

Helse- og omsorgsdepartementet

Postboks 8011 Dep

0030 Oslo HOD

Kopi: Helsedirektoratet

Vår ref.: 2022/120

Deres ref:

Dato:16.12.2022

Nye muligheter innen forskning på befruktede egg og stamcellebaserte embryomodeller; Behov for oppdatert regulering?

I Norge er det kun tillatt å forske på befruktede egg som er overtallige etter assistert befruktning, og bare frem til 14 dager etter befruktning. To typer teknologiske fremskritt utfordrer nå dagens regulering av forskning på humane embryo.

Det er nå mulig å dyrke humane embryo helt opp til dagens grense på 14 dager, og antageligvis lengre. Dette, og mulighetene det gir for å fremskaffe ny kunnskap om tidlig fosterutvikling i mennesker, har startet en ny debatt om hvorvidt 14-dagersgrensen bør fjernes, flyttes eller stå som den er. I tidligere retningslinjer har den internasjonale stamcelleforskerforeningen ISSCR anbefalt et forbud mot forskning på «embryokultur utover 14 dager etter befruktning eller primitivstrekens dannelse», men i mai 2021 endret ISSCR sine retningslinjer. ISSCR anbefaler nå at 14-dagersgrensen fjernes, noe som eventuelt vil kreve en endring i norsk lov

Teknologisk utvikling gjør også at man nå kan lage stamcellebaserte embryomodeller fra kroppsceller eller embryonale stamceller. Noen av disse embryomodellene ligner i stor grad menneskeembryo som er oppstått ved befruktning, men uten at sædceller eller eggceller er brukt. Slike stamcellebaserte embryomodeller kan være et alternativ til å bruke befruktede egg for å forske på de første trinnene i menneskets utvikling. Dagens bioteknologilov mangler regulering av slik forskning på stamcellebaserte embryomodeller.

I første del av denne uttalelsen beskrives bakgrunnen for 14-dagersgrensen for embryoforskning og dagens debatt om hvor lenge det bør være lov å forske på humane embryo. I den andre delen av uttalelsen beskrives det hvor langt forskning på stamcellebaserte embryomodeller har nådd og Bioteknologirådet diskuterer hvorvidt forskning på stamcellebaserte embryomodeller bør reguleres.

1 Oppsummering av Bioteknologirådets anbefalinger

Bioteknologirådet er delt i synet på om dagens tidsbegrensning for forskning på humane embryo bør bestå eller endres.

Et flertall på 12 av Bioteknologirådets 15 medlemmer mener at 14-dagers grensen for forskning på befruktede egg bør bestå. Av disse mener imidlertid 6 at det bør innføres en mulighet for dispensasjon etter søknad i særskilte tilfeller, til dag 21 (4 medlemmer) eller dag 28 (2 medlemmer). Et mindretall på 3 av Bioteknologirådets 15 medlemmer mener at forskning på humane embryo bør forbys.

Når det gjelder forskning på stamcellebaserte embryomodeller mener et enstemmig Bioteknologiråd at lovverket for forskning på humane embryo bør oppdateres, og gjentar det forrige Bioteknologirådets anbefaling om å få klargjort lovverket som regulerer forskning på embryomodeller. Et enstemmig Bioteknologiråd anbefaler en regulering av forskning på stamcellebasert embryomodeller som skiller mellom enklere, ikke-komplette/ikke-integrerte embryomodeller og komplette integrerte embryomodeller med utviklet nervesystem eller med teoretisk potensial for videre utvikling til et foster. Bioteknologirådet bidrar gjerne i et videre arbeid med å gjennomgå lovverket.

2 Bakgrunn

2.1 Fra assistert befruktning til forskning på befruktede egg

I juli 1978 ble det første barnet i verden som var unnfanget ved *in vitro* fertiliseringsteknologi – IVF, født. IVF innebærer at egg hentes ut av en kvinne, befruktes i en petriskål, og dyrkes i laboratoriet over noen få dager før det befruktede egget settes tilbake i kvinnen. Siden 1978 er IVF tatt i bruk over hele verden, og så langt er over ti millioner barn blitt til ved IVF [1].

IVF-teknologien har ikke bare revolusjonert behandling av ufrivillig barnløshet, den har også gjort ny og mer forskning på menneskets tidligste utviklingsstadium mulig. IVF-teknologien har ført til et overskudd av befruktede egg, fordi ikke alle egg som befruktes brukes i fertilitetsbehandlingen. Disse overtallige befruktede eggene kan fryses og lagres, undersøkes genetisk, forskes på og manipuleres på ulike måter. Dette medførte et behov for regler og retningslinjer for forskning på befruktede egg.

14-dagersgrensen er den vanligste tidsbegrensningen for embryoforskning i nasjonale lover og retningslinjer i en rekke andre land. Grensen ble første gang foreslått i 1979 av en etikk-komité i U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Og i 1984 anbefalte Warnock-komiteen i England at forskning på befruktede embryo bør begrenses til de første 14 dagene etter befruktning [2].

Fire nøkkellargumenter ble brukt til støtte for en 14-dagersgrense for embryoforskning:

- Rundt dag 15 etter befruktning dannes primitivstreken (se figur 1), en synlig milepel i embryoutviklingen som markerer starten på dannelse av embryoets ulike vev og

organer. Nerveceller eller deres forløperceller er enda ikke dannet. Ved å sette grensen for forskning før dette skjer, var man helt sikre på at embryo ikke kan føle smerte eller ha noen form for tidlig bevissthet.

- Dannelse av primitivstreken markerer også grensen for når et befruktet egg kan dele seg og gi opphav til eneggede flerlinger. Slik kan dannelse av primitivstreken også ses på som et synlig tegn på individuell utvikling.
- Uten implantasjon i livmor (mellom dag seks og 12 etter befruktning) har embryo ikke potensiale for videre utvikling.
- Naturlig bortfall av humane embryo er svært høy de første ukene etter befruktning og en betydelig andel av befruktede egg vil fra naturens side aldri nå 14-dagersstadiet.

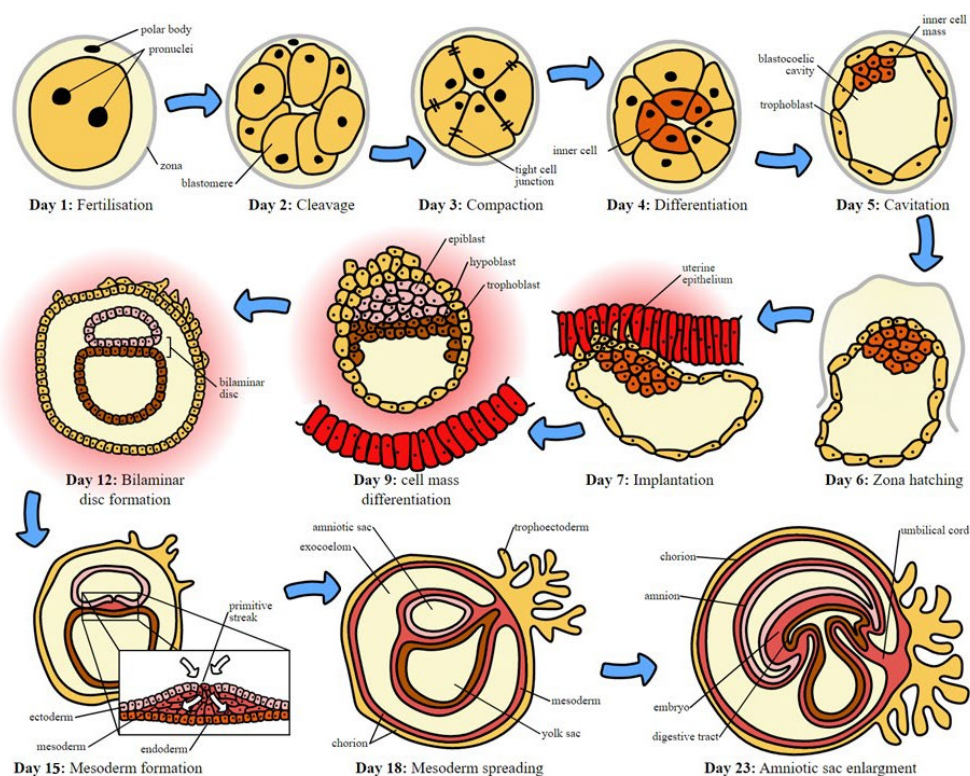
14-dagersgrensen var ikke ment å gi svar på om, eller når, embryoet har eller får moralsk status, men var et offentlig politisk og regulatorisk verktøy og et kompromiss som gav rom for ny forskning, samtidig som det ivaretok samfunnets tillit til at ulike syn på human embryoforskning ble respektert av forskere og lovgivere [3].

2.2 Fra befruktning til embryo

Ved befruktning dannes en zygote, og de første dagene etter befruktning gjennomgår zygoten en serie delinger for å danne en flercellet struktur. Ved dag tre-fire har den befruktede eggcellen dannet en kompakt masse som kalles morula (morbær) på grunn av sitt utseende.

Ved dag fem til seks danner det tidlige embryoet en hul, ballformet struktur med et ytre cellelag av trofoektoderm-celler (som senere i utviklingen gir opphav til morkaken, fosterhinner og andre støttestrukturer) og en indre cellemasse som gir opphav til selve fosteret. Mellom dag seks til ti etter befruktning kan det befruktede egget feste seg i livmorveggen. Implantasjonen markerer overgangen fra celledelingsperioden til embryonalperioden.

Rundt dag 15 etter befruktning dannes primitivstreken, som etablerer embryoets midtakse og markerer starten på gastruleringen, prosessen med å danne embryoets ulike cellelag og grunnlaget for organdannelsen. Ved gastrulering vandrer og samles celler for å danne embryoets tre kimlag som er utgangspunktet for alle fosterets vev og organsystemer: mesoderm (skjelett, muskler, bindevev og milt), endoderm (slimhinner på innsiden av kroppen, fordøyelsessystemet og lunger) og ektoderm (hud og hår og negler, nervevev og øyets linse).



Figur 1. 14-dagersgrensen er satt før et bestemt stadium i embryoets utvikling; primitivstrekens dannelse.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_embryogenesis_-2.png)

2.3 Embryoets moralske status

Et befruktet egg er utgangspunktet for et nytt menneske. Et menneske har menneskeverd, rettigheter, krav på respekt, og deres interesser skal ivaretas. I hvor stor grad, og når, man tenker at embryoet utgjør en person avgjør også dets moralske status. Synet på det befruktede egget/embryoet kan være påvirket av både kulturell- og religiøs tilhørighet.

