

Till statsrådet och chefen för Jordbruksdepartementet

Genom beslut den 22 december 1999 bemyndigade regeringen chefen för Jordbruksdepartementet att tillkalla en särskild utredare med uppgift att göra en översyn av förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. I uppdraget ingår även att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användningen av genetiskt modifierade djur och andra metoder inom bioteknologin som är av betydelse i sammanhanget, t.ex. kloning av djur.

Med stöd av bemyndigandet förordnade chefen för Jordbruksdepartementet den 9 mars 2001 departementsrådet Madeleine Emmervall som särskild utredare. Till sekreterare i utredningen anställdes fr.o.m. den 14 maj 2001 jur. kand. Lisen Sjöling.

Utredningen har antagit namnet Djurförsöksetiska utredningen.

Den 18 oktober 2001 beslutade regeringen att den särskilda utredaren, utöver det ursprungliga uppdraget även skall beskriva verksamheten med framställning av genetiskt modifierade djur och om möjligt utreda i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande. I tilläggsuppdraget ingår även att bedöma i vilken omfattning nuvarande bestämmelser är tillräckliga för att säkerställa djurskyddet samtidigt som forskningens behov kan tillgodoses och att bedöma behovet av ytterligare statistiska uppgifter om framställning och användning av genetiskt modifierade djur. Vidare ingår att vid behov ge förslag till ändrade eller nya bestämmelser på området och att föreslå åtgärder för att minimera det lidande som genetiskt modifierade djur kan vara utsatta för.

De allmänna övervägandena om förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen redovisade Djurförsöksetiska utredningen till regeringen i december 2002 i delbetänkandet *Etisk prövning av djurförsök* (SOU 2002:86).

I detta betänkande behandlar jag de delar i utredningsuppdragen som rör genteknik och bioteknik på djur. Mina förslag i denna del överlämnar jag härmed genom slutbetänkandet *Etisk prövning av djurförsök – genteknik och bioteknik på djur* (SOU 2003:107).

Stockholm i december 2003

Madeleine Emmervall

/Lisen Sjöling

Innehåll

Förkortningar	13
Sammanfattning	17
Författningsförslag	23
1 Förslag till lag om ändring i djurskyddslagen (1988:534)	23
2 Förslag till förordning om ändring i djurskydds- förordningen (1988:539)	25
1 Utredningens uppdrag och arbete	27
1.1 Utredningsuppdraget	27
1.2 Utredningens arbete	28
2 Gentekniska och biotekniska ingrepp på djur	31
2.1 Bioteknik	31
2.2 Genteknik	33
2.3 Användning av genteknik och bioteknik på djur	34
2.4 En kort introduktion till cellernas och genernas värld	35
3 Användning av celler från levande eller döda djur	39
3.1 Studier och analys av genernas uppbyggnad och funktion	39
3.2 Studier av organismers normala livsprocesser och avvikelser från dem	41

3.3	Framställning av ämnen som kan användas för produktion av olika substanser.....	42
3.4	Diagnostiska ändamål	44
3.5	Terapeutiska ändamål.....	45
3.5.1	Stamcells forskning.....	45
3.5.2	Vad vet vi i dag?	47
3.5.3	Förhoppningar inom området.....	48
3.5.4	Kommittén om genetisk integritet	49
4	Kloning av djur.....	51
4.1	Vad är kloning?.....	51
4.2	Varför vill man klona djur?	52
4.2.1	Ren kunskapsuppbyggnad.....	52
4.2.2	Mångfaldigande av djur.....	53
4.2.3	Terapeutiska ändamål.....	55
4.3	Ingen kloning av djur i Sverige	56
4.4	Metoder för att klona djur.....	57
4.4.1	Delning av embryon.....	57
4.4.2	Användning av celler från embryon.....	58
4.4.3	Somatisk kärnöverföring	58
4.5	Låg effektivitet och svåra konsekvenser för djuren	59
5	Genetiskt modifierade djur	63
5.1	Användning av genetiskt modifierade djur och vissa andra biotekniska metoder på djur.....	65
5.1.1	Djur som kartor och modeller	66
	Djurmodeller	66
	Genterapi.....	68
5.1.2	Djur som donatorer – xenotransplantation.....	69
	Förhoppningarna bakom forskningen	70
	1999 års utredning om xenotransplantation	72
	Exempel på svensk forskning inom området under 2000-talet.....	74

5.1.3	Djur som levande producenter	76
	Läkemedel och vaccin m.m.	76
	Funktionella livsmedel	79
	Monoklonala antikroppar	80
5.1.4	Djur med ”förbättrade” egenskaper	83
6	Metoder för att framställa genetiskt modifierade djur	87
6.1	Mikroinjicering	88
6.2	Användning av retrovirus	89
6.3	Användning av embryonala stamceller – ES-cellmetoden.....	90
6.4	Sammanslagning av embryon	93
6.5	Somatisk kärnöverföring	94
7	Karaktärisering – kontroll av om den genetiska modifieringen lyckats.....	95
7.1	Genotypning – kontroll av den genetiska uppsättningen	95
7.2	Fenotypning – kontroll av <i>om</i> och <i>hur</i> genen uttrycks	98
7.2.1	Fungerar genen i sin nya miljö?	99
7.2.2	Vad medför den genetiska modifieringen?	99
7.2.3	Vikten av standardiserade tester	101
8	Avel med genetiskt modifierade djur	103
9	Fryslagring av genetiskt modifierade djur	107
10	Verksamhet med genetiskt modifierade djur i Sverige... ..	111
10.1	Enkätundersökning om framställning och användning av genetiskt modifierade djur	111
10.1.1	Undersökningens omfattning	112
10.1.2	Terminologi	113
10.1.3	Förberedande undersökningsarbete och enkätens utformning.....	114
10.1.4	Behandling av enkätsvaren.....	116
10.2	Svarsfrekvens.....	116

10.3	Resultaten av enkätundersökningen	118
10.3.1	Antal djur som framställts och använts.....	119
10.3.2	Metod för framställning.....	119
10.3.3	Inrättningar som bedriver verksamhet med genetiskt modifierade djur i Sverige	120
	Inrättningar som framställer genetiskt modifierade djur	120
	Inrättningar som bedriver avel med och använder genetiskt modifierade djur.....	120
10.3.4	Framställning och avel med genetiskt modifierade djur vid gencentra	121
	Ursprungsdjur	121
	Donatorer och fostermödrar	122
	Avel med djur vid gencentra	123
10.3.5	Avel och användning av genetiskt modifierade djur	123
	Syftet med användningen av djuren	125
10.3.6	Medfött lidande eller obehag	125
10.3.7	Lidande eller obehag till följd av i experiment ingående moment	128
10.3.8	Karaktärisering av djuren	130
10.3.9	Lidande eller obehag som djuren orsakas genom karaktärisering	132
10.3.10	Överlåtelse och införskaffande av djur till och från annan inrättning.....	133
10.3.11	Vad hände med de genetiskt modifierade djuren sedan experimenten avslutats?	134
10.3.12	Särskilda krav på tillsyn, vård och förvaring av djuren	134
10.3.13	Patent på genetiskt modifierade djur	135
	PCT-patent	136
	EPC-patent	137
	Uppgifter om patent från PRV och EPO	137
11	Hur mår genetiskt modifierade djur?	139
11.1	Begreppen lidande, obehag och välfärd.....	141
11.2	Välfärdsproblem som genetiskt modifierade djur kan drabbas av.....	143

11.3	Konsekvenserna för djuren varierar beroende på typ av modifiering	144
11.3.1	Hur många och vilka gener berörs?	145
11.3.2	När inträder effekterna av modifieringen?	146
11.3.3	Vilken metod och vilka tekniker används för modifiering?	147
	Metoderna.....	147
	Teknikerna.....	149
11.4	Genetiska modifieringar som leder till förväntade negativa konsekvenser för djuren	152
11.5	Det krävs många djur för att få fram ett användbart genetiskt modifierat djur	153
11.6	Skillnader mellan vanliga försöksdjur och genetiskt modifierade djur	156
12	Etiska frågor	159
12.1	Det är önskvärt med en teknik- och metodneutral bedömning av djurförsök	159
12.2	Några kommentarer beträffande bedömningen av försöksdjurens lidande och försökets betydelse	161
12.2.1	Försöksdjurens lidande.....	161
12.2.2	Försökets betydelse	165
13	Bestämmelser om genteknik och bioteknik på djur	167
13.1	Ny Djurskyddsmyndighet.....	167
13.2	Reglering av genteknik från hälso- och miljöskyddssynpunkt.....	168
13.2.1	Bestämmelser om innesluten användning, avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden	168
13.2.2	Etiska hänsyn enligt miljölagstiftningen	171
13.3	Särskilda bestämmelser som rör genteknik och bioteknik på djur	173
13.3.1	Användning av celler från levande eller döda djur	173

13.3.2	Kloning av djur	174
13.3.3	Genetiskt modifierade djur och vissa andra typer av djur som utsätts för biotekniska och liknande metoder	174
14	Mina förslag	177
14.1	Förtydligande av vad som avses med framställning respektive avel.....	179
14.2	Uttryckligt krav på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd för framställning av djur med förändrad arvs massa och avel med vissa typer av försöksdjur	180
14.2.1	Vilka djur omfattas av krav på godkännande i dag?	181
14.2.2	Nya uttryckliga krav på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd	182
14.2.3	Följändringar i tillståndsparagrafen.....	184
14.3	Ändringar i bestämmelsen om avelsförbud	185
14.3.1	Avelsförbudet i 29 § djurskyddsförordningen	185
14.3.2	Försöksdjur är ett specialfall.....	186
14.4	Ändringar i bestämmelsen om hormontillförsel m.m. till djur.....	189
14.5	Fler uppgifter i ansökningarna om djurförsök och i försöksdjursstatistiken.....	191
14.5.1	Ändringar i ansökningarna om godkännande av djurförsök.....	191
14.5.2	Ny statistik	194
14.6	Behov av goda rutiner för karaktärisering och dokumentation om djurens hälsa och välbefinnande.....	197
14.7	Vissa frågor av särskilt intresse att överväga i framtiden	198
14.7.1	Kunskaper om hur djur mår och modeller för att utvärdera hälsa och välbefinnande	198
14.7.2	Kryopreservering.....	200
14.7.3	Immaterialrättsliga aspekter på framställning och användning av genetiskt modifierade djur	201

15 Konsekvensanalyser.....	203
15.1 Ekonomiska konsekvenser.....	203
15.2 Konsekvenser för jämställdheten.....	205
15.3 Konsekvenser för regionalpolitiken.....	205
15.4 Konsekvenser för brottsligheten och det brotts- förebyggande arbetet	205
15.5 Konsekvenser för den kommunala självstyrelsen	205
15.6 Konsekvenser för små företag.....	205
Litteraturförteckning	207

Bilagor

<i>Bilaga 1</i> Kommittédirektiv.....	215
<i>Bilaga 2</i> Tilläggsdirektiv.....	219

Bilagorna 3 4 och 5 finns endast i den tryckta upplagan.

<i>Bilaga 3</i> Blankett för ansökan om etisk prövning av djurförsök	223
Bilagan finns endast i tryckt format	
<i>Bilaga 4</i> Centrala försöksdjursnämndens vägledning för ifyllande av ansökningsblanketten	227
Bilagan finns endast i tryckt format	
<i>Bilaga 5</i> Utredningens enkätundersökning om verksamhet med genetiskt modifierade djur i Sverige.....	235
Bilagan finns endast i tryckt format	

Förkortningar

A	adenin
ALS	amyotrofisk lateralskleros
ATLA	Alternatives to Laboratory Animals
bet.	betänkande
Bioteknikdirektivet	Europarlamentets och rådets direktiv 98/44/EG av den 6 juli 1998 om rättsligt skydd för biotekniska uppfinningar
Bioteknikkommittén	kommittén med uppdrag att utreda bioteknikens möjligheter och risker
BVAAWF	British Veterinary Association Animal Welfare Foundation
C	cytosin
CFN	Centrala försöksdjursnämnden
dir.	kommittédirektiv
DNA	deoxiribonuklinsyra
dnr	diarienummer
Ds	departementsserien
EG	Europeiska gemenskaperna
EMMA	European Mouse Mutant Archive
EPC	European Patent Convention
EPO	Europeiska patentverket
ES-celler	embryonala stamceller
EU	Europeiska unionen

Europarådskonventionen	Europarådets konvention om skydd av ryggradsdjur som används för försök och annat vetenskapligt ändamål (ETS 123)
FIFS	Fiskeriverkets författningssamling
FRAME	the Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments
Försöksdjursutredningen	utredningen om alternativa metoder till djurförsök och försöksdjursanvändningens omfattning i framtiden m.m. (dir. 1997:43)
G	guanin
HPG eller HUGO	Humana genomprojektet
IVF	In-vitro fertilisering
Jordbruksverket	Statens jordbruksverk
JoU	riksdagens jordbruksutskott (numera riksdagens miljö- och jordbruksutskott)
KIFS	Kemikalieinspektionens författningssamling
Kommittén om genetisk integritet	kommittén med uppdrag att ser över ett antal frågeställningar som gäller genetisk diagnostik, genterapi och kloning (dir. 2001:20 och dir. 2002:58)
LOS	Large Offspring Syndrome
LSFS	Lantbruksstyrelsens författningssamling
MJU	riksdagens miljö- och jordbruksutskott
NOD	Non-obese diabetic
PCR	Polymerase-chain-reaction
PCT	Patent Cooperation Treaty
prop.	Proposition
PRV	Patent- och registreringsverket
Pälsdjursnäringens utredningen	utredningen för att utreda två olika handlingsvägar när det gäller pälsdjursnäringen i Sverige (dir. 2002:61)
rskr.	riksdagsskrivelse
RSPCA	the Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals

SCB	Statistiska centralbyrån
SHR	spontanhypertensiv
SFS	Svensk författningssamling
SOU	Statens offentliga utredningar
SJVFS	Statens jordbruksverks författningssamling
T	tymin
TPA	Tissue Plasminogen Activator
UbU	riksdagens utbildningsutskott
UFAW	the Universities Federation for Animal Welfare
WIPO	World International Property Organization
Xenotransplantationskommittén	kommittén för att bedöma etiska medicinska medicinska, juridiska och djur djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnad eller celler från djur till människa (dir. 2001:20 och dir. 2002:58)
ö-celler	celler i Langerhans cellöar

Sammanfattning

Utredningen har haft i uppdrag att göra en översyn över förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. I uppdraget ingår att analysera de etiska bedömningsgrunder som nu tillämpas, att överväga förbättringar av prövningen och att som en jämförelse kartlägga de etiska bedömningsgrunder som används vid djurförsöksetiska prövningar i andra länder. I uppdraget ingår också att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användning av genetiskt modifierade djur och andra metoder inom bioteknologin som är av betydelse i sammanhanget, t.ex. kloning av djur.

