

Vetenskapsrådets riktlinjer för forskningsetisk prövning av human stamcellsforskning

Ärendet

Medicinska forskningsrådets (MFR) nämnd för forskningsetik påbörjade år 1999 ett arbete med att ta fram riktlinjer för stamcellsforskning. Arbetet slutfördes våren 2001 och resulterade i ett förslag till sådana riktlinjer. Då hade den nya organisationen för statligt grundforskningsstöd, med den för alla vetenskapsområden gemensamma myndigheten Vetenskapsrådet, trätt i de tidigare grundforskningsrådets ställe. Ett beslut om sådana riktlinjer blev därför en uppgift för Vetenskapsrådets styrelse.

Styrelsen konstaterade att frågan har aspekter som rör flera vetenskapsområden. Utöver Ämnesrådet för medicin har därför också övriga ämnesråd – för humaniora och samhällsvetenskap respektive naturvetenskap och teknikvetenskap – behandlat frågan. Ämnesråden har inkommit med yttranden och dessa har beaktats vid utformningen av de riktlinjer som styrelsen här avger för den etiska prövningen av svensk human stamcellsforskning.

Inför ställningstagandet har Vetenskapsrådet, genom att under sommaren 2001 offentliggöra förslaget från etiknämnden, initierat och bidragit till en omfattande debatt på olika arenor, bl.a. i medierna. Den internationella utvecklingen har påverkat debatten i Sverige och understrukit att de ställningstaganden som görs i vårt land har återverkningar på mer än enbart nationella intressen.

I det följande redovisas de etiska frågor som aktualiseras i samband med stamcellsforskning och som vägts in vid Vetenskapsrådets prövning av frågan och utformning av etiska riktlinjer. Det är angeläget att allmänheten får en öppen och ingående information om hur den etiska bedömningen av denna forskning går till. Först efter ingående information och offentlig debatt kan vetenskapen få allmänhetens förtroende, utan vilket den känsliga men angelägna forskningen på biovetenskapens område svårligen kan bedrivas.

Stamcellsforskning

Stamceller är den typ av omogna celler som ger upphov till alla kroppens celler och organ. Den klassiska stamcellen är det befruktade ägget, den totipotenta stamcellen, som kan ge

upphov till en ny individ. Man har sedan länge vetat att också det tidiga embryot, den s.k. blastocysten, i sin inre cellmassa innehåller stamceller (*embryonala stamceller*) som är pluripotenta. Detta innebär att den kan ge upphov till kroppens samtliga celler men inte till en ny individ, eftersom den saknar förmågan att bilda en placenta (moderkaka).

Under de senaste åren har forskare upptäckt att celler med stamcellsliknande egenskaper kvarstår också efter den tidiga embryonalutvecklingen. Sådana multipotenta stamceller finns utspridda i flera av kroppens organ, t.ex. hjärnan, blodet, levern och musklerna. Dessa organspecifika stamceller är rikliga under fosterutvecklingen (*fetala stamceller*), men kvarstår också, fast i lägre antal, i den vuxna individen (*adult stamceller*). Cellerna är multipotenta i den bemärkelsen att de kan bilda flera eller alla celltyper i ett organ, t.ex. nervceller och stödjeceller i nervsystemet och alla typer av celler i det cirkulerande blodet. Det finns nu fynd som indikerar att dessa stamceller också kan korsa över organbarriärerna: blodstamceller kan t.ex. fås att bilda leverceller.

Stamceller har den fördelaktiga egenskapen att de kan dela sig till två identiska dotterceller och därför potentiellt förökas i stort antal i cellkultur (d.v.s. i ”provrör”) och att de kan ge upphov till mogna celler, både i kultur och efter transplantation. Detta gör att de är mycket intressanta som utgångsmaterial för celltransplantation.

Den blodbildande stamcellen i benmärgen hos vuxna individer är den hittills bäst karakteriserade stamcellen. Den kan bilda alla typer av blodkroppar och ansvarar för produktionen av fem miljoner blodkroppar per sekund hos en vuxen människa. Den blodbildande stamcellen har redan med framgång i över 30 år använts kliniskt för att återge normal blodbildning efter benmärgstransplantation. Den representerar därmed den enda etablerade stamcellsterapi som finns i dag.

Forskning kring såväl adulta som embryonala stamceller har potential att leda till behandling vid flera olika sjukdomstillstånd. Många sjukdomar skulle, om förhoppningarna infrias, kunna behandlas med transplantationer av enskilda stamcellstyper. De sjukdomar som är mest aktuella är ofta svåra, t.ex. hjärtsvikt, leverskador, neuronala sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom, ryggmärgsskador, broskskador, diabetes, svåra blodsjukdomar och olika cancertyper. Stamceller har också föreslagits att användas vid toxicitetsstudier (studier av giftiga ämnens inverkan) och utveckling av läkemedel.

Embryonala stamceller

Dagens kunskap om embryonala stamceller baseras fortfarande till mycket stor del på försök på möss. Här finns en ackumulerad information sedan 15 år. Dessutom har framgångsrik odling av embryonala stamceller från apa och människa rapporterats.

Odling av mänskliga embryonala stamceller är känt sedan 1998 då James A. Thomson och medarbetare vid University of Wisconsin beskrev cellinjer odlade från den inre cellmassan (cirka 10-50 celler) hos blastocyster (cirka fem dagar gamla embryon bestående av totalt cirka 100-200 celler). Cellerna hade normala kromosomer och visade sig kunna odlas under lång tid utan att utveckla sig mot specialiserade former. Under vissa odlingsförhållanden kunde de specialisera sig till i princip kroppens samtliga celltyper (denna viktiga egenskap kallas att de har ”pluripotens”). Thomson beskrev också att cellerna hade vissa karakteristiska molekyler, s.k. markörer, på cellytan och vissa enzymssystem aktiva inuti cellerna. Hans beskrivning har,

åtminstone tillsvidare, fått utgöra normen för vad som anses vara embryonala stamceller från människa.

Forskning på embryonala stamceller pågår i ett begränsat, men ökande, antal laboratorier över världen. National Institutes of Health (NIH) i USA identifierade i augusti 2001 ett tiotal sådana laboratorier i olika länder. Det finns i dag sannolikt cellkulturer från färre än 100 separata blastocyster, men den exakta siffran är inte känd. I Sverige odlades under år 2000 de första cellkulturerna vid Karolinska Institutet/Huddinge Universitetssjukhus, följt av Sahlgrenska Sjukhuset.

