



Klima-og miljødepartementet  
Postboks 8013 Dep  
0030 Oslo

Vår ref.: 2016/40

Dato: 30. juni 2016

## Regulering av RNA- og DNA-vaksinerte dyr

Den norske genteknologiloven fra 1993 gir i dag ikke et entydig svar på hvordan dyr som mottar RNA- og DNA-vaksiner skal reguleres, og om de skal betegnes som genmodifiserte eller ikke. Direktoratet for naturforvaltning (DN, nå Miljødirektoratet) uttalte i 2001 at de er av den oppfatning at basert på forarbeidene til genteknologiloven og tolkning av selve lovteksten, skal DNA-vaksiner reguleres av genteknologiloven, slik at dyr som fått slik behandling må kalles genmodifiserte med tilhørende merkekrav.<sup>1</sup>

Bioteknologinemnda har ved to anledninger (2003 og 2010) anbefalt at DNA-vaksinerte dyr som hovedregel ikke skal defineres som genmodifiserte dyr.

I 2010 anbefalte rådet at det burde formaliseres et samarbeid mellom DN og Statens Legemiddelverk slik at DN kan gi innspill til miljørisikovurdering av DNA-vaksiner slik de gjør nå ved søknader om genmodifiserte virusvaksiner.

Miljødirektoratet har ikke gjort noen endringer i sin tolkning av DNA-vaksinerte fisk siden 2011.<sup>2</sup>

### Reguleringen i EU

EU-direktivet 2001/18/EF som omhandler utsetting av genmodifiserte organismer, er ikke entydig når det gjelder hvorvidt DNA-behandlede dyr blir å betrakte som genmodifiserte. The European Medicines Agency (EMA) anbefalte i april 2016 at sentrale myndigheter i EU godkjenner en DNA-vaksine for laks (Clynav, produsert av Novartis). Dette vil i så fall bli den første DNA-vaksinen på markedet i Europa, og det diskuteres nå av sentrale myndigheter i EU hvorvidt den vaksinerte fisken skal defineres som en GMO med tilhørende krav om innesluttingsnivå, godkjenning av utsetting av GMO i naturen og merkekrav.

---

<sup>1</sup> Bioteknologinemnda, 2003, Regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr

<sup>2</sup> Miljødirektoratet har i 2011 skrevet et brev til Klima- og miljødepartementet angående dette tema. Brevet er unntatt offentligheten, men representanter fra Miljødirektoratet har sagt på åpne møter at direktoratet opprettholder sin tolkning fra 2001.

## **Rammene for denne uttalelsen**

Bioteknologirådet mener det er viktig å ha en god og hensiktsmessig regulering av vaksinerte dyr. Et godt regelverk for vaksiner bidrar til god dyrevelferd. Veterinærmedisinsk kompetanse er uunnværlig i kampen mot de store epidemiene av betydning for dyr og menneske.

For oppdrettsfisk kan akutte infeksjonssykdommer føre til massedød i et oppdrettsanlegg. Behandling med antibiotika er mulig for bakterielle sykdommer, men lite ønskelig både av miljøhensyn og av hensyn til renommeet i markedet. For virussykdommer finnes ingen behandlingsmetoder for fisk som allerede er smittet. Vaksiner som hindrer spredning og utbrudd av smittsomme sykdommer er derfor helt nødvendig for oppdrett i industriell målestokk og har bidratt vesentlig til reduksjonen av antibiotikabruk i norsk oppdrettsnæring.

Innen fiskeoppdrett produseres det i dag effektive vaksiner mot flere av de sykdommene som var utbredt for få år siden (f.eks. vibriose og furunkulose). Men også innenfor oppdrett av laksefisk er det fremdeles en del sykdommer der en mangler kommersielt tilgjengelige vaksiner. Det har vært en svak utvikling på området, muligens som følge av et restriktivt/uklart regelverk. Ved intensivt oppdrett med stor tetthet, er det sannsynlig at det i fremtiden vil dukke opp nye infeksjonssykdommer det ikke finnes vaksiner mot i dag.

Majoriteten av dagens veterinærvaksiner er basert på tradisjonell bioteknologi. For produsentene av vaksiner er det viktig med forutsigbarhet i regelverket før de initierer kostbare og langsiktige forsknings- og utviklingsprosjekter for å introdusere ny teknologi. I følge dagens regelverk vil for eksempel genmodifiserte (eller såkalte rekombinante) virusvektor-vaksiner unntas genteknologiloven. Vaksiner basert på nakent DNA eller RNA er ikke i seg selv omfattet av genteknologiloven, men når de brukes på et dyr vil dyret som følge av vaksineringsen falle inn under genteknologilovens definisjon av GMO. Selv om de reguleres ulikt i genteknologiloven, er det i praksis lite som skiller de to vaksinetypene. Et uklart regelverk bidrar til uforutsigbarhet og kan gjøre at aktørene velger metoder som ikke er de beste, men som passer med gjeldende regelverk.

