukjente (forventede eller overskuelige) og ukjente ukjente (uventede eller uoverskuelige).

## 5.0 Risikovurdering

Spørsmålet er om det er mulig å forhåndsvurdere risikoen ved å slippe ut en gen-driver. Kunnskapsgrunnlaget når det gjelder gen-drivere er foreløpig begrenset til fire laboratoriebaserte proof-of-concept-studier. Risikofaktorene vil være forskjellige for de ulike anvendelsesområdene, og hvert tilfelle må vurderes for seg. Dersom gen-drivere skal vurderes å anvendes er man nødt til å

[20] http://www.fao.org/docrep/U4220T/u4220T0a.htm

[21] http://www.oxitec.com/dengue-fever-cases-drop-91-percent-neighbourhood-piracicaba-brazil-oxitecs-friendly-aedes-released/

[22] Jackson et al. (2001) Historical overfishing and the recent collapse of coastal ecosystems. Science. 293(5530): 629-638. 2001.

[23] Kessler, C.C. 2002. Eradication of feral goats and pigs and consequences for other biota on Sarigan Island, Commonwealth of the Northern Mariana Islands. In: Veitch, C. R. and Clout, M. N. (eds.). Turning the tide: the eradication of invasive species, pp. 132-140. IUCN SSC Invasive Species Specialist Group, IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK.

finne hensiktsmessige og tilstrekkelige metoder for risikovurdering som er forankret i internasjonal konsensus.

Ifølge forskere ved Centre for Ecological and Evolutionary Synthesis (CEES) ved Universitetet i Oslo vil det være vanskelig å gjøre hypotese-drevet modellering av effekten av en gen-driver, fordi vi vet for lite om de ulike variablene som avgjør utfallet. De mener derfor at slik modellering ikke ikke kan brukes i risikovurderingsprosessen på en meningsfylt måte.[24] I en omfattende rapport fra the National Academy of Sciences (NAS)[16] i USA har man forsøkt å foreslå enkelte retningslinjer for hvordan en risikovurderingsmodell bør se ut. Spesifikt tar den for seg konseptet «ecological risk assessment» som brukes av US Environmental Protection Agency (EPA) for å evaluere de økologiske effektene (både positive og negative) av eksponering for ulike stressfaktorer, for eksempel hvordan pesticider påvirker miljøet eller utrydningstruede arter. Målet med denne modellen er å gi kvantitative mål, samtidig som den opererer langsiktig og håndterer en stor grad av usikkerhet. Konkret innebærer dette omfattende informasjonsinnhenting i de innledende fasene av prosessen, etterfulgt av analyse og karakterisering av risikoer. I tillegg kan den identifisere kunnskapshull og hvilke data som behøves for å kunne gi meningsfylte svar. NAS mener en slik tilnærming vil kunne brukes for risikovurdering av gen-drivere, men at det behøves mer forskning, både i laboratoriet og i feltforsøk, for å kunne si noe om mulige utilsiktede effekter, og hvordan gen-drivere oppfører seg i ulike miljøer.

Noen er bekymret for at gen-driveren vil kunne sette seg andre steder i arvestoffet og ta med seg nye genetiske elementer når den spres. Dette er imidlertid lite sannsynlig, siden gen-driveren bare kan kutte genet den sitter i, som er målsekvensen. Det er mer sannsynlig at det vil kunne oppstå mutasjoner i organismens arvestoff som kan gjøre gen-driveren uvirksom.[25] Det vil likevel være nødvendig å innhente empiriske data for å kunne dokumentere hvorvidt man kan få slike effekter, og det er derfor iverksatt studier for å undersøke effektivitet og sikkerhet for gen-drivere. Blant annet brukes rundormen *Caenorhabditis brenneri*, en modellorganisme med kort generasjonstid som kan dyrkes i stort antall, for å kartlegge forekomsten av utilsiktede mutasjoner, kromosominstabilitet, sannsynligheten for spredning til nært beslektede arter og andre relevante faktorer.[8] I tillegg har én av forskningsgruppene som utvikler gen-drivere for malariamygg bygget store, lukkede bur med kunstige økosystemer der gen-driverne kan prøves ut.[26]

## 6.0 Kontrollmekanismer

Fordi gen-drivere er konstruert for å spres til store populasjoner, og fordi konsekvensene av å sette en gen-driver ut i naturen kan være store og uforutsigbare, er feltforsøk risikabelt. Det arbeides derfor med å utvikle kontrollmekanismer for å begrense spredningen av gen-drivere. Ett forslag er at man må ha klar for hånden en ekstra gen-driver som kan reversere den første, som kan settes ut umiddelbart ved behov. Konseptet har blitt vist å fungere i gjærceller i laboratoriet.[1] Imidlertid er det høyst usikkert om dette vil være tilstrekkelig for å motvirke effektene av den originale gen-driveren ute i naturen. Et annet system som har blitt lansert er såkalte daisy-drives, der gen-driveren stanser etter et visst antall generasjoner fordi den er designet til å miste viktige elementer for hver gang den

[24] Personlig korrespondanse med Nils Christian Stenseth, forsker ved Centre for Ecological and Evolutionary Synthesis, Universitetet i Oslo.