I beslut den 18 oktober 2001 fick utredningen i uppgift att utöver det ursprungliga uppdraget beskriva verksamheten med framställning av genetiskt modifierade djur och att om möjligt utreda i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande. I tilläggsuppdraget ingår även att bedöma om nuvarande bestämmelser är tillräckliga för att säkerställa djurskyddet samtidigt som forskningens behov kan tillgodoses och att bedöma behovet av ytterligare statistiska uppgifter om framställning och användning av genetiskt modifierade djur. Vidare ingår att vid behov ge förslag till ändrade eller nya bestämmelser på området och föreslå åtgärder för att minimera det lidande som genetiskt modifierade djur kan vara utsatta för.

Med hänsyn till att tilläggsuppdraget i sin helhet gäller verksamhet med genteknik och andra liknande metoder på djur, har utredningen först redovisat de allmänna övervägandena om förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. Dessa delar i utredningsuppdraget har redovisats till regeringen genom delbetänkandet *Etisk prövning av djurförsök* (SOU 2002:86). Delbetänkandet överlämnades till regeringen i december 2002.

De delar i utredningsuppdragen som rör genteknik och bioteknik på djur redovisar utredningen i detta slutbetänkande.

Enkätundersökning om verksamhet med genetiskt modifierade djur i Sverige

För att få en överblick över verksamheten med genetiskt modifierade djur i Sverige har utredningen, i samarbete med Statistiska centralbyrån, genomfört en enkätundersökning som riktar sig till samtliga inrättningar i Sverige som bedriver verksamhet med genetiskt modifierade ryggradsdjur. Enkäten (som finns i bilaga 5) innehåller ett antal frågor om framställning, avel och användning av genetiskt modifierade djur och import och export av sådana djur. Resultaten av enkätundersökningen redovisas i kap. 10.

Svarsfrekvensen på enkätundersökningen har varit för låg för att några säkra slutsatser skall kunna dras om verksamheten med genetiskt modifierade djur i Sverige. Det framgår dock tydligt att det är svårt att få tillgång till samlade uppgifter om den verksamhet som bedrivs på området. Flera av de inrättningar som har besvarat enkäten har angett att inrättningarna inte har uppgifter om verksamheten samlade på ett ställe. Uppgifterna har angetts finnas hos ett antal personer, ibland hos så många som ett hundratal.

Mina bedömningar

Enligt min bedömning är de etiska bedömningsgrunderna så som de är avsedda att tillämpas enligt analysen och förslagen i mitt delbetänkande *Etisk prövning av djurförsök (SOU 2002:86)* väl avvägda och relevanta. De lämpar sig enligt min mening även som en grund för den etiska prövningen av djurförsök där gentekniska eller andra avancerade biotekniska metoder, som t.ex. kloning, används.

Jag anser att det är försöksdjurens lidande som skall stå i centrum vid prövningen av ett djurförsök, inte den teknik eller metod som används. Lagstiftningen angående försöksdjur bör alltså enligt min uppfattning vara teknik-/metodneutral. Metoderna eller teknikerna som används tillmäts endast betydelse med hänsyn till de konsekvenser som de medför för djuren.

Vissa tillämpningar av ovan nämnda avancerade tekniker eller metoder kan medföra ett medfött lidande eller obehag för försöksdjuren. Detta lidande eller obehag är naturligtvis mycket viktigt vid den etiska prövningen av ett djurförsök. Återigen är det dock lidandet/obehaget i sig som skall bedömas i förhållande till syftet

med djurförsöket. Om lidandet eller obehaget är av avsevärd grad måste syftet med djurförsöket vara av mycket stor betydelse för att djurförsöket skall kunna godkännas.

Enligt min bedömning är också den lagstiftning som gäller för försöksdjur i allmänhet tillräcklig för att tillgodose djurskyddet samtidigt som forskningens behov tillgodoses, med några få undantag. Dessa undantag tar jag upp i avsnittet med mina förslag.

Mina förslag

I dag saknas tydliga definitioner av vad som avses med begreppen framställning av djur och avel med djur. Det råder även en viss osäkerhet om i vilken omfattning djur som har fått sin arvs massa förändrad genom olika metoder omfattas av krav på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd och av krav på redovisning i den årliga statistiken över antalet använda försöksdjur.

För att förtydliga vilka djur som omfattas av begreppen föreslår jag att det skall föras in uttryckliga definitioner av termerna i djurskyddslagen. Jag föreslår att termerna definieras enligt följande.

Med *framställning av djur* avses sådana åtgärder som görs på levande djur i syfte att få fram djur vars arvs massa har förändrats genom gentekniska, kemiska eller andra liknande metoder.

Med *avel* avses all annan fortplantning av djur än framställning.

För att vara säker på att djur som till följd av sin genetiska konstitution föds med eller under sin livstid utvecklar olika typer av defekter, skador, sjukdomar eller sjukdomssymptom inte utsätts för ett onödigt lidande föreslår jag en ändring i nuvarande 21 §¹ djurskyddslagen. Bestämmelsen föreslås ändras så att det av den framgår att framställning av försöksdjur och avel med försöksdjur med förändrad arvs massa eller med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren skall godkännas av en djurförsöksetisk nämnd innan framställningen eller aveln påbörjas.

Den ändrade bestämmelsen omfattar alla typer av försöksdjur med förändrad arvs massa. Utanför bestämmelsens tillämpningsområde faller avel med djur som sker för andra ändamål än att få fram försöksdjur, t.ex. avel med husdjur, sportdjur eller sällskaps-

¹ I mitt författningsförslag återfinns bestämmelsen i 20 § djurskyddslagen eftersom författningsförslagen följer de förslag till ändringar i djurskyddslagen som jag redovisade i utredningens delbetänkande, Etisk prövning av djurförsök (SOU 2002:86).

djur samt avel med försöksdjur som varken innebär förändringar i arvsmassan eller som kan medföra lidande eller obehag för djuren.

För att få ett konsekvent och tydligt regelverk föreslår jag en språklig förändring i den paragraf som reglerar krav på tillstånd till verksamhet med försöksdjur så att det även av den bestämmelsen uttryckligen framgår att framställning av djur omfattas av tillståndskravet.

För närvarande finns i 29 § djurskyddsförordningen (1988:539) en bestämmelse som reglerar avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren eller påverka deras naturliga beteenden. Av paragrafen framgår att avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden. Någon begränsning av paragrafens tillämpningsområde har inte uttryckligen gjorts varför den även torde vara tillämplig på avel med försöksdjur. I praktiken har bestämmelsen dock inte använts för försöksdjur.

Att avla på försöksdjur med sådana anlag som kan medföra lidande eller obehag för djuren är enligt min mening inte förenligt med avelsförbudet i djurskyddsförordningen. Då det i praktiken bedrivs avel med försöksdjur vilka riskerar att utsättas för lidande till följd av den genetiska konstitutionen i sig får avelsförbudet, sin tydliga ordalydelse till trots, i dag anses vara förenat med en viss osäkerhet. Det är naturligtvis olyckligt och bestämmelsen bör därför förtydligas. Jag föreslår därför att sådan avel som har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd inte skall omfattas av bestämmelsen i 29 § djurskyddsförordningen.

Som jag redan har diskuterat anser jag att den djurförsöksetiska nämndens bedömning av djurförsök skall utsträckas till att gälla även avel med försöksdjur med förändrad arvs massa och avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren. Det är enligt min mening de djurförsöksetiska nämnderna som har den speciella kompetensen och sammansättningen för att bedöma om djur skall få användas för försöksändamål. Om en djurförsöksetisk nämnd i det enskilda fallet har bedömt tillåtligheten av en viss typ av avel anser jag att den djurförsöksetiska nämndens bedömning skall vinna företräde framför det generella avelsförbudet i 29 § djurskyddsförordningen.

Djurskyddsmyndigheten föreslås dock kunna meddela föreskrifter – med bindande verkan även för de djurförsöksetiska nämnderna – om villkor för eller förbud mot avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för försöksdjur eller påverka försöksdjurs naturliga beteende.

Djurskyddsförordningen innehåller också en bestämmelse med förbud mot att tillföra djur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurets egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymptom. Jag föreslår att försöksdjuren uttryckligen undantas från det generella tillämpningsområdet för denna bestämmelse på motsvarande sätt som jag har föreslagit för avelsförbudet. Djurskyddsmyndigheten bör dock äga rätt att meddela bindande föreskrifter om villkor för eller förbud mot sådan tillförsel av hormoner eller andra ämnen till försöksdjur.

Ansökningarna för godkännande av djurförsök och statistiken över antalet använda försöksdjur behöver enligt min uppfattning ändras så att de bättre fångar upp de olika kategorier djur som används för att framställa djur och avla med djur med speciell genetisk konstitution. Jag föreslår därför att ansökningar om djurförsök och den årliga försöksdjursstatistiken kompletteras med ett antal punkter. Punkterna har som syfte att antalet djur av detta slag och det eventuella lidande eller obehag som de utsätts för skall redovisas tydligare än vad som sker i dag.

Djurskyddsmyndigheten bör överväga hur de nya uppgifterna skall inarbetas i ansökningsblanketten samt eventuella förändringar i den föreskrift som i dag reglerar skyldigheten att lämna statistiska uppgifter om försöksdjur. Djurskyddsmyndigheten bör även se över det nu gällande klassificeringssystemet för djurförsök så att det bättre passar för att bedöma lidande och obehag hos djur av denna art.

Det är i dag en öppen fråga om någon och i så fall vem som har ansvaret för att göra en grundlig bedömning och dokumentation av konsekvenserna för försöksdjur med sådan genetisk konstitution att de riskerar att utsättas för lidande och obehag redan innan de kommer till användning i ett experiment. Enligt min mening vore det värdefullt från djurskyddssynpunkt om goda rutiner för bedömning och dokumentation av denna grupp av djur kan upprättas.

Den enkätundersökning som utredningen har genomfört har inte gett sådana uppgifter om hur de olika inrättningarna hanterar dessa frågor att jag kan lämna några konkreta förslag angående rutiner för bedömning och dokumentation av dessa djur. Det vore därför bra om inrättningarna som bedriver verksamhet med sådana djur själva kan se över och diskutera om det går att identifiera lämpliga nyckelpersoner som kan ansvara för att nödvändiga

utvärderingar görs av djurens hälsotillstånd, eventuellt nedsatt välbefinnande hos djuren och eventuella behov av särskild omvårdnad för att tillgodose dessa djurs hälsa och välbefinnande. Nyckelpersonerna bör även ansvara för att dokumentation om djuren utarbetas och följer med vid en eventuell överlåtelse av djuren till en annan inrättning.

Vissa frågor av särskilt intresse att överväga i framtiden

Det finns många frågor gällande framställning och användning av försöksdjur som är intressanta att utvärdera från djurskyddssynpunkt. Jag vill lyfta fram tre områden som jag tar upp i avsnitt 14.7 och som jag bedömer är av särskilt intresse att i framtiden överväga och följa. Det är metoder och strategier för att utvärdera hälsa och välbefinnande hos genetiskt modifierade djur, fryslagring av djur och immaterialrättsliga aspekter på framställning och användning av genförändrade djur.

Författningsförslag

1 Förslag till lag om ändring i djurskyddslagen (1988:534)

Härigenom föreskrivs i fråga om djurskyddslagen (1988:534) dels att 19–20 §§ skall ha följande lydelse, dels att det i lagen skall införas två nya paragrafer, 1 c § och 1 d §.

Lydelse enligt SOU 2002:86

Föreslagen lydelse

1 c §

Med framställning av djur avses sådana åtgärder som görs på levande djur i syfte att få fram djur vars arvs massa har förändrats genom gentekniska, kemiska eller andra liknande metoder.

1 d §

Med avel avses all annan fortplantning av djur än framställning.

19 §*

För att djur skall få användas i djurförsök eller få födas upp, förvaras eller tillhandahållas för sådant ändamål fordras tillstånd från regeringen, eller om regeringen bestämmer det, Jordbruksverket.

Ett tillstånd får återkallas.

För att djur skall få framställas eller användas i djurförsök eller få födas upp, förvaras eller tillhandahållas för sådant ändamål fordras tillstånd från regeringen eller, *den myndighet som regeringen bestämmer.*

20 §*

Användning av djur i djurförsök skall godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan användningen påbörjas.

Framställning och användning av djur i djurförsök skall godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan framställningen eller användningen påbörjas.

Avel i syfte att få fram försöksdjur med förändrad arvs-massa och avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren skall också godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan aveln påbörjas.

Denna lag träder i kraft den ...

* De ändringar som här föreslås har utformats i enlighet med de förslag till författningsändringar som utredningen har föreslagit i sitt delbetänkande, Etisk prövning av djurförsök (SOU 2002:86).

2 Förslag till förrordning om ändring i djurskyddsförordningen (1988:539)

Härigenom föreskrivs i fråga om djurskyddsförordningen (1988:539) att 28–29 §§ skall ha följande lydelse.

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

28 §¹

Det är förbjudet att tillföra djur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurets egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymtom.

Första stycket gäller inte ämnen som omfattas av lagen (1985:295) om foder.

Jordbruksverket får meddela föreskrifter om undantag eller för särskilt fall medge undantag från första stycket.

Första stycket gäller inte om användningen av ett försöksdjur har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd. Det gäller heller inte ämnen som omfattas av lagen (1985:295) om foder.