Bioteknologirådet uttaler seg i denne omgangen om RNA- og DNA-vaksiner som utvikles med tanke på å følge de internasjonale retningslinjene for bruk. For DNA-vaksiner gjelder det vaksiner som ikke deler seg i det vaksinerte dyret (ikke-replikerende), og ikke integreres i arvestoffet (ikke-integrerende).<sup>3</sup>

## **Sammendrag av Bioteknologirådets tilrådninger:**

Et enstemmig Bioteknologiråd mener at RNA- og DNA-vaksinerte dyr ikke bør defineres som genmodifiserte organismer og reguleres av genteknologiloven. Det er svært lite sannsynlig at RNA- og DNA-vaksiner nedarves i dyret ved integrering eller replikasjon. Rådet mener at det er uheldig at DNA-vaksinerte dyr reguleres annerledes

---

<sup>3</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000374.jsp&mid=WC0b01ac058002ddc5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000374.jsp&mid=WC0b01ac058002ddc5)

i genteknologiloven enn dyr vaksinert med rekombinante virusvaksiner. Å åpne for bruk av RNA- og DNA-vaksiner kan legge til rette for bedre dyrehelse og en mer bærekraftig næringsutvikling.

Bioteknologirådet ønsker imidlertid å beholde muligheten til en sak-til-sak vurdering, og hvis det kan sannsynliggjøres at det tilsatte genmaterialet helt eller delvis kan integreres og gå i arv, anbefaler Bioteknologirådet at det, etter en individuell vurdering av den aktuelle saken, åpnes for å definere organismen som genmodifisert. Med dette kriteriet vil imidlertid de fleste RNA- og DNA-vaksinerte dyr ikke bli ansett som genmodifiserte.

Bioteknologirådet mener det er viktig å lovfeste en risikovurdering knyttet til legemidler basert på nukleinsyrer og at vurderingen bør gjøres av de samme instansene som i dag vurderer utsetninger av GMO.

## Bakgrunn

Tradisjonelt sett har vaksiner vært delt inn i tre hovedkategorier:

- i) levende, svekkede bakterier/virus
- ii) ikke-levende bakterier/virus eller
- iii) enkeltdeler fra virus/bakterier.

De fleste vaksinene som brukes innen veterinærmedisin i dag er fremstilt av ikke-levende (drepte) mikroorganismer (ii). Den patogene mikroorganismen blir dyrket opp i store mengder og deretter inaktivert, vanligvis ved hjelp av formalin. Dette er tilstrekkelig for å lage gode vaksiner som virker mot for eksempel bakteriesykdommene vibriose og kaldtvannsvibriose i fisk. Det har vært påvist beskyttelse mot virussykdommer ved injisering av drepte/inaktiverte virus, men problemet her er ofte å få dyrket opp store nok mengder virus. Det er heller ikke alle virus som lar seg isolere eller dyrke opp. Drepte vaksiner er trygge, men det er ofte nødvendig med høye doser for å få god effekt, og spesielt for virusvaksiner kan dette være kostnadskrevende.

Levende vaksiner er oftest basert på at den sykdomsfremkallende mikroorganismen blir svekket (attenuert) på en slik måte at den ikke lenger kan gi sykdom, men likevel er i stand til å stimulere en immunrespons som kan vare livet ut. Siden den attenuerte mikroorganismen kan formere seg i dyret, kan man vaksinere med svært liten dose sammenlignet med drepte vaksiner.

Vaksiner må oppfylle krav til effekt, sikkerhet og kvalitet. Vaksinen bør kunne administreres til dyr på enklest mulig måte og gi minimalt med stress, og vaksinekonseptet bør være forenelig med andre vaksiner, slik at man unngår vaksiner i flere omganger. I tillegg må vaksinen være kostnadseffektiv.

Økt kunnskap innen genetik og immunologi gjør at det forventes at det utvikles flere vaksiner basert på rekombinant genteknologi. Spesielt DNA-vaksiner har de siste årene

fått mye oppmerksomhet da de representerer en mulighet for å hindre spredning/etablering av sykdommer som det i dag ikke finnes gode vaksiner mot.

For å få markedstillatelse for en DNA-vaksine i EU, vurderer EMA (European Medicines Agency, EUs legemiddelverk) bl.a.:<sup>4</sup>

- sannsynligheten for at DNA-et integrerer i fiskens arvestoff
- mulige effekter på fiskens immunsystem
- risiko hvis DNA-vaksinen inneholder cytokiner eller co-stimulerende molekyler
- uønskede effekter av antigenet som vaksinen uttrykker

Det foregår en diskusjon i EU om hvordan DNA-vaksiner skal reguleres, og EMA har tatt initiativ til at det utarbeides nye, oppdaterte retningslinjer. I USA vurderer FDA DNA-vaksiner, og retningslinjene til FDA og EMA inneholder mange av de samme kriteriene. FDA anbefaler bl.a. at produsentene inkluderer tester som viser om DNA-vaksinen påvirker fiskens immunsystem, integrering og hvor lenge DNA-et er tilstede i fiskens celler.<sup>5</sup>