For noen får embryoet moralsk status ved befruktningstidspunktet. Dette kan begrunnes med at det befruktede egget allerede fra dette tidspunktet har *potensialet* for å bli en person. Men man kan også tenke at egget fra befruktningstidspunkt har alt det trenger for å være en person i etisk forstand, embryoet deler allerede vår menneskenatur og er derfor «én av oss». Derfor bør vi også ha respekt for embryoets egenverd, slik vi har respekt for andre mennesker. I dette perspektivet er embryoet fra befruktningen ikke et potensielt menneske, men et menneske med potensial. Den katolske kirke har stått for et slikt syn på det befruktede egget [4]. Det at det befruktede egget har iboende menneskeverd kan også hevdes ut ifra allmenn, ikke-religiøse begrunnelser [5]. Dersom man anser at embryoet allerede fra befruktningstidspunktet har full moralsk status blir det å gjøre befruktede egg/embryo til objekter som forskes på, som kan skades eller ødelegges, prinsipielt svært problematisk

Der noen mener at embryoet har menneskeverd og moralsk status fra befruktningstidspunktet, vil andre hevde at moralsk status er knyttet til menneskelige egenskaper og evner som befruktete egg eller embryoet ikke har. Det kan være evnen til avanserte kognitive kapasiteter som autonomi, selvbevissthet eller evne til planmessighet [6]. Eller man kan koble moralsk status til enklere kognitive kapasiteter som mennesker også deler med dyr, som evne til å føle smerte eller til å ha sanseopplevelser [6]. Fordi det befruktete egget antas ikke å ha slike egenskaper kan det betraktes som en hvilken som helst annen celle eller samling av celler, som ikke i seg selv har menneskeverd, moralsk status eller rett til særlig beskyttelse.

I noen religioner tenker man seg at sjelen tar bolig i fosteret på et bestemt tidspunkt etter befruktningen. Da kan øyeblikket for besjeling være milepælen der fosteret oppnår moralsk status. For eksempel besjeles fosteret etter 40 dager i henhold til jødisk lære [7]. I Islam finnes det ulike syn på når besjelingen skjer: Noen mener at profetens ord skal tolkes dithen at besjelingen skjer 40 dager etter befruktning, andre at besjeling skjer etter $(40+40+40) = 120$ dager etter befruktning [8]. Innen kristendom finnes flere ulike syn på når embryoet oppnår moralsk status. Der den katolske kirken mener at et embryo har menneskeverd fra befruktning av, kan andre kristne legge vekt på milepæler i fosterutviklingen som tidspunktet når egget implanteres i livmoren, når nerveceller dannes, eller når embryoet begynner å bevege seg [8].

Man kan også tenke at menneskeverd og moralsk status er gradert, noe som oppstår gradvis gjennom embryoets utvikling. Det kan være akseptabelt å forske på eller ødelegge et befruktet egg, men dette blir mer og mer etisk problematisk etter hvert som det utvikler seg mot et ferdig menneske. Selv om embryoets utvikling er gradvis, og det ikke fra naturens side er noe distinkt trinn i utviklingen der embryoet klart går over til å bli ett menneske, og får full moralsk status, kan man under et slikt syn legge vekt på milepæler som primitivstrekens dannelse, organdannelse, det første hjerteslaget, tidspunktet da fosteret er levedyktig utenfor morens kropp, eller fødselstidspunktet [9].

Synet på embryoets moralske status som en gradvis prosess som skjer gjennom svangerskapet kommer til uttrykk i spørsmålet om selvbestemt abort. I Norge har kvinner selv rett til å bestemme om de vil avbryte et svangerskap i løpet av de tolv første ukene av graviditeten. Etter dette tidspunktet må kvinnen søke en abortnemnd om å få utført abort. Dette samsvarer med en tankegang hvor eldre fostre har høyere moralsk status enn tidlige fostre og senere aborter er mer moralsk problematisk enn tidlige aborter. Et gradualistisk syn på embryoets moralske status kan gi rom for å tillate selvbestemt abort. Et slikt syn kan også, -men ikke nødvendigvis- bety at det ikke finnes noe tidspunkt hvor embryoet er helt *uten* moralsk verdi - bruk av prevensjon vil for eksempel for mange være å foretrekke fremfor tidlig abort [10]

3 Regulering av forskning på befruktete egg

Selv om synet på embryoets moralske status varierer, ansees menneskeembryoet som noe spesielt for mange, og det å forske på og ødelegge embryo kan være problematisk. Samtidig er det ønskelig med mer kunnskap om menneskets tidligste utvikling. Vi forstår enda ikke fullt ut mekanismene som gjør det mulig at et helt menneske dannes fra en enkelt befruktet eggcelle.

Behovet for mer kunnskap på den ene siden og behovet for å ivareta ulike syn på embryoets moralske status på den andre side gjør det nødvendig med regler for denne typen forskning. Men når fremskritt på forskningsfronten flytter grensen for hva som er mulig kan forskere også ønske at de regulatoriske grensene flyttes, potensielt i strid med andre samfunnsaktørers verdier

3.1 14-dagersgrensen i bioteknologiloven

14-dagersgrensen er tatt inn norsk lovverk i bioteknologilovens § 3-2 andre ledd:

§ 3-2. Vilkår for bruk av overtallige befruktede egg til forskning

[...] Forskning på befruktede egg kan foretas inntil 14 dager etter at egget ble befruktet. Egget skal destrueres innen 14 dager etter befruktningen. Den tiden befruktede egg er lagret nedfrost, medregnes ikke [11].

Regelen om at embryo det er forsket på skal destrueres innen 14 dager er også viktig for å tolke siste ledd i lovens paragraf § 3-2:

Forskning som medfører genetiske forandringer som kan gå i arv hos mennesker, er ikke tillatt [11].

I dag er forskning som medfører arvelige genetiske endringer hos mennesker forbudt, mens forskning som medfører genetiske endringer i embryo og kjønnsceller er tillatt i Norge.. Forskning som medfører genetiske endringer i et befruktet egg regnes ikke som arvelige genetiske endringer fordi alle befruktede egg benyttet til forskning (som benyttes i forskning) skal destrueres innen 14 dager etter befruktning. Genetiske endringer som er gjort i det befruktede egget kan derfor ikke videreføres til fremtidige generasjoner. Denne tolkningen av lovteksten er gjort gjeldende etter endringer i bioteknologiloven vedtatt av Stortinget 8. juni 2020 [12].

3.2 14-dagersgrensen i internasjonale lovverk og retningslinjer

14-dagersgrensen er den vanligste tidsbegrensningen for embryoforskning i nasjonale lover og retningslinjer i en rekke andre land [13]. Av de 22 landene som investerer mest i forskning og utvikling har 12 land 14-dagersgrensen nedfelt i nasjonalt lovverk, ett land (Sveits) har en alternativ grense på syv dager, mens fem land (Tyskland, Italia, Østerrike, Russland og Tyrkia) forbyr forskning på embryo. Land som USA, Israel, Frankrike og Brasil har ingen tidsbegrensning for embryoforskning i nasjonale lovverk, men kan for eksempel ha lokale retningslinjer eller regler for forskningsfinansiering som i praksis begrenser denne typen forskning.

14-dagersgrensen anbefales også i en rekke rapporter og retningslinjer for forskning som for eksempel i Kinas etiske veiledende prinsipper for forskning på menneskelige embryonale stamceller fra 2003, Indias retningslinjer for stamcelleforskning fra 2007, og i en rapport fra US National Institutes of Health sitt panel for human embryoforskning fra 1994 [3].

Den internasjonale stamcelleforskerforeningen, ISSCR, en forening med over 4000 medlemmer fra hele verden, har i sine retningslinjer for stamcelleforskning tidligere gått inn for 14-dagersgrensen. I ISSCR retningslinjene fra 2016 vurderte ISSCR fremdeles at forskning på humane embryo etter 14 dager ikke bør være et mål fordi «det er bred internasjonal konsensus om at slike eksperimenter mangler en overbevisende vitenskapelig begrunnelse, reiser betydelige etiske bekymringer, og/eller er ulovlig i mange jurisdiksjoner» [14].

3.3 Ny debatt om 14-dagersgrensen

14-dagersgrensen har fungert som en regulatorisk grense i nesten 40 år, men hittil den har i liten grad lagt praktiske begrensninger for forskning på humane embryo. Da grensen første gang ble foreslått var det vanskelig å holde liv i et befruktet egg utenfor kvinnekroppen lenger enn noen få dager, og frem til for få år siden var forskere ikke i stand til å dyrke humane befruktede egg lenger enn til cirka dag syv etter befruktning. Men i mai 2016 presenterte to forskningsgrupper, en fra The Rockefeller University i USA og en fra University of Cambridge i Storbritannia, uavhengig av hverandre, forskning som viste at humane embryo kan dyrkes helt frem til dag 13 [15, 16]. Begge gruppene oppgir at de valgte å avslutte sine eksperimenter på dette tidspunktet i samsvar med 14-dagersgrensen.

Ikke-humane primatembryoer som ikke omfattes av 14-dagersgrensen har vært dyrket i inntil 21 dager, inkludert gjennom gastruleringsperioden (referanser i: [17]). Det er altså grunn til å tro at det allerede i dag vil være praktisk mulig å dyrke humane embryo forbi 14-dagersgrensen.

Kort tid etter at det ble klart at det kan være mulig å dyrke humane embryo lengre enn til 14 dager, gikk flere fremtredende forskere og etikere ut og ba om at den gjeldende tidsbegrensningen for embryoforskning nå må revurderes [3, 18, 19]. Dette var starten på en internasjonal debatt om hvorvidt 14-dagersgrensen bør utvides, fjernes eller bestå [20-25]. Den pågående internasjonale debatten omkring 14-dagersgrensen gjør det nødvendig å ta denne debatten også i Norge. Bioteknologirådet gir i kapittel 5. av denne uttalelsen sine anbefalinger om hvorvidt 14-dagersgrensen bør bestå, fjernes eller flyttes.

3.4 ISSCR anbefaler nå å fjerne 14-dagersgrensen

I mai 2021 oppdaterte ISSCR sine retningslinjer for stamcelleforskning. I de nye retningslinjene er «embryokultur utover 14 dager etter befruktning eller primitivstrekens dannelse» flyttet fra kategori 3 - Forskning som ikke tillates til kategori 2 - Forskning på embryo eller embryomodeller som tillates kun etter gjennomgang og godkjenning gjennom en spesialisert vitenskapelig og etisk vurderingsprosess [26].