Djurskyddsmyndigheten får dock meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot att tillföra ett försöksdjur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurets egenskaper.

Djurskyddsmyndigheten får meddela föreskrifter om undantag eller för särskilt fall medge undantag från första stycket avseende andra djur än försöksdjur.

29 §²

Jordbruksverket får meddela föreskrifter om förbud mot eller villkor för avel med sådan inriktning att den kan påverka djurets naturliga beteende.

Avel med sådan inriktning att

avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden.

Första stycket gäller inte avel med försöksdjur om aveln är godkänd av en djurförsöksetisk

¹ Senaste lydelse 1991:1455.

² Senaste lydelse 1992:29.

den kan medföra lidande för djuret är förbjuden. Närmare föreskrifter om förbudet meddelas av Jordbruksverket.

*nämnd.
Djurskyddsmyndigheten får meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot avel med sådan inriktning av den kan påverka djurets naturliga beteende.*

Djurskyddsmyndigheten får även meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot avel med sådan inriktning den kan medföra lidande eller obehag för försöksdjuret eller påverka försöksdjurets naturliga beteende.

Denna förordning träder i kraft den ...

1 Utredningens uppdrag och arbete

1.1 Utredningsuppdraget

Regeringen beslutade den 22 december 1999 om utredningens uppdrag genom kommittédirektiv (dir. 1999:103), bilaga 1.

Enligt direktivet skall utredningen göra en översyn över förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. I uppdraget ingår bl.a. att analysera de etiska bedömningsgrunder som nu tillämpas, att överväga förbättringar av prövningen och att som en jämförelse kartlägga de etiska bedömningsgrunder som används vid djurförsöksetiska prövningar i andra länder. I uppdraget ingår också att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användning av genetiskt modifierade djur och andra metoder inom bioteknologin som är av betydelse i sammanhanget, t.ex. kloning av djur.

I sitt arbete skall utredningen utgå från den existerande djurskyddslagstiftningen och det bakgrundsmaterial som finns i betänkandet (SOU 1998:75). Eventuella förslag till förbättringar skall göras inom ramen för det provningssystem som nu tillämpas. Utredningen skall vidare samråda med berörda myndigheter och organisationer.

Under utredningens arbete kom Centrala försöksdjursnämnden in med en skrivelse till den Djurförsöksetiska utredningen. I skrivelsen poängterade Centrala försöksdjursnämnden att ansökningarna till de djurförsöksetiska nämnderna om att få framställa och använda genetiskt modifierade djur har ökat kraftigt under de senaste åren.

Mot bakgrund av det ökande antalet ansökningar om att få framställa och använda genetiskt modifierade djur beslutade regeringen den 18 oktober 2001 om ett tilläggsdirektiv till utredningen, (dir. 2001:80), bilaga 2.

Enligt tilläggsdirektivet skall utredningen utöver sitt ursprungliga uppdrag även beskriva verksamheten med framställning av

genetiskt modifierade djur och om möjligt utreda i vilken omfattning som genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande. Utredningen skall vidare bedöma om nuvarande bestämmelser är tillräckliga för att säkerställa djurskyddet samtidigt som forskningens behov kan tillgodoses. Vid behov skall utredningen ge förslag till ändrade eller till nya bestämmelser på området. I uppdraget ingår att bedöma behovet av ytterligare statistiska uppgifter om framställning och användning av genetiskt modifierade djur och att vid behov föreslå åtgärder för att minimera det lidande som genetiskt modifierade djur kan vara utsatta för.

Med hänsyn till att tilläggsuppdraget i sin helhet gäller verksamhet med genteknik på djur har utredningen först redovisat de allmänna övervägandena om förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. Dessa delar i utredningsuppdraget har redovisats till regeringen genom delbetänkandet (SOU 2002:86). Delbetänkandet överlämnades till regeringen i december 2002.

De delar i utredningsuppdragen som rör genteknik och bioteknik på djur redovisas i detta slutbetänkande.

1.2 Utredningens arbete

För att få en bild av den verksamhet med genetiskt modifierade djur som bedrivs i Sverige har utredningen i samarbete med Statistiska centralbyrån genomfört en enkätundersökning. Enkätundersökningen riktar sig till samtliga inrättningar i Sverige som enligt uppgifter från tillsynsmyndigheterna på området i juni 2002 hade tillstånd för verksamhet med genetiskt modifierade djur.

Enkätens utformning har diskuterats med utredningens diskussionsgrupp.

Diskussionsgruppen består av personer med särskild kompetens inom området djurförsök. Gruppen har utredningen knutit till sig för att få synpunkter, råd och möjlighet att diskutera de frågor som utredningsuppdraget omfattar. Gruppen sattes samman i utredningsarbetets inledande skede och den består av representanter för Centrala försöksdjursnämnden, Djurskyddet Sverige (tidigare Sveriges Djurskyddsföreningars Riksförbund), Förbundet Djurens rätt, Föreningarna Djurens Vänners Riksorganisation, Lunds universitet, Läkemedelsindustriföreningen, Statens jordbruksverk, Sveriges Läkarförbund, Sveriges Veterinärförbund, Uppsala universitet och Vetenskapsrådet.

Utredningen har utöver diskussionerna avseende enkätens utformning haft särskilda möten med diskussionsgruppen för att diskutera bl.a.:

- Vad som ryms inom begreppet genteknik och bioteknologiska metoder på djur,
- hur genetiskt modifierade djur framställs,
- om det finns behov av särskilda bestämmelser för genetiskt modifierade djur eller för djur som utsätts för andra bioteknologiska metoder, och
- eventuella förslag till bestämmelser.

Diskussionsgruppen har även lämnat synpunkter på och diskuterat de deskriptiva delarna och förslagen i utredningens betänkande samt lämnat förslag på kontaktpersoner som har särskilda kunskaper om lidande och obehag hos djur.

De personer som diskussionsgruppen har föreslagit har bjudits in till ett särskilt möte med utredningen för att diskutera lidande och obehag hos genetiskt modifierade djur. De har lämnat synpunkter på det kapitel i utredningens betänkande som innehåller en redogörelse för hur genetiskt modifierade djur mår och även bidragit med synpunkter på utvärderingen av utredningens enkätundersökning om verksamhet med genetiskt modifierade djur.

Utredningen har haft kontakter med forskare som är aktiva inom verksamheter med genetiskt modifierade djur och andra närliggande områden, t.ex. genetiker och forskare som arbetar med transplantationer mellan olika djurarter. Några av forskarna har under hand tagit del av utkast till delar av betänkandet för att granska och komma med synpunkter på materialet.

Utredningen har deltagit i konferensen ”Kloning av djur – varför och hur?” den 1 oktober 2003. Konferensen arrangerades av Gentekniknämnden i samarbete med ett antal andra myndigheter och organisationer. Sekreteraren har deltagit i planeringsarbetet inför konferensen.

Utredningens sekreterare har deltagit i Gentekniknämndens hearing den 13 november 2002, om innebörden av etiska hänsyn beträffande verksamhet med genetiskt modifierade djur i djurskyddslagstiftningen respektive miljöbalken och därtill hörande förordningar.

Sekreteraren har även deltagit i Centrala försöksdjursnämndens fortbildningsseminarium; ”Transgena djur ur djurskyddssyn-

punkt”, den 2 december 2002, i Kungliga Skogs- och lantbruksakademiens sammankomst den 13 mars 2003 för att överlägga ”Tro och vetande om husdjurens välfärd”, och i Riksdagens Djurskyddsforums seminarium den 2 april 2003 om alternativa metoder till djurförsök. Sekreteraren har även gjort ett studiebesök på Karolinska institutets centrum för framställning av genetiskt modifierade djur.

Utredningen har under arbetet samrått med Arbetsmiljöverket, Centrala försöksdjursnämnden, Djurskyddsmyndigheten, Fiskeriverket, Gentekniknämnden, Kemikalieinspektionen, Livsmedelsverket, Läkemedelsverket, Naturvårdsverket, Näringslivets nämnd för regelgranskning samt Statens jordbruksverk.

2 Gentekniska och biotekniska ingrepp på djur

I utredningens uppdrag ingår bl.a. att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användning av genetiskt modifierade djur och andra metoder inom bioteknologin som är av betydelse i sammanhanget, t.ex. kloning av djur. Men vad avses då med bioteknik och genteknik och vilka bioteknologiska metoder, förutom kloning, är av intresse i sammanhanget?

2.1 Bioteknik

Biotekniska metoder på djur är användning av celler, vävnader eller beståndsdelar av celler från djur i syfte att framställa eller förändra olika produkter.

Det är svårt att avgränsa och ge en entydig definition av termen bioteknik.

Av den utredning som tillsattes av regeringen år 1997 för att utreda bioteknikens möjligheter och risker (dir. 1997:120) – den s.k. Bioteknikkommittén – definieras bioteknik som ett samlingsbegrepp för användning av mikro-, cell- och molekylärbiologiska metoder för olika tekniska ändamål (SOU 2000:103 s. 14).

Bioteknik kan också beskrivas som användning eller utveckling av tekniker som använder organismer eller delar av organismer för att producera eller förbättra varor eller tjänster eller som en syntes av biokemi, mikrobiologi och processteknologi i syfte att tekniskt utnyttja egenskaper hos mikroorganismer, cell- och vävnadskulturer eller beståndsdelar av celler (se t.ex. prop. 1993/94:198, s. 14 och bet. 1989/90:JoU9, s. 8).

Med enklare ord kan bioteknik sägas vara att genom olika tekniska metoder utnyttja mikroorganismer, växtceller, djurceller, människoceller eller beståndsdelar av celler för att framställa eller

förändra olika produkter eller tjänster. När jag i det här betänkandet använder ordet bioteknik är det i denna betydelse jag använder termen. Med en sådan definition av bioteknik avses således med biotekniska metoder på djur användning av celler, vävnader eller beståndsdelar av celler från djur i syfte att framställa eller förändra olika produkter.

Bioteknik tillämpas inom ett stort antal områden, bl.a. inom jordbruket, skogsbruket, livsmedelsframställningen, hälso- och sjukvården samt miljövården. Med bioteknik kan man framställa t.ex. livsmedel, läkemedel, vacciner, diagnostiska preparat och kemikalier. Bioteknik används också för forskningsändamål. Tekniken kan också användas för att tillverka mycket känsliga mätinstrument (biosensorer), för att producera bioenergi, för att bryta ned avfall och miljöföroreningar, för att utvinna metaller och för att få fram hårdigare växtsorter eller mer produktiva och friska djur (SOU 2000:103, s. 15–20).

Bioteknik är faktiskt av relativt gammalt datum. Vi har sedan en lång tid tillbaka använt oss av den, t.ex. vid framställning av filmjolk, ost, öl och vin. Redan för drygt 100 år sedan upptäckte man att det som fick produkterna att surna eller jäsa var levande organismer (svampar och bakterier).

Enligt Bioteknikkommittén är förväntningarna på den moderna biotekniken mycket höga. Kommittén gör bedömningen att tekniken hittills har varit mest framgångsrik inom hälso- och sjukvården. Den fortsatta utvecklingen på det området väntas mer eller mindre innebära en revolution med nya och bättre möjligheter att diagnostisera, bota och förebygga flera olika sjukdomar. Det som tidigare ansågs som omöjligt är redan i dag fullt möjligt och i vissa fall ren rutin. Med hjälp av bioteknik i kombination med andra tekniker såsom t.ex. immunteknik, cell- och vävnadsodlingsteknik och genteknik kan t.ex. gener flyttas mellan arter och organ transplanteras från en art till en annan. Djur kan klonas och nya vävnader kan tillverkas med s.k. stamceller från den egna kroppen.

2.2 Genteknik

Genteknik är metoder för att undersöka eller ändra en organisms ärftliga material.

Termen bioteknik är bredare än termen genteknik. Genteknik är endast en av många olika metoder som används inom biotekniken.

Liksom begreppet bioteknik är termen genteknik inte helt entydig. Begreppet genteknik omfattar ett flertal olika cellulära och molekylära tekniker såsom t.ex. hybrid-DNA-teknik och cellfusionsteknik. Gemensamt för teknikerna är dock att de alla avser att åstadkomma förändringar i arvsanlagen hos en organism. En vanlig definition av begreppet är därför metoder för att undersöka eller ändra en organisms ärftliga material (se t.ex. prop. 1993/94:198, s. 14 och SOU 1992:82, s. 13).

Med hjälp av genteknik kan man göra en mängd olika saker, bl.a. framställa DNA på konstgjord väg, mångfaldiga genetiskt material, isolera och analysera enskilda arvsanlag (gener), ändra deras genetiska kod, föra över gener från en individ, ras eller art till en annan, samt framställa olika ämnen och produkter som t.ex. proteiner, vaccin-, diagnos- och läkemedelskomponenter.

Eftersom tekniken gör det möjligt att föra över enskilda gener från en organism till en annan kan en organism utrustas med en kombination av anlag – och därmed även egenskaper – som inte förekommer normalt i naturen. Detta innebär något nytt i jämförelse med tidigare tekniker för att förändra arvsmassan hos levande organismer.

Gentekniken har många olika tillämpningsområden. Den används såväl inom forskningen som inom den biotekniska industrin och i viss mån även inom jordbruket och miljövården. I de båda senare sektorerna kan tekniken användas för att förbättra kvaliteten på växter och för att få fram nya, effektivare, billigare och från användnings- och miljösynpunkt säkrare produkter. Tekniken kan t.ex. användas för nedbrytning av oljespill och avfall samt för utvinning av metall ur slagghögar.

Inom den medicinska forskningen har den visat sig vara ett användbart redskap. Tekniken används där för att analysera och studera normala livsprocesser och effekterna av olika genetiska förändringar hos människor, djur och växter samt som ett medel för att hitta orsaker till en rad olika sjukdomar. Genteknik används

också som ett diagnostiskt redskap och för att finna och testa botemedel och vacciner. Tekniken har ökat möjligheterna att förbättra existerande mediciner och vacciner och att göra våra läkemedel effektivare, renare, mer individuellt anpassade och säkrare (SOU 2000:103, s. 13 och 15).