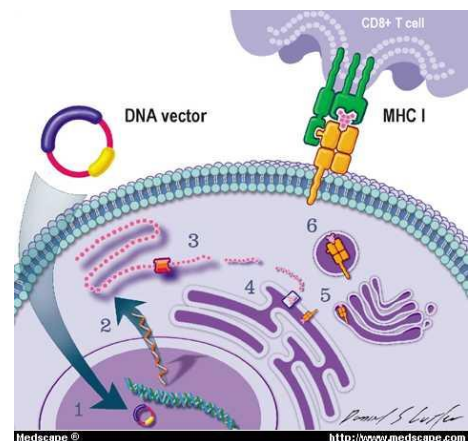
Det er også uavklart i EU om DNA-vaksinerte fisk skal defineres som GMO eller ikke, og om de skal vurderes under utsetningsdirektivet 2001/18/EC, som tilsvarer den norske genteknologiloven.

## Vaksiner basert på genteknologi

### DNA-vaksiner

Tradisjonelle vaksiner som består av levende eller drepte mikroorganismer er avhengig av at man kan dyrke dem i laboratoriet. Der dette ikke er mulig eller ønskelig, har de siste års utvikling av rekombinant DNA-teknikk gitt nye og viktige verktøy i utviklingen av vaksiner til både mennesker og dyr. En DNA-vaksine består av enkeltdeler (DNA) fra virus eller bakterie. For å transportere DNA-sekvensen inn i dyrets celler brukes et plasmid (sirkulært DNA, vanligvis fra en bakterie). Plasmidet har fått tilført DNA-sekvenser fra virus/bakterie som koder for ett eller flere antigener.

Antigener er deler av virus/bakterie som aktiverer immunapparatet. Når plasmidet kommer inn i dyrets celler, setter cellens eget produksjonssystem i gang med å lage antigenene, og antigenene transporteres til



**Figur 1 Prinsipp for DNA-vaksine.**

1. Plasmid med en liten del av virus-DNA (vist i gult) går inn i cellen.
  2. Cellens eget apparat lager et virusprotein.
  - 3–6. Virusproteinet fraktes til overflaten av cellen, hvor det aktiverer immunapparatet.
- Figur hentet fra [www.medscape.com/viewarticle/715527\\_8](http://www.medscape.com/viewarticle/715527_8)

<sup>4</sup> EMEA, Committee for Veterinary Medicinal Products. Note for guidance: DNA vaccines non-amplifiable in Eucaryotic cells for veterinary use. 2001.

<sup>5</sup> Food and Drug Administration (FDA): Guidance for industry. Considerations for Plasmid DNA vaccines for Infections disease indications. 2007.

cellens overflate (Figur 1). Immunapparatet gjenkjenner disse cellene, og aktiveres. På den måten blir dyret beskyttet mot fremtidig angrep fra virus/bakterie som inneholder akkurat disse antigenene.

Plasmidene som brukes i DNA-vaksiner, er som regel laget med hensyn på at de ikke skal kunne dele seg (replikere) i dyret. Det er viktig både for å hindre at plasmidet integrerer i dyrets arvestoff, og for å hindre at plasmidet blir værende lenge i cellene. DNA-vaksiner er attraktive blant annet fordi de er enkle å produsere og stabile ved ulike temperaturer.

I løpet av de siste 20 årene har virussykdommer blitt et økende problem for oppdrettsnæringen. DNA-vaksiner har stort potensial, særlig når det gjelder virus som har vist seg å være vanskelig å kontrollere med tradisjonelle vaksiner. Så langt er det bare godkjent én DNA-vaksine for fisk – IHNV DNA-vaksine som beskytter mot infeksøs hematopoetisk nekrose-virus i atlantisk laks – tillatt for kommersiell bruk i Canada og USA (Novartis 2005).<sup>6</sup> Novartis har søkt EU om godkjenning av en DNA-vaksine mot pancreas-sykdom i laks, og EMA har anbefalt at vaksinen får markedsføringstillatelse i EU. I tillegg er det godkjent tre andre DNA-vaksiner i veterinærmedisin; to DNA-vaksiner mot virusinfeksjon i hest, og en kreftvaksine til hund.<sup>7</sup>

Det er gjennomført en rekke forsøk med DNA-vaksiner til mennesker, både for å forebygge og behandle infeksjonssykdommer som HIV og hepatitt og som en del av kreftbehandling. En av årsakene til at ikke flere DNA-vaksiner er godkjent innen akvakultur, er at de ikke har vært effektive nok sammenlignet med vaksiner som allerede er tilgjengelige. Det arbeides derfor med ulike metoder for å gjøre dem mer effektive. Tabell 1 viser en oversikt over noen av DNA-vaksinene i fisk som er under utprøving i Canada, USA og Europa (pr. 2014).