[25] http://www.nature.com/news/gene-drives-thwarted-by-emergence-of-resistant-organisms-1.21397?WT.mc_id=FBK_NatureNews

[26] Personlig kommunikasjon med Professor Andrea Crisanti, Imperial College London.

kopieres.[27] Hvor lenge den er funksjonell og dermed omfanget av spredningen i en populasjon avhenger av hvordan den er bygget opp, og kan justeres. Dette ville kunne brukes som en strategi for å begrense gen-driveren til enkelte bestander. Ifølge forskeren som utvikler daisy-drive-systemet har de nå testet ut den enkleste varianten i gjærceller, og sett at den fungerer. Fremover skal de også teste mer avanserte varianter med flere elementer.[8] Et tredje forslag er at man bør bevare originale eksemplarer av den arten som skal endres, slik at de kan settes ut igjen på nytt hvis noe går galt.

WHO mener det er et stort potensial for bruken av GM-mygg til å bekjempe sykdommer. De har utarbeidet forslag til retningslinjer for laboratorieforskning og feltforsøk for GM-mygg, inkludert gen-drivere.[28] Dette innebærer at innledende forsøk bør foregå i strengt kontrollerte innesperrede fasiliteter, og at eventuelle feltforsøk bør utføres på geografisk isolerte områder. Dersom man setter ut en gen-driver i naturen kreves kontinuerlig monitorering av effektivitet og både tilsiktede og utilsiktede effekter over tid.

Det amerikanske forsvarsbyrået Defence Advanced Research Projects Agency (DARPA) under Pentagon har startet et program for utvikling av metoder for å stanse, fjerne eller reversere uønskede genetiske endringer, uansett om endringene skyldes gen-drivere eller andre former for genredigering.[29] Slike strategier vil kreve mye forskning.

## 7.0 Et reelt alternativ?

Det finnes mange programmer for naturforvaltning og folkehelse verden over, og det tas i bruk en rekke virkemidler for å oppnå målsettingene. Eksempler er sprøyting mot skadedyr eller sykdomsbærende organismer, vaksinering av befolkninger eller dyrebestander, utsetting av nye arter i lokale økosystemer for å holde bestanden av andre organismer nede, eller tiltak for å beskytte truede arter.

For eksempel iverksatte myndighetene i Brasil og en rekke andre søramerikanske land på 1940-tallet et program for å utrydde *A. aegypti* ved bruk av insektmiddelet DDT, for å få kontroll på spredningen av dengue-feber. Innen begynnelsen av 1960-tallet var arten borte fra store deler av kontinentet.[30] Imidlertid kom myggen senere gradvis tilbake til disse områdene, blant annet fordi programmet mistet politisk støtte og derfor ble trappet ned. At myggen utviklet resistens mot DDT var en annen medvirkende faktor. Det finnes også i dag programmer for å kontrollere eller utrydde *A. aegypti*, og innsatsen har blitt intensivert med økningen i forekomsten av Zika-viruset.

Et annet eksempel er målet om å utrydde invasive gnagere som ødelegger store deler av faunaen på tropiske øyer. Blant annet driver organisasjonen Island Conservation aktive programmer der de setter ut store mengder rottegift, og har lykkes med å fjerne invasive gnagere fra flere øyer.[31] Dette har ført til en økning i bestanden av utrydningstruede arter.

Ingen av disse strategiene er risikofrie. Både sprøytemidler og rottegift kan være skadelige for helse og miljø. I tillegg kan effektiviteten være begrenset. Island Conservation mener for eksempel at en gen-driver som gjør at det bare fødes hanner kan være en mer effektiv og mindre risikofylt metode å

[27] Noble et al (2016) Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. BioRxiv. http://biorxiv.org/content/early/2016/06/06/057307

[28] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127889/1/9789241507486_eng.pdf?ua=1

[29] http://www.darpa.mil/news-events/2016-09-07

[30] http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891997000100023

[31] http://www.islandconservation.org/

utrydde rottepopulasjoner på enn å sette ut rottegift på hele øyer.[11] Det vil også kunne være mer i tråd med prinsipper om dyrevelferd, siden det ikke innebærer lidelse for organismene. Spørsmålet er hvordan en nytte/risiko-vurdering av en gen-driver stiller seg sammenlignet med alternative strategier i den enkelte sak.

## 8.0 Etikk

Gen-drivere gir oss en rekke nye muligheter til å løse vesentlige helsemessige og økologiske problemer. Vi kan derfor i utgangspunktet ha en moralsk plikt til å utvikle denne teknologien, som derved uttrykker et moralsk imperativ. På den annen side er det også flere utfordringer med teknologien, som kan reise spørsmål om det er forsvarlig, både vitenskapelig, politisk og etisk, å ta den i bruk.