Ett grundläggande forskningsintresse är att studera mekanismer för stamcellers förmåga till självförnyelse respektive specialisering. Här utförs cellbiologiska studier av odlingsförhållanden och molekylära studier av nyckelgener i avsikt att bibehålla stamcellsegenskaper (d.v.s. möjlighet till celltillväxt utan specialisering). Resultat av sådan forskning har betydelse för odling av alla typer av stamceller, embryonala, fetala och adulta.

Det pågår också ett stort antal studier för att under kontrollerade former dirigera embryonala stamceller till specialisering. Den nyligen insamlade fullständiga informationen om DNA-sekvenser av människans arvs massa (ett resultat av the Humane Genome Project, på svenska kallat HUGO-projektet) och nya möjligheter till snabba och breda analyser av både gener och proteiner, är av betydelse för att nu bestämma vilka gener som används vid olika stadier av cellspecialisering. Mot bakgrund av detta kan studier av embryonala stamceller leda till utveckling av framtida specifika behandlingsmetoder. Denna typ av forskning kan också få mycket stor betydelse för förståelsen av människans utvecklingsbiologi.

Intensiv forskning pågår för att utveckla förutsättningar för att embryonala stamceller skall kunna utgöra en bas för en rad olika former av cellterapi vid sjukdomstillstånd där kroppsliga celler skadats eller saknas. Några exempel är:

Nervsystemet: Förhoppningen är att transplantera friska ersättningsceller till hjärna eller ryggmärg hos personer med skador i nervsystemet, t.ex. Parkinsons sjukdom, där nervceller som tillverkar signalämnet dopamin dör. I kliniska försök har det redan visats att transplanterade dopamin-nervceller från aborterade foster kan fungera under flera år. Tillgången på fostervävnad är emellertid otillräcklig och endast få patienter har opererats. Således skulle stamceller kunna ersätta fostervävnad i en framtida terapi. Nervceller av olika typer, t.ex. den som dör vid Parkinsons sjukdom, skulle teoretiskt kunna tillverkas i stora mängder från embryonala stamceller, från stamceller tagna från foster eller från vuxen hjärna eller andra organ. Hittills har man endast lyckats tillverka dopamin-nervceller från embryonala stamceller och från stamceller från foster. Det är således för närvarande oklart om adulta stamceller från hjärna eller andra vävnader kan användas.

Hjärta: Vid skada på hjärtmuskeln bildas vid läkprocessen ärrvävnad som sedan försvårar hjärtats funktion. Hjärtmuskelceller från stamceller skulle kunna ersätta skadade celler och minska tendensen till ärrbildning.

Diabetes: Forskarna avser att transplantera stamceller till diabetiker vars celler i bukspottskörteln inte längre producerar insulin. Målet är att styra stamcellerna till att bli insulinproducerande celler som kan transplanteras in i bukspottskörteln.

Ur alla dessa aspekter är det av speciellt intresse att utföra jämförande studier mellan stamceller av olika ursprung, för att utvärdera olika begränsningar och möjligheter. Här har forskningen ännu inga svar på vilka typer av celler som lämpar sig bäst för olika slags behandling av skilda sjukdomar.

Embryonala stamceller studeras också för att se hur de kan användas för att utveckla metoder att överföra gener till celler och för att producera vissa proteiner (genetisk förändring). Tekniken skulle då kunna användas för att få fram bättre metoder för genterapi. Det är sannolikt att forskning på stamceller kommer att bidra till ökad kunskap och till metoder för att undvika immunavstötning av transplanterade celler. Generellt, för alla beskrivna möjliga tillämpningar med celltransplantationer, finns ett uttalat behov av kvalitetssäkrande studier för ursprungsmaterial, cellodlingstekniker, odlingsmedier och tillsatta komponenter, liksom för vidare hantering innan cellerna slutligen injiceras till patient.

Ännu återstår mycket att lära och utveckla innan möjligheten att behandla patienter med stamceller kan användas i sjukvården. I ett kortare tidsperspektiv är grundvetenskapliga tillämpningar mest aktuella.

Nuvarande system för medicinsk forskningsetisk granskning av projekt som omfattar människor

I Sverige finns sedan slutet av 1960-talet en organisation inom de medicinska fakulteterna för forskningsetisk granskning av projekt som omfattar människor. Det finns i dag tio regionala forskningsetikkommittéer knutna till de större universiteterna, avsedda att täcka all medicinsk forskning inom respektive region. Verksamheten är formellt frivillig och etikkommittéernas beslut är rådgivande. Då godkännande från etikkommitté är nödvändigt för att erhålla anslag från såväl statliga som flertalet privata anslagsgivare samt för publicering i vetenskaplig tidskrift, kan man utgå ifrån att den överväldigande delen av medicinsk forskning med människor i Sverige granskas av forskningsetikkommittéerna. Inom utbildningsdepartementet pågår för närvarande ett arbete med att ta fram lagreglering av etikkommittéverksamheten.

Redan 1969 beslutade dåvarande Medicinska forskningsrådet att inrätta en central kommitté för samordning och utarbetande av en gemensam policy för forskningsetikkommittéerna. 1991 ombildades kommittén till Nämnden för forskningsetik. I den ingår samtliga ordförande och vetenskapliga sekreterare vid de regionala etikkommittéerna, en representant från Svenska Läkaresällskapet, en jurist, en medicinsk etiker, representanter från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket samt två lekmän (en riksdags- och en landstingspolitiker). Nämnden har bl.a. givit ut nationella "Riktlinjer för etisk värdering av medicinsk humanforskning" och avgivit policyttranden i anslutning till speciella ärenden. I särskilt svåra fall har något mer omfattande riktlinjer utarbetats kring särskilda frågor, exempelvis medicinsk forskning med material från s.k. biobanker. Etikkommittéernas arbete baseras på de grundläggande etiska principerna i Helsingforsdeklarationen (senast reviderad år 2000), som också är den internationella grundvalen för bedömning av medicinsk forskning med människor.