### **RNA-vaksiner**

Når gener som koder for proteiner avleses, dannes budbringer-RNA (messenger RNA (mRNA)) som et trinn i prosessen i å lage det ferdige proteinet. RNA-vaksiner består hovedsakelig av mRNA som koder for det aktuelle antigenet. Når mRNA transporteres inn i cellene, starter det produksjon av det aktuelle antigenet i cytoplasma (utenfor cellekjernen) som transporteres videre til overflaten av cellen og setter i gang en immunrespons. Utviklingen av vaksiner bestående av mRNA startet på nittitallet, og hos mennesker er det spesielt fokus på kreftvaksiner basert på mRNA. mRNA integreres ikke i arvestoffet og kan dermed ikke nedarves (mens DNA-vaksiner teoretisk kan integreres, og produsentene må derfor vise at det ikke skjer). mRNA degraderer etter noen få dager. Det er i teorien mulig å designe mRNA for produksjon av ethvert protein.

---

<sup>6</sup> Novartis media release July 19, 2005 ([www.novartis.com](http://www.novartis.com))

<sup>7</sup> Ingolotti et al., 2010, Expert Rev Vaccines

**Table 1 Experimental DNA vaccines and their protection in fish following experimental infection**

Pathogen	Gene inserted	Host	Administration route/adjuvant	Protection
IHNV	IHNV-G plus suicidal gene	Rainbow trout	I.m/none	Yes
IHNV	IHNV-G; different genogroups	Rainbow trout	I.m/none	Yes; cross-protection
IHNV	IHNV-G	Rainbow trout	Oral/PLGA	No
VHSV	<i>E. tarda</i> as delivery vehicle of the vaccine	Olive/Japanese flounder ( <i>Paralichthys olivaceus</i> )	I.m	Yes
IPNV	VP2		Oral/alginat	Yes
IPNV	VP2; Segment A of TA strain	Atlantic salmon	I.m	No
SAV	E1 and E2	Atlantic salmon	I.m	No
Megalocytivirus	86-residue VP	Turbot ( <i>Scophthalmus maximus</i> )	I.m	Yes
<i>Edwardsiella tarda</i>	Eta6-FliC chimeric protein	Japanese flounder ( <i>Paralichthys olivaceus</i> )	I.m	Yes
<i>E. tarda</i>	D15-like surface antigen	Japanese flounder	I.m	Yes
<i>E. tarda</i>	Eta2	Japanese flounder	i.m	Yes
<i>Streptococcus iniae</i>	sagF, sagG and sagI	Japanese flounder	I.m	Yes
<i>S. iniae</i>	Sia10 delivered by <i>E. tarda</i>	Japanese flounder	Oral/alginat, immersion-boosted	Yes
<i>Vibrio harveyi</i>	FlaA	Yellow grouper ( <i>Epinephelus awoara</i> )	I.m	Yes
<i>V. harveyi</i>	DegQ or/and Vhp1	Japanese flounder	I.m	Yes
<i>V. alginolyticus</i>	FlaA	Red snapper ( <i>Lutjanus campechanus</i> )	I.m	Yes
<i>S. iniae</i> and <i>V. anguillarum</i>	Sia10 and/or OmpU	Turbot	I.m	Yes, cross-protection
<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	Hsp60, hsp70	Rainbow trout	I.m	No
<i>Cryptocaryon irritans</i>	iAg	Orange spotted grouper ( <i>E. coioides</i> )	I.m	Yes
<i>Cryptobia salmositica</i>	Metalloprotease	Atlantic salmon and rainbow trout	I.m	Partly
<i>Ichthyophthirius multifiliis</i>	Immunobilization antigens and cystein protease	Rainbow trout	I.m, gene gun and air pressure	No

**Tabell 1.** Oversikt over kliniske forsøk med DNA-vaksiner i fisk. Figurforklaring; pathogen: hvilket virus eller bakterie vaksinen virker mot; gene inserted: hvilken gen som er innsatt i vaksinen; host: hvilken fisk vaksinen er utviklet for; administration route/adjuvant: hvordan vaksinen gis og om den gis sammen med et stoff som skal øke responsen mot antigenet; protection: beskyttelse.<sup>8</sup>

## Ulik regulering av rekombinante virusvaksiner og DNA-vaksiner

Juridisk sett går det i dag et skarpt skille mellom rekombinante virusvaksiner på den ene siden og DNA-vaksiner på den andre. Det kan stilles spørsmål om det er hensiktsmessig, siden det er lite som skiller dem biologisk.<sup>9</sup> Mens DNA-vaksiner består av utelukkende DNA (såkalt nakent DNA) som skytes inn i cellene, består rekombinante virusvaksiner av et helt virus som infiserer cellene, hvor arvestoffet til viruset har blitt endret ved genteknologiske metoder. Biologisk sett er det en minimal forskjell på rekombinante virusvaksiner og vaksiner basert på nukleinsyrer, inkludert DNA-vaksiner. I det ene tilfellet er DNA plassert i et plasmid og i det andre i et virus.