Ved beslutninger i situasjoner der man har vitenskapelig grunnlag for å anta skade på helse eller miljø, men mangler tilstrekkelig kunnskap for å anslå sannsynligheten og omfanget av skaden, er føre-var-prinsippet anerkjent som beslutningsprinsipp, blant annet i EU og i Norge.[32] Anvendelsen av dette prinsippet krever ikke bare teknisk ekspertise, men også samfunnsmessige og etiske vurderinger. Hvorvidt man skal sette i gang forsøk med gen-drivere er dermed i stor grad et politisk spørsmål. Men føre-var-vurderinger er ikke uttømmende for den etiske vurderingen av dette spørsmålet. Noen vil mene det er galt i seg selv å ta i bruk gen-drivere på den måten som nå planlegges.

### 8.1 Overstyre evolusjonen

Ett av argumentene er at det kan være uakseptabelt å overstyre evolusjonen og de naturlige betingelsene så direkte og fundamentalt som med gen-drivere. Selv om vi har påvirket den genetiske sammensetningen i organismer ved hjelp av tradisjonell avl og foredling, introduserer gen-drivere noe radikalt nytt. Mens genteknologi brukes for å endre spesifikke gener på eksempelvis planter brukt i matproduksjon og industri, vil man med gen-drivere derimot kunne endre tilnærmet alle individer i en art med frittlevende individer, med de potensielt omfattende konsekvenser det måtte innebære.

Argumentene mot dette baserer seg på at naturen setter grenser for menneskelig manipulasjon. Enten man legger vekt på at vi ikke skal rokke ved naturens skjøre balanse, at vi ikke har kontroll over konsekvensene, eller at vi ikke er i stand til å ta ansvar for resultatene av så omfattende inngripen, er kjernen i argumentet at vi må respektere naturen.

Det er derfor uakseptabelt med overlegg å foreta inngrep som kan ha store innvirkninger på økosystemer, fordi det er umulig for mennesker å ha kontroll over og ta ansvar for et inngrep og konsekvensene av det på et slikt nivå. Evolusjonen «jobber» ofte sakte og med ørsmå endringer for hver generasjon, slik at arter som samvirker i miljøet, får tid til å tilpasse seg en endring. Med gen-drivere vil en derimot kunne få endringer svært hurtig og uten at samhandlede arter får mulighet til å tilpasse seg. Med dette kan man forrykke en grunnleggende økologisk balanse.

[32] http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=URISERV%3Al32042

Fra et annet perspektiv argumenteres det med at menneskelig aktivitet, for eksempel utslipp av klimagasser og avskoging, har hatt store konsekvenser for både miljø og klima, og at bruk av gen-drivere kan bidra til å forsterke en slik negativ utvikling.

Fra et mer pragmatisk perspektiv kan man argumentere for at det er bedre å bruke gen-drivere i situasjoner der den endrede populasjonen opphører fordi den fases ut over tid gjennom manglende reproduksjon enn å ta livet av individene direkte, for eksempel ved bruk av gift. Enkelte mener gen-drivere dessuten kan være et nyttig verktøy for å reversere noe av skaden vi har påført kloden vår. Mot dette kan man innvende at det ikke er riktig å bruke teknologi til å fikse et problem som i utgangspunktet er generert av teknologi, for eksempel ved bruk av gen-drivere for å reversere sprøytemiddelresistens i ugress. Det som behøves er en tilnærming som ikke skader naturen, heller enn å reparere menneskepåførte skader gjennom handlinger som kan føre til at nye skader oppstår.

## 8.2 Har vi rett til å utrydde en art?

Gen-drivere aktualiserer også en velkjent problemstilling: teknologi som utrydder en art.

Innen øko-sentrisk miljøetikk, argumenteres det for at arter har en iboende verdi uavhengig av om de har nytte for mennesker eller ei, og at det derfor er prinsipielt uetisk å utrydde en art.[33] Mot dette hevdes det at arter ikke har en slik ubetinget verdi, da det oppfattes som positivt å utrydde organismer som sykdomsfremkallende bakterier og virus.

Et annet motargument tar utgangspunkt i at det er et viktig skille ved livsformer som har bevissthet og evne til å føle smerte og/eller lyst.[34] Denne argumentasjonen impliserer, slik blant annet filosofen Peter Singer fremhever, at enklere livsformer slik som planter og insekter ikke har moralsk status, slik som høyerestående dyr og mennesker har. Problemet med denne tilnærmingen er at vi ikke har nok kunnskap om ulike organismers mentale tilstand. Dessuten tilsier den veletablerte praksisen med å eliminere organismer, blant annet insekter og gnagere ved bruk av midler som sprøytemidler og gift, at det ikke er umiddelbart overbevisende å tilskrive moralsk status på individnivå for en del arter, uavhengig av om de er bevisste og kan føle smerte. Spørsmålet er om vi allikevel kan tilskrive moralsk verdi til arter der enkeltindividene ikke selv har det. Dette er sentrale problemstillinger i miljøetikken, og får følge for vurderingen av gen-drivere som har artsutryddelse som mål eller virkning. Denne problemstillingen er likevel ikke særegen for gen-drivere, siden vi allerede bruker andre virkemidler for å nå samme mål.