Genteknik kan även användas för att identifiera personer i olika sammanhang, t.ex. i utredningar om brott.

2.3 Användning av genteknik och bioteknik på djur

Vad jag har kunnat fastställa finns i huvudsak följande biotekniska och gentekniska tillämpningar på djur.

- Användning av celler från levande eller döda djur i syfte att analysera cellerna, kлона cellerna, framställa biologiska ämnen med cellerna eller att använda cellerna för diagnostiska eller terapeutiska ändamål.
- Mångfaldigande av djur.
- Användning av levande djur för att analysera geners samspel i en levande organism.
- Användning av celler, vävnader eller organ från djur för transplantationsändamål.
- Användning av levande djur för antikroppsframställning.

Enligt min mening är samtliga tillämpningar av intresse om man vill få en helhetsbild av vad biotekniken och gentekniken faktiskt handlar om för djurens del. De olika tillämpningarna som finns listade här finns närmare beskrivna i kap. 3–5.

Konsekvenserna för djuren varierar kraftigt mellan olika tillämpningar. De spänner över ett brett spektrum. Spektrumet innehåller allt från att t.ex. ta celler och/eller vävnader från redan avlivade djur till att föda upp djur som har fått sin genetiska konstitution förändrad. Förändringen kan t.ex. leda till att djuren insjuknar i allvarliga sjukdomar eller får sådana fysiologiska störningar eller defekter att de spontant aborteras eller dör i tidig ålder. Enligt min mening är därför vissa användningar av bioteknik och genteknik mer tankeväckande ur etisk synvinkel än andra användningar av teknikerna. Etiska aspekter av användning av bioteknik och genteknik tar jag upp i kap. 12.

2.4 En kort introduktion till cellernas och genernas värld

En organism är uppbyggd av olika typer av celler. Människans och de andra däggdjurens celler härrör från en enda gemensam stamcell; den befruktade äggcellen (*zygot*). Genom delning av denna cell så att den blir till 2, 4, 8, 16 celler osv. möjliggörs en flercellig organisms tillväxt.

Den befruktade äggcellen kan ge upphov till en organisms samtliga olika celltyper, inklusive fosterhinna och moderkaka. Den är s.k. *totipotent*. Förmågan att ge upphov till samtliga celltyper behålls dock hos människan och de andra däggdjuren endast under de allra första celledelningarna i embryots utveckling (till dess att embryot består av ett knappt tiotal celler). Under den fasen kan varje enskild cell i embryot ge upphov till en fullständig individ. Efter perioden förlorar dock stamcellerna förmågan att bilda fosterhinna och moderkaka, vilket också leder till att varje enskild cell inte längre kan ge upphov till en egen individ. Under embryots fortsatta utveckling sker en begynnande specialisering av stamcellerna. Vissa av stamcellerna behåller sin förmåga att utvecklas till olika celltyper. De är s.k. *pluripotenta*. Andra stamceller går vidare i mognadsprocessen och specialiserar sig mer och mer och utgör till sist de skilda, *specialiserade celltyper*, t.ex. hudceller, nervceller, hjärnceller och leverceller, som organismens olika vävnader och organ byggs upp av.

I princip finns en cellkärna i varje cell hos högre stående organismer som människor och de andra däggdjuren. I cellkärnan finns kromosomerna som i sin tur innehåller arvsanlagen (*generna*). Hela batteriet av gener som en organism förfogar över kallas *genom*. Varje levande cell förvaltar en för arten given uppsättning kromosomer och gener. Hos däggdjur uppträder kromosomerna i par. Människan har t.ex. ca 30 000 gener organiserade i 23 par kromosomer medan en organism som t.ex. en enkel bakterie kan ha ca 3 000 gener organiserad i en enda kromosom.

Generna finns i princip i en identisk upplaga i organismens alla celler. Vad som skiljer olika celltyper från varandra är i huvudsak vilka gener i cellen som är aktiva.

En *kromosom* består i huvudsak av en enda hel DNA-molekyl och en gen är endast ett litet avsnitt av denna molekyl.

DNA-molekylen består av deoxiribonukleinsyra (*DNA*). Molekylen är uppbyggd av tusentals enheter (*nukleotider*). Nukleotider-

na är kopplade till varandra i två långa kedjor som binds samman med varandra med hjälp av vätebindningar så att det bildas en dubbelspiral. Det finns fyra olika typer av nukleotider som har olika kvävebaser; adenin (A), tymin (T), guanin (G) eller cytosin (C). Vätebindningar bildas endast mellan adenin och tymin samt mellan guanin och cytosin, vilket innebär att nukleotiderna alltid kopplas till varandra på ett i viss mån förutbestämt sätt, A–T och G–C. Två med vätebindningar sammanbundna nukleotider kallas för *baspar*.

Gener är olika långa sekvenser i DNA-molekylens nukleotidkedjor och de består av allt ifrån tusen till många tusen baser. Varje gen är en informationsenhet som fyller en bestämd uppgift och varje gen har sin bestämda plats (*locus*) i en kromosom. En gen kan förekomma i flera varianter (*alleler*). Ett exempel på när det finns flera varianter av en gen är arvsanlaget för ögonfärg hos människa som kan vara kodande för brun ögonfärg eller blå ögonfärg.

Hos däggdjur finns två kopior av varje kromosom, med undantag för könscellerna som endast har en kopia av kromosomen. En individ har därför totalt sett plats för två varianter av en och samma gen, en i vardera kromosom.

De olika varianterna av en gen kan antingen vara *dominanta* (t.ex. brun ögonfärg) eller *recessiva* (t.ex. blå ögonfärg).

En organisms DNA kan sägas vara nyckeln till dess liv. DNA:t bildar nämligen en minnesbank med alla de data som behövs för att bygga upp, underhålla och serva organismen under hela dess levnad. Informationen består bl.a. i instruktioner för hur organismen under sin levnad skall ersätta gamla och förbrukade celler med nya celler och hur de proteiner som organismen behöver för att fungera skall framställas.

Enkelt uttryckt har alla levande varelser samma genetiska alfabet (*genetiska kod*). De har en gemensam struktur för hur basparen formeras. Det som skiljer olika organismer åt är i grunden endast basernas antal och i vilken ordning de finns i DNA-kedjorna. Eftersom det genetiska alfabetet är gemensamt kan den information som DNA innehåller föras över från en organism till en annan och tillgodogöras av den mottagande organismen. En bakterie till vilken man överfört en gen från t.ex. en människa kan således uppfatta informationen i den överförda genen och börja utföra de procedurer som det mänskliga DNA:t innehåller instruktionerna för. Det gemensamma alfabetet är det som gör gentekniken möjlig att använda.

Överföringen av information från en generation celler till en annan sker normalt genom celldelning. Inför en celldelning startar en kopieringsprocess (*duplikation* eller *replikation*) som ger upphov till en identisk kopia av DNA-molekylen. DNA:t delas sedan så att ursprungscellen behåller hälften av DNA-mängden och den nya cellen får resten. Den nya cellen får på så sätt samma DNA-mängd och samma kromosomantal som ursprungscellen.

Genom *könscellerna* (ägg och spermier) kan den genetiska informationen hos en organism föras över till en ny generation. Köns-cellerna har till skillnad från övriga celler hos organismen, som tidigare nämnts, endast en kopia av en kromosom vardera. Det är först när könscellerna smälter samman som de jämna kromosom-paren uppstår. I ett kromosompar härrör således en kromosom från honans äggcell och den andra från hanens spermie. När den befruktade äggcellen delar sig följer de nybildade kromosomparen med till varje ny cell. När fortplantningen sker via könsceller sker således en omgruppering av arvsanlagen. Omgrupperingen sker mer eller mindre slumpmässigt och detta ger möjlighet till ett mycket stort antal nykombinationer av anlagspar. Antalet kombinationsmöjligheter är så stort att sannolikheten för att två individer (som inte är enäggstvillingar) någonsin har varit eller kommer att bli exakt lika är praktiskt taget obefintlig.

Nedärvingen av arvsanlag följer vissa lagar. Dessa lagar upptäcktes av den österrikiska munken Gregor Mendel som redan år 1865 formulerade de s.k. Mendelska lagarna som bildat grunden för vår ärftlighetsforskning. Exemplet med brun respektive blå ögonfärg är ett välkänt exempel som ofta används för att illustrera hur nedärving av anlag fungerar. Dominanta anlag brukar betecknas med stor bokstav. I fallet med ögonfärg betecknas anlaget brun ögonfärg med stort B eftersom brun ögonfärg är dominant över blå ögonfärg. Det recessiva anlaget, i det här fallet blå ögonfärg, betecknas med litet b.

En ärftligt betingad dominant egenskap överförs till hälften av avkommorna om anlagsbäraren har uppsättningen Bb. Om en moder t.ex. har bruna ögon (Bb) och en fader blå (bb) kommer 50 % av barnen att få bruna ögon.

		Moder Bb	
		B	b
Fader bb	b	Bb (25 %)	bb (25 %)
	b	Bb (25 %)	bb (25 %)

Ett anlag kan vara fullständigt dominant så att de egenskaper som Bb ger upphov till inte kan skiljas från dem som BB ger upphov till. Ett anlag kan också vara ofullständigt dominant (ha s.k. nedsatt penetrens) så att de egenskaper som Bb ger upphov till kan skiljas från dem som BB ger upphov till, varvid Bb blir mer lik BB än bb.

Den könlige fortplantningen med hanar och honor, spermier och äggceller finns inte hos de enklaste livsformerna. Bakterier t.ex. förökar sig helt enkelt genom delning.

3 Användning av celler från levande eller döda djur

Här är det fråga om att ta celler från levande eller döda djur och odla dem i cellkulturer.

Celler från djur i cellkultur kan användas för att:

- studera och analysera genernas uppbyggnad och funktion,
- studera olika organismers normala livsprocesser och avvikelser från dem,
- framställa olika ämnen som kan användas för produktion av olika substanser,
- diagnostisera olika sjukdomar, och för
- terapeutiska ändamål.

Celler från djur kan vidare användas för att kлона djur och för att användas som transplantationsmaterial från djur till människa, se mer om detta i kap. 4 och avsnitt 5.1.2.

3.1 Studier och analys av genernas uppbyggnad och funktion

Celler i cellkulturer kan användas bl.a. för att studera, analysera och jämföra uppbyggnaden och funktionen hos olika gener.

För att kunna studera och analysera en gen (eller delar av en gen) behöver man tillgång till en viss mängd av genen i fråga. För att få fram tillräckliga mängder genetiskt material massförökar man genen. Detta kan ske genom s.k. *molekylär kloning*.

Vid molekylär kloning isolerar man den aktuella genen från resterande delar av arvsmassan och för över det genetiska materialet till en ny, mottagande cell (*mottagarcell*). Överförandet av materialet underlättas om man använder en s.k. vektor, en "bärare". Före överföringen av materialet behandlas den mottagande cellen så att den kan ta emot det nya DNA:t. Efter det att mottagarcellen

har tagit upp det överförda DNA:t och införlivat det i den egna arvsmassan (som finns i cellens kärna) uppkommer en cell som på konstgjord väg försetts med ny genetisk information. Inuti denna cell förökar sig den nya genetiska informationen genom duplikation. Under gynnsamma omständigheter bildas hundratals identiska kopior av DNA:t i varje mottagarcell och när cellen sedan delar sig mångfaldigas både cellens "egna" arvsanlag och det överförda DNA:t.

Ofta används bakterier för mångfaldigande av DNA eftersom bakterier har lätt att föröka sig. Bakterier förökar sig just genom delning. I själva verket består en bakterie endast av en enda cell men denna cell har förmåga att dela sig flera gånger per timme varför en bakterie snabbt kan flerfaldiga DNA. (Hos bakterier behöver dock det nya DNA:t inte alltid införlivas i bakteriens arvs massa utan DNA:t kan mångfaldigas inuti bakterien ändå).

DNA kan även mångfaldigas i provrör genom PCR-metoden (polymerase-chain-reaction). Här sker mångfaldigandet med hjälp av särskilda enzymer. PCR-metoden har till viss del kommit att ersätta den molekylära kloningen, bl.a. på grund av att molekylär kloning är en relativt omständlig process.

Genom en metod som kallas sekvensering kan man bestämma ordningsföljden hos de olika byggstenar (nukleotider) som en individs arvs massa (DNA) är sammansatt av. De molekyler som DNA består av är för små för att kunna studeras med hjälp av mikroskop men de kan studeras med hjälp av en kombination av kemiska, enzymatiska och fysikaliska metoder. Ett instrument har konstruerats som gör det möjligt att automatiskt läsa av DNA-molekylers sammansättning. Med en sådan apparat kan ett stort antal byggstenar i arvs massan läsas av per dag.

Sekvensering kan, tillsammans med andra metoder som syftar till att bestämma de olika genernas funktion och läge i kromosomerna, bidra till att man kan sätta samman detaljerade kartor över olika arters gener (*genkartering*). Genkartorna kan sedan användas för att studera den genetiska bakgrunden till en mängd olika egenskaper och biologiska funktioner.

I juni 2000 meddelade ledningen för det s.k. Humana genomprojektet (HPG eller HUGO-projektet som det ofta kallas i Sverige) – ett projekt som har till uppgift att avläsa och kartlägga innehållet i den mänskliga arvs massan – och det amerikanska bioteknikföretaget Celera att man med gemensamma insatser lyckats kartlägga det mänskliga genomet. Kartläggningen av generna ger

dock inte någon information om hur generna fungerar eller hur de samspelar med varandra. Det kan man däremot studera genom att använda sig av genetiskt modifierade djur hos vilka man slår ut generna, en efter en, för att se vilka effekterna blir. (Rapport från Gentekniknämnsens m.fl. konferens om HUGO-projektets konsekvenser – fakta och fantasier den 5 november 2001 i Örebro, och J. Travis, "Human Genome Work Reaches Milestone" artikel i Science, 2000, vol. 158, nr 1).