<sup>8</sup> Høvdal et al., 2014 Strategies and hurdles using DNA vaccines to fish, Veterinary research

<sup>9</sup> Foss og Rogne, 2003, Nat Biotechnol, Gene medication or genetic modification? The devil is in the details

## Hvorfor er reguleringen så ulik?

Bakgrunnen for den ulike reguleringen er at EU-direktivet 2001/18/EF, som regulerer utsetting av genmodifiserte organismer, har et unntak (spesifisert i punkt 31 i direktivet) for dyr som har fått medisinske produkter hvor en GMO utgjør eller inngår som en del av medisinen. EU-direktivet 2001/18/EF er implementert i norsk lov. Som eksempler på medisinske produkter (inkludert vaksiner) som inneholder en GMO, er produkter som består av bakterier eller virus. Derimot er ikke nakent DNA, slik vi finner i DNA-vaksiner, definert som en GMO. Årsaken ligger i forarbeidene til genteknologiloven. Der defineres virus og bakterier som organismer som kan genmodifiseres, mens nakent DNA eller RNA ikke er organismer, og kan derfor ikke være en GMO (Ot.prp. nr.8 s. 70):

“Man kom da fram til en tolkning som innebærer at definisjonen omfatter virus, herunder bakteriofager, men ikke plasmider eller annet nakent genmateriale. Departementet slutter seg til denne avgrensningen. Definisjonen av mikroorganismer omfatter dermed virus, bakterier, encellede planter og dyr, plante- og dyreceller (herunder humane celler) i kultur, og mikroskopiske gjær- og muggsopper.”

Som følge av unntaket i punkt 31 i 2001/18/EF-direktivet, vil dyr som får medisin (inkludert vaksiner) hvor en GMO inngår, ikke defineres som genmodifisert, siden de er unntatt genteknologiloven. I unntaket spesifiseres det at en miljørisikovurdering, av de samme instanser som vurderer andre GMO-utsetninger, skal foretas for genmodifiserte legemidler og dyrene som får medisinen, selv om de ikke er dekket av direktivet.<sup>10 11</sup>

Som en følge av EU-reguleringen reguleres rekombinante virusvaksiner derfor ikke av den norske genteknologiloven, kun av legemiddeloven. Som en konsekvens av dette vaksineres i dag hester jevnlig i Norge med en rekombinant virusvaksine mot influensa, ProteqFlu. Disse hestene blir i praksis ikke behandlet som genmodifiserte etter genteknologiloven, selv om rekombinant virusvaksine og en naken DNA-vaksine biologisk ikke skiller seg vesentlig fra hverandre. Rabies er også nesten utryddet i Vest-Europa ved bruk av en rekombinant virusvaksine som inneholder stoffer som gjør rev motstandsdyktig mot rabies.

## Lovregulering

Genteknologiloven paragraf 4 inneholder definisjonen på genmodifiserte organismer:

### § 4. Definisjoner

I denne lov menes med:

---

<sup>10</sup> “(31) Del C i dette direktivet finder ikke anvendelse på produkter, der er omfattet af Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 av 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering, forudsat at nævnte forordning omfatter en miljørisikovurdering svarende til den, der er foreskrevet i dette direktiv.” (Del C: Markedsføring at GMO'er, der utgjør eller indgår i produkter; del B: Udsætning af GMO'er i ethvert andet øjemed end markedsføring.)

<sup>11</sup> Bioteknologinemda, 2003; Regulering av DNA-vaksiner og genterapi på dyr.

- b) genmodifiserte organismer: mikroorganismer, planter og dyr hvor den genetiske sammensetning er endret ved bruk av gen- eller celledeteknologi

Da genteknologiloven trådte i kraft i 1993, var utviklingen av DNA-vaksiner i sin spede begynnelse. Det har vært diskusjon om hva «*genetisk sammensetning*» innebærer, og om dette også omfatter DNA-vaksiner hvor plasmid-DNA ikke settes inn (integrerer) i dyrets arvestoff. I 2001 uttalte DN at DNA-vaksinerte dyr er definert som GMO inntil produsentene av vaksinen kan vise at DNA-vaksinen ikke lenger er tilstede i dyrecellene. DN uttalte også i 2011 at tolkningen står ved lag. DN understreket at virus-DNA ikke trenger å være integrert i fiskens eget arvestoff, det er innføringen av virus-DNA fra vaksinen som gjør at dyret blir genmodifisert. Arvbarhet er altså ikke en forutsetning, slik DN tolker lovverket. Konsekvenser av denne tolkningen er at DNA-vaksinerte dyr blir omfattet av genteknologiloven. Det innebærer grundigere vurdering av helse og miljørisiko enn om de «bare» hadde vært omfattet av reguleringer innen veterinærmedisin. Det medfører også krav om vurdering av bærekraft, samfunnsnytte og etikk. Og det vaksinerte dyret blir ansett som en GMO, så lenge en ikke kan dokumentere at DNA-vaksinen er borte fra dyret.

Å dokumentere at DNA-vaksinen er borte fra dyret er i praksis svært vanskelig med dagens høysensitive metoder. Et annet moment er at denne definisjonen gjør det vanskelig for blant annet produsentene innen oppdrettsnæringen å bruke DNA-vaksiner siden oppdrett av GMO reguleres strengere. Blant annet kreves det omfattende dokumentasjon på at prosedyren er trygg, og strengere krav til sikkerhet for å hindre rømming når fisken skal ales opp i merder i sjøen. Dette gjør det vanskelig å produsere DNA-vaksinert fisk sammenlignet med fisk som ikke er vaksinert eller som er vaksinert med en rekombinant virusvaksine. Hvis fisken skal merkes som GMO, kan det også bli vanskelig å få omsatt produktet.