## 8.3 Miljøetiske perspektiver

Gen-drivere, kanskje mer enn noen annen teknologi, stiller oss overfor utfordringen om hvordan nytte for mennesket skal veies mot risiko for naturen (og derigjennom muligens for oss selv og våre etterkommere), siden bruken kan få store konsekvenser for begge. Denne konflikten gjenspeiles i to motstridende miljøetiske tilnærminger: Er naturen primært en ressurskilde som vi fritt kan benytte for våre egne formål innen rimelighetens grenser, eller har vi moralske forpliktelser som tilsier at vi i minst mulig grad skal foreta irreversible endringer i naturen – fordi den har egenverdi og/eller av hensyn til framtidige generasjoner. Hva veier i så fall tyngst der ett av hensynene må vike?

---

[33] Se for eksempel Rolston, H. III. *Philosophy Gone Wild: Essays in Environmental Ethics*. Amherst, NY: Prometheus, 1986

[34] Pugh. J (2016) Driven to extinction? The ethics of eradicating mosquitoes with gene-drive technologies. *Journal of Medical Ethics 42*.

Å sikre og fremme bærekraftig utvikling er et sentralt prinsipp innen miljøetikk. Ett spørsmål er om målet er hensynet til våre etterkommere, eller om naturens egenverdi forplikter oss til å begrense det menneskelige fotavtrykket. Dette er et viktig spørsmål der hvor gen-drivere skal benyttes til folkehelseformål, som for eksempel håndtering av malaria. I tilfellet der en gen-driver ønskes brukt til konserveringsformål, for eksempel til å bevare utrydningstruede arter, blir derimot spørsmålet mer komplekst, siden formålet nettopp er bevaring av naturen fremfor umiddelbar menneskelig gevinst. På samme måte som risiko og nytte av gen-drivere vil variere fra sak til sak, er det derfor også vanskelig å generalisere om de miljøetiske aspektene ved bruk av teknologien.

## 8.4 Nytte for hvem?

Argumentene mot å ta i bruk gen-drivere må veies mot argumenter for. Vi kan, for eksempel, ha et sterkt moralsk imperativ for å redde potensielt mange menneskeliv som står mot å sikre malariamyggens videre eksistens. Malaria tar fortsatt livet av rundt en halv million mennesker hvert år, tross mange forsøk på tiltak som bruk av myggnetting, insektmidler og utvikling av vaksiner.[6] Konsekvensene av å ikke ta i bruk et middel som potensielt kan redusere forekomsten av sykdommen vesentlig, vil derfor kunne være store. Motsvarende må man også se på hvordan andre mennesker kan hjelpes tilsvarende for midlene som brukes til å utvikle og sette ut gen-drivere.

Slike vanskelige nytte-risiko-vurderinger er trukket frem i en rapport utgitt av en Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology nedsatt av FNs Konvensjon om biologisk mangfold (CBD) i 2015. Gruppen har identifisert at gen-drivere kan være et verktøy for å forbedre bærekraftig bruk av biologisk mangfold og folkehelse, men at de kan ha uheldige konsekvenser for økosystemene.[35]

At nytten av en gen-driver tilfaller en begrenset populasjon eller geografisk område, mens risikoen bæres av mange som ikke har gevinst, gjør også avveiingene svært vanskelige. For befolkningen i tropiske og sub-tropiske strøk vil gevinsten ved å hindre spredningen av malaria være betydelig, og de vil med god grunn kunne ønske å bruke teknologien. Andre vil derimot få begrenset eller endog ingen gevinst, men bærer en risiko for uønskede økologiske effekter. I tilfellet med malaria kan en komme i en nord/sør-konflikt ved at folk i sør er ventet å oppleve fordelene, mens risikoen, i prinsippet, bæres av alle. I dette tilfellet vil 'risikoen' først og fremst være tap av biologisk mangfold, som i liten grad er en personlig trussel. Men man kan tenke seg gen-drivere der risikoen er mer konkret og berører mennesker som ikke har gevinst av tiltaket. Bør man, fra et etisk perspektiv, være villig til å akseptere en antatt mindre alvorlig risiko for å gagne dem som er utsatt for en livstruende sykdom, og som i mange tilfeller er mindre ressurssterke? Er det akseptabelt med inngrep som svekker en bærekraftig utvikling, dersom det samtidig utrydder en slik alvorlig sykdom? På den annen side er det ikke sikkert befolkningen i de malaria-utsatte områdene vil ønske å ta i bruk gen-drivere, selv om det skulle være politisk vilje til å gjøre det internasjonalt.

## 8.5 Samfunnsverdier og berørte parter

Et viktig element i vurderingen av gen-drivere er hensynet til samfunnets verdier. På den ene siden kan gen-drivere bli et betydelig middel for å bekjempe sykdom og fremme miljøkonservering. På den andre siden kan de også utgjøre en betydelig trussel mot miljøet. Det kan bli utfordrende å håndtere

[35] https://www.cbd.int/doc/meetings/synbio/synbioahteg-2015-01/official/synbioahteg-2015-01-03-en.pdf

motstridende syn og samfunnsmessige verdier, og bestemme hvordan disse skal vektlegges i en vurderingsprosess.

Det vil være svært viktig å inkludere ulike interessegrupper og samfunnsaktører i diskusjonen om bruken av gen-drivere. Imidlertid kan det være krevende å definere hvem dette bør være. Hvilke grupper berøres geografisk og må man berøres direkte for å bli hørt?