ISSCR foreslår ikke noen ny grense som skal erstatte 14-dagersgrensen, i stedet mener panelet som har revidert retningslinjene at hvert forskningsprosjekt må vurderes av en komite med spesiell kompetanse til å gjøre denne type vurderinger [17]. En slik gjennomgang skal både vurdere om målet med forskningen rettferdiggjør å gå utover 14 dager og skal sikre at bare et minimalt antall humane embryoer brukes for å oppnå forskningens mål:

Anbefaling 2.2.2.1: *Gitt fremskritt innen menneskelig embryokultur, og potensialet slik forskning har for å gi nyttig kunnskap som fremmer menneskers helse og velvære, krever ISSCR at nasjonale vitenskapsakademier, akademiske samfunn, og dem involvert i finansiering og regulering leder offentlige samtaler om den vitenskapelige betydningen og de samfunnsmessige og etiske spørsmålene som reises ved å tillate slik forskning. Dersom bred offentlig støtte oppnås innenfor en jurisdiksjon, og om lokale retningslinjer og regulering tillater det, kan en spesialisert vitenskapelig og etisk tilsynsprosess vurdere om vitenskapelige mål nødvendiggjør og rettferdiggjør tiden i kultur utover 14 dager, for å sikre at bare et minimalt antall embryoer brukes for å oppnå forskningen mål [27].*

I begrunnelsen viser ISSCR-arbeidsgruppen til teknologiske fremskritt som gjør det mulig å dyrke humane embryo lenger enn før og uttaler at slik forskning kan ha både stor vitenskapelige og klinisk nytteverdi [17]. Arbeidsgruppen viser til at mange medfødte sykdommer og noen sykdommer som opptrer senere i livet har årsaker tidlig i embryoets utvikling, og at mer kunnskap om cellulære og molekylære hendelser som skjer under dannelsen av nervesystemet, hjertet og andre organer kan bidra til ny kunnskap om slike utviklingsforstyrrelser. Økt kunnskap om embryoets utvikling fra dag 14-28 etter befruktning kan også bli viktig for fremtidige fremskritt innen mitokondriedonasjon, *in vitro* kjønnselledannelse, og arvelig genredigering [17]. Arvelig genredigering er det i dag bred nasjonal og internasjonal enighet om at ikke skal gjøres [28].

ISSCR mener også at *in vitro*-kultur av humane embryo vil bli viktig for å kunne sammenligne humane embryo med embryomodeller laget av stamceller, som man tenker seg at kan erstatte en del av forskningen på humane embryo i fremtiden [26].

Signaler fra ISSCR og andre store forskningsorganisasjoner kan ha stor påvirkningskraft. Selv om deres retningslinjer ikke er rettslig bindende, er retningslinjene de publiserer anerkjente og blir konsultert av både forskere, forskningsinstitusjoner, lovgivere og tidsskriftene som publiserer forskning.

3.5 Argumenter for en oppmykning av 14-dagersgrensen

Det viktigste fremførte argument for en oppmykning av 14-dagersgrensen handler om kunnskap og nytten ved å forske lenger når det nå er teknisk mulig å gjøre det [20].

Forskere som ønsker at grensen revurderes peker på at det er et særlig behov for mer kunnskap om hvordan embryoet utvikler seg i perioden mellom 14-28 dager etter befruktning en periode av embryoets utvikling som vi vet lite om. Det er i denne perioden at grunnlaget for fosterets organdannelse legges og embryoet er særlig sårbart for miljømessig og genetisk faktorer som kan skade fosterets utvikling. Dette er også en periode i svangerskapet som er forbundet med høy risiko for spontanabort.

Mye av det vi i dag vet om menneskelig embryoutvikling i perioden mellom 14 dager og 28 uker er enten utledet fra studier av dyrs embryoutvikling, eller er basert på studier av Carnegie-samlingen, en samling av menneskelige embryoer på ulike utviklingsstadier. Carnegie samlingen gir en nyttig beskrivelse av hvordan embryoene ser ut histologisk, men tillater ikke eksperimentering eller bruk av moderne analysemetoder som for eksempel kan gi informasjon om dynamikk, hvilke gener som kreves for mønsterdannelse, celletypespesifikasjon og andre

prosesser som foregår under embryoets utvikling [29]. Det er i dag store kunnskapshull blant annet når det gjelder hvordan legemidler påvirker embryoet. Ved å utvide tidsgrensen for embryoforskning kunne man åpne for å studere embryoets normale eller avvikende utvikling under gastruleringen, men også for å studere utviklingseffektene av eksperimentelt påførte genetiske endringer, eksponering for kjemikalier, legemidler eller ulike miljøbetingelser [29]. Tilhengere av å utvide tidsgrensen for embryoforskning mener at studier av humane embryo utover dag 14 etter befruktning kan ha betydelig klinisk nytteverdi: Slike studier kan blant annet bidra til ny kunnskap om hvordan vaksinerings av mor under svangerskapet påvirker fosteret, som i neste omgang kan hjelpe klinikere å gi kunnskapsbaserte råd til gravide. De kan også gi informasjon om bakgrunnen for medisinske tilstander som infertilitet og tidlige spontanaborter, som igjen kan bidra til bedre kriterier for utvelgelse av embryo til IVF og sikrere og tryggere IVF-prosedyrer [30] og kan slik bidra til at flere par kan få genetisk egne barn.

Studier av embryoets utvikling gjennom perioden fra dag 14-28 etter befruktning kan også gi grunnleggende kunnskap som man ikke ser en umiddelbar praktisk anvendelse av, men som likevel kan ha egenverdi. Store vitenskapelige gjennombrudd oppstår ikke i et vakuum, men bygger på slik grunnleggende kunnskap. Mer grunnleggende kunnskap om hvordan celler differensierer til vev og organer kan blant annet gi økt forståelse for hvordan utviklingsforstyrrelser oppstår, informasjon som på et senere tidspunkt kan vise seg viktig for å utvikle strategier for å forhindre at de oppstår, eller gjør det mulig å utvikle nye behandlinger.

Nye teknologier, som Crispr og mitokondriedonasjon åpner også for at det i fremtiden kan bli mulig å behandle/fjerne årsaken til genetiske sykdommer allerede i embryoet.

Stamcelleforskning kan i fremtiden også gjøre det mulig å lage kjønnsceller fra stamceller. Muligheten til å utvikle slike nye teknologier, og å undersøke effektiviteten og sikkerheten knyttet til bruken av dem kan også være en motivasjon bak å ønske å utvide tidsgrensen for embryoforskning [22]. De siste årene er også stamcellebaserte embryomodeller i økende grad tatt i bruk som forskningsmodeller for å gi informasjon om human embryoutvikling. Hvor gode modeller stamcellebaserte embryomodeller er for humane embryo utover de første 14-dagene etter befruktning er vanskelig å avgjøre uten å også kunne sammenligne modellene med embryo på utviklingsstadiet man ønsker kunnskap om. Ved å kunne studere utviklingen til befruktede egg utover dag 14 kan man også få mer informasjon om hvor godt slike forskningsmodeller representerer «naturlige» humane embryo, noe som på sikt kan føre til at behovet for forskning på menneskeembryo og forsøksdyr kan reduseres [21].

Ved å beholde 14-dagergrensen risikerer man å gå glipp av kunnskap og medisinske fordeler for fremtidige generasjoner [19]. At det er lov å abortere et embryo eller foster som er vesentlig "eldre" enn 14 dager, men ulovlig å eksperimentere på et embryo som aldri var ment for implantasjon utover 14 dager har også vært brukt som et argument for å revurdere grensen [31].

3.5.1 Alternativer til en 14-dagers grense

Blant dem som ønsker en utvidelse av 14-dagersgrensen finnes det ulike syn på hvor langt grensen bør utvides. Mary Warnock bemerket selv at grensen kunne vært satt noen dager senere, men mente det ikke er snakk om mange dager [24]. Warnock-komiteen tok

utgangspunktet i at nervesystemets utvikling begynner omkring dag 17, og trakk fra noen dager for å sikre "*at det ikke vil være noen mulighet for at embryoet skal føle smerte*" [2]. Dag 17 har også vært foreslått som et alternativ til dag 14 i tråd med dette.

Flere mener at man vil ha mye å hente både av vitenskapelig og medisinsk betydning, på å utvide 14-dagersgrensen med en uke, til 21 dager [19, 30], Harris argumenterer også med at 21 dager er godt innenfor abortgrensen i Storbritannia.

Andre mener at en 28-dagersgrense kan være rimelig, fordi dette vil muliggjøre forskning i den perioden av embryoets utvikling man vet minst om [3, 21, 30, 31]. *In vitro* kultur av befruktede egg gjør det mulig å studere befruktede egg frem til dag 14, og abortert materiale kan brukes til å studere embryoet etter 28 dager, mens perioden mellom 21 og 28 dager foregår skjult bak livmorens vegger og er fortsatt på mange måter en «svart boks» i embryoutviklingen [31]. En 28-dagersgrense vil gjøre det mulig å studere utviklingsprosessene under gastruleringen når det første primitive vevet dannes. På dette stadiet vil sentralnervesystemet ha begynt å ekspandere som primitive nerveceller, men sansesystemet er enda ikke på plass og embryoet mangler enda funksjonelle nerveforbindelser som man tror er en forutsetning for evnen til å oppleve smerte [21, 30].

Nervesystemets betydning for embryoets evne til å føle smerte vektlegges ofte i vurderingen av hvor en evt. ny grense bør trekkes, men også hjertet er et organ som ofte tillegges moralsk og kulturell verdi. Med utgangspunkt i kombinasjonen av at nervesystemet er under utvikling og at et bankende hjerte er på plass på dette tidspunktet foreslår bioetiker Jeantine Lunshof at grense på 22 dager etter befruktning kan være rimelig [30]. Ett primitivt hjerterør dannes ved midten av embryoets tredje uke, og begynner å pumpe blod ca. dag 24-25 [32]. At selvbestemt abort tillates til uke 12 kan også være et argument for å tenke at 12 uker (10 uker etter befruktning, ca. 70 dager) kunne være en tidsgrense for forskning på embryo.