Hvis DNA-vaksinerte dyr ikke lenger skal defineres som GMO, kan det få følgende konsekvenser:

- DNA-vaksinerte dyr blir ikke omfattet av genteknologiloven
- Det blir tilnærmet lik regulering for DNA-vaksiner og rekombinante virusvaksiner
- Krav om bevisføring for fravær av DNA-vaksiner bortfaller
- Det blir enklere å ta i bruk DNA-vaksiner

### **Risiko ved RNA- og DNA-vaksiner**

Risikovurdering ved RNA- og DNA-vaksiner i veterinærmedisin inkluderer potensiell risiko for dyret og miljøet. Når det gjelder oppdrettsfisk gjelder det også mennesker som skal spise fisken.

Plasmider som brukes i DNA-vaksiner, er laget med tanke på at de ikke skal integrere i dyrets eget arvestoff. Det er likevel bekymring rundt muligheten for at plasmidet kan integrere i cellenes kromosomer eller overføres til arvestoff i kjønnsceller. Dersom integreringen skjer i dyrets kjønnsceller, vil endringene kunne overføres til dyrets



avkom. Så langt er det ikke dokumentert at plasmider som brukes i DNA-vaksiner, integreres i kjønnsceller.<sup>12</sup> Det er også en teoretisk mulighet for at en viss integrasjon kan forekomme lokalt i vevet der vaksinen har blitt injisert. Ved en vellykket vaksinerings vil imidlertid immunsystemet fjerne de cellene som inneholder plasmidet og dermed produserer antigenet på samme måte som ved en virusinfeksjon. En artikkel publisert av GenØk i 2016 viste at plasmidet fra en DNA-vaksine kan være til stede i dyrecellene i opp til 564 dager etter vaksineringsen.<sup>13</sup>

Når det gjelder bruk av DNA-vaksiner i oppdrettsnæringen, er det også usikkerhet rundt muligheter for utslipp av vaksinen til miljøet for eksempel via fiskens avføring, eller ved at fisk dør og brytes ned eller rømmer fra merdene. Søling av vaksine under vaksinerings kan også være en kilde til utslipp. Lite er kjent om hvorvidt DNA fra vaksinen kan gå inn i andre organismer i havet, og hvilken effekt dette kan gi. Det inkluderer også konsekvenser for mennesker som spiser DNA-vaksinert fisk.<sup>14</sup>

Når DNA-vaksiner er plasmider som produseres i bakterier, kan de teoretisk sett tas opp og replikere i andre bakterier. Siden nakent DNA ikke er omfattet av genteknologiloven, kreves ikke slik risikovurdering etter loven.

Det er en diskusjon i forskningsfeltet om sikkerheten ved DNA-vaksiner. I flere publikasjoner som omhandler DNA-vaksiner, trekkes det frem at generelt sett har slike vaksiner vist seg å ha få utilsiktede bivirkninger.<sup>15,16,17</sup>

### **DNA-vaksiner som er godkjent i EU, er også godkjent i Norge**

DNA-vaksinen i seg selv er, som nevnt over, ikke en GMO, siden plasmid ikke defineres som en organisme. DNA-vaksinen defineres som legemiddel, og reguleres som veterinærmedisin under Statens legemiddelverk. Statens legemiddelverk har egne retningslinjer for klinisk utprøving av DNA-vaksiner i fisk.<sup>18</sup> Stortinget behandlet i desember 2009 EØS-komiteens beslutning om å innlemme EUs direktiver om legemidler til mennesker og dyr (legemiddelpakken), samt tilhørende rettsakter, i EØS-avtalen. Det ble i EØS-forhandlingene ikke tatt noen forbehold for vurdering av veterinære medisinske produkter etter genteknologilovens bestemmelser. Veterinære vaksiner som får markedsføringsgodkjennelse i EU, vil derfor ha markedsføringsgodkjennelse også i Norge. Dette gjelder både DNA-vaksiner og genmodifiserte virusvaksiner.

---

<sup>12</sup> Kutzler et al., Nat. Rev. Genet, 2008, 9(10): 776-788.

<sup>13</sup> Seternes et al., 2016, Sci Rep. 2016 Apr 26;6:25096. A plant 35S CaMV promoter induces long-term expression of luciferase in Atlantic salmon.

<sup>14</sup> Gillund og Myhr, 2007, Nordic Journal of applied ethics, Vitenskapelig usikkerhet – etiske utfordringer for forskning og forvatning.

<sup>15</sup> Kjekken et al., DNA – fremtidens vaksine. Tidsskr Nor lægeforen. Nr.22, 2006

<sup>16</sup> Ingolotti et al., 2010, Expert Rev Vaccines.