Avgjørelsen om hvorvidt man skal sette ut en gen-driver, og dermed godta den risikoen det innebærer eller ikke, bør være fundert i en bred samfunnsdialog.

### 8.6 Alternativer

Før gen-drivere kom på banen ble manglende behandling av malaria ofte trukket frem som et eksempel på en svakhet i hvordan medisinsk forskning finansieres og at de store industriaktørene ikke prioriterte sykdommer i utviklingsland med begrenset mulighet for fortjeneste. Selv om det etter hvert er investert betydelige beløp også i malariaforskning, så langt med begrenset terapeutisk resultat, er det viktig å ikke glemme at det kan finnes alternative strategier.

Eksempelvis kan et alternativ til å utrydde malariamyggen, være at gen-drivere brukes til å gjøre myggen uegnet som en vektor for malaria-parasitten. Med en slik strategi vil en kunne unngå å utrydde en hel art «bare» fordi den var så uheldig å være bærer av en parasitt. Imidlertid vil da gen-driveren være tilstede i populasjonen på ubestemt tid, som kan øke risikoen for utilsiktede hendelser. Hvordan ulike alternativer vektes og vurderes vil variere fra sak til sak.

## 9.0 Føre-var-prinsippet – ulike tilnærminger

Føre-var-prinsippet er implementert i en rekke regelverk, særlig innen miljøområdet. Det tilsier at når en handling kan få alvorlige negative konsekvenser, og vi ikke vet nok om disse konsekvensene eller om sannsynligheten for at de vil finne sted, bør vi for sikkerhets skyld forby handlingen inntil vi vet mer om disse konsekvensene. Dette kan lede til ulike handlingsvalg, for eksempel forbud, spesielle krav til feltforsøk etc.

Det finnes ulike tolkninger av føre-var-prinsippet:

- En svak versjon består i at mangel på sikker vitenskapelig kunnskap ikke skal være en begrunnelse for å la være å sette i verk kostnadseffektive tiltak for å hindre alvorlige eller irreversible miljøskader. En slik formulering av prinsippet finnes i Rio-erklæringen om miljø og utvikling og klimakonvensjonen fra 1992.[36] Dette innebærer at tiltak for å begrense skade vurderes i et kost/nytte-perspektiv. Bevisbyrden ligger ofte på dem som ønsker å iverksette de begrensende tiltakene.
- I moderate versjoner av prinsippet krever tilstedeværelsen av en mulig trussel at man iverksetter tiltak for å forebygge den, selv der det ikke foreligger vitenskapelig bevis for at skaden faktisk vil inntreffe. Det er normalt ingen forutsetning at tiltakene skal vektes mot kostnadene ved å iverksette dem. Her kan bevisbyrden legges enten på dem som ønsker å anvende føre-var-prinsippet eller dem som fremmer forslag om en aktivitet/teknologi. En slik tolkning av føre-var-prinsippet ligger til grunn blant annet for EU-lovgivningen.[37]

[36] http://www.unep.org/documents.multilingual/default.asp?documentid=78&articleid=1163

[37] http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=URISERV%3Al32042

- Sterke versjoner av prinsippet skiller seg primært fra de svake og moderate ved at bevisbyrden i sin helhet legges på de som fremmer forslag om en aktivitet/teknologi, som må kunne sannsynliggjøre at den ikke medfører uakseptabel risiko. En slik tilnærming impliserer også at man ikke vil akseptere noen slik risiko uavhengig av nytten av aktiviteten. Et eksempel på en slik tolkning finnes i The Earth Charter, en internasjonal deklarasjon om bærekraftig utvikling.[38]

Føre-var-prinsippet har blitt kritisert for mangel på tydelighet, og at det er utfordrende å operasjonalisere. Samtidig er den generelle formuleringen også en styrke, fordi den kan brukes i mange sammenhenger, blant annet innen miljø-, klima- og helsepolitikk, og tillater ulik håndtering fra sak til sak. Hvordan man tolker føre-var-prinsippet vil ha stor betydning for vurdering, håndtering og regulering av gen-drivere. Bruk av gen-drivere vil i sin natur kunne medføre en ikke ubetydelig grad av risiko og usikkerhet, også på forskningsstadiet. Hvis føre-var-prinsippet tolkes strengt, kan det være vanskelig å få gjort forskning for å innhente tilstrekkelig kunnskap for å risikovurdere en gen-driver, slik som feltforsøk.