Etikkommittéerna har att grundligt värdera kvaliteten och det vetenskapliga värdet av forskningen och det potentiella goda som den nya kunskapen kan ge. Vidare skall alla förutsebara risker och obehag värderas och en avvägning mellan risker och nytta göras. Omsorgen om patienten eller den frivilliga försökspersonen skall gå före vetenskapens eller samhällets intressen. Huvudregeln är att informerat samtycke, såväl skriftligt som muntligt, är

en förutsättning. Etikkommittéerna granskar såväl den skriftliga informationen som proceduren för informerat samtycke. Vid medicinsk forskning föreligger alltid en risk att patientens inställning till medverkan i forskning kan påverkas av att han eller hon är beroende av sjukvården. Därför förordas i känsliga situationer att en från forskningen helt oberoende person skall informera patienten och inhämta dennas samtycke. Särskilt viktigt är detta om forskaren samtidigt är behandlande läkare.

När den första ansökan om att odla embryonala stamceller inkom till en regional etikkommitté i Stockholm överlämnades den till nämnden för ett principiellt ställningstagande. Efter att nämnden tagit del av en bred nationell och internationell debatt och granskat nationell lagstiftning beslöt den i princip att ansluta sig till de riktlinjer som föreslagits *dels* i Nordiska ministerrådets bioetikkommitté, *dels* i EU-kommissionens rådgivande grupp för etikfrågor (The European Group on Ethics in Science and New Technologies, EGE). Med hänvisning till dessa riktlinjer godkändes denna och en efterföljande ansökan. Samtidigt inleddes arbetet med det förslag till riktlinjer som våren 2001 överlämnades till Vetenskapsrådet.

Rättsläget

I Sverige har ännu inte någon lagstiftning skett med speciell inriktning på forskning på eller annan hantering av stamceller. När denna forskning växte fram utgick man från lagstiftning som utformats med sikte på andra forsknings- och behandlingsmetoder.

Vid insamling av adulta stamceller liksom stamceller från aborterade foster tillämpas lagen (1995:831) om transplantation. För forskning på vävnad från aborterade foster krävs enligt 11 § transplantationslagen Socialstyrelsens tillstånd som i sin tur förutsätter att det föreligger synnerliga skäl. Sådana kräver att det saknas godtagbara alternativ för att uppnå motsvarande resultat.

Forskning på stamceller från navelsträngsblod, således från redan avskilt biologiskt material, följer hälso- och sjukvårdslagens (1982:763) allmänna bestämmelser.

Forskning och försök på embryon för att odla stamceller har skett under åberopande av en lag, tillkommen ytterligare ett antal år före stamcellsforskningens tid, nämligen lagen (1991:115) om åtgärder i forsknings- och behandlingssyfte med befruktade ägg från människa. Genom den lagen regleras reproduktiv forskning, alltså utveckling av bättre metoder för behandling av ofrivillig barnlöshet och av bättre preventivmedel och forskning om olika faktorer betydelse för embryots utveckling och orsaker till missbildningar. Basal stamcellsforskning, som belyser mekanismer för celldifferentiering, har i de projekt som prövats av forskningsetikkommittéer ansetts tillhöra de senare kategorierna av forskning, som alltså nämns i lagens förarbeten.

De restriktioner som uppställs i denna lag får anses gälla för att använda embryon i forskning. Därmed är det klart att hantering av embryon som led i stamcellsforskning:

- förutsätter informerat samtycke av donatorerna av ägg och sperma
- inte kan tillåtas längre än till och med fjortonde dagen efter befruktningen och
- inte får ha till syfte att utveckla metoder för att åstadkomma genetiska effekter som kan gå i arv.

Vidare är det klart att embryot efter utgången av denna tid (14 dagar) utan dröjsmål måste förstöras och att ett embryo inte kan få förvaras i fryst tillstånd i mer än fem år, dock att den tid som embryot varit fryst kan räknas av från den tid under vilken det får användas för stamcells forskning. Ett befruktat ägg som använts vid forskning får inte föras in i en kvinnas kropp.

De grundläggande etiska frågor som denna forskning reser kring vad som är mänskligt liv och vad som innebär att sådant liv kränks diskuterades i den proposition som låg till grund för lagstiftningen. Föredragande statsrådet menade att det redan vid befruktningen finns ett potentiellt mänskligt liv, men att det kräver utveckling. Detta synsätt blev grund för det genomförda lagförslaget.

När frågor om stamcells forskning på embryon behandlats i olika internationella organ har särskild lagstiftning antingen förutsatts eller påfördrats. Ett minimikrav som framgår bl.a. av den av Sverige undertecknade Europarådskonventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin (antagen av Europarådets ministerkommitté den 19 november 1996) är att det skall finnas en rättsligt reglerad organisation för etikprövning av forskningsprojekt. Inför Sveriges ratificering av konventionen pågår, som nämnts, ett arbete inom regeringskansliet med sikte på att inrätta en sådan organisation. I konventionen finns bl.a. ett förbud mot att tillverka embryon enbart för forskning.

Ett förslag från regeringen om detaljerade regler för insamling och förvaring av humanbiologiskt material, en ny lag om biobanker i hälso- och sjukvården m.m., har under hösten 2001 varit föremål för lagrådsremiss. Lagförslaget bygger på Socialstyrelsens rapport Biobanker i hälso- och sjukvården m.m. Lagen föreslås träda i kraft den 1 juli 2002. Med denna reglering blir det tydligt att insamling för behandling respektive för forskning måste hållas klart åtskilda.

Att i vinningssyfte ta, överlämna, ta emot eller förmedla vissa slag av humanbiologiskt material är förbjudet enligt en straffsanktionerad bestämmelse i lagen (1995:831) om transplantation. Förbudsregeln i lagen, som således tillkom några år innan stamcells forskningen inleddes, gäller enligt sin lydelse biologiskt material från levande eller avliden människa och vävnad från aborterade foster. Vid en tolkning av straffbudet i domstol är det osäkert om det skulle anses omfatta embryon och stamceller/cellinjer från embryon.

Den rättsliga regleringen på detta område i Sverige är således i internationell jämförelse eftersatt. Inför en ratificering av Europarådskonventionen bör lagstiftning komma till stånd inte bara vad gäller etikprövningen utan också beträffande förutsättningarna och villkoren för embryonal stamcells forskning.