År 2002 presenterades också en karta över musens hela arvs-massa. Det är därför nu möjligt att göra mycket detaljerade genetiska jämförelser mellan mus och människa. En jämförelse mellan musens och människans genom visar bl.a. att endast ca 300 gener, dvs. ca 1 %, är helt unika för de respektive arterna. Några av de tydligaste genetiska skillnaderna mellan möss och människor ligger i de delar av arvsmassan som berör immunsystem, luktsinne och sexualitet ("Möss och människor nästan lika som bär", artikel i Dagens Nyheter, den 5 december 2002).

3.2 Studier av organismers normala livsprocesser och avvikelser från dem

Genom att studera genernas egenskaper och funktioner kan man få en fördjupad kunskap om de normala livsprocesserna hos olika arter och om eventuella avvikelser från dem. Kunskapen kan bl.a. användas för att lokalisera sjukdomar som beror på skador eller förändringar i generna (genetiska sjukdomar). Möjligheterna att kunna diagnostisera, förebygga och behandla sådana sjukdomar ökar därmed också. Kunskapen om genernas uppbyggnad och funktion kan även användas på annat sätt, t.ex. i djuraveln för att få fram djur som har sådana anlag som människan anser vara önskvärda.

Med hjälp av en teknik som kallas rekombinant-DNA-teknik är det möjligt att ändra gener eller bitar av gener och skapa gener eller bitar som är sammansatta av olika arvs-massa. Det DNA som används för att skapa den nya genen/DNA:t kan komma från olika individer. Det kan också tas från individer av olika arter. Exempelvis kan en del av DNA:t komma från en bakterie och den andra delen från ett djur eller en människa. Genom att på detta sätt ändra och sätta samman olika arvs-massa kan man lära sig mer om hur generna fungerar.

Tillvägagångssättet att skapa nytt, sammansatt DNA kan variera. Men det man i princip gör är att ta DNA-molekyler från en organism och tillför molekylerna sedan nytt DNA från en annan organism. Alternativt tillför man molekylerna DNA som framställts helt på konstgjord väg. På senare tid har det nämligen utvecklats en teknik som gör det möjligt att på automatisk väg tillverka helt konstgjorda gener och DNA. De olika DNA-bitarna sammanfogas i ett provrör och blir till en ny, sammansatt DNA-molekyl. Den tillförda DNA-biten kan endera komplettera den ursprungliga DNA-molekylen eller ersätta en DNA-bit som avlägsnats från den ursprungliga molekylen. Den artificiellt sammanstatta DNA-molekylen förs över till en cell som har lätt att föröka sig. När mottagarcellen delar sig skapas kopior av den nya DNA-molekylen. Jämför med vad som beskrivits ovan angående molekylär kloning.

3.3 Framställning av ämnen som kan användas för produktion av olika substanser

Genom hybrid-DNA-tekniken kan man föra över ny genetisk information till en cell. Under rätt valda betingelser kan man få den främmande genetiska informationen – den nya DNA-molekylen – att fungera (*uttryckas*) i mottagarcellen. Detta är möjligt även om delar av DNA-molekylen kommer från en annan organism och kanske till och med från en individ av en annan art än den från vilken mottagarcellen togs. Att det är möjligt att få genetiskt material att fungera över artgränserna beror på att alla levande varelser (människor, djur, växter, bakterier etc.) har samma genetiska kod, dvs. samma genetiska "alfabet". Vad som skiljer olika individer och organismer åt är den ordningsföljd i vilka de olika byggstenarna i DNA:t sitter och antalet gener och kromosomer i arvsmassan.

Med rekombinant-DNA-tekniken kan man således skapa celler med nya egenskaper. Tekniken används inte bara inom grundforskningen för att studera genernas och organismers funktioner och livsprocesser utan även inom tillämpad forskning och inom industrin.

När tekniken att kombinera arvsmassa används inom den tillämpade forskningen och industrin är målet ofta att förena DNA som har en styrande/kontrollerande funktion med DNA som innehåller

information om hur ett visst protein skall skapas. Om målsättningen lyckas och man också lyckas föra över det sammansatta DNA:t till en mottagande cell och få det att fungera där kan den mottagande cellen förmås att tillverka det särskilda protein som det nya DNA:t innehöll "ritningen" för. Om man t.ex. tar DNA från en mus som innehåller information om hur ett visst musprotein produceras och för över det till en bakterie kan man få bakterien att framställa ett protein vars grundläggande byggstenar är identiska med de som produceras hos musen vars DNA man använt.

Proteiner är livsviktiga ämnen för alla levande organismer. Proteinerna fungerar både som signaler och som byggnadsmaterial för allt som händer och finns i en levande organism. I princip kan alla proteiner (t.ex. enzymer, hormoner och antikroppar) framställas med hjälp av rekombinant-DNA-teknik. De framställda ämnena kan i sin tur användas för att tillverka olika substanser, t.ex. läkemedel och vaccin eller andra preparat som är av intresse för t.ex. läkemedelsindustrin och den biotekniska sektorn.

Några praktiska exempel på vad som har framställts med hjälp av genteknik är mänskligt insulin, tillväxthormon, vaccin mot hepatit B och den blodproppslösande substansen TPA (Tissue Plasminogen Activator). Även veterinärmedicinska preparat och vacciner har framställts med hjälp av genteknik. På marknaden finns bl.a. vaccin mot rabies, mul- och klövsjuka och diarré hos kalvar (M. Sarvas, "Användning av genetiskt modifierade organismer", *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993, s. 20–21 och J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7, Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik 1991, s. 22).

Ofta används bakterier eller bagerijäst som mottagare av det nya DNA:t då de är lättodlade och därför kan fås att framställa det eftertraktade ämnet i snabb takt och i stora mängder. De celler hos djur och människor som normalt producerar proteiner är inte lika lättodlade. Ibland används ändå djurceller som mottagare av DNA:t. I djurceller finns nämligen vissa komponenter som saknas i celler från lägre organismer. För att vissa komplicerade proteiner skall bli biologiskt aktiva krävs det att de veckas på ett särskilt sätt och att de genomgår vissa förändringar, t.ex. klyvs i mindre bitar eller får tillägg av vissa kemiska grupper som socker och fosfat m.m. Det är processer som endast djurcellerna klarar av (J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7,

Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik 1991, s. 14 och 21 och M. Sarvas, ”Användning av genetiskt modifierade organismer”, *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993, s. 20).

Proteiner och andra ämnen från djur (och människa) har använts i läkemedels- och vaccinfremställning sedan en lång tid tillbaka. Ämnena har då framför allt utvunnits ur blod. Vid användning av blodprodukter finns det dock en viss risk för överföring av smitta och sjukdomar. Det är ibland också svårt att utvinna sådana mängder av det aktuella ämnet att det räcker för att framställa en substans som kan användas. Med hjälp av rekombinant-DNA-tekniken kan man framställa helt nya ämnen och också framställa större volymer av sådana ämnen som kan framställas på traditionellt sätt. Eftersom tekniken medför att man kan ändra sammansättningen av ett ämne finns det även en möjlighet att ”skraddarsy” ämnet särskilt för dess mottagare. På så sätt kan de produkter som framställs bli både mer effektiva och säkra (dvs. medföra färre biverkningar för mottagaren).

På den svenska marknaden finns det i dag ca 80 olika typer av läkemedel som framställts med hjälp av genteknik. Av dem är drygt hälften gjorda huvudsakligen av mikroorganismer (vanlig bagerijäst eller kolibakterie) och resterande del huvudsakligen av odlade djurceller eller humana celler. De djurcellerna som använts i preparaten kommer framför allt från celler i cellodling från hamster. (Enligt uppgift från Läkemedelsverket).

3.4 Diagnostiska ändamål

Möjligheten att upptäcka och diagnostisera olika sjukdomar har ökat då man numera på ett detaljerat sätt med hjälp av olika biotekniska och gentekniska metoder kan studera och analysera en organisms gener, celler och normala livsprocesser samt avvikelser från dem. De tidigare under avsnitt 3.1 nämnda genkartorna kan fungera som ett diagnosverktyg. Ett annat verktyg för diagnos är att använda sig av PCR-teknik eller sådana monoklonala antikroppar som beskrivs i avsnitt 5.1.3. Ett tredje gentekniskt verktyg för diagnostisering är s.k. genprober (gensonder).

Genprober fungerar som en sorts biologiska sökrobotar som letar efter sin motsvarighet. När man använder genprober, t.ex. för

att kontrollera om en individ har blivit smittad av ett visst virus, gör man på följande sätt. Man skiljer ut kortare eller längre bitar av arvsmassan som är unik för det aktuella viruset. De avsnitt som skiljts ut märks, t.ex. med radioaktiva isotoper eller genom att man kopplar nya molekyler till avsnitten, så att man med hjälp av vissa särskilda tekniker kan identifiera dem. Sedan tar man ett prov som innehåller DNA från den individ man vill diagnostisera (prov-DNA) och låter det vara i kontakt med prob-DNA:t.

En DNA-molekyl utgörs i själva verket av två kedjor kopplade till varandra med vätebindningar. Byggstenarna i kedjorna är kopplade parvis till varandra; A–T och G–C. Eftersom parbildningen alltid sker på ett visst sätt blir det möjligt att se på den ena sidan i DNA-molekylens spiral och kunna förutsäga vad som skall finnas på den andra sidan. Man kan säga att den ena sidan utgör ett negativt avtryck av den andra sidan.

Byggstenarnas benägenhet att alltid koppla ihop sig med sin motsvarighet är den mekanism som man drar nytta av när man använder genprober. När prob-DNA:t sätts i kontakt med DNA:t i provet kommer prob-DNA:t nämligen att söka efter och fästa sig vid den bit DNA som utgör motsvarigheten till dess egna byggstenar. Om provet innehåller det aktuella smittämnet kommer prob-DNA:t alltså att söka upp de byggstenar som motsvaras av smittämnet och fästa sig på prov-DNA:t.

3.5 Terapeutiska ändamål

3.5.1 Stamcellsforskning

Celler från djur används också inom den s.k. *stamcellsforskningen* som ett försteg till användning av mänskliga celler för terapeutiska ändamål.

Tanken bakom stamcellsforskningen är enkelt beskrivet att lära sig mer om hur celler fungerar och att försöka behandla skador, sjukdomar och sjukdomssymptom hos en individ med celler. Detta sker genom en stimulering av individens egna celler eller genom att tillföra honom eller henne nya, levande, friska celler. Tekniken med behandling med celler har, om den kan fås att fungera, en potential att leda till nya behandlingsmetoder för flera svåra sjukdomar som i dag är omöjliga att bota.

Parkinsons sjukdom t.ex., är nära förknippad med en brist på dopamin. Traditionell behandling av sjukdomen består bl.a. i att tillföra den sjuke ämnen som i hjärnan kan omvandlas till dopamin. För närvarande pågår forskning för att behandla sjukdomen med celler. I vissa forskningsprojekt försöker man behandla sjukdomen genom att stimulera den sjukes egna dopaminproducerande celler och i andra projekt arbetar man med att behandla sjukdomen genom att transplantera nya dopaminbildande celler (nervceller) till hjärnan.

De celler som används är stamceller. Stamceller är omogna celler som genom delningar ger upphov till mer mogna (*mer specialiserade*) celler.

Stamcellerna är av grundläggande betydelse för flera basala processer hos flercelliga organismer såsom människor och djur. Bland annat spelar de roll för fosterutveckling, för tillväxt och för nybildning av celler som har begränsad livslängd.

De celler som används i stamcellsforskningen härstammar ursprungligen antingen från ett embryo som är under utveckling (*embryonala stamceller*) eller från en fullt utvecklad individ (*adult stamceller*). Embryonala stamceller tar man från tidiga embryon som befinner sig i ett stadium där den befruktade äggcellen endast har hunnit dela sig ett fåtal gånger. Adulta stamceller får man fram genom att ta en bit vävnad från den fullt utvecklade individen och sedan isolera stamcellerna från resterande delar av vävnaden. De stamceller som man får tag på kan i vissa fall odlas i provrör och fås att kontinuerligt dela sig och ge upphov till nya stamceller. När celler odlas på detta sätt kallas det att *etablera en cellinje*. Det är svårt att etablera stamcellslinjer. Vissa typer av stamceller är dock lättare att odla än andra, bl.a. är det ofta lättare att odla embryonala stamceller än adulta stamceller. Trots svårigheterna med att odla stamceller finns det ett antal etablerade cellinjer med celler från åtminstone mus och människa på laboratorier runt om i världen.

Ju fler typer av celler en stamcell kan utvecklas till desto större potentiell användbarhet har den. Mot bakgrund härav är de embryonala stamcellerna kanske de mest eftertraktade cellerna. Tillgången till embryonala stamceller är dock begränsad när det gäller stamceller från människa eftersom de mänskliga stamceller som används i forskningen framför allt kommer från tidiga embryon som har "blivit över" i samband med in-vitro fertiliseringar (provrörsbefruktningar). Forskning sker därför även på adulta stamceller.

3.5.2 Vad vet vi i dag?

Stamceller kan under vissa betingelser förmås att på ”konstgjord” väg genomgå en mognadsprocess och utvecklas till mer specialiserade celltyper. Genom sådana konstgjorda mognadsprocesser hoppas man så småningom kunna ”programmera” celler att utvecklas till den typ av celler som en sjuk eller skadad individ har behov av. Man hoppas även att man i framtiden skall kunna förmå de omogna stamcellerna att mogna och utvecklas till hela vävnader och organ som sedan kan användas vid transplantationer till sjuka eller skadade människor.

I forskningsområden har man lyckats sätta i gång konstgjorda mognadsprocesser och förmå stamceller att bilda enkla vävnader såsom hud och brosk. I dagspressen kunde man nyligen också läsa om ett australiensiskt forskarteam som påstår sig ha lyckats odla ett helt bröst i en gris med hjälp av de stamceller hos grisen som bildar fettvävnad (artikel i Dagens Nyheter, fredagen den 15 augusti 2003).

Stamceller har även visats ha förmåga att ”omprogrammeras”. Stamceller som har börjat mogna/specialisera sig har kunnat ”backas” i sin utveckling från ett mer specialiserat stadium till ett mer omoget stadium och sedan ”omdirigeras”. På så sätt har forskare lyckats att få stamceller från en mushjärna att utvecklas till bl.a. hjärt-, mag- och lungvävnadsceller (SOU 2000:103, s. 110 och H. Rodriguez-Martinez, ”Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?”, artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 17).