## 10.0 Åpenhet om forskningen

Forskningsgrupper som utvikler gen-drivere har aktivt tatt til orde for åpenhet. Blant annet ønsker de at ingen feltforsøk eller annen utsetting skjer uten at den politiske beslutningen er basert på en bred offentlig debatt. Videre ønsker de at planer skal publiseres før de utvikles og iverksettes, og at alle forsøksdata skal offentliggjøres og helst fagfellevurderes.[39] Dr. Kevin Esvelt, en av oppfinnerne av gen-driver-teknologien og patentsøker, har uttalt at han også vil bruke patentet, dersom det blir tildelt, til å presse forskere til å avsløre forskningsplanene før de gjennomfører dem og å forplikte seg til å følge bestemte sikkerhetsrutiner.[40]

## 11.0 Industri og patenter

Gen-driver-teknologien innebærer potensielt store økonomiske gevinster, spesielt innen landbrukssektoren og farmasøytisk industri. Det er imidlertid bred enighet om at det ikke skal være opp til enkelte industriaktører å råde over så kraftfull teknologi der de uønskede konsekvensene kan bli store. Således har Broad Institute, som innehaver av ett av patentene på CRISPR-teknologien, spesifikt forbudt bruken av metoden til å utvikle gen-drivere i sin lisensavtale med agriselskapet Monsanto.[41] Dr. Kevin Esvelt ønsker som tidligere nevnt å knytte en rekke forbehold til lisensiering av teknologien, deriblant full åpenhet omkring utviklingsplaner. Andre har tatt til orde for at alle rettigheter knyttet til teknologien bør overgis til et nøytralt internasjonalt organ under FN, på linje med atomkraft-teknologi.[42]

---

[38] http://earthcharter.org/

[39] https://www.technologyreview.com/s/601634/meet-the-moralist-policing-gene-drives-a-technology-that-messes-with-evolution/

[40] https://www.technologyreview.com/s/602633/stop-gene-spills-before-they-happen/

[41] https://www.statnews.com/2016/09/22/monsanto-licenses-crispr/

[42] https://www.theguardian.com/science/political-science/2016/jun/09/the-national-academies-gene-drive-study-has-ignored-important-and-obvious-issues

## 12.0 Misbruk og utilsiktet utslipp

Noen er bekymret for at gen-drivere skal misbrukes. Et eksempel er bruk i krigføring, for eksempel ved å ødelegge avlingene til motstanderen. Et annet eksempel er bioterror, der man for eksempel kan gjøre mygg eller andre vektorer som livnærer seg på mennesker mer egnet til å spre sykdom, eller sette inn giftgener i dem. Det er også en risiko for at enkelte vil kunne utvikle og ta i bruk gen-drivere som i utgangspunktet er for gode formål, men utenfor myndighetenes kontroll.

Dr. Kevin Esvelt mener gen-drivere ikke er spesielt godt egnet som biovåpen. Først og fremst spres de sakte sammenlignet med patogener som virus og bakterier. I tillegg er de enkle å oppdage med DNA-sekvensering, og kan trolig være mulig å nøytralisere med en reverserende gen-driver.[8]

Likevel er teknologien på radaren hos en rekke politiske organer og forsvarsorganisasjoner, blant annet i amerikansk etterretning og FN. Forsvarets forskningsinstitutt (FFI) i Norge er også interessert i kunnskapsinnhenting og dialog rundt både genredigering generelt, og gen-drivere spesielt. En av hovedgrunnene til bekymring er at teknologien er relativt enkel å mestre, og derfor i teorien kan tas i bruk av mange.

Et annet bekymringspunkt er utilsiktede utslipp av gen-drivere fra forskningslaboratorier. I teorien vil disse kunne spre seg til ville populasjoner, gitt at det finnes formeringsdyktige organismer av samme art i området. Esvelt mener imidlertid at det vil være veldig usannsynlig at utslipp av en gen-driver ved et uhell vil kunne føre til utilsiktet utryddelse av en art. For at det skal kunne skje må gen-driveren for det første være svært nøye designet for akkurat det formålet, omstendighetene må ligge veldig godt til rette for spredning, og ingen tilfeldigheter må føre til at gen-driveren slutter å virke, for eksempel gjennom inaktiverende mutasjoner eller at gen-driver-organismen dør før den får formert seg. Et større problem er at utilsiktede utslipp vil være veldig ødeleggende for allmennhetens tillit til teknologien, og kan forsinke anvendelsen av den til sykdomsbekjempelse med mange år, mener Esvelt.[8]

## 13.0 Regulering

Gen-drivere innebærer innsetting av genmateriale i en organismes arvestoff ved hjelp av genteknologi, og vil derfor uomtvistelig omfattes av eksisterende nasjonale GMO-regelverk, inkludert genteknologiloven. Men gen-drivere byr på spesielle utfordringer, fordi det i mange tilfeller vil være sannsynlig at en gen-driver krysser landegrenser og jurisdiksjoner, fordi de er laget for å spre seg til store populasjoner over store geografiske områder. Det betyr at man behøver internasjonale bestemmelser for bruk av gen-drivere.

Cartagena-protokollen, en internasjonal avtale under FNs Konvensjon om biologisk mangfold (CBD), regulerer handel med genmodifiserte organismer, og skal sørge for at biologisk mangfold og helse ikke skades ved transport, håndtering og bruk av genmodifiserte organismer. Føre-var-prinsippet skal legges til grunn, og partene er forpliktet til å lage nasjonale GMO-regelverk. Avtalen regulerer blant annet genmodifisert mygg gjennom bestemmelser om utsetting og transport av GMO. Bestemmelser om at en stat kan nekte import av GMO, kan imidlertid vise seg særlig vanskelige å håndheve i praksis når det gjelder gen-drivere. Det er heller ikke alle nasjoner som har ratifisert Cartagena-protokollen, slik som USA, der mye av forskningen på gen-drivere foregår.