Under tiden förekommer i Sverige forskning inom redan av forskningsetiska kommittéer godkända projekt och nya projektansökningar förväntas inkomma som förutsätter etisk prövning. Vetenskapsrådets ställningstagande blir, till dess en reglering genomförts, vid sidan av Helsingforsdeklarationen, grund för etikkommittéernas prövning av dessa ansökningar.

Etisk bedömning

Principer för etisk bedömning

Även om etik i grunden kan betraktas som en personlig hållning i fråga om vad som är rätt och fel måste, om generella riktlinjer för vad som skall vara etiskt godtagbart i samhället skall kunna utformas, mångfalden av personliga etiska uppfattningar underordna sig och koordineras med en offentlig norm. Till hjälp är härvid den ofta använda indelningen av normer i grupper efter vilka intressen de skall skydda. Därigenom får man också en systematisk grund för att diskutera i vilken mån brott mot etiska principer kan uppvägas av goda konsekvenser.

Vissa normer har en så grundläggande karaktär att ett brott mot dem inte kan uppvägas av de goda konsekvenser detta skulle innebära. Till dessa *fundamentala normer* hör i det västerländska samhället människans okränkbarhet och varje människas rätt att bestämma över sin egen person.

Som *individriktade normer* betecknas sådana normer som skyddar enskilda, identifierbara personers rättigheter. Normalt ingår det i sådana rättigheter att inte behöva utsättas för kränkning eller skada, men det finns tillfällen då detta kan behöva jämkas. Med hänsyn till rättssäkerheten bör dessa tillfällen vara så få som möjligt och specificeras i lag eller annat regelverk. Den grundläggande principen är att brott mot den enskildes rätt inte kan kompenseras med hänvisning till allmänna goda konsekvenser.

En tredje grupp består av *allmänna normer* som skall hindra att allmänt oönskade attityder och företeelser uppstår eller får ökad spridning i samhället, t.ex. en alltmer instrumentell syn på människan (d.v.s. där hon ses mera som medel än som mål), kommersiell handel med organ, förakt för vissa utsatta grupper eller urholkning av de mänskliga rättigheterna. Hit kan man även räkna risken för missbruk av forskningsresultat. Här blir problemet att avväga allmänna goda effekter mot de oönskade konsekvenserna liksom mot möjligheterna att de senare skall kunna bemästras eller lindras genom samhällets kontrollsystem.

Etiska frågor vid stamcells forskning

Då principresonemangen tillämpas på stamcells forskningen bör man skilja på en etisk bedömning av *dels* att stamcells forskning överhuvudtaget bedrivs, *dels* mer speciella problem, t.ex. hur man anskaffar stamceller för forskning. Man måste bl.a. bedöma risken för att anskaffningen kan innebära en sådan kränkning av enskilda människors integritet som inte kan kompenseras av förhoppningar om framtida framsteg. Dessutom måste man bedöma risken för negativa effekter av en eventuellt förändrad attityd till mänskligt liv, vilka kan tänkas kompenseras av nya grundläggande kunskaper om mänskligt liv och det goda som medicinsk forskning kan åstadkomma.

Stamcells forskning som inte avser embryonala celler har som nämnts stöd i svensk lagstiftning. För forskning på vävnad från aborterade foster krävs tillstånd från Socialstyrelsen, vilket endast kan ges om det föreligger speciella skäl. Även om stamcells forskningen inte explicit har övervägts när dessa lagar utarbetats skiljer den sig i dessa fall inte principiellt från den forskning som prövats. Det kan därför konstateras att själva grundfrågan om stamcells forskning över huvud taget bör tillåtas indirekt har prövats i denna lagstiftning. Det finns alltså inte skäl för Vetenskapsrådet att nu pröva denna fråga.

Vetenskapsrådets riktlinjer följer i dessa delar helt det förslag som avgivits av arbetsgruppen för forskningsetik (företvarande MFR:s nämnd för forskningsetik). I det följande kommer uppmärksamheten att koncentreras på de etiska frågor som uppkommer vid forskning med stamceller från embryon.

För den etiska bedömningen av den nya form av forskning på embryon som stamcellsforskningen utgör krävs, utöver de gränser som sätts genom lagstiftningen om forskning på befruktade ägg, en etisk värdering av hur embryon anskaffas för denna forskning. Det måste också övervägas hur en tidsgräns för försök med embryon och stamceller från dessa kan bestämmas samt vilka förfaranden med embryon och stamceller från sådana som kan vara eller inte kan vara etiskt godtagbara.

Anskaffning av embryon för stamcellsforskning

Möjligheten att erhålla embryon är en grundförutsättning för den embryonala stamcellsforskningen. Sådana erhålles i dag vid s.k. *in vitro*-fertilisering (IVF), d.v.s. i samband med att kvinnor och män vänder sig till sjukvården för att få hjälp med barnlöshet. För att underlätta behandlingen och öka möjligheterna till framgång stimuleras kvinnan med hjälp av hormonbehandling att producera flera ägg. Äggen sammanförs med sperma från mannen och i regel lyckas befruktningen av flertalet ägg. Efter ett par dagars tillväxt görs en bedömning av embryonas användbarhet för *in vitro*-fertiliseringen. Endast de embryon som bedöms vara av bästa kvalitet är aktuella för denna. Av dessa fryses de som inte genast återförs till kvinnan för att kunna användas vid eventuell senare behandling. Övriga embryon används under inga förhållanden i den fortsatta behandlingen.

En liknande behandling kan i princip ske enbart i syfte att producera ägg för t.ex. forskning. Äggtagningen är emellertid med dagens metoder inte helt riskfri för kvinnan. Hormonstimuleringen innebär vissa risker och kan medföra obehag. Efter stimuleringen suggs äggcellerna ut genom en nål som förs in i bukhålan via slidan under ultraljudsövervakning. Kvinnan får lugnande och smärtstillande medel.

Embryon kan således erhållas på tre sätt med delvis olika etiska implikationer:

- inför IVF-behandling,
- efter avslutad IVF-behandling
- utan koppling till IVF-behandling

Dessutom finns möjlighet att skapa embryon genom s.k. kärnöverföring, vilket behandlas längre fram.