Behandling med stamceller har även prövats i djurförsök. Parkinsons sjukdom hos råttor har framgångsrikt behandlats med embryonala stamceller från mus.

En ny typ av stamceller, s.k. *mesenkymala stamceller*, har nyligen upptäckts i benmärgen hos djur. De mesenkymala stamcellerna tycks ha kvar förmågan att utvecklas till i princip samtliga olika celltyper, trots att cellerna är adulta. Om försöken med de mesenkymala stamcellerna är möjliga att upprepa och samma metod också går att tillämpa på människa skulle, enligt experterna, sådana celler kunna bli ett mycket användbart medicinskt redskap. Tillgången på mänskliga celler som kan användas för forskning och terapi skulle då också öka (SOU 2002:119, s. 24).

Kunskaperna om hur cellerna skall behandlas för att mogna och bilda specifika celler är dock fortfarande begränsade och några mer

komplicerade vävnader eller organ har man ännu inte lyckats framställa. Flera studier pågår dock, både på celler från djur och från människa, för att förfina metoderna och få cellerna att utveckla sig i en önskad riktning (SOU 2002:119, s. 2 och 25–26, H. Rodriguez-Martinez, ”Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?”, artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 17 och SOU 2000:103, s. 110).

3.5.3 Förhoppningar inom området

En långsiktig förhoppning bakom stamcellsforskningen är att de nya celler som man önskar föra över till en sjuk eller skadad individ skall ha samma arvs massa som individens egna celler. Djurförsök tyder på att det är möjligt att få fram sådana stamceller.

Den metod som används för att få fram stamceller med en i princip identisk arvs massa som den tilltänkta mottagarens är somatisk kärnöverföring. Metoden beskrivs i avsnitt 4.4.3. När metoden används för att få fram stamceller för terapeutiska ändamål använder man sig av obefruktade ägg från vilka man plockar ut cellkärnan och ersätter den med cellkärnan från en vanlig kroppscell (somatic cell) från den individ som man har för avsikt att försöka behandla. Ägget med den nya cellkärnan förmås att dela sig och bli till flera celler. Från den inre massan av dessa celler kan man sedan isolera och plocka ut stamceller. Då äggcellens kärna har ersatts med en ny cellkärna som bär på arvs massa (DNA) från den individ man önskar behandla kan man få fram embryonala stamceller som har samma arvs massa som den fullt utvecklade individ från vilken man tog cellkärnan.

Den förväntade fördelen med att ta fram stamceller på detta sätt är att risken för att de nya cellerna stöts bort hos mottagaren minskar om de har samma arvs massa som mottagarens egna celler. Normalt sett stöter kroppen bort främmande material på grund av att immunförsvaret griper in och dödar eller förstör det. Om metoden kan fås att fungera skulle man alltså kunna lösa problemen med avstötning.

I ett ännu längre perspektiv hoppas man kunna kombinera stamcellstransplantationer med genterapi (se mer om genterapi i avsnitt 5.1.1). Avsikten är då att de stamceller man tar från den sjuka individen skall modifieras genetiskt (tillföras nya gener som bär på den information som behövs för att korrigera individens

skada, defekt eller sjukdom) innan de förs tillbaka till individen. På så sätt skulle man kunna undvika avstöttningsproblem och skraddarsy cellbehandlingen.

3.5.4 Kommittén om genetisk integritet

Den 8 mars 2001 beslutade regeringen att tillsätta en kommitté för att se över ett antal frågeställningar rörande genetisk diagnostik, genterapi och kloning (dir. 2001:20). Kommitténs arbete skall bl.a. utgöra underlag för Sveriges ratificering av Europarådets konvention av den 19 november 1997 om mänskliga rättigheter och biomedicinen (ETS 164). Sverige har undertecknat konventionen men ännu inte ratificerat den. Den 18 april 2002 beslutade regeringen om ett tilläggsdirektiv till kommittén (dir. 2002:58) enligt vilket kommittén utöver det ursprungliga uppdraget även fick till uppgift att överväga och lämna förslag kring vissa frågor som rör forskning på stamceller.

Kommittén, som har antagit namnet Kommittén om genetisk integritet, överlämnade i december 2002 delbetänkandet (SOU 2002:119) i vilket kommittén redovisade sitt uppdrag enligt tilläggsdirektivet. Uppdraget i sin helhet skall vara avslutat den 1 december 2003.

Kommittén sammanfattar kunskapsutvecklingen inom stamcells-forskningen med att framhålla att forskningen ännu till övervägande del befinner sig långt ifrån den kunskap som behövs för att använda sig av metoden för att behandla patienter. Det kan dröja ca 10–15 år innan det är aktuellt att överväga stamcellsterapi som en behandlingsform. När det gäller somatisk kärnöverföring är förutsättningarna ännu mer osäkra.

Förslagen i kommitténs delbetänkande behandlar endast sådan stamcells forskning som görs på människa eller med biologiskt material från människa. I betänkandet föreslår kommittén bl.a. att forskning på befruktade ägg från människa även i framtiden skall vara tillåten under vissa förutsättningar.

För närvarande regleras förutsättningarna för att få använda befruktade ägg i lag (1991:115) om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa. Lagen innehåller bl.a. bestämmelser om att det krävs samtycke från donatorerna av ägg och sperma för att en sådan användning skall få ske. Lagen innehåller även vissa begränsningar för hur långt gånget i

utvecklingen det befruktade ägget får vara när det används (max 14 dagar gammalt) och för hur lång tid det biologiska materialet får förvaras innan det används. Lagen innehåller även ett förbud att föra in ägg som har varit föremål för försök i forsknings- eller behandlingssyfte i en kvinnas kropp.

Kommitténs förslag innehåller vissa förslag till ändringar i lagen om befruktade ägg från människa. Bland annat föreslås en ny paragraf som reglerar somatisk kärnöverföring, dvs. när man ersätter cellkärnan i ett ägg med en cellkärna från en vanlig kroppscell. Som påpekas i kommitténs betänkande är det ännu inte vetenskapligt bevisat att somatisk kärnöverföring är möjlig att göra med material från människa. Bestämmelsen som kommittén föreslår gäller därför endast grundforskning på området.

Kärnöverföring med biologiskt material från människa skall enligt förslaget generellt sett vara tillåten men underkastad samma begränsningar som gäller vid forskning på befruktade ägg. För att forskare skall få använda metoden krävs dock att forskningsprojektet, liksom vid övrig klinisk forskning, prövas och godkänns inom ramen för den forskningsetiska prövning som enligt riksdagens beslut (prop. 2002/03:50, bet. 2002/03:UbU18, rskr. 2002/03:213, skall gälla fr.o.m. den 1 januari 2004.

Den nya lagen om forskningsetisk prövning – lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor – ställer bl.a. krav på att all klinisk forskning skall godkännas vid en etikprövning innan den får påbörjas. Etikprövningen skall genomföras av någon av de sex regionala nämnder som inrättas för ändamålet.

Tillåtligheten av att framställa befruktade ägg för forskningsändamål föreslås av Kommittén om genetisk integritet att avgöras från fall till fall inom ramen för den nya forskningsetiska prövningen.

Något generellt förbud mot att framställa ägg för forskningsändamål föreslås således inte även om ett sådant förbud föreligger enligt Europarådets konvention av den 19 november 1997 om mänskliga rättigheter och biomedicinen (ETS 164). Kommittén föreslår att Sverige vid en ratificering av konventionen reserverar sig mot konventionens förbud mot att framställa ägg enbart för forskningsändamål.

I Sverige är det endast forskning på äggceller som regleras särskilt i lag. Forskning på övriga typer av celler är inte särreglerad och sådan forskning är tillåten på samma villkor som annan forskning.

4 Kloning av djur

4.1 Vad är kloning?

Kloning förekommer naturligt hos vissa organismer. Kloning är t.ex. den vanligaste formen av fortplantning hos bakterier som ju förökar sig genom delning. Den arvs massa som den ursprungliga bakteriecellen har mångfaldigas inför att cellen skall dela sig och när cellen delar sig följer delar med identisk arvs massa med till de nya cellerna. Förökning genom kloning – även kallad könlös förökning – är relativt vanlig hos växter (knoppning) men är sällsynt hos människor och djur. Hos däggdjur förekommer naturlig kloning endast i form av tvillingar som härrör från samma ägg. Sådana tvillingar, enäggstvillingar, uppkommer när ett embryos celler i ett tidigt skede av embryots utveckling av någon anledning skiljs från varandra.

Det är dock möjligt att klona organismer på konstgjord väg, till och med så komplicerade organismer som däggdjur.

Ursprungligen har kloning definierats som en naturlig eller bioteknisk process som leder till uppkomst eller framställning av en grupp celler eller organismer med identiskt lika arvsanlag. En sådan cell eller individ som har identiskt arvsanlag kallas klon.

Definitionerna av kloning och klon har dock möjligen kommit att vidgas efter att man lyckades skapa det berömda fåret Dolly genom en metod som kallas somatisk kärnöverföring. Av allmänheten är Dolly känd som den första klonen av en vuxen individ, trots att hon faktiskt inte är en klon med den ursprungliga betydelsen av begreppet. Dolly är nämligen inte en exakt kopia av sin gendonator. Se mer om detta i avsnitt 4.4.3. Om en sådan, vidare definition av kloning helt har slagit igenom verkar osäkert. Det finns de som argumenterar för att man om man skall vara korrekt bör kalla Dolly resultatet av en somatisk kärnöverföring och inte en klon. Dock omnämns Dolly även i den vetenskapliga litteraturen relativt ofta som en klon.

Mot bakgrund av att allmänheten förknippar kloning med framställningen av Dolly väljer jag att använda mig av den utvidgade betydelsen av begreppet. När jag använder termen kloning avser jag således inte bara skapandet av identiska kopior av celler eller organismer utan även sådana förfaranden som leder till framställningen av en cell eller en organism med identiskt *kärngenom* (arvsanlag i cellens kärna) som en annan cell eller organism har.

Med en klon avses då en cell eller en organism som har ett identiskt kärngenom med en annan cell eller organism.

Kloning är inte en genteknisk metod. Det är ett förhållande som emellanåt missuppfattas. Kloning är en ren, bioteknisk metod för att mångfaldiga celler eller individer. Någon förändring av själva arvsmassan sker inte i samband med kloning och därför är det alltså inte fråga om genteknik. Däremot används kloning ibland i kombination med genteknik, bl.a. kan kloning användas tillsammans med genteknik för att framställa genetiskt modifierade djur. (Se mer om detta i avsnitt 6.5).

4.2 Varför vill man klona djur?

Man kan skilja på tre typer av huvudintressen för att klona djur.

Det första är att nå ökad kunskap inom olika områden inom forskningen.

Det andra är att använda kloning som en metod för att mångfaldiga djur som människan av någon anledning finner särskilt värdefulla. Djur kan vara av ekonomiskt eller personligt värde för en individ eller för samhället. Kloning kan också vara av intresse för att få behålla djurarter som är av värde för den biologiska mångfalden (utrotningshotade djur eller utdöda djurarter) eller djur som är intressanta från forskningssynpunkt.

Det tredje huvudintresset för kloning är att klonera celler från djur i syfte att använda dem för att utveckla framtida behandlingsmetoder för skadade eller sjuka individer.

4.2.1 Ren kunskapsuppbyggnad

Kloning av djur anses vara viktig för kunskapsuppbyggnaden inom ett flertal grundläggande områden inom forskningen.

Det största intresset för kloning är för närvarande sannolikt forskningen om fosters utveckling från ägg till en fullvuxen individ och om den s.k. celldifferentieringen. Med celldifferentiering avses den process som beskrivits tidigare och som innebär att vissa av embryots stamceller mognar och utvecklas till celler med en speciell funktion, t.ex. hudceller, nervceller, leverceller etc. De olika specialiserade celltyperna utgör i sin tur de byggstenar som tillsammans bildar organismens olika vävnader och organ. Differentieringsprocessen har inte bara betydelse för att bygga upp organismen utan också för dess förmåga att skapa nya celler för att ersätta gamla, utslitna eller skadade celler. Processen tros också vara förknippad med åldrandet.

4.2.2 Mångfaldigande av djur

Kloning kan också användas för att mångfaldiga (reproducera) djur som människan på ett eller annat sätt anser är värdefulla.

Viss forskning bedrivs med kloning inom husdjursförädlingen. Där kan kloning i kombination med en teknik som gör det möjligt att frysa ner embryon, ägg och sperma användas som ett verktyg för att identifiera och framställa avelsdjur som har egenskaper som människan anser är önskvärda. Exempel på sådana egenskaper är hög mjölkproduktion, god tillväxt, bra köttkvalité eller god djurhälsa.

Ett exempel på en kloningsteknik som kan användas i avelssyfte är s.k. embryodelning. Se mer om tekniken i avsnitt 4.4.1. Vid embryodelning får man fram fullgångna djur från enbart delar av ett embryo. När tekniken används i avelssyfte görs detta för att åstadkomma en tidig utvärdering av avkomman och för att snabbt kunna få fram fler avkommor med eftertraktade arvsanlag. Om endast en av delarna av embryot tillåts att utvecklas till en fullt utvecklad individ kan denna individ undersökas och genomgå en avelsutvärdering. Om avkomman vid utvärderingen befinns vara lämplig kan resterande delar av embryot – vilka har frusits ned i avvaktan på resultatet av avelsutvärderingen – tinas upp och prepareras och planteras in i livmodern på var sitt hondjur som sedan kan föda fram nya individer med samma arvsanlag som den först födda individen.

Djur som är betydelsefulla för människan på annat sätt än inom husdjursaveln, t.ex. sportdjur, sällskapsdjur och utrotningshotade

eller utdöda djur kan på likartat sätt mångfaldigas genom kloning. Det låter kanske som ett avlägset framtidsscenario men kloning har i viss mån redan använts eller försökt användas för sådana ändamål.