3.6 Argumenter for å beholde eller stramme inn 14-dagers grensen

Et viktig argument mot å fjerne, eller utvide 14-dagersgrensen kan være at embryoet reduseres til et middel for forskningsformål. Forskning som fører til at embryoer destrueres kan ansees å være uforenlig med den respekten vi skylder å vise menneskelig liv. At det nå er teknisk mulig å dyrke embryo lenger enn det grensen var ment å hindre vil da naturlig sees på som et dårlig argument for å flytte grensen frem. For mange vil tvert imot en innstramming, eller et totalforbud mot forskning på befruktede egg være ønskelig. Når man likevel velger å tillate at det forskes på humane embryo er en tidsbegrensning for embryoforskning et viktig signal, som viser at forskningsmiljøene og regulatoriske myndigheter anerkjenner at humane embryo har spesiell verdi for mange [23]. For andre kan det ha pragmatiske årsaker: 14-grensen slik den står i dag har fungert godt ved at den har hatt bred internasjonal anerkjennelse både vitenskapelig og politisk og har fungert som et akseptabelt kompromiss. At dagens grense er satt ved et antall dager i stedet for ved et bestemt utviklingstrinn er praktisk. Det betyr at det ikke er opp til verken forskeren eller tilsynsmyndigheters skjønn om embryoet er holdt i live for lenge. Forskeren kan ikke argumentere for at akkurat dette embryoet har en

uvanlig utvikling og tilsynsmyndighetene trenger ikke spesiell kompetanse for å vurdere embryoets utviklingsnivå [24].

Det kan også stilles spørsmål ved om den mulige nytten ved å utvide grensen virkelig er så stor at det bør veie tyngre enn de etiske motforestillingene mot å gjøre dette. Her kan man legge vekt på at forskningen må frembringe resultater som kan komme mennesker til gode. Forskere som ønsker oppmykning av 14-dagersregelen argumenterer ofte for at muligheten til å forske lenger er viktig for å skaffe kunnskap som kan bidra til nye behandlinger eller viktig grunnleggende kunnskap. Men det er alltid en fare for at nytten av forskningen overselges. De som ønsker en utvidelse, bør også sannsynliggjøre at denne forskningen kan ha så stor verdi at det rettferdiggjør å endre grensen. Om det finnes andre gode alternativer til det å forske på menneskeembryo blir heller ikke imperativet for å forske på embryo så sterkt. Dessuten vil noen hevde at vi enda har mye å lære om de første dagene av embryoets utvikling og at man da heller bør ha fokus på å lære det man kan om embryoets første 14-dager, enn å prøve å utvide tidsgrensene for forskningen.

Andre understreker at man enda ikke vet hvor godt embryo som dyrkes i utenfor kvinnekroppen representerer embryoets utvikling i livmoren, og påpeker at det enda kan være mye å hente på å jobbe med å optimalisere dyrkningsmetodene som gjør det mulig å dyrke embryo i laboratoriet frem til dag 14 [25]. Mary Warnock påpekte i en kronikk i BioNews i 2017 at det først nylig var blitt mulig å studere embryoet mer enn noen få dager og hun foreslo at forskere heller bruker mer tid på å utnytte de ekstra dagene fullt ut enn å argumentere for en utvidelse av lovens begrensninger [24].

Skråplansargumenter brukes også til støtte for å beholde grensen [20, 25]. En utvidelse av grensen for embryoforskning utover dag 14 kan være starten på ett skråplan som leder mot at forskning på stadig eldre embryo og fostre oppleves som mindre moralsk problematisk. Å begynne å lempe på tidsgrensen for embryoforskning kan gjøre det vanskeligere for samfunnet å hindre fremtidige utvidelser av grensen til et punkt som for noen vil være moralsk uakseptabelt. 14-dagers grensen skulle hindre at embryo dyrkes lenger enn frem til primitivstrekens dannelse, men teknikker for å dyrke embryoet ikke har vært gode nok til å dyrke embryo så lenge før for få år siden. At forslaget om å utvide 14-dagersgrensen kommer kort tid etter forskningen som viser at det nå antagelig er mulig å dyrke befruktede egg lengre 14 dager, kan være med på å forsterke mistanken hos enkelte om at forskere vil fortsette å utvide grensene straks det er teknisk mulig [24]. Dette kan svekke samfunnets tillit til at forskere anerkjenner og respekterer den spesielle statusen det menneskelige embryoet har for mange [24, 25].

4 Regulering av forskning på stamcellebaserte embryo

Et mulig alternativ til å bruke befruktede egg for å forske på de første trinnene i menneskets utvikling er å lage egnede embryolignende modeller fra humane stamceller. Ved å utnytte stamcellers iboende potensial til celledeling, selvorganisering og differensiering til mer spesialiserte celletyper kan stamcellene brukes til å lage strukturer som ligner menneskeembryoet, eller deler av det humane embryoet.

Humane stamcellebaserte embryomodeller kan være et mer tilgjengelig og etisk akseptabelt alternativ til forskning på overtallige befruktete egg. Genetisk identiske embryomodeller kan lages i et stort antall, er velegnet som modeller til å teste ut nye legemidler eller effekter av kjemikalier eller genetiske faktorer tidlig i den embryonale utviklingen, og kan bidra til å redusere behovet for å bruke humane embryo i forskning. Men forskning på stamcellebaserte embryomodeller reiser også egne etiske, og juridiske, spørsmål. Hvor går grensen mellom en embryonale celler dyrket i kultur (samling celler), en embryomodeller og et embryo? Hvor like humane embryo kan stamcellebaserte embryomodeller bli før vi må ta spesielle hensyn til dem, tilsvarende det vi gjør med humane embryo?

Dette er et relativt nytt fagfelt som endrer grunnleggende biologiske premisser, - som at det må en sædcelle og en eggcelle til for å lage et embryo. Det eksisterende regelverket for forskning på humane embryo er ikke utformet for å også regulere de nye embryomodellene. Det er derfor behov for å gjennomgå og revidere norsk regelverk slik at det også tar høyde for den teknologiske utviklingen på dette feltet og den forskningen det har utløst.

4.1 Et forskningsfelt i rask utvikling

Forskning på stamcellebaserte embryomodeller er et relativt nytt forskningsfelt, men et felt i rask utvikling. Den første konseptstudien som viste at humane stamceller kan brukes til å lage strukturer som danner de samme celletypene som ved normal embryonal utvikling ble publisert i 2014 [33]. Siden den gang er det utviklet en rekke ulike typer stamcellebaserte embryomodeller med utgangspunkt i stamceller fra både mennesker og mus. En oversikt over noen ulike typer stamcellebaserte embryomodeller som modellerer human embryoutvikling finnes i vedlegg til denne uttalelsen.

I 2018 kom daværende bioteknologiråd med en uttalelse der rådet satte søkelys på humane stamcellebaserte embryomodeller, der referert til som «Syntetiske menneskelige enheter med embryolignende trekk» (SHEEFs)[23]. Her vises det til flere forskningsgjennombrudd på dette feltet. Bioteknologirådet påpekte da at de nye stamcellebaserte modellene kan komme til å skape både etiske og regulatoriske utfordringer.

I de fire årene som er gått siden Bioteknologirådets uttalelse, har det skjedd flere gjennombrudd som gjør problemstillingene som ble beskrevet der svært aktuelle. I 2021 publiserte ulike forskningsgrupper ved henholdsvis Monash University i Clayton (Australia) og University of Texas Southwestern Medical Centre (USA) resultater fra sine arbeider med å utvikle stamcellebaserte strukturer som ligner den menneskelige blastocysten, det befruktete egget fem-seks dager etter befruktning [34, 35]. Den nye embryomodellen ble kalt en blastoide, og er den embryomodellen som hittil i størst grad ligner humane embryo.

Arbeidsgruppen bak den siste revisjonen av ISSCRs retningslinjer for stamcelleforskning og forskning på humane embryo, spår at menneskelige embryomodeller, som blastoiden, de neste tiår kan bli så avanserte at de kan gjennomgå videre utvikling fra et stadium som ligner blastocysten og gjennom primitivstrekdannelse, gastrulering, dannelse av de embryonale kimlagene og spesifisering av kimcellene som er utgangspunkt for dannelse av kjønnsceller [17].

Studier publisert i august 2022 viser at to ulike forskningsgrupper har fått dette til hos mus. Ved å kombinere embryonale stamceller med trofoblast-stamceller og endodermale stamceller, og å benytte seg av en kunstig livmor, har forskerne dyrket frem museembryomodeller som utvikler både bankende hjerter, anlegg til sentralnervesystem med hjernestrukturer og egne kimceller (celler som gir opphav til kjønnsceller) [36, 37].

Forskerne bak disse avanserte museembryomodellene har selv uttalt at dette er et skritt på veien mot å dyrke integrerte embryomodeller fra menneskelige stamceller, stamcellemodeller som i fremtiden både blir viktige forskningsmodeller, men også en mulig kilde til organer og vev for mennesker [37]. Andre potensielle gevinster av slik forskning kan være å øke kunnskapen om menneskelig utvikling, testing av legemidler og kjemikalier, utvikling av nye prevensjonsmetoder og forbedring av IVF-behandling [38].

4.2 Stamcellebaserte embryomodeller i bioteknologiloven

Muligheten for at det i fremtiden kan lages stamcellebaserte embryomodeller med egenskaper og et utviklingspotensial som ligner det vi finner hos et humant embryo skaper et behov for tydelig regulering av slik forskning.

Bioteknologiloven nevner ikke stamcellebaserte embryomodeller spesifikt. Dette er ikke overraskende, da forskningsgjennombruddene for stamcellebaserte embryomodeller har skjedd i løpet av det siste tiåret, mens relevante kapitler i loven er mer enn 15 år gamle.

Selv om stamcellebaserte embryomodeller ikke er nevnt direkte i lovteksten kan det likevel hende at slike modeller indirekte faller inn under reguleringen. Dette avhenger av om stamcellebaserte embryo etter loven regnes for å være menneskeembryo eller ikke. Beroende på om stamcellebaserte embryomodeller skal regnes som embryo eller ikke kan andre deler av loven tolkes dithen at fremstilling av – og forskning på - stamcellebaserte embryomodeller er forbudt, eller det kan være uregulert.