Inför IVF-behandling

Som nämnts anskaffas i dag embryon till forskning genom att kvinnor och män, som vänder sig till sjukvårdens IVF-kliniker för att få hjälp med sin ofrivilliga barnlöshet, tillfrågas om de vill donera embryon till stamcellsforskning eller annan embryoforskning. Om det är fråga om att använda embryon utan föregående nedfrysning används endast sådana embryon som inte har tillräcklig kvalitet för att inplanteras i kvinnan, d.v.s. sådana som inte heller skulle ha frusits ner för eventuellt senare behandlingsbehov.

Som tidigare framhållits står patienter inom sjukvården i ett beroendeförhållande till denna. Det gäller naturligtvis också patienter vid IVF-kliniker. Eftersom medicinsk forskning regelmässigt sker inom sjukvårdens ram berör den mycket ofta personer i ett sådant beroendeförhållande. Prover måste t.ex. tas från cancerpatienter om man vill forska om tumörsjukdomars förlopp. Som tidigare konstaterats har man därför i etikprövning av forskningsprojekt lagt vikt vid att i känsliga situationer en från forskningen helt oberoende person skall informera patienterna och inhämta dessas samtycke. Så har också i praktiken skett vid anskaffande av embryon för stamcellsforskning.

Likväl måste frågan ställas om en förfrågan till patienter inför IVF-behandling är etiskt acceptabel. Som tidigare framhållits måste individens rätt vägas mot forskningens eller samhällets.

Efter avslutad IVF-behandling

En anskaffningsmöjlighet som inte aktualiserar samma etiska problem är en överföring av nedfrysta embryon till stamcellsforskning när det inte längre är aktuellt att inom ramen för IVF-behandlingen hålla dessa vid liv. Situationen är då en annan än i det tidigare fallet: paret kan ha fått sitt önskade barn, kanske ytterligare barn, eller också har behandlingen trots flera försök inte lyckats. Något beroendeförhållande i egentlig mening kan inte längre sägas föreligga. Visserligen kan en tacksamhetsskuld upplevas hos paret, men detta får bedömas utgöra ett mindre etiskt problem.

Utan koppling till IVF-behandling

I princip kan man låta kvinnor och män donera ägg respektive sperma för tillverkning av embryon enbart för stamcellsforskning (eller annan embryoforskning). Denna metod stöter emellertid på hinder i Europarådets konvention om de mänskliga rättigheterna och biomedicinen enligt vars artikel 18 sektion 13 framställning av embryon för forskning skall vara förbjuden. Som nämnts har Sverige undertecknat konventionen och avsikten är att den skall ratificeras. Denna anskaffningsmetod är därför i dag utesluten.

Det är emellertid inte orimligt att denna metod för anskaffning kan komma att omprövas i ljuset av förnyade överväganden. Frågan om donation av ägg till andra barnlösa kvinnor i samband med IVF-behandling har under 2001 aktualiserats (Ds 2000:51). I remiss till lagrådet den 29 november 2001 har dock istället föreslagits att öppna möjligheten för kvinnor, efter en lämplighetsprövning av läkare vid universitetssjukhus, att av altruistiska skäl, utan koppling till egen IVF-behandling, donera ägg till andra kvinnor. Om detta förslag genomförs vore det naturligtvis principiellt möjligt att låta kvinnor donera ägg också till embryonal forskning

En annan sak är att omfattningen av äggdonation till forskning av olika skäl kan komma att bli begränsad, t.ex. p.g.a. de risker med hormonbehandling och uttagande av ägg som tidigare redovisats. Erfarenheterna från England, där metoden är tillåten, synes tala i den riktningen. Det synes som om de risker som är förknippade med äggdonationen av många uppfattas som rimliga när ett möjligt resultat är ett eget önskat barn, men inte när det handlar om att donera ägg till forskning. Detta synsätt är också det som står i överensstämmelse med Helsingforsdeklarationen. Från allmän-etisk synpunkt finns dock den fördelen med äggdonation direkt till forskning att något beroendeförhållande till sjukvården inte föreligger.

Graden av integritetskränkning

Det låter sig inte göra att objektivt bestämma graden av integritetskränkning i att tillfrågas om att donera embryon till forskning, liksom inte heller huruvida detta är mer eller mindre integritetskränkande än att tillfrågas om att donera ägg till behandling av barnlöshet. En uppfattning kan vara att det är betydligt mer ingripande att medverka till att ett barn med delvis ens egna arvsanlag föds av en annan kvinna - att ett nytt liv kommer till - än att ett befruktat ägg används till forskning. En annan kan vara den rakt motsatta, nämligen att det är svårare att låta ett embryo, som är en sammansmältning av ens egen och ens partners arvs massa, användas i ett forskningslaboratorium. Det är dock ett faktum att spermadonation är vanligt förekommande i såväl Sverige som andra länder och tydligen uppfattas som relativt oproblematiske av givarna. För den senare uppfattningen talar att de par som söker hjälp för sin ofrivilliga barnlöshet ofta i många år kämpat för att uppnå befruktning på naturlig väg och att de kan uppleva de i provrör befruktade äggen som oerhört betydelsefulla. Med det synsättet kan det naturligtvis vara lika svårt att donera embryon till forskning antingen det sker inför IVF-behandling eller när en framgångsrik behandling har genomförts.

Frågan om donation i samband med IVF-behandling har, som nämnts, nyligen övervägts i samband med ett förslag till svensk lagstiftning om äggdonation till barnlösa kvinnor (Ds 2000:51). Flertalet av de medicinska remissinstanserna och även flera andra, t.ex. Psykologförbundet, tar i sina remissvar klart avstånd från denna anskaffningsväg. I yttrandena konstateras att kvinnan som söker för sin egen barnlöshet är i en beroendeställning till sjukvården och att det är klart oetiskt att tillfråga henne om hon vill donera av sina ägg till andra barnlösa kvinnor.

Begreppet ”beroende” kan i de olika situationerna uppfattas på olika sätt. Beroendet vid fråga om donation till forskning inskränker sig till det beroende som varje patient står i i förhållande till sjukvården. I fallet med äggdonation till en annan kvinna tillkommer ett hänsynstagande till en person i samma, eller egentligen en ännu svårare, situation (eftersom hon inte själv kan producera de ägg som krävs för IVF-behandlingen). Det tillför en dimension till beroendet som kan göra att detta känns starkare. Det är därför inte möjligt att på grundval av den negativa opinionen mot äggdonation till andra barnlösa kvinnor dra några slutsatser om hur samma instanser skulle ställa sig till äggdonation till forskning.