Utomlands finns företag som erbjuder sig att ta DNA-prover från människors sällskapsdjur och lagra dem i biobanker för att i framtiden, när tekniken är mer utvecklad, kлона deras djur. Se t.ex. PerPETuate Inc., www.perpetuate.net.

Ett flertal försök har gjorts att mångfaldiga utrotningshotade djur. Till exempel har man lyckats kлона en gaur (en asiatisk vildoxe), en banteng (ett oxdjur som finns i vilt tillstånd i vissa delar av Sydostasien och Indonesien) ett Argali-får, ett mufflonfår och en Bucardo-get. Vidare finns det forskargrupper som arbetar med att kлона utrotningshotade fåglar, vilda katter och nötkreatur (H. Rodriguez-Martinez, "Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?", artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 18 och 44 och artikel i Dagens Nyheter, "Omöjligt att kлона människor", fredagen den 11 april 2003).

Ännu har ingen lyckats kлона ett djur av en redan utdöd djurras men försök har gjorts. Bland annat arbetar tre forskargrupper med att finna lämpliga kvarlevor av en mammut (de söker framför allt efter en mammut av hankön som har intakta spermier) för att försöka kлона den. Om det kommer att vara möjligt att återskapa utdöda djur beror bl.a. på om det går att få fram intakt (fruset eller torkat) genetiskt material från en individ av den utdöda arten. Det beror också på om det finns ett närbesläktat djur som kan donera de äggceller som cellkärnan med generna från den utdöda rasen är tänkta att föras in i och om det finns ett djur som kan fungera som fostermor (H. Rodriguez-Martinez, "Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?", artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 18 och 41).

Djur som används i forskning har ofta särskilda arvsanlag som är väl lämpade för olika forskningsändamål och som man därför önskar se hos fler individer. De eftertraktade arvsanlagen riskerar att försvinna hos avkomman vid naturlig förökning eftersom hälften av arvsanlagen stammar från modern och hälften från fadern. Vid kloning däremot stammar arvsanlaget endast från en källa, antingen från det embryo som delas eller vars celler används eller från det djur vars kroppscellkärna man använder (gäller i fallet med somatisk kärnöverföring; se mer om metoden i avsnitt 4.4.3. Om embryot eller den individ man klonar har det efterfrågade

arvsanlaget kan man således, under förutsättning att kloningen lyckas, vara säker på att "syskonen" eller "avkomman" får anlaget. Kloning av försöksdjur med särskilda arvsanlag kan därför vara av intresse inom forskningen.

Kloning kan också användas tillsammans med genteknik för att framställa genetiskt modifierade djur. I den delen hänvisar jag till avsnitt 6.5.

4.2.3 Terapeutiska ändamål

När man talar om kloning används ordet ofta i betydelsen skapandet av en ny, identisk individ (reproduktiv kloning). Kloning kan dock även göras i annat syfte än att skapa nytt liv. En i framtiden möjlig användning av kloning är för terapeutiska ändamål. Sådan kloning, s.k. *terapeutisk kloning*, görs i syfte att framställa nya celler, vävnader eller organ som kan transplanteras till individer som lider av olika skador eller sjukdomar. Det material som framställs är tänkt att kunna ersätta eller "bota" det som inte fungerar hos individen.

Förfarandet vid terapeutisk kloning har redan beskrivits i avsnitt 3.5.1. Vid denna typ av kloning använder man sig av stamceller och försöker programmera dessa att utvecklas till särskilda celltyper eller till vävnader eller organ som sjuka eller skadade individer har behov av. Den metod man använder är somatisk kärnöverföring.

Med somatisk kärnöverföring kan man föra över arvs massa från en fullt utvecklad individ till ett tidigt embryo. Överföringen sker genom att man byter ut cellkärnan i ett obefruktat ägg mot cellkärnan från en vanlig kroppscell (somatisk cell) från den individ som skall behandlas. Äggcellen förmås dela sig och bildar så småningom en tidigt embryo. Från den inre cellmassan hos embryot kan man sedan isolera och ta fram de stamceller som skall användas för att behandla sjuka eller skadade. Poängen med att använda sig av stamceller som man har kommit åt genom somatisk kärnöverföring är att dessa bär på samma arvs massa som den individ som är tänkt att motta det nya biologiska materialet. Genom att använda celler med identisk arvs massa som mottagaren hoppas man kunna komma runt de problem med avstötning som annars uppstår när en organism tillförs nytt material.

Om terapeutisk kloning kan fås att fungera skulle metoden bl.a. kunna leda till behandlingsmetoder för ett flertal sjukdomar som i

dag får betraktas som obotliga. Metoden skulle också kunna bidra till att minska den brist på organ för transplantation som för närvarande råder. Forskningen på området befinner sig dock fortfarande i ett tidigt skede och några mer komplicerade vävnader eller organ har man över huvud taget inte lyckats framställa (SOU 2002:119, s. 25 och SOU 2000:103, s. 110).

4.3 Ingen kloning av djur i Sverige

I Sverige förekommer än så länge inte någon verksamhet med kloning av djur. Utomlands förekommer dock kloning både i forskningssyfte och för vissa praktiska ändamål. Till exempel används kloning i avelsarbetet i vissa länder. Mot bakgrund av att tekniken att klona djur fortfarande är så pass ineffektiv och dyr är det dock endast enstaka företag som jobbar med kommersiell kloning som mål (H. Rodriguez-Martinez, "Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?", artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 18).

Något generellt förbud mot att klona djur finns inte i vår lagstiftning.

Kloning av människa är däremot i princip förbjudet i Sverige. Förbudet kan utläsas av 4 § lagen (1991:115) om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa som förbjuder att ett ägg som har varit föremål för försök förs in i en kvinna. Förbudet i lagen är dock inte särskilt tydligt vilket har motiverat regeringen att göra en översyn över hur förbudet kan förtydligas. Den 8 mars 2001 beslutade regeringen att tillkalla en kommitté med uppgift att se över ett antal frågeställningar rörande genetisk diagnostik, genterapi, stamcellsforskning och kloning m.m. (kommittédirektiv 2001:20 och tilläggsdirektiv 2002:58).

Kommittén, vilket jag har nämnt tidigare, överlämnade i december 2002 ett delbetänkande till regeringen (SOU 2002:119). I betänkandet föreslås ett förtydligande av bestämmelsen i lagen (1991:115) om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa som förbjuder reproduktiv kloning av människa. Betänkandet behandlar också terapeutisk kloning av människa, eller somatisk kärnöverföring som kommittén föredrar att kalla det. Sådan kloning bör enligt kommittén vara tillåten under förutsättning att de övriga bestämmelserna som i dag gäller för forskning på befruktade ägg från människa är uppfyllda. Dessa

bestämmelser ställer bl.a. krav på samtycke från donatorerna och på att forskningen är godkänd av en forskningsetisk nämnd.

4.4 Metoder för att klona djur

Metoder för att klona djur har funnits i mer än 20 år och de är under kontinuerlig utveckling. Här redogörs för tre olika tekniker för att klona djur;

- kloning genom delning av embryon i två eller flera delar,
- kloning med hjälp av celler från embryon, och
- kloning med hjälp av cellkärnor från vuxna djur, s.k. somatisk kärnöverföring.

Det finns även andra tekniska metoder för att klona djur men för förståelsen av kloningens betydelse för djur är det inte nödvändigt att redogöra för alla dessa.

4.4.1 Delning av embryon

Kloner av djur kan skapas på liknande sätt som när enäggstvillingar uppkommer på naturlig väg.

När en honas ägg smält samman med en hanes spermie bildas den första cell (zygot) som genom delning kommer att ge upphov till alla de celler som tillsammans bildar en ny individ. Som beskrivits i avsnitt 2.4 kan den befruktade äggcellen ge upphov till organismens samtliga olika celltyper, inklusive fosterhinna och moderkaka. En del av de celler som bildas vid celldelningarna utvecklas så småningom till organismens olika vävnader och organ. Förmågan att ge upphov till samtliga celltyper behålls hos däggdjur endast under de allra första celldelningarna (tills cellklumpen består av ett dussin celler ungefär). Under den fasen kan varje enskild cell ge upphov till en fullständig individ. Efter perioden förlorar dock cellerna förmågan att bilda fosterhinna och moderkaka vilket också leder till en förlust av möjligheten att ge upphov till en ny individ.

Vid embryodelning delar man helt enkelt en cellklump som befinner sig i den tidiga fasen av sin utveckling i två delar (ibland flera, t.o.m. upp till fyra delar) och låter varje del utvecklas till ett eget embryo. För att få tag i embryot måste man operera ut det från ett dräktigt hondjur. Under mikroskop och med hjälp av

mikrokirurgi delas embryot i delar och varje del förs genom en operation in i livmodern hos en fostermoder. Inuti fostermodrarna kan delarna fortsätta att växa och om kloningen lyckas utvecklas de till normala, men identiska individer. Individerna kan födas på naturlig väg som vilket annat djur som helst.

4.4.2 Användning av celler från embryon

Även om man vid embryodelning i något fall har lyckats få mer än två individer från ett och samma embryo är metodens användbarhet begränsad när man vill framställa många identiskt lika individer. Med hjälp av en annan metod kan man dock framställa s.k. ”masslingar” av djur.

Metoden påminner om den metod som används vid somatisk kärnöverföring men vid den här metoden använder man sig av befruktade ägg från ett djur samt arvsanlag från ett embryo som man önskar klona. Vid den somatiska kärnöverföringen använder man sig av arvsanlag från en fullt utvecklad individ. Jämför med vad som sägs i avsnitt 4.4.3.

När den befruktade äggcellen hunnit dela sig till 8–16 celler och bildat en cellklump (embryo) kan man operera ut embryot ur livmodern på dess moder. Cellerna i embryot lösgörs från varandra. Ur varje cell plockar man fram själva cellkärnan som innehåller den blivande individens arvsanlag (DNA). De utplockade cellkärnorna förs över till var sitt obefruktat ägg från vilket man har tagit bort den egna cellkärnan. Varje ägg med ny cellkärna opereras in i en annan hona (fostermoder). Avkomman som föds har identiskt lika arvs massa som sina ”syskon”, dvs. de andra individerna som härrör från de ägg som fått nya cellkärnor.

4.4.3 Somatisk kärnöverföring

År 1997 lyckades man för första gången skapa ett djur som är en kopia av ett vuxet levande djur. Det året skapade ett skotskt forskarlag det berömda fåret Dolly genom en metod som kallas somatisk kärnöverföring. Sedan dess har man med metoden lyckats klona ett flertal djurarter, bl.a. häst, mula, nötkreatur, get, gris, katt, kanin, råtta och mus. Försök med somatisk kärnöverföring har gjorts eller pågår för närvarande också på hund.

Vid somatisk kärnöverföring tar man ut cellkärnan från ett obefruktat ägg och för i ägget i stället in en cellkärna från en vanlig kroppscell från den individ man önskar kлона. I just Dollys fall var cellkärnan från en juvercell från ett vuxet får. Äggcellen med den nya kärnan förmås att dela sig (genom att man skickar en elektrisk puls genom den) och leda till utvecklingen av ett embryo. Embryot förs över till livmodern hos en fostermoder där fosterutvecklingen sedan sker. När embryot utvecklats till en fullgånge individ kan fostermodern föda det på naturlig väg.

Som jag redan har nämnt (se avsnitten 3.5.1 och 4.2.3) kan metoden med somatisk kärnöverföring även användas för terapeutisk kloning.

Tekniken för själva kloningen är i princip densamma oavsett om ändamålet med förfarandet är att skapa nytt liv eller skapa material som kan fungera som "reservdelar" för en organism. När avsikten är att enbart skapa nytt biologiskt material för man dock inte över embryot till någon fostermoder utan förvarar det under cellodlingsförhållanden.

Ett djur eller en cell som framställts genom somatisk kärnöverföring är inte helt identiskt med det djur eller den cell som cellkärnan tas från. Nästan all arvs massa hos en organism finns i cellernas kärnor men vissa gener finns också i cellernas mitokondrier – cellernas "andnings- och energiverk" – som finns i cytoplasman (den cellkropp som finns utanför cellkärnan men innanför cellväggarna). När en ny individ eller cell skapas genom att man för över cellkärnan till en obefruktad äggcell följer således visst arvsanlag med. De gener som finns i cellens mitokondrier följer däremot inte med. Därför kan man inte säga att den nya individen eller cellen som är resultatet av kärnöverföringen är helt identisk med den individ eller den cell som donerade cellkärnan. Detta förhållande är bakgrunden till att den ursprungliga definitionen av kloning och klon diskuteras.

4.5 Låg effektivitet och svåra konsekvenser för djuren

I teorin kan man åtminstone med metoden somatisk kärnöverföring framställa ett obegränsat antal kloner från en individ. I praktiken skulle det dock vara mycket svårt eftersom kloning med nuvarande kunskapsläge är mycket ineffektiv. Enligt H. Rodriguez-Martinez, (se "Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga

tillämpningar?” artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12 år 2002, s. 9) visar en analys av de senaste siffrorna att mindre än 10 % av genomförda överföringar av klonade embryon resulterar i en levande avkomma. Enligt uppgifter från Ian Wilmut, en av forskarna bakom skapandet av fåret Dolly, är det sällan mer än 5 % av de klonade embryona som utvecklas till levande individer. Uppgifterna lämnades vid en konferens om kloning av djur i Riksdagens Andrakammarsal den 1 oktober 2003. Konferensen arrangerades av Gentekniknämnden i samarbete med ett flertal andra myndigheter och organisationer.

Effektiviteten vid kloning varierar kraftigt, bl.a. beroende på vilken djurart som används, källan för mottagarägget, vilken celltyp som används, vilka tekniker som används och om givarcellerna har modifierats före kloningen. När genetiskt modifierade celler används för kloning är effektiviteten t.ex. lägre än när icke-modifierade celler används. Den försämrade effektiviteten är sannolikt ett resultat av att man utför flera tekniska steg. Ju fler steg som utförs, desto sämre möjligheter för cellen att överleva och desto sämre möjligheter att lyckas med kloningen.