- Dersom stamcellebaserte embryomodeller regnes som menneskeembryo etter loven, kan det bety at noen slike embryomodeller er forbudt, etter §3-5. Denne paragrafen forbyr fremstilling av, og forskning på menneskeembryo ved hjelp av kloning. I loven defineres kloning som teknikker for å fremstille arvemessig like kopier. En embryomodell laget av stamceller som er fremstilt fra en persons kroppsceller (induserte pluripotente stamceller) vil genetisk sett være likt personen stamcellene er fremstilt fra og kan derfor regnes som et resultat av kloning. Lovteksten fra 2007 er imidlertid skrevet med tanke på andre typer teknologier. Her er det derfor behov for å presisere om et forbud mot kloning også skal gjelde stamcellebaserte embryomodeller.
- Stamcellebaserte embryomodeller vil ikke omfattes av de generelle reglene for forskning på embryo i bioteknologilovens § 3-1 – 3-3, som bruker begrepet «overtallige befruktede egg» i stedet for «embryo». Dagens regulering av forskning på humane embryo tar altså utgangspunkt i hvordan embryoet er blitt til, ikke hvilke egenskaper eller utviklingspotensialer embryoet har. Der loven hindrer forskning på befruktede egg utover 14-dager etter befruktning er det ingen tilsvarende grense som

hindrer forskning i en stamcellebasert embryomodel på et tilsvarende utviklingsnivå, uavhengig av hvor like de er et humant embryo, om de har potensiale til å lide, eller om de skulle ha potensiale til å utvikle seg videre til et foster. Her mangler altså regler for hva slags forskning som ikke skal være lov i stamcellebaserte embryomodeller.

At to ulike tolkninger av lovteksten kan resultere i at forskning på stamcellebaserte embryomodeller enten er forbudt eller uregulert viser at Bioteknologiloven ikke er oppdatert i tråd med den teknologiske utviklingen på dette feltet.

4.3 Embryo og embryomodeller – ulik moralsk og juridisk status?

Embryoforskning kan bruke enheter basert på tre ulike utgangspunkt:

1. Et egg som er befruktet for å lage et embryo det skal forskes på
2. Et overskuddsembryo som er befruktet for reproduksjonsformål
3. En stamcellebasert embryomodel som ligner hele eller deler av et humant embryo

Norsk lov skiller allerede mellom de to første typene embryo: I henhold til både Bioteknologiloven og Oviedokonvensjonen [39], som Norge har underskrevet og ratifisert, er det forbudt å befrukte egg for å forske på dem, mens det er tillatt å forske på overtallige befruktede egg for bestemte formål. Når det gjelder stamcellebaserte embryomodeller er loven, som beskrevet over, uklar.

At de tre typene entiteter behandles ulikt av loven reflekterer at det kan oppleves som mer etisk akseptabelt å forske på noen typer embryo enn andre: Ved å tillate forskning på overtallige befruktede egg, men å forby det å befrukte egg for å forske på dem indikerer man at hensikten som ligger bak befruktningen er etisk relevant [40]. Man vurderer at det å skape et embryo *for å forske på det* utgjør en uakseptabel instrumentalisering av det menneskelige embryoet, som strider mot tanken om det menneskelige befruktede eggets egen verdi for mange.

Å forske på overtallige befruktede egg etter IVF kan oppfattes mindre etisk problematisk av to årsaker: Når det befruktede egget likevel skal destrueres, kan det ansees som mer akseptabelt å gjøre nytte av det til forskning som kan komme mennesker til gode enn at det befruktede egget skal gå til spille. Dessuten er det overtallige befruktede egget ikke blitt til kun som et instrument for forskningen, men er en utilsiktet konsekvens av IVF, en praksis som allerede er akseptert og ansett som nyttig.

Når det gjelder stamcellebaserte embryomodeller er disse laget nettopp for at det skal forskes på dem. De er tenkt å være et mer etisk akseptabelt alternativ enn å utføre eksperimenter i menneskeembryo. Den stamcellebaserte embryomodellen kan dele flere egenskaper, morfologiske likheter, og utviklingstrekk med embryoet, men ansees likevel å være av en annen natur enn et humant embryo.

4.4 Er embryomodeller embryo?

Om stamcellebaserte embryomodeller bør ha samme krav på beskyttelse, og reguleres på den samme måten som overtallige befruktete egg vil for mange være et spørsmål om hvor like slike embryomodeller er et humant embryo blitt til ved befruktning, [41].

En sammenligning mellom det humane embryoet og et stamcellebasert embryo kan gjøres på flere måter. Man kan foreta en sammenligning av morfologiske trekk, beskrive formen, størrelsen og funksjonen til ulike strukturer i embryomodellen og embryoet eller hele embryoet eller embryomodellen, eller man kan undersøke cellulære markører for å avgjøre om de samme celletypene er til stede i de to entitetene. Et annet vurderingskriterium kan være om embryomodellen har det samme utviklingspotensial som et embryo, -kan de teoretisk sett utvikle seg til et menneske?

Det å gjøre sammenligningen mellom humane embryo og embryomodeller kan være vanskelig i praksis. Jo mer finmasket sammenligningen blir, jo vanskeligere kan det være å sette en grense for når likhet betyr at de to entitetene er av samme natur eller når morfologisk eller cellulær likhet kan sies å ha etisk relevans [41].

Det å bruke potensiale for videre utvikling som et mål på embryomodellens menneskepotensiale vil være vanskelig i praksis: Å avgjøre om embryoet har evne til videre utvikling kan kreve eksperimenter som i seg selv er etisk problematisk. Stamcellebaserte embryomodeller er designet for å unngå uetisk forskning på humane embryo, men uten muligheten til å dyrke humane embryo forbi 14-dager har vi ikke sammenligningsgrunnlag til å avgjøre om embryo og stamcellebasert embryomodeller utvikler seg på den samme måten. Det å avgjøre om en stamcellebasert embryomodell kan ha potensiale til å utvikle seg videre på samme måte som et embryo vil også kreve at man setter det inn i en livmor for å undersøke om det kan implanteres og utvikle seg videre, i seg selv et forsøk som er etisk uakseptabelt. Om vi har begrenset kunnskap om de stamcellebaserte embryoenes menneskepotensiale kan det tilsi at vi må vise større grad av forsiktighet (føre-var prinsipp).

4.5 Ulike stamcellebaserte embryomodeller, ulik regulering?

Å regulere stamcellebaserte embryo er utfordrende fordi det er så stor variasjon i de ulike typene modeller som finnes. (Se oversikt i vedlegg). Embryomodellene kan lages med utgangspunkt i stamceller hentet fra et tidlig embryo (embryonale stamceller), eller fremstilt fra kroppsceller (induserte pluripotente stamceller). Ulike embryomodeller kan representere ulike stadier av embryoutviklingen. De kan følge en annen tidslinje enn et embryo blitt til ved befruktning, og de gjennomgår ikke nødvendigvis den bestemte trinnvise utviklingen som et embryo blitt til ved befruktning gjør.

Ulike modeller vil i ulik grad representere hele embryoet/embryoutviklingen, eller bare deler av embryoet/embryoets evne til videre utvikling. Det kan derfor være vanskelig å sette enkle begrensninger for forskning på stamcellebaserte embryo, slik man gjør for embryo blitt til ved befruktning, og som alle følger de samme utviklingstrinn og utvikler de samme morfologiske trekk. Flere har derfor også tatt til orde for at embryomodeller med ulike egenskaper også må behandles ulikt [17, 38, 41].

4.5.1 Ikke-komplette/ikke-integrerte embryomodeller

Flertallet av de stamcellebaserte embryomodellene som hittil er utviklet for mennesker, representerer kun deler av et komplett humant embryo. Slike embryomodeller kan mangle den tredimensjonale organiseringen, morfologiske strukturer, celletyper og vev som kjennetegner embryo blitt til ved befruktning, og regnes derfor heller ikke som ekvivalenter med humane embryo [17]. Fordi disse embryomodellene typisk mangler celletyper og ekstraembryoniske vev (støttestrukturer) nødvendig for integrering i livmor har de heller ikke potensialet for videre utvikling. Det vil derfor være lite relevant å regulere slike stamcellebaserte modeller på samme måte som overtallige befruktede egg [17].

ISSCR bruker i betegnelsen «ikke-integrerte embryomodeller» om embryomodeller som kun etterligner enkelte vev eller deler av utviklingen til et humant embryo, og som mangler ekstraembryonalt støttevev nødvendig for ytterligere utvikling. De anbefaler at forskning på ikke-integrerte embryomodeller bør være rapporteringspliktig, men ikke skal kreve ytterligere tilsyn eller løpende vurdering [17, 26].

Selv om ikke-integrerte embryomodeller kun representerer deler av embryoet, kan det være uklart på hvilket punkt en delvis modell inneholder nok materiale til å etisk representere et hele. Et tenkt eksempel kan være en embryomodell med komplett nervesystem, men uten tarm. En slik modell kan ha potensiale for lidelse og bevissthet selv om den ikke har potensialet for å utvikle seg videre, men betyr det at den har krav på beskyttelse av loven? At et forskningsobjekt har evne til å lide er i seg selv ikke en absolutt grense for å tillate forskning. - Dyr kan lide og har bevissthet, selv om denne bevisstheten kan være av en annen type enn menneskelig bevissthet, og ulik i ulike dyr. Vi tillater forskning som kan medføre ubehag og stress i dyremodeller, men det stilles krav til at forskerne søker å redusere lidelse ved å så langt det er mulig å redusere, raffinere og erstatte bruken av dyremodellen. En tilsvarende strategi kunne man også tenke seg at ville kunne være relevant for stamcellebaserte embryomodeller.

Man kan også tenke seg at det kan lages embryomodeller som har alle nødvendige organer *med unntak* av hjerne eller et nervesystem. I Bioteknologirådets uttalelse fra 2018 problematiseres også bruken av denne type ikke-komplette embryomodeller: En embryomodell uten hjerne og nervesystem vil antagelig ikke ha forutsetninger for å føle smerte eller utvikle bevissthet, men det er likevel ikke opplagt at forskning i en slik modell moralsk vil være å foretrekke:

[...] Den andre vil si at dette er en uttillatelig tingliggjøring av det menneskelige i det man skaper noe som skal være mennesker nok til å gi kunnskap om menneskelige tilstander samtidig som man med overlegg unngår å gjøre dem til mennesker.

Rådet påpekte da at det her ikke er de stamcellebaserte embryoene som lider under at vi handler galt, men oss selv [42].

4.5.2 Komplette/ integrerte embryomodeller

Komplette embryomodeller er laget for å representere hele embryoet og den integrerte utviklingen til embryoet.

Foreløpig er blastoider laget fra humane pluripotente stamceller de embryomodellene som i størst grad ligner humane embryo, og de eneste humane stamcellebaserte embryomodellene som regnes som integrerte [17]. Blastoidene er av samme størrelse, inneholder samme antall celler, og er strukturelt like humane blastocyster. De går gjennom den samme sekvensen av utviklingstrinn som humane blastocyster og inneholder de samme celletypene. De inneholder også celletypene som danner selve embryoet og ekstra-embryonale celletypene nødvendig for å danne morkake og plommesekken. Nylig viste østerrikske forskere at slike blastoider også kan feste seg til endometrieceller *in vitro*, og dermed også etterligner det første trinnet i implantasjonen [43].