För en etisk bedömning är det relevant att embryon rent faktiskt skulle kunna anskaffas genom donation av ägg och sädesceller från vilka män och kvinnor i fertil ålder som helst, således från personer som inte är i en beroendesituation i förhållande till sjukvården. Om man här väljer att vända sig till just IVF-patienter är det inte därför att forskningen som sådan förutsätter detta. Skälen är istället att det, som ovan redovisats, finns medicinsk-etiska invändningar mot donation enbart till forskning, nämligen att en mindre ingripande (invasiv) metod står till buds och att donation enbart till forskning står i strid med Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin.

Tidsgräns för stamcells forskning på embryon

Vilken tidsgräns som kan motiveras för forskning på embryon måste bero på behov och möjligheter vid sådan forskning. Denna måste sättas så snävt som det konkreta forskningsprojektet motiverar. Den i 1991 års lag satta tidsgränsen måste utgöra en maximigräns, inte en generell sådan för all forskning på embryon. Annars blir den befogade slutsatsen att forskning på embryon anses godtagbar *per se* fram till dess att ett visst

utvecklingsstadium uppnått. Detta i sin tur förutsätter en värdering av stadier av/förstadier till mänskligt liv, som kan få oacceptabla konsekvenser. Någon motivering som hänför sig till graden av mänskligt värde med hänsyn till graden potentiell hjärnfunktion hos embryot kan inte komma ifråga vid bestämmandet av en tidsgräns för utnyttjande av embryon för stamcells forskning.

Förfaranden vid stamcells forskning

Vid en etisk bedömning av forskning på embryon måste det klargöras närmare vilka åtgärder som skall vidtas med embryon och/eller celler från dessa i det aktuella projektet. Det räcker inte med en allmän hänvisning till stamcells forskning. Sådan forskning kan ha karaktär av biologisk grundforskning (i syfte att förstå utvecklingsprocesser, stamcellernas differentiering och faktorer som påverkar denna), eller sådan forskning som syftar till att åstadkomma nya behandlingsmöjligheter för sjukdomar. För klinisk behandlings forskning gäller också hälso- och sjukvårdslagens bestämmelser.

Det som framhållits som den lovande kliniska möjligheten är transplantation av stamceller till människor. Forskning med försök till transplantation av stamceller från vävnad från aborterade foster förekommer i dag. Det är svårt att bedöma hur nära i tiden sådana försök med embryonala stamceller kan ligga.

Informerat samtycke

En precisering av de åtgärder som forskningsprojektet avser är nödvändig för att forskarna skall kunna leva upp till kraven på informerat samtycke från donatorerna. I det förslag till lag om forskningsetisk prövning som är under utarbetande i regeringskansliet uppställs, i enlighet med krav i Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin, detaljerade krav på den information som skall lämnas.

Den svenska modellen har hittills varit att samtycket baseras på en kort beskrivning av det aktuella projektets syfte, inriktning och varaktighet. Det innebär att ingen annan användning av dessa embryon och stamceller från dem är tillåten. Villkoren måste ingå i förutsättningarna vid förhandlingar om samarbete med andra forskare nationellt och internationellt.

Stamcells forskning och somatisk cellkärnöverföring

Riktlinjer bör om möjligt vara långsiktiga. Det räcker inte att beakta endast den typ av forskning som hittills varit föremål för prövning. Etikprövningskommittéerna skall ges ledning för granskningen av nya ansökningar. Därför måste möjligheter och risker med användningen av embryon i stamcells forskning ses i ett längre perspektiv. Det bör dock framhållas att stamcells forskningen befinner sig i ett tidigt och samtidigt mycket dynamiskt skede. Det är därför sannolikt att riktlinjerna kan komma att revideras i framtiden.

Transplantation av en stamcell, hämtad från människan/aborterade fostret/embryot A, till individen B innebär att A:s arvs massa införs i B. Vid t.ex. behandling mot diabetes är avsikten att stamcellerna genom transplantationen skall bli insulinproducerande celler i B.

Att det är annan arvs massa än B:s egen i de transplanterade cellerna kan emellertid innebära en avstöttningsrisk på grund av att alla vävnader på ytan har s.k. vävnadsantigener som känns igen som "själv" eller "icke-själv" av immunsystemet. En eventuell framtida behandling

skulle ha större utsikter att lyckas om stamceller med B:s egen arvs massa kunde användas, vilket skulle göra de transplanterade cellerna lika som kroppens egna celler med avseende på vävnadsantigener. Detta skulle kunna ske genom att en kärna från en kroppscell (vilken som helst) från B fick sammansmälta med ett ägg som tömts på sin egen kärna. På detta sätt skapas ett embryo, vars stamceller har samma arvs massa som B och kan transplanteras till denne utan att en avstöttningsreaktion sker. Detta kallas somatisk kärnöverföring (eller terapeutisk kloning).

Första steget i denna teknik är detsamma som användes vid kloning av fåret Dolly, d.v.s. reproduktiv kloning, men vid sådan måste embryot, skapat av en äggcell och en somatisk cellkärna, tillåtas att återföras och utvecklas i en livmoder. Reproduktiv kloning är ett missbruk av metoden somatisk kärnöverföring, en metod som, om den används i terapeutiskt syfte, kanske kan leda till stora förbättringar i behandlingen av sjukdomar. Frågan om man vid den etiska bedömningen av forskning som syftar till att utveckla en viss teknik skall eller inte skall beakta möjligheterna att använda denna teknik på ett skadegörande sätt är ju inte på något sätt unik för denna forskning.

Missbruk är dessvärre ett fenomen att räkna med. Överallt och i alla tider har funnits och kommer att finnas människor som drivs av exempelvis penningbegär och saknar ansvarskänsla. Sådana individer kan vara beredda att utnyttja människors längtan efter att få barn, och även vissa människors speciella önskemål beträffande sin avkomma.

Sannolikheten att just en stamcell från ett embryo (eller ett aborterat foster) skulle användas för att åstadkomma en klonad människa är inte stor. Tillgång till stamceller är inte på något sätt en förutsättning för reproduktiv kloning, där man använder ett ägg som tömts på sin kärna och en kärna från en vanlig kroppscell.