Det finnes også andre internasjonale rammeverk som kan få betydning for enkelte former for bruk av gen-drivere, som militær bruk, bl.a. FNs konvensjon (1977) om forbud mot bruk av miljøpåvirkning til militære formål (ENMOD) og FNs konvensjon (1972) om forbud mot biologiske våpen (BWC).

Ingen av de eksisterende rammeverkene er imidlertid ideelle for regulering av gen-drivere. The Nuffield Council on Bioethics i Storbritannia foreslår et fleksibelt system der RRI (Responsible Research and Innovation) står sentralt, og som kan tilpasses teknologien og den enkelte sak.[43]

Det er også behov for å avklare hvem som har eller bør ha ansvar for eventuelle uønskede konsekvenser som måtte oppstå ved utsetting av en gen-driver.

Det forventes at problematikken skal diskuteres i flere store internasjonale fora i tiden som kommer, og at vi etter hvert kan få flere forslag på bordet. Ved siden av partsmøter under biomangfoldkonvensjonen kan flere internasjonale organisasjoner i FN-systemet være aktuelle fora for å drøfte en internasjonal regulering av gen-drivere, f.eks. UNEP, FAO og WHO.

## 14.0 Presserende behov for internasjonal debatt

Gen-drivere er under rask utvikling, og mange er optimistiske mhp. muligheten for å ta i bruk teknologien. Blant annet har de to nevnte malaria-prosjektene mottatt betydelig støtte fra både offentlige og private aktører. For eksempel har Bill & Melinda Gates foundation gitt 75 millioner dollar til forskere ved Imperial College i London som utvikler gen-driveren som skal utrydde malariamyggen, og håper å ha teknologien ferdig utviklet innen 2018 med påfølgende godkjenning om bruk innen 2029[44]. En indisk stiftelse kalt Tata Trust of Mumbai har gitt 70 millioner dollar til forskere ved University of San Diego som utvikler gen-driveren som skal gjøre malariamygg resistente mot parasitten[45].

National Academy of Sciences i USA, en av verdens mest anerkjente vitenskapelige organisasjoner, mener det ikke er tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å støtte utsetting av gen-drivere på nåværende tidspunkt, men at potensialet innen både grunnforskning og anvendt forskning er så betydelig at det rettferdiggjør videre forskning, både i laboratoriet og nøye kontrollerte feltforsøk[16].

Andre mener at gen-drivere medfører så stor usikkerhet og uforutsigbare konsekvenser for økosystemene at det ikke kan rettferdiggjøres å ta dem i bruk. Blant annet stemte International Union for the Conservation of Nature (IUCN) under sin konferanse World Conservation Congress tidligere i år frem et moratorium, som er et selvpålagt forbud, på gen-driver-forskning inntil det har blitt nøye vurdert[46].

Da partene til CBD og Cartagena-protokollen møttes til diskusjon i desember 2016 ble det fremmet ønske om moratorium på all anvendt forskning og bruk av gen-drivere fra flere miljøorganisasjoner. De mener det ikke finnes tilstrekkelig gode regulatoriske rammeverk eller måter å vurdere risiko på, og trekker også frem den iboende usikkerheten og ulike etiske utfordringer ved bruk av gen-drivere. En rekke forskere og akademiske institusjoner tok imidlertid til orde for at et slikt moratorium vil være uansvarlig og svært skadelig for utviklingen av denne teknologien. De mener at enhver definitiv avgjørelse om bruken av gen-drivere i beste fall er prematurt i denne tidlige fasen av forskningen, og at det vil gå imot prinsippet om sak-til-sak-vurdering. Imidlertid ønsker de en kontinuerlig og åpen

[43] The Nuffield Council on Bioethics. Genome editing: and ethical review (2016). http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing/ethical-review-published-september-2016/

[44] https://www.technologyreview.com/s/602304/bill-gates-doubles-his-bet-on-wiping-out-mosquitoes-with-gene-editing/

[45] http://www.sandiegouniontribune.com/news/science/sd-me-tata-gift-20161018-story.html

[46] https://portals.iucn.org/congress/motion/095

dialog, der partene til CBD også deltar, for å finne de beste rammene for regulering, risikovurdering og bruk av gen-drivere.

Partene avslo forslaget om et moratorium, og anmodet i stedet i en uttalelse om en føre-var-tilnærming ved testing av gen-drivere, i tråd med det forskerne selv vektlegger.[47,48] Temaet vil med stor sannsynlighet tas opp ved neste partsmøte i 2018, og også ved en rekke andre fora i tiden som kommer.

Konsekvensene av et moratorium vil avhenge av moratoriets omfang. I noen tilfeller kan det begrense uønsket bruk av en teknologi, samtidig som det kan stimulere til økt forskningsaktivitet for å innhente kunnskap og bygge kompetanse, samt etablere hensiktsmessige regulatoriske rammeverk. I andre tilfeller kan et moratorium føre til mindre forskningsaktivitet på feltet, for eksempel fordi det bevilges mindre forskningsmidler.