<sup>17</sup> Kutzler et al., Nat. Rev. Genet, 2008, 9(10): 776-788

<sup>18</sup> [http://www.legemiddelverket.no/Veterinaermedisin/klinisk\\_utproving/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Veterinaermedisin/klinisk_utproving/Sider/default.aspx)

## Tidligere anbefalinger fra Bioteknologinemnda

Hovedpunktene i Bioteknologinemndas anbefaling fra 2003 var at DNA-vaksinerte dyr ikke skulle defineres som GMO. Nemnda ønsket imidlertid å ha muligheten til å ha en sak-til-sak-vurdering:

«Bioteknologinemnda ønsker at begrepet genmodifisert organisme ikke skal utvannes og går derfor inn for at anvendelse av DNA-vaksiner og genterapi på dyr som hovedregel ikke skal regnes som genmodifisering. Nemnda ønsker imidlertid å beholde muligheten for at det kan utøves skjønn i en sak-til-sak-vurdering og vil derfor anbefale at det ikke stilles et absolutt krav til arvarhet for at dyret skal kunne kalles genmodifisert. Hvis det kan sannsynliggjøres enten 1) at det tilsatte genmaterialet vil komme til å gå i arv, 2) at genmaterialet, hvis det skulle bli integrert og gå i arv, kan innebære risiko for helse eller miljø, 3) at genmaterialet, gjennom rekombinasjon, kan gi organismer med nye, uheldige egenskaper eller 4) at genmaterialet vil gi organismen egenskaper som kan vekke allmenne etiske reaksjoner, anbefaler nemnda at det åpnes for å definere organismen som genmodifisert, med tilhørende utløsning av merkekrav.»

Videre anbefalte nemnda at konsekvensutredningen i søknad om DNA-behandling kan bygge på de retningslinjer som er utviklet for DNA-vaksiner av EMEA, WHO og FDA:

«Hvis Norge spesifiserer at de samme regler skal gjelde for DNA-behandlede dyr uten samtidig å kalle dem for genmodifiserte organismer, kan dette oppfattes som en særregulering. Nemnda anbefaler derfor at reguleringen utformes slik at kravet om en risikovurdering kan knyttes til behovet for å kunne vurdere om behandlingen gjør dyret genmodifisert eller ikke, slik at risikovurderingen er dekket av gjeldende internasjonale regler.»

«Bioteknologinemndas flertall mener det er viktig å lovfeste en risikovurdering knyttet til legemidler basert på nukleinsyrer og at vurderingen bør gjøres av de samme som i dag vurderer utsetninger av GMO.»

«Kravene til konsekvensutredning i søknad om DNA-behandling kan bygge på de retningslinjer som er utviklet for DNA-vaksiner og genterapi av EMEA, WHO og FDA og den konsekvensutredningen som gjelder for utsetting av genmodifiserte organismer.»

Nemndas mindretall mente at Norge, av hensyn til norsk næringsliv og dets konkurransedyktighet, burde avvente og følge EUs praksis for regulering av dyr behandlet med EMEA-godkjente DNA-vaksiner og genterapiprodukter.

I 2010 gjentok Bioteknologinemnda sin anbefaling om at DNA-vaksinerte dyr ikke burde defineres som en GMO:<sup>19</sup>

«Bioteknologinemnda mener at genmodifiserte DNA-vaksiner som er godkjent i EU og i bruk i Norge ikke bør føre til at dyret betraktes som en GMO. Det bør heller legges til rette for at DNA-vaksiner som får markedsføringstillatelse i EU, kan vurderes og tas i bruk på linje med godkjente genmodifiserte virusvaksiner.»

## Vurdering av bruken av et legemiddel

Selv om et legemiddel har fått markedsføringsgodkjennelse, kan det tenkes restriksjoner på bruken av det i Norge. Et eksempel kan være begrensninger i bruk av

---

<sup>19</sup> Bioteknologinemnda, 2010. Anbefaling vedrørende regulering av DNA-vaksinerte dyr

enkelte veterinære vaksiner dersom man ønsker å følge forekomsten av infeksjonssykdom. Omvendt vil det også noen ganger kunne gis unntak fra godkjenningsplikten for bruk av noen veterinære legemidler.

I 2010 kommenterte Bioteknologinemnda at i slike tilfeller bør det gjennomføres en miljørisikovurdering av vaksinen:

«Dersom DNA-vaksiner er tenkt tatt i bruk med unntak for markedsføringsgodkjennelse, bør det gjennomføres en miljørisikovurdering for bruken av genkonstruksjonen i tråd med reglene for legemiddelutprøving.»

### **Nasjonale legemiddelutprøvinger**

Det kan være aktuelt å gjøre legemiddelutprøving av DNA-vaksine på fisk i Norge. Legemiddelverket har ansvaret for veterinærmedisin i Norge, og har utarbeidet egne retningslinjer for fiskevaksiner.<sup>20</sup> Der skal blant annet sikkerhet og effekt av vaksinen vurderes. De fleste legemiddelutprøvinger på dyr vil foregå som feltforsøk og dermed innebære utsetting av dyrene i miljøet, mens noen kan tenkes å foregå i tilnærmet innesluttede omgivelser.