EU-kommissionens rådgivande etikgrupp (EGE) och Nordiska Ministerrådets bioetikkommitté har föreslagit att man i nuläget avstår från forskning med somatisk kärnöverföring även för behandlingsändamål eftersom tekniken skulle kunna missbrukas. I England, där sådan forskning i dag är tillåten, sker den efter licensiering av en statlig myndighet med uppgift att ha noggrann kontroll över de laboratorier som tillåts använda tekniken. Somatic kärnöverföring för tillverkning av ett embryo för forskning är inte förenligt med Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin, som Sverige undertecknat och avser att ratificera. Sverige har som nämnts inte heller för närvarande någon rättsligt reglerad organisation för forskningsetisk prövning. Det förbud som finns i 1991 års lag om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa mot införing i en kvinnas kropp efter försök i forsknings- eller behandlingssyfte gäller enligt sin lydelse befruktade ägg. Ett embryo som skapats genom kärnöverföring torde inte täckas av bestämmelsen.

Den cellkärna som överförs vid somatisk kärnöverföring kan hämtas från vilken cell som helst. Det förutsätter dock tillgång till ägg. Anskaffningen av sådana reser i princip samma etiska problem som anskaffning av embryon. Anskaffning i samband med IVF-behandling är i praktiken är utesluten. Den enda anskaffningsväg som står till förfogande är därför att bekvinnor donera ägg direkt för detta ändamål.

En ytterligare möjlighet, som inte möter rättsliga eller etiska hinder, kan vara att genomföra kärnöverföring i ett senare skede, d.v.s. direkt till odlade stamceller som inte kan utvecklas till embryon.

Embryonal stamcellsforskning och en humanistisk människosyn

Vetenskapsrådets uppfattning är att värdegrundade överväganden utifrån en humanistisk människosyn måste ingå i en etisk bedömning av stamcellsforskning, och då speciellt forskning på embryon och på vävnad från aborterade foster. Svenska stamcellsforskare har i olika sammanhang uttalat att de delar denna ståndpunkt. I det nationella och internationella arbetet med etiska regler för denna forskning har detta också starkt understrukits. EU-kommissionens rådgivande etikgrupp (EGE) betecknar embryonal stamcellsforskning som en värdekonflikt mellan utsikterna till nya botemedel och fundamentala etiska principer om mänsklig värdighet och integritet.

Ett ofta framfört argument mot att i detta sammanhang ta hänsyn till det ofödda livet är att Sverige, liksom många andra länder, tillåter abort. Vid en etisk bedömning kan dock abortfrågan och frågan om att tillåta stamcellsforskning på embryon inte utan vidare likställas. Abort innebär att en vägning skett mellan två individers (en född och en potentiell) intressen, där kvinnans intresse ges företräde fram till en viss tidsgräns. Liknande resonemang kan föras då det gäller användning av t.ex. spiral och s.k. dagen-efter-piller. Stamcellsforskning på embryon förutsätter, om embryon tillerkänns någon grad av mänskligt värde, en vägning mellan detta och ett allmänt intresse av att forskning främjas för allas bästa, där det förra får vika.

Tillkomsten av 1991 års lag visar att riksdagen uppfattar forskning på embryon som etiskt problematiskt. På samma sätt konstaterar Vetenskapsrådet att embryonal stamcellsforskning innebär etiska problem av humanistisk natur. Oberoende av om man anser att livet börjar vid befruktningen eller först senare, har genom befruktningen utvecklingen av en bestämd, potentiell individs (i undantagsfall fleras) tillkomst initierats. Dessförinnan föreligger endast könsceller hos kvinnor och män, som kan kombineras till oräkneliga potentiella individer.

Vetenskapsrådets överväganden

Värdet hos ett embryo kan inte fastställas objektivt. Det beror på vår individuella uppfattning; det är en fråga om värderingar. Potentialen hos embryonal stamcellsforskning kan bara uppskattas utifrån forskarnas beskrivning. Alternativa framkomlighetsvägar och tidsaspekter får vägas in. En konsensus måste eftersträvas.

Finner man vid en avvägning att argumenten som talar för forskningen väger över är den generella etikinvändningen vederbörligen bemött. Det återstår då att pröva om några begränsningar utöver dem som följer av lagstiftning påkallas av den gjorda avvägningen. Det kan finnas skäl att ange att forskningsprojekten skall vara kvantitativt begränsade vad avser användningen av embryon, liksom att uppmana forskarna att skyndsamt publicera sina resultat.

Även om man har förhoppningar om att goda resultat skall kunna nås genom viss forskning, får detta inte ske på ett sådant sätt att enskilda människor kränks på ett oacceptabelt sätt. Stora delar av stamcellsforskningen är i detta avseende oproblematiske. Det gäller den forskning som utnyttjar adulta stamceller eller celler från navelsträngsblod. När det handlar om stamceller från aborterade foster eller från embryon uppkommer däremot etiska problem.

Beträffande stamceller från aborterade foster har hänsyn härtill tagits i gällande lagstiftning. Utnyttjandet är mycket restriktivt och kräver Socialstyrelsens medgivande. Sådant kan ges endast om det saknas godtagbara alternativ för att uppnå motsvarande resultat.

Någon motsvarande reglering finns i dag inte beträffande användningen av embryon. De etiska överväganden som hittills har gjorts har skett i samband med lagstiftning som tillkommit med annan forskning i åtanke.

Vetenskapsrådet har mot bakgrund av de ovan förda resonemangen bedömt rimligheten och önskvärdheten i embryonal stamcellsforskning. Man har här att väga den möjliga framtida nyttan av denna forskning mot de eventuella kränkningar och risker som anskaffningen av embryon och forskningen härpå kan innebära.

Det är Vetenskapsrådets bedömning att denna forskning har förutsättningar att leda fram till viktiga medicinska framsteg, till gagn för patienter med svårartade sjukdomar.