Selv om humane blastoider har mange likheter med humane blastocyster har de også sine begrensninger. De mangler kapselen (zona pellucida) som omgir embryoet frem til implantasjonen, og de inneholder celletyper som ikke direkte svarer til celler i embryo blitt til ved befruktning. Av etiske årsaker lar det seg ikke undersøke om humane blastoider har potensiale til å utvikle seg videre, men studier av museblastoider viser at disse så langt ikke har kapasitet til å utvikle seg utover de tidlige post-implantasjonsstadiet.

Noen forskere argumenterer for at blastoider og blastocyster ikke er funksjonelt like og derfor heller ikke bør behandles på samme måte. Andre argumenterer med at forbedrede kulturbetingelser og dyrkningsteknikk i fremtiden sannsynligvis vil kunne gi blastoider som har det samme potensialet for videre utvikling som blastocyster, og at dette gjør at de også bør behandles likt [44]. ISSCRs påpeker at det er realistisk at blastoider som inneholder de nødvendige embryonale og ekstraembryonale celletyper en dag kan bli så avanserte at de også kan gjennomgå videre integrert utvikling gitt de riktige kulturbetingelsene, eller dersom de ble satt inn i en livmor. ISSCR anbefaler at dyrking av slike integrerte embryomodeller kun skal tillates etter gjennomgang og godkjenning gjennom en spesialisert vitenskapelig og etisk vurderingsprosess og anbefaler at dyrking av integrerte embryomodeller begrenses til det minimum antall dager som er nødvendig for å oppnå den vitenskapelige målsetningen med forskningen [17].

Daværende Bioteknologiråd ba i 2018 norske myndigheter klargjøre lowerket når det gjelder «syntetiske menneskelige enheter med embryolignende trekk» og påpekte at «det er viktig at vi utformer et regelverk hvor forskning på embryolignende strukturer ikke innebærer at de syntetiske embryoene kan føle smerte, ha en primitiv form for bevissthet eller har et reelt potensial til å utvikle seg til et født individ.»[42]. Lovparagrafene som er aktuelle for denne typen forskning ble ikke presisert da endringer av bioteknologiloven ble vedtatt av Stortinget i 2020.

5 Bioteknologirådets anbefalinger

5.1 Om en tidsgrense for forskning på overtallige befruktede egg

Ingen av Bioteknologirådets medlemmer går inn for modellen som foreslås av ISSCR der 14-dagersgrensen fjernes og erstattes med individuell vurdering av en spesialisert vitenskapelig og etisk tilsynsprosess.

Når det gjelder spørsmålet om dagens grense på 14-dager etter befruktning bør bestå, eller endres, er rådet delt:

Bioteknologirådets medlemmer Morten Magelssen, Geir Sverre Braut og Marianne Klungland Bahus mener at forskning på overtallige befruktede egg bør forbys.

Disse medlemmene begrunner dette med: Forskning som fører til at embryo destrueres, gjør det gryende livet til et rent middel og er uforenlig med den respekten vi skylder å vise alt menneskelig liv. Her er det også viktig at nytten av forskning på embryoer foreløpig er uvisst og står i fare for å overdrives. Medlemmene mener også at det er viktig at det ikke lages overtallige befruktede egg for forskningsformål. Mye av kunnskapen kan frembringes med alternativ forskning som det ikke hefter de samme etiske utfordringer med, og slik alternativ forskning bør stimuleres

Bioteknologirådets medlemmer Benedicte Paus, Inge Lorange Backer, Kristin Solum Steinsbekk, Anne Ingeborg Myhr, Synne Lerhol og Raino Sverre Malnes mener at 14-dagersgrensen for forskning på befruktede egg i bioteknologiloven bør bestå.

Disse medlemmene viser til at 14-dagersgrensen er faglig og etisk godt begrunnet og har bred internasjonal oppslutning. Denne grensen gir rimelig sikkerhet for at humane embryoer ikke blir brukt som middel for forskning etter at organdannelsen er kommet i gang.

Bioteknologirådets medlemmer Bente Sandvig, Ole Frithjof Norheim, Hans Ivar Hanevik og Arne Holst-Jensen mener også at 14-dagers grensen for forskning på befruktede egg bør bestå, men at det bør innføres en mulighet for dispensasjon fram til dag 21, etter søknad, for kvalifiserte forskningsprosjekt der målet er å frambringe ny kunnskap om fosterutvikling i den sårbare perioden der grunnlaget for spesialisering av vev og organer starter.

Disse medlemmene begrunner dette med at så lenge det er snakk om å benytte overtallige befruktede egg fra assistert befruktning som uansett skal destrueres, så er det etisk forsvarlig å forske på dem for å frambringe ny kunnskap om tidlig fosterutvikling. Slik kunnskap vil i noen tilfeller nødvendiggjøre forskning utover 14 dager, og det bør være mulig etter særskilt søknad. Grensen på 14 dager var satt før den fikk praktiske konsekvenser. Det er først nå, når teknologien utfordrer grensen, at man i realiteten tvinges til å reflektere rundt hva grensen bør være. 14-dagersgrensen ble begrunnet med dannelse av primitivstreken, og at nerveceller frem til dette ikke var utviklet. I dag vet vi at grunnlaget for sentralnervesystemet i form av primitive nerveceller etableres i perioden 21 – 28 dag, men at sansesystem og funksjonelle

nerveforbindelser som er nødvendige for å kjenne smerte ikke er på plass så tidlig. En grense på 21 dager i særlige tilfeller vil dermed kunne la seg forsvare.

Bioteknologirådets medlemmer Ishita Barua og Bushra Ishaq mener også at 14-dagers grensen for forskning på befruktede egg bør bestå, men at det bør innføres en mulighet for dispensasjon fram til dag 28, etter søknad for kvalifiserte forskningsprosjekt der målet er å frambringe ny kunnskap om fosterutvikling i den sårbare perioden der grunnlaget for spesialisering av vev og organer starter.

Disse medlemmene begrunner dette med at så lenge det er snakk om å benytte overtallige befruktede egg fra assistert befruktning som uansett skal destrueres, så er det etisk forsvarlig å forske på dem for å frambringe ny kunnskap om tidlig fosterutvikling. En slik åpning kan være viktig for å stimulere til forskning i tidsintervallet mellom dag 14-28, perioden der det første primitive vevet dannes i de utviklingsprosesser som vi i dag vet minst om. Det er dermed ikke fremskritt innenfor den teknologiske utviklingen som nødvendigvis fordrer en utvidelse. På dag 28 vil sentralnervesystemet ha begynt å ekspandere som primitive nerveceller, men sansesystemet er enda ikke på plass og embryoet mangler enda funksjonelle nerveforbindelser som man tror er en forutsetning for evnen til å oppleve smerte.

5.2 Om regulering av forskning på stamcellebaserte embryomodeller

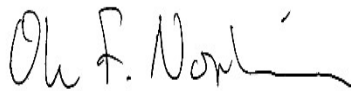
Stamcellebaserte embryomodeller er ikke nevnt i dagens bioteknologilov, men utviklingen innen stamcelleforskning de siste årene gjør at det er viktig å få på plass et regelverk som regulerer denne typen forskning. Avhengig av hvordan dagens lovtekst tolkes, kan gjeldende paragrafer i bioteknologiloven uintendert tolkes som et forbud mot forskning på stamcellebaserte embryomodeller. Alternativt kan forskning på embryomodeller uintendert være uregulert.

Bioteknologirådets medlemmer ser at stamcellebaserte embryomodeller kan ha et reelt potensial innen biologisk og medisinsk forskning. Slike modeller kan også være mer etisk akseptable alternativer til å bruke forsøksdyr eller menneskeembryo fra befruktet egg i forskningen. Samtidig ser Bioteknologirådet det som mulig at det i fremtiden kan lages komplette embryomodeller med det samme utviklingspotensialet som embryo blitt til ved befruktning.

- Et enstemmig Bioteknologiråd mener lovverket om forskning på humane embryo bør oppdateres og gjentar det forrige Bioteknologirådets anbefaling om å få klargjort lovverket som regulerer slik forskning.
- Et enstemmig Bioteknologiråd anbefaler at en regulering av forskning på stamcellebasert embryomodeller skiller mellom enklere, ikke-komplette/ikke-integrerte embryomodeller og komplette integrerte embryomodeller med utviklet nervesystem eller med teoretisk potensial for videre utvikling til et foster.

- Et enstemmig Bioteknologiråd mener at komplette/integrerte stamcellebaserte embryomodeller med delvis utviklet nervesystem eller teoretisk samme potensial for videre utvikling som embryo blitt til ved befruktning må reguleres på tilsvarende måte. Det er kommet flere nye embryomodeller til de siste årene og det er stor variasjon i hvor like ulike embryomodeller er det humane embryoet. Å definere når de komplette integrerte embryomodeller er like nok embryo fra befruktet egg til at det bør reguleres tilsvarende vil kreve en faglig utredning. Bioteknologirådet samarbeider svært gjerne med relevante forskningsmiljøer, og myndigheter i en prosess med å gjennomgå lovverket og for å gi mer konkrete anbefalinger om hvordan forskning på stamcellebaserte embryo kan reguleres.