I 2010 var kommentaren fra Bioteknologinemnda at ved kliniske utprøvinger av DNA-vaksiner i tråd med internasjonale retningslinjer, skal ikke fisken defineres som en GMO.

Bioteknologirådet har på nytt vurdert dette spørsmålet og Rådet mener at legemiddelutprøvinger av DNA-vaksiner som skal foregå som feltforsøk i naturen, kan gjennomføres uten at dyret samtidig betraktes som genmodifisert. Det bør sannsynliggjøres på forhånd at genkonstruksjonen vil være i tråd med retningslinjene for ikke-replikerende og ikke-integrerende DNA-vaksiner. Det må gjøres en selvstendig miljørisikovurdering av spredning av genkonstruksjonen til miljøet.

### **Dyrevelferd**

Dyrevelferdsloven fra 2010 omhandler medisinsk behandling av dyr, herunder ved bruk av genteknologiske metoder:

Medisinsk og kirurgisk behandling skal utføres på en dyrevelferdsmessig forsvarlig måte og ivareta dyrets funksjonsevne og livskvalitet.» (§ 9)

Avl skal fremme egenskaper som gir robuste dyr med god funksjon og helse. Det skal ikke drives avl, herunder ved bruk av genteknologiske metoder, som:

- a) endrer arveanlegg slik at de påvirker dyrs fysiske eller mentale funksjoner negativt, eller som viderefører slike arveanlegg,
- b) reduserer dyrs mulighet til å utøve naturlig atferd, eller
- c) vekker allmenne etiske reaksjoner.

Dyr med arveanlegg som nevnt i andre ledd, skal ikke brukes i videre avl.» (§ 25)

---

<sup>20</sup>[http://www.legemiddelverket.no/Veterinaermedisin/klinisk\\_utproving/Documents/Klinisk%20utprøvning%20av%20vaksiner%20til%20fisk.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Veterinaermedisin/klinisk_utproving/Documents/Klinisk%20utprøvning%20av%20vaksiner%20til%20fisk.pdf)

Bioteknologinemnda mente i 2010 at risikoen for at en DNA-vaksine vil gi dyret egenskaper som kan vekke allmenne etiske reaksjoner, vil være ivaretatt av dyrevelferdsloven. Bioteknologirådet har på nytt vurdert dette spørsmålet og opprettholder samme standpunkt. Rådet mener videre at dersom en vaksine basert på rekombinant DNA ikke skal benyttes mot infeksjonssykdommer eller i kreftbehandling, men skal benyttes for å endre dyrets naturlige egenskaper, for eksempel begrense forplantningsevnen, vil det kreve en ny vurdering.

### ***Ingen endring i regulering av DNA-vaksinerte dyr***

Til tross for at daværende Bioteknologinemnda ved to anledninger har anbefalt Klima- og miljødepartementet å endre sin tolkning av genteknologiloven slik at DNA-vaksinerte dyr ikke lenger skal defineres som genmodifiserte, har det skjedd lite. Sentrale myndigheter i EU diskuterer reguleringen som omhandler vaksinerte dyr, men det tar lang tid. Norge har en særlig interesse i at spørsmålet blir løst på en god måte. Norge er blant de største aktørene innen havbruks- og fiskerinæring, og det er viktig at Norge spiller en aktiv rolle i hvordan reguleringen av vaksiner skal utformes.

### **Bioteknologirådets anbefaling**

Et enstemmig Bioteknologiråd mener at RNA- og DNA-vaksinerte dyr ikke bør defineres som genmodifiserte organismer og reguleres av genteknologiloven. Det er svært lite sannsynlig at RNA- og DNA-vaksiner nedarves i dyret ved integrering eller replikasjon. Rådet mener at det er uheldig at DNA-vaksinerte dyr reguleres annerledes i genteknologiloven enn dyr vaksinert med rekombinante virusvaksiner. Det å åpne for bruk av RNA- og DNA-vaksiner kan legge til rette for bedre dyrehelse og en mer bærekraftig næringsutvikling.

Bioteknologirådet ønsker imidlertid å beholde muligheten til en sak-til-sak vurdering, og hvis det kan sannsynliggjøres at det tilsatte genmaterialet helt eller delvis kan integreres og gå i arv, anbefaler Bioteknologirådet at det, etter en individuell vurdering av den aktuelle saken, åpnes for å definere organismen som genmodifisert. Med dette kriteriet vil imidlertid de fleste RNA- og DNA-vaksiner ikke gjøre dyr genmodifiserte.

Bioteknologirådet mener det er viktig å lovfeste en risikovurdering knyttet til legemidler basert på nukleinsyrer og at vurderingen bør gjøres av de samme instansene som i dag vurderer utsettinger av GMO.

Med hilsen

Kristin Halvorsen  
leder

Ole Johan Borge  
direktør

Saksbehandler: Elisabeth Larsen, seniorrådgiver

Kopi: Miljødirektoratet