De risker som kan finnas i forskningen motiverar strikta regler kring såväl anskaffning som hantering av embryon och stamceller. Vad gäller anskaffningen står flera alternativ till buds. Hittills har forskning utförts med hjälp av överblivna embryon från IVF-behandling, som sker för att hjälpa barnlösa par att få barn. Paret har i samband med behandlingen tillfrågats om de är villiga att till forskningen donera embryon som inte kan användas vid behandlingen. Den fråga som man har att bedöma är om paret i denna situation är i ett sådant beroendeförhållande till sjukvården att en sådan förfrågan inte är etiskt försvarbar.

Vetenskapsrådet menar emellertid att den kränkning en förfrågan eventuellt kan upplevas som inte är större än att den, om förfrågan sker på ett omsorgsfullt sätt, kan accepteras. Det är nödvändigt att det inte är den behandlande läkaren eller någon som själv är intressent i den planerade forskningen som ställer frågan till paret. Det är också, enligt vad som tidigare redovisats, den praxis som tillämpas i Sverige.

Mindre etiskt problematiskt, med hänsyn till beroendeförhållandet, är en anskaffning genom donation av embryon som finns kvar efter avslutad IVF-behandling, d.v.s. befruktade ägg som inte längre skall bevaras frysta. Om det skulle visa sig att sådana embryon kan användas med framgång framstår det förfarandet som mer tilltalande än att tillfråga patienter inför eller under pågående IVF-behandling. Det är emellertid oklart om nedfrysta embryon är lika användbara för forskningen som icke nedfrysta.

Alternativet till utnyttjande av överblivna embryon vid IVF-kliniker är att embryon skapas enbart för forskning, genom donation från därtill villiga män och kvinnor. Vetenskapsrådet kan för svenskt vidkommande inte anvisa denna metod. Skälet är att man alltid bör utnyttja den minst invasiva (ingripande) metoden. Att använda överblivna embryon är en mindre invasiv metod än att framställa embryon enbart för forskning.

Vad därefter gäller risken för en instrumentalisering av synen på människan måste också den enligt rådets mening tas på stort allvar. Innebörden av ett sådant synsätt är att människan i olika sammanhang snarare ses som medel än som mål. Den risken finns när det gäller stamcellsforskning, men kanske i ännu högre grad när det gäller t.ex. organdonationer. Det är viktigt att i sådana sammanhang framhålla att det yttersta syftet är att öka kvaliteten i enskilda människors liv eller att rädda dessa. Förutsatt att forskningen, eller genomförd behandling,

omgärdas med etiskt grundade restriktioner finner Vetenskapsrådet att den är motiverad och bör få bedrivas.

Vad till sist gäller frågan om skapande av embryon genom kärnöverföring kan de terapeutiska vinsterna på sikt vara stora. Vetenskapsrådet anser därför att det kan vara etiskt försvarbart att bedriva forskning med sådan inriktning med målsättningen att etablera stamceller med samma DNA som patienter som behöver celltransplantationer. Dock måste frågan om äggdonation till sådan forskning lösas på ett etiskt godtagbart sätt. Dessutom är det nödvändigt att Sverige, innan man ratificerar Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin, begär ett undantag från förbudet mot framställning av embryon enbart för forskning.

Sådan forskningsverksamhet bör dock villkoras med att en statlig myndighet kan ge licens och kontrollera verksamheten. Denna forskning måste också enligt Vetenskapsrådets mening föregås av ett förbud i lag mot att inplantera genom kärnöverföring skapade embryon i en kvinnas livmoder. Under dessa förutsättningar bör en forskningsetisk prövning ske på normalt sätt, och då i den ordning som kommer att anvisas i den lagstiftning därom som för närvarande förbereds.

Vetenskapsrådet kommer att göra regeringen uppmärksam på de förutsättningar som bör föreligga för att forskning med kärnöverföring skall kunna bedrivas.

Vetenskapsrådet delar den bl.a. av EU-kommissionens rådgivande grupp för etikfrågor (EGE) uttalade ståndpunkten att kommersialisering med embryon och stamceller/cellinjer från embryon inte är förenlig med god forskningsetik. Rådet har uppmärksammat regeringen på det bristande skyddet för embryon, och stamceller från sådana, mot kommersialisering som vidlåder nuvarande lagstiftning. Det är mycket angeläget att ett straffrättsligt skydd uppställs, inte minst mot bakgrund av det starka internationella intresset för de svenska embryonala stamcellslinjerna.

Mot den här bakgrunden anger Vetenskapsrådet följande riktlinjer för den prövning av human stamcells forskning som skall ske i de regionala forskningsetikkommittéerna:

- **Stamceller från vuxna.** Att ta adulta stamceller till forskning är att betrakta som vävnadsdonation. Transplantationslagen (1995:831) och hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) gäller.
- **Stamceller från navelsträngsblod efter förlossningar.** Att använda navelsträngsblod utgör tillvaratagande av biologiskt material. Godkännande från barnets vårdnadshavare krävs. Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) gäller.
- **Stamceller från aborterade foster före vecka 14.** Forskning får ske endast vid synnerliga skäl efter tillstånd såväl från kvinnan som från Socialstyrelsen. Aborter får inte sättas igång i forskningssyfte. Transplantationslagen (1995:831) och hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) gäller.
- **Stamceller från embryon som blivit över från provrörsbefruktning.** Användning av humana embryon kan tillåtas om det saknas godtagbara alternativ för att uppnå motsvarande resultat och projektet bedöms nödvändigt för att föra forskningen om stamceller framåt. Frysta embryon som inte längre skall bevaras för behandling vid IVF-klinik får användas för stamcells forskning efter informerat samtycke från kvinnan

och mannen av vilkas ägg respektive sperma embryot framställts. Färska embryon får användas under förutsättning att dessa bedömts icke kunna användas för IVF-behandling och att informerats samtycke lämnats av kvinnan och mannen av vilkas ägg respektive sperma embryot framställts. Stamceller för forskning får tas från embryon längst till och med fjortonde dagen efter befruktningen (frystid ej inräknad). Forskningsprojekt med embryonala stamceller skall begränsas till det antal embryon som kan anses nödvändigt för projektets genomförande. Lagen (1991:115) om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa samt hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) gäller.

- **Skapande av embryon av ägg och spermier enbart för forskningsändamål** kan inte tillåtas eftersom det finns mindre invasiva (ingripande) metoder att anskaffa sådana embryon.
- **Skapande av embryon genom kärnöverföring** kan vara etiskt försvarbart men kan i rådande rättsläge inte tillåtas.