Fordi gen-drivere ikke respekterer geografiske grenser, fordi konsekvensene av å ta dem i bruk potensielt kan bli store, fordi det er uenighet om hvorvidt de skal tas i bruk og fordi teknologien er under rask utvikling er det et presserende behov for internasjonal debatt. Enhver beslutning om anvendelsen av teknologien forutsetter et internasjonalt samarbeid og forankring i et felles rammeverk. Det vil også være viktig å ha samfunnsmessig konsensus om at den forventede nytteverdien oppveier mulige negative risikoer, og at vi kan akseptere at det alltid vil være en grad av usikkerhet om hva som blir utfallet.

## 15.0 Bioteknologirådets tilråding:

Utviklingen av gen-driver-teknologien går raskt, og Bioteknologirådet mener derfor at det er viktig å drøfte temaet vitenskapelig, politisk og samfunnsmessig i tiden som kommer, både nasjonalt og internasjonalt. Bioteknologirådet anmoder norske myndigheter om å være en pådriver i arbeidet med å etablere et internasjonalt regelverk for gen-drivere.

Bioteknologirådet mener videre at den potensielle gevinsten ved bruk av gen-drivere kan være stor samtidig som det er en betydelig risiko knyttet til bruk av teknologien i naturen. Rådet mener det er påkrevet med videre forskning og at denne forskningen også er viktig for å kunne utvikle sikkerhetstiltak mot gen-drivere som får utilsiktede konsekvenser, slippes ut ved uhell eller misbrukes.

Bioteknologirådet mener at all forskning på og utvikling av gen-drivere bør foregå i åpenhet, at det bør skje trinnvis, og at ethvert forslag om utsetting drøftes i offentlige internasjonale fora der ulike interessegrupper blir hørt i beslutningsprosessen.

Et samlet Bioteknologiråd mener at det er nødvendig med et moratorium på anvendelse av gen-drivere i naturen inntil et internasjonalt regelverk for håndtering og risikovurdering er på plass. Bioteknologirådet mener dette er viktig fordi gen-drivere vil kunne spre seg over landegrenser og det er begrensede muligheter til å reversere utviklingen. Et slikt regelverk bør utarbeides av eksempelvis relevante FN-organer, som sikrer bred internasjonal konsensus.

Medlemmene Inge Lorange Backer, Cathrine Bjorvatn, Kristin Halvorsen, Gunnar Heiene, Arne Holst-Jensen, Torolf Holst-Larsen, Bjørn Myskja, Sonja Sjøli, Birgit Skarstein og Dag Inge Våge mener at det

[47] https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-13/cop-13-dec-17-en.pdf

[48] http://www.nature.com/news/gene-drive-moratorium-shot-down-at-un-biodiversity-meeting-1.21216

bør tillates å gjøre feltforsøk som et ledd i forskningen dersom gen-driveren kan avgrenses (for eksempel på en avsidesliggende øy). Disse medlemmene mener at feltforsøk er viktige for å få kunnskap om hvordan gen-drivere fungerer i komplekse økosystemer og for å kunne foreta en tilstrekkelig informativ risikovurdering for fullskala utsetting. De mener også at slike feltforsøk vil være viktige for å definere hvilke rammer som skal gjelde under et internasjonalt regelverk. En forutsetning for slike feltforsøk er at det foreligger retningslinjer utarbeidet av store internasjonale organer som FN eller EU. En slik tilnærming tar utgangspunkt i en trinnvis prosess og vektlegger føre-var-prinsippet, men gir rom for at man kan akseptere en grad av risiko der den potensielle nytten er betydelig.

Medlemmene Bjørn Hofmann og Benedicte Paus mener at et moratorium bør omfatte alle feltforsøk inntil det er utarbeidet et regelverk med bred internasjonal konsensus. Dette begrunnes med at de potensielle skadeeffektene ved bruk av gen-drivere kan være svært store.

Bioteknologirådets medlemmer Petter Frost og Raino Malnes fremholder at gen-drivere vil kunne brukes til å utrydde for eksempel malaria - en sykdom som tar en halv million liv hvert år. Dette er en tungtveiende etisk grunn til å legge forholdene best mulig til rette for forskning som bidrar til utvikling av teknologien, inkludert begrensede feltforsøk der gen-drivere kan avgrenses (for eksempel på en avsidesliggende øy) dersom dette er avgjørende for å foreta adekvat risikovurdering. Et moratorium på utsetting for forskningsformål vil, med stor sannsynlighet, bremse forskningen. Derfor bør et slikt moratorium som påvirker forskningen ikke innføres. Det er en tilstrekkelig forutsetning at forskningen foregår i henhold til eksisterende, nasjonale og internasjonale, retningslinjer.

Et samlet Bioteknologiråd ønsker dessuten at det fortsatt gjøres forskning og utvikling av selvbegrensende gen-drivere som bare fungerer over et fåtall generasjoner og andre alternative metoder for forebygging og håndtering av malaria og andre foreslåtte bruksområder for gen-drivere, som er enklere å kontrollere.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen
leder

Ole Johan Borge
direktør

Saksbehandler: Sigrid Bratlie