Med vennlig hilsen



Ole Frithjof Norheim
leder



Petter Frost
direktør

Saksbehandlere: Stine Hufthammer Indrelid

Vedlegg: Oversikt ulike typer humane embryomodeller

Referanser

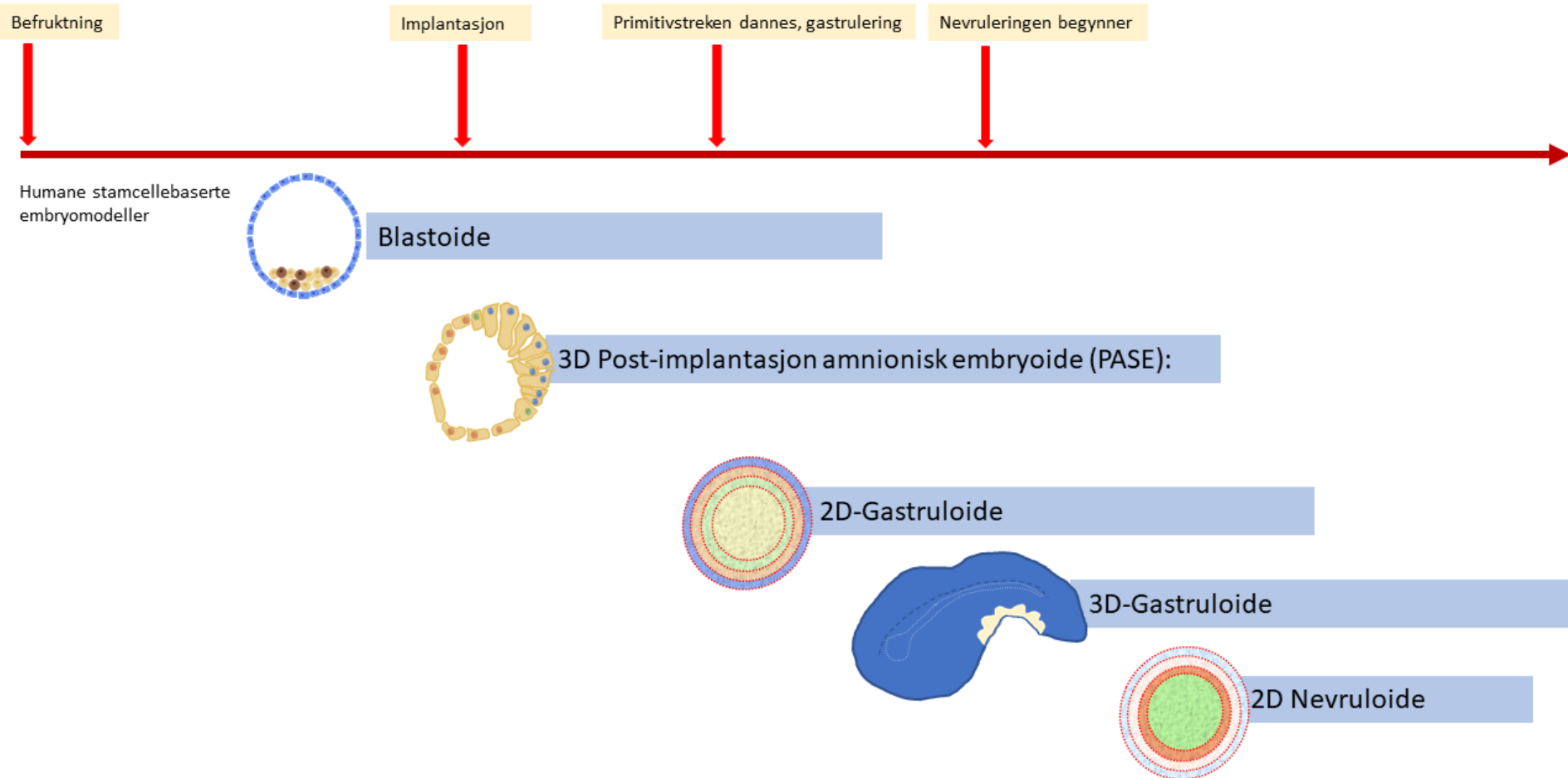
1. ESHRE -European Society of Human Reproduction and Embryology. *ART fact sheet, data 2018 [Press release]*. Available from: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources>.
2. Warnock, M., *St Catherine's College Seminars: The Warnock report*. British Medical Journal (Clinical research ed.), 1985. **291**(6489): p. 187-189.
3. Hyun, I., A. Wilkerson, and J. Johnston, *Embryology policy: Revisit the 14-day rule*. Nature, 2016. **533**(7602): p. 169-171.
4. Catholic Church, C.p.D.F., *Donum vitae, instruction on respect for human life in its origin and on the dignity of procreation : replies to certain questions of the day*. 1987, London: Catholic Truth Society.
5. Georg, R.P. and C. Tollefsen, *Embryo: A Defense of Human Life* 2011: Witherspoon Institute.
6. Jaworska, A. and J. Tannenbaum, *The Grounds of Moral Status*. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2021 Edition), 2021.
7. Foss, G.S., *Åpent møte: Religion og bioteknologi*, in *GENialt*. 2007, Bioteknologinemnda.
8. Bioteknologinemnda, *Preimplantasjonsdiagnostikk og forskning på befruktede egg, Rapport fra åpen høring 26. april 2006-2007*. 2007.
9. Macer, D.R.J., *Shaping Genes: Ethics, Law and Science of Using New Genetic Technology in Medicine and Agriculture*. 1990, Eubios Ethics Institute.
10. Little, M.O., *Abortion and the Margins of Personhood*. Rutgers LJ, 2007. **39**: p. 331.
11. Bioteknologiloven, *Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m.* 2003.
12. Helse og omsorgsdepartementet, *Orientering om endringer i bioteknologiloven*. 19. juni 2020.
13. Matthews, K.R. and D. Morali, *National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries*. Regen Med, 2020. **15**(7): p. 1905-1917.
14. ISSCR, *Guidelines for stem cell research and clinical translation*. 2016.
15. Deglincerti, A., et al., *Self-organization of the in vitro attached human embryo*. Nature, 2016. **533**(7602): p. 251-4.
16. Shahbazi, M.N., et al., *Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues*. Nature Cell Biology, 2016. **18**(6): p. 700-708.
17. Clark, A.T., et al., *Human embryo research, stem cell-derived embryo models and in vitro gametogenesis: Considerations leading to the revised ISSCR guidelines*. Stem Cell Reports, 2021. **16**(6): p. 1416-1424.
18. Connor, S., *Inside the 'black box' of human development*, in *The Guardian*. 2016.
19. Harris, J., *It's time to extend the 14-day limit for embryo research*, in *The Guardian*. 2016.
20. Cavaliere, G., *A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research*. BMC Medical Ethics, 2017. **18**(1): p. 38.
21. Appleby, J.B. and A.L. Bredenoord, *Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule?* EMBO Mol Med, 2018. **10**(9).
22. Chan, S., *How and Why to Replace the 14-Day Rule*. Curr Stem Cell Rep, 2018. **4**(3): p. 228-234.
23. Powell, K., *What's next for lab-grown human embryos?* Nature News, 2021.
24. Warnock, M., *Should the 14-day limit on human embryo research be extended?* BioNews, 2017, in *BioNews*. 2017: https://www.bionews.org.uk/page_95833.

25. Blackshaw, B.P. and D. Rodger, *Why we should not extend the 14-day rule*. Journal of Medical Ethics, 2021. **47**(10): p. 712-714.
26. Lovell-Badge, R., et al., *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update*. Stem Cell Reports, 2021. **16**(6): p. 1398-1408.
27. ISSCR, *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. 2021.
28. Baylis, F., et al., *Human Germline and Heritable Genome Editing: The Global Policy Landscape*. The CRISPR Journal, 2020. **3**(5): p. 365-377.
29. Sawai, T., et al., *The moral status of human embryo-like structures: potentiality matters?* EMBO reports, 2020. **21**(8): p. e50984.
30. Hurlbut, J.B., et al., *Revisiting the Warnock rule*. Nature Biotechnology, 2017. **35**(11): p. 1029-1042.
31. McCully, S., *The time has come to extend the 14-day limit*. Journal of Medical Ethics, 2021. **47**(12): p. e66.
32. Nuffield Council on Bioethics, *Human embryo culture - Discussions concerning the statutory time limit for maintaining human embryos in culture in the light of some recent scientific developments*. 2017.
33. Warmflash, A., et al., *A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells*. Nature Methods, 2014. **11**(8): p. 847-854.
34. Yu, L., et al., *Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 620-626.
35. Liu, X., et al., *Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 627-632.
36. Amadei, G., et al., *Synthetic embryos complete gastrulation to neurulation and organogenesis*. Nature, 2022.
37. Tarazi, S., et al., *Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs*. Cell, 2022. **185**(18): p. 3290-3306.e25.
38. Rivron, N.C. and M. Pera, *Debate ethics of embryo models from stem cells*. Nature, 2018. **564**: p. 183-185.
39. Oviedokonvensjonen, *Convention on Human Rights and Biomedicine, ETS no. 164, Oviedo 4.april 1997*, ETS European Treaty Series 1997.
40. Bioteknologinemda, *Innspill til revisjon av bioteknologiloven -- forskning på befruktede egg*. 2006.
41. Nicolas, P., F. Etoc, and A.H. Brivanlou, *The ethics of human-embryoids model: a call for consistency*. J Mol Med (Berl), 2021. **99**(4): p. 569-579.
42. Bioteknologirådet, *Forskning på syntetiske menneskelige enheter med embryolignende trekk (sheefs)*. 2018.
43. Kagawa, H., et al., *Human blastoids model blastocyst development and implantation*. Nature, 2022. **601**(7894): p. 600-605.
44. Sawai, T., et al., *The regulation of human blastoid research*. EMBO reports, 2022. **23**(10): p. e56045.

Stamcellebaserte modeller for det humane embryoet

Dagens stamcellebaserte modeller for menneskeembryo kan deles i ulike typer. De ulike modellene har forskjellige egenskaper og begrensninger, og hver modell representerer kun et kort tidsvindu i embryoets utvikling (Ravindran 2021, van den Brink and van Oudenaarden 2021, Bao, Cornwall-Scoones et al. 2022, Fu, Warmflash et al. 2021)

Milepæler i embryoets utvikling



Figur: Stine Hufthammer Indrelid/Bioteknologirådet. Tilpasset fra Fu, Warmflash et al. (2021)

Stamcellebaserte modeller for å studere human embryoutvikling før implantasjon:

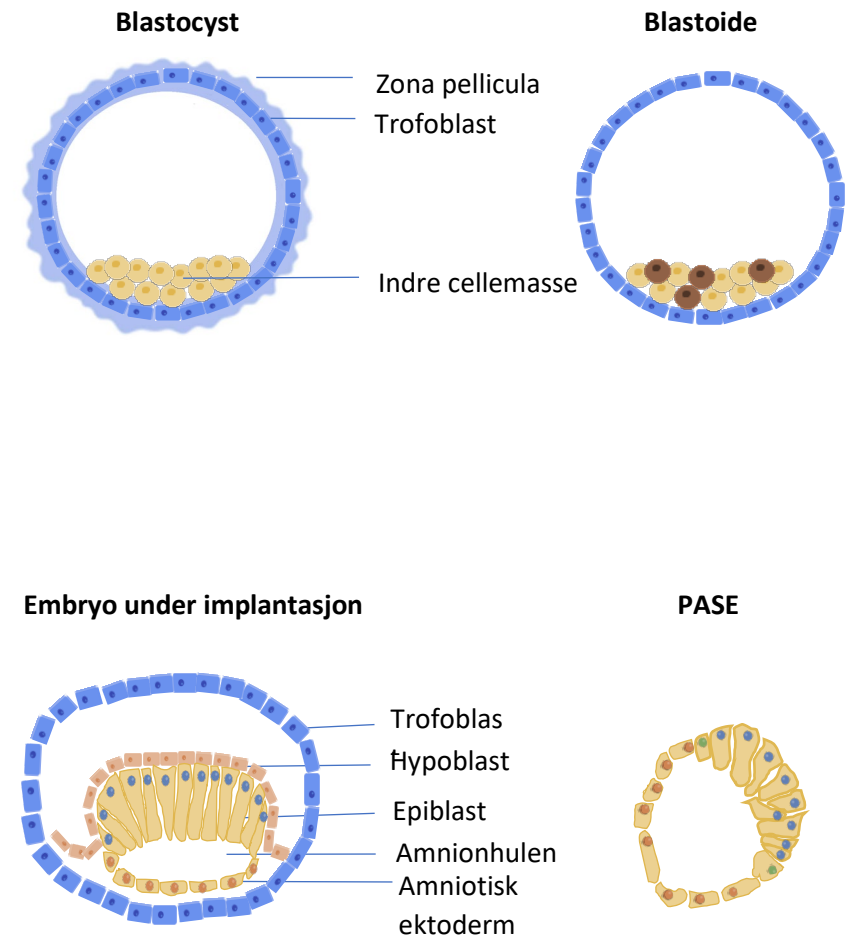
Blastoider

Blastoider er en ansamling av stamceller som ligner blastocysten, et tidlig embryostadie som forekommer dag 5-6 etter befruktning. Blastoider er utviklet med utgangspunkt i humane pluripotente stamceller (Yu, Wei et al. 2021), og fra reprogrammerte humane kroppsceller (Liu, Tan et al. 2021). Blastoidene inneholder celletyper som ligner alle de tre celletypene som finnes i blastocysten: både dem som danner selve embryoet, og ekstra-embryonale celletyper som ligner dem som hos normale embryo danner morkake og plommesekken. **Blastoiden** danner spontant den første av embryoets akser, trofektoderm, (cellelaget ansvarlig for implantasjonen i livmoren) og har evne til å feste seg til endometrie celler *in vitro* og kan dermed modellere det første trinnet i implantasjonen (Kagawa, Javali et al. 2022). Blastoider skiller seg fra blastocyster ved at de også inneholder en liten andel celler som mangler analoger i blastocysten. Blastocyster danner heller ikke zona pellucida, den ytre kapselen som omgir den voksende eggcellen frem til implantasjon. Dessuten avviker videre utvikling etter *in vitro* implantasjon og frem til dag 13 fra den videre utviklingen hos et normalt embryo.

Stamcellebaserte modeller for å studere human embryoutvikling etter implantasjonen:

3D Post-implantasjon amnionisk embryoide (PASE):

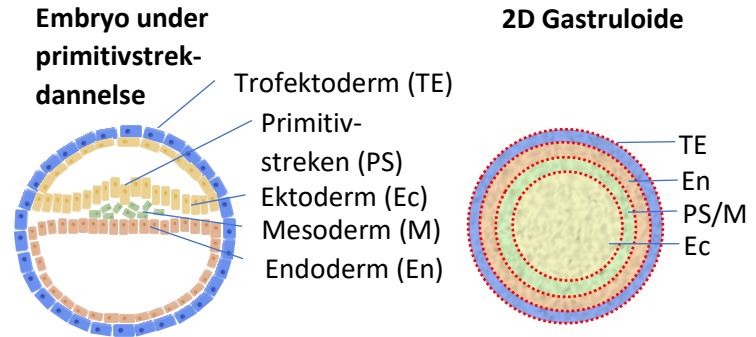
3D PASE-modellen er basert på menneskelige embryonale stamceller og modellerer flere hendelser i embryoutviklingen knyttet til dannelse av fostersekken (Shao, Taniguchi et al. 2017). Uten mors-, eller ekstraembryonale vev, organiserer PASE seg selv til en cystelignende asymmetrisk struktur med kollumnære celler som minner om epiblast på den ene side og amniotiske celler på den andre side. Ved videre utvikling initierer PASE en prosess som ligner dannelse av primitivstrekk



Modeller for å studere embryo under og kort tid etter gastrulering:

2D Gastruloider

Pluripotente embryonale stamceller (ES) dyrket på spesielle celleplater med en mønstret overflate kan organisere seg spontant i et radiale mønster og danne de samme karakteristiske celletyper som også opptrer under embryoutviklingen med ett ytre lag av trofektodermceller, en indre ring av ektodermale celler med mesodermale celler og endodermale celler som danner to lag i midten. 2-D gastruloiden viser også tegn til primitivstrekdannelse (Warmflash, Sorre et al. 2014). Modellen har de riktige celletypene, men mangler den tredimensjonale organiseringen hos embryoet.

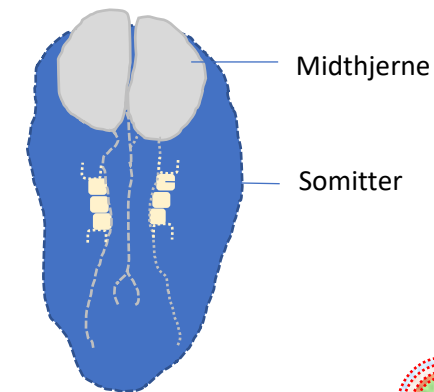


3D gastruloider

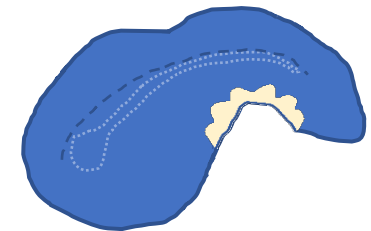
3D gastruloider er tredimensjonale ansamlinger av celler som under riktige kulturbetingelser danner embryolignende strukturer med tre kroppsakser og presis organisering av ulike celletypene fra embryoets tre kimlag. Fra humane embryonale stamceller er det laget gastruloider som ligner humane embryostadier ca. dag 20-21 etter befruktning (Moris, Anlas et al. 2020).

Genuttryksanalyse viser at gastruloidene danner organiserte vev, de viser tegn til dannelse av somitter, «urvirvlene» som senere skal gi opphav til bla. ryggstøyle, ribbein, og ryggmuskulatur, men mangler embryoets morfologi, danner ikke forløpere til hjerneceller, og mangler ekstraembryonale vev nødvendig for implantasjon og videre utvikling.

Carnegie-stadie 9 embryo

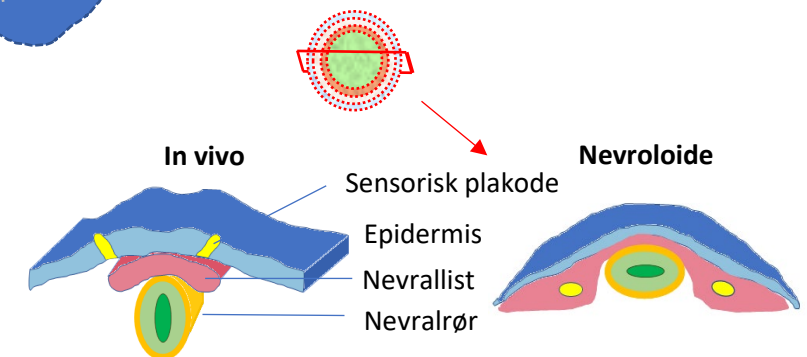


3D Gastruloide



Nevroluider

2D-Gastruloide teknikken er også videreutviklet for å simulere det første trinnet i nevruleringen, prosessen der nevrallrøret dannes (Haremaki, Metzger et al. 2019). Ved å gi 2D gastruloider de riktige kjemiske signalene kan man også få stamcellene til å danne rosett-lignende strukturer som inneholder forløpere til nerveceller, nevrallist, sensoriske plakoder og epidermis. Modellen mangler den tredimensjonale organiseringen hos embryoet.



Referanser i vedlegg

- Fu, J., A. Warmflash and M. P. Lutolf (2021). "Stem-cell-based embryo models for fundamental research and translation." Nature Materials **20**(2): 132-144.
- Bao, M., J. Cornwall-Scoones and M. Zernicka-Goetz (2022). "Stem-cell-based human and mouse embryo models." Current Opinion in Genetics & Development **76**: 101970.
- Haremakei, T., J. J. Metzger, T. Rito, M. Z. Ozair, F. Etoc and A. H. Brivanlou (2019). "Self-organizing neuruloids model developmental aspects of Huntington's disease in the ectodermal compartment." Nature Biotechnology **37**(10): 1198-1208.
- Kagawa, H., A. Javali, H. H. Khoei, T. M. Sommer, G. Sestini, M. Novatchkova, Y. Scholte op Reimer, G. Castel, A. Bruneau, N. Maenhoudt, J. Lammers, S. Loubersac, T. Freour, H. Vankelecom, L. David and N. Rivron (2022). "Human blastoids model blastocyst development and implantation." Nature **601**(7894): 600-605.
- Liu, X., J. P. Tan, J. Schröder, A. Aberkane, J. F. Ouyang, M. Mohenska, S. M. Lim, Y. B. Y. Sun, J. Chen, G. Sun, Y. Zhou, D. Poppe, R. Lister, A. T. Clark, O. J. L. Rackham, J. Zenker and J. M. Polo (2021). "Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids." Nature **591**(7851): 627-632.
- Moris, N., K. Anlas, S. C. van den Brink, A. Alemany, J. Schröder, S. Ghimire, T. Balayo, A. van Oudenaarden and A. Martinez Arias (2020). "An in vitro model of early anteroposterior organization during human development." Nature **582**(7812): 410-415.
- Ravindran, S. (2021). Embryo-like models shed fresh light on human development. Nature.
- Shao, Y., K. Taniguchi, R. F. Townshend, T. Miki, D. L. Gumucio and J. Fu (2017). "A pluripotent stem cell-based model for post-implantation human amniotic sac development." Nature Communications **8**(1): 208.
- van den Brink, S. C. and A. van Oudenaarden (2021). "3D gastruloids: a novel frontier in stem cell-based in vitro modeling of mammalian gastrulation." Trends in Cell Biology **31**(9): 747-759.
- Warmflash, A., B. Sorre, F. Etoc, E. D. Siggia and A. H. Brivanlou (2014). "A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells." Nature Methods **11**(8): 847-854.
- Yu, L., Y. Wei, J. Duan, D. A. Schmitz, M. Sakurai, L. Wang, K. Wang, S. Zhao, G. C. Hon and J. Wu (2021). "Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells." Nature **591**(7851): 620-626.