Ett exempel på att arten verkar inverka på effektiviteten av kloningen är att möss och svin har visat sig vara svårare att klonas än idisslare. Endast 1 % av de överförda embryona resulterar i levande födslar hos dessa arter. En faktor som verkar påverka kloningen i dessa fall är att det hos dessa arter uppstår vissa fel när moderkakan skall bildas. Svårigheterna med att klonas vissa andra djurarter kan åtminstone delvis misstänkas bero på att vi endast har en begränsad kunskap om dessa djurarters grundläggande biologi och fosterutveckling. Det är kunskap som är av betydelse för kloningens genomförande (H. Rodriguez-Martinez, ”Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?”, artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 12–14).

Eftersom metoderna för kloning är så ineffektiva är de också ekonomiskt kostbara.

Konsekvenserna av kloning för klonerna – de nya djuren – är ofta allvarliga. En stor procent av de klonade embryona aborteras spontant och en hög andel levande födda djur dör tidigt då de lider av olika hälsoproblem. Exempel på problem som förekommer är för hög tillväxt (Large Offspring Syndrome, LOS), fetma, respiratoriska sjukdomar och defekter på hjärta, hjärna, njure och lever. Många av hälsoproblemen har forskarna inte hittat någon förklaring till. Det är med andra ord i viss mån osäkert om problemen

är ett resultat av brister i det tekniska förfarandet eller om de i själva verket utgör ett grundläggande problem vid kloning av levande individer.

Verkningarna av kloningen för djuren kan liksom effektiviteten skilja sig åt beroende på vilken djurart det är fråga om. Vid kloning av getter t.ex. är effektiviteten vid kärnöverföringen i stort sett densamma som vid kloning av nötkreatur och får, men vid kloning av getter förekommer inte samma problem med fosterdöd, missbildningar och dödfödslar som hos nötkreatur och får (H. Rodriguez-Martinez, "Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?", artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 13).

5 Genetiskt modifierade djur

Förändringar av djurs egenskaper sker spontant i naturen genom slumpmässiga förändringar i arvsmassan hos olika individer, s.k. mutationer. Mutationer uppkommer i samband med celldelning hos individen och de förekommer relativt ofta. I genomsnitt sker en mutation vid var tionde celldelning (källa: Nationalencyklopedin). Om förändringen sker i arvsmassan hos en könscell kan förändringen nedärvas till en eventuell avkomma till individen.

Människan har sedan en lång tid tillbaka önskat och funnit möjligheter att genom egen påverkan ändra djurs egenskaper. Till stor del sker denna påverkan genom ett planerat avelsarbete. Genom att noga planera vilka individer som skall para sig med varandra kan man påverka vilka egenskaper avkomman kommer att få.

Avelsarbetet syftar bl.a. till att få fram individer som är friska och väl anpassade till sin omgivning men också till att få fram individer som ser ut på ett visst sätt, producerar så mycket som möjligt eller på andra sätt är kostnadseffektiva. Ibland har skönhetsideal samt effektivitets- och kostnadshänsyn tagit överhanden över sundhetsidealen. Aveln har i de fallen lett till sämre hälsa och välbefinnande för djuren. Den i Sverige från etisk synpunkt så kritiserade nötkreatursrasen belgisk blå och vit boskap (Belgian Blue), en ras som har en extremt stor muskelmassa (dubbla lårmuskler) är t.ex. resultatet av ett medvetet avelsarbete.

Med hjälp av vissa yttre retningar, t.ex. bestrålning eller behandling med vissa kemikalier kan människan avsiktligt framkalla mutationer i levande organismers arvs massa (*inducerade mutationer*). De ändringar som man kan åstadkomma med sådana metoder är dock helt slumpmässiga.

Om man använder sig av gentekniska metoder kan man däremot göra preciserade ingrepp i arvs massan. Sådana metoder gör det möjligt att:

- föra över en ny gen till ett djur,
- ersätta en gen med en ny gen, och
- slå ut en gen.

Man har även utvecklat metoder som gör det möjligt att styra en gens aktivitet, eller med andra ord, att ”slå på” och ”stänga av” gener vid en given tidpunkt och att styra deras aktivitet så att de bara är verksamma i vissa vävnader eller organ.

Den gen eller de gener eller delar av gener (DNA) som förs över till ett djur behöver, i likhet med överföringen av genetiskt material till celler, inte vara från samma art för att fungera. Med gentekniken är det därför möjligt att överskrida de naturliga artgränserna. Djuren kan få gener som de normalt sett aldrig skulle kunna få på naturlig väg.

Djur som har fått sin arvs massa ändrad på ett sätt som går utöver det naturliga genutbytet, dvs. utöver vad som kan ske genom naturlig parning eller naturlig rekombination, kallas *genetiskt modifierade djur*, *genetiskt manipulerade djur* eller *gentekniskt modifierade djur*. Med naturlig rekombination menas sådan omgruppering av arvs massan som regelmässigt sker i samband med att två könsceller smälter samman.

Tyvärr saknas en enhetlig terminologi på området. Ibland kallas djuren som nämnts genetiskt *manipulerade* djur. Termen markerar att det är fråga om en icke-naturlig förändring av djurens arvs massa. Den förknippas ofta med ett motstånd mot att använda genteknik på djur och termen har kommit att bli känslomässigt laddad. Ibland kallar man djuren *gentekniskt modifierade* djur. Den termen är mer neutral. Enligt vad jag har kunnat se har denna term dock inte fått något större praktiskt genomslag och den används heller inte i författningarna på området. Det gör däremot termen *genetiskt modifierade* djur. Den används t.ex. i 13 kap. 4 § miljöbalken och i författningarna som reglerar inneslutning användning av genetiskt modifierade organismer och avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön. Mot bakgrund av det har jag valt att använda mig av termen genetiskt modifierade djur.

Jag har under utredningens gång blivit varse att det råder en begreppsglidning som ofta orsakar förvirring när man diskuterar genetiskt modifierade djur. Inte sällan används t.ex. begreppet *transgena djur* som synonymt till genetiskt modifierade djur. Ordet transgena djur används dock också som ett särskilt begrepp för en *viss typ* av genetiskt modifierade djur, nämligen djur som fått en ny

gen eller fått en bit av en gen. Ett annat ord som används för djur som har fått en ny gen är ”*knock-in*” djur. Om en gen som djuret har i sin arvs massa i stället har slagits ut kallas de ”*knock-out*” djur. Exakt vilka djur som hänförs till de olika grupperna varierar, t.ex. råder det delade meningar om hur djur som har fått en gen ersatt skall klassificeras. Det är med tanke på den successiva men samtidigt snabba utveckling som skett på området i och för sig inte konstigt att begreppens betydelse kommit att variera. En enhetlig terminologi vore enligt min mening ytterst välkommen men för att slippa fastna i långa diskussioner om begrepps bildningen har jag valt att helt undvika att använda dessa termer. Om det i sammanhanget är av betydelse om en gen har förts in, ersatts eller slagits ut anger jag därför istället i texten vilket förfarande som använts.

5.1 Användning av genetiskt modifierade djur och vissa andra biotekniska metoder på djur

Genetiskt modifierade djur kan användas för flera olika ändamål. I Sverige används de ännu så länge enbart inom forskningen och då inom biologisk, medicinsk och biomedicinsk forskning. Där används de framför allt för att studera geners betydelse och funktion för levande organismer, genernas betydelse för de normala livsprocesserna och för olika sjukdomars uppkomst, orsaker och förlopp. Genetiskt modifierade djur används även för att testa och kontrollera olika verkningsfulla medel mot genetiska defekter, sjukdomar, sjukdomssymptom och skador. Det förekommer även att genetiskt modifierade djur används som donatorer av celler, vävnader och organ.

Att man inte enbart nöjer sig med att studera celler beror på att man i många fall önskar studera hur generna samverkar med varandra i en levande organism. Cellerna kan inte ge svar på den frågan.

De flesta genetiska modifieringarna utförs på möss. Ett antal modifieringar görs också på råttor. Även andra djurarter har man lyckats modifiera, bl.a. nötkreatur, får, get, gris, och höns.

Under den senare halvan av 1990-talet och framåt har det i Sverige inte förekommit någon forskning med att framställa genetiskt modifierade produktionsdjur eller sällskapsdjur. Tidigare har viss sådan forskning bedrivits avseende produktionsdjur. Bland annat har forskare arbetat med att utveckla tekniker för att ta fram

genetiskt modifierade fiskar och med att framställa genetiskt modifierade får som tillförts en mänsklig gen för viss proteinproduktion. (*Genteknik – växter och djur*, Ds 1990:9, s. 38, 40 och 44).

Utomlands förekommer dock viss forskning med genetiskt modifierade produktionsdjur. Det är inte uteslutet att det också forskas med sällskapsdjur. De genetiskt modifierade produktionsdjuren används i syfte att ta fram olika substanser som kan ingå i t.ex. läkemedel, vacciner och diagnostiska preparat och i aveln för att få fram djur med förbättrade produktionsegenskaper.

5.1.1 Djur som kartor och modeller

Om man känner till de genetiska egenskaperna hos ett djur är djuret mycket användbart för studier och tester av olika slag. Vissa sjukdomar är t.ex. monogena, dvs. helt betingade av att det uppstått en förändring (mutation) i en enstaka gen. Exempel på sådana sjukdomar är blödarsjuka och cystisk fibros. Andra sjukdomar uppkommer på grund av rubbningar i antalet kromosomer hos den sjuke, t.ex. Downs syndrom och Turners syndrom. Om man känner till den genetiska uppsättningen har man därför kommit en god bit på väg i sökandet efter orsakerna bakom en viss sjukdom. De flesta sjukdomar vi känner till orsakas dock av en kombination av genetiska faktorer och miljömässiga faktorer. En kartläggning av en individs gener ger därför sällan ett komplett svar på frågan om sjukdomsorsaken.

De kunskaper om den genetiska uppsättningen hos en individ som man kan få med hjälp av genteknik innebär nya möjligheter att individanpassa behandlingen av olika sjukdomar. Genom att analysera genuppsättningen hos en viss patient kan man förutsäga vilka preparat som gör störst nytta för honom eller henne och i vilken dos. En lämplig behandling kan i framtiden kanske väljas med utgångspunkt i svaret på ett gentest fastställt ur ett helt vanligt blodprov.

Djurmodeller

Med genteknikens hjälp kan man inte bara kartlägga den genetiska uppsättningen hos djur utan man kan även aktivt förändra deras arvs massa. Med metoder som gör att man kan lägga till, ersätta och

slå ut gener i arvsmassan hos djur kan man idag få fram djur med särskilda, väl bestämda, genetiska egenskaper (arvsanlag). Den särskilda genuppsättningen kan medföra att djuren utvecklas på ett visst sätt, att de får vissa speciella egenskaper eller en särskild känslighet för vissa signaler eller stimuli. Effekterna av den genetiska förändringen hos djuren kan sedan studeras.

Ett stort antal grundläggande biologiska frågeställningar har undersökts med hjälp av genetiskt modifierade djur; bl.a. hur foster utvecklas, hur tillväxtreglering, hormoner och immunförsvar fungerar, hur en organism åldras och hur tumörer växer.

Genom en metod som kallas *riktad genöverföring* är det möjligt att en efter en slå ut gener hos en individ och studera effekten av bortfallet. Möjligheten att slå ut gener är för närvarande av stort grundvetenskapligt intresse. Mer än 3 000 gener har slagits ut på möss i syfte att förstå genernas funktion. Med metoden med riktad genöverföring kan man också få viktig kunskap om hur recessiva gener fungerar.

Tillvägagångssätten för att förändra arvsmassan är i dag så avancerade att man i princip kan "skraddarsy" djur genetiskt. Man kan t.ex. till en mus föra över en mänsklig gen som förorsakar en särskild sjukdom. Om överföringen lyckas och den överförda genen fungerar i sin nya mottagare insjuknar musen i en sjukdom som liknar den som drabbar människor. När djur används på detta sätt kallas de för djurmodeller. Djurmodeller kan framställas även för att studera sjukdomar hos djur.

Djurmodeller kan tas fram inte enbart med hjälp av genteknik utan även genom att avla (inavel) på djur med spontana mutationer och genom att framkalla mutationer i djurs arvs massa genom strålning eller kemikalier.

Djurmodeller – framställda såväl genom inavel, strålning eller kemikalier som genom genteknik – kan användas och används i relativt stor omfattning för att studera olika sjukdomars uppkomst, orsaker och förlopp. Modellerna kan även användas för att testa potentiella botemedel eller stopp- eller symptomlindrande medel.

Exakt hur många djur som används som djurmodeller varje år framgår inte av den statistik som CFN varje år publicerar över antalet använda försöksdjur i Sverige. Av de siffror som publiceras framgår dock att av de totalt 163 041 möss som användes i djurförsök (enligt EU:s definition av djurförsök) förra året användes 132 667 möss i djurförsök för studier av olika sjukdomar hos människor och djur. Cirka 81 % av alla möss som användes i djur-

försök det året användes alltså i olika studier av sjukdomar hos människor (i 98 % av fallen) och djur (i 2 % av fallen).

Ett känt exempel på en djurmodell som har tagits fram med genteknik är den s.k. onkomusen. Det är en mus som har fått en ny gen införd i sin arvs massa vilken medför att musen mycket lätt utvecklar bröstcancer. På liknande sätt utvecklas djurmodeller för andra allvarliga sjukdomar hos människa. Djurmodeller finns t.ex. utvecklade för Alzheimers sjukdom, Sicklecellanemi (en blodsjukdom) och för vissa hjärt- och kärlsjukdomar. Djurmodeller finns också för att studera autoimmuna sjukdomar, som t.ex. reumatism, struma och muskeldystrofier.

Det finns även särskilda genetiskt modifierade musstammar som tagits fram för att man skall kunna studera sjukdomar hos djur. Mekanismerna bakom scrapie (en sällsynt hjärnsjukdom som drabbar får och som är närbesläktad med galna kosjukan) har t.ex. studerats med hjälp av en viss typ av genetiskt modifierade möss.

Många av de djurmodeller som har tagits fram finns kommersiellt tillgängliga. Det finns även företag och organisationer som specialiserar sig på att frysa ner stammar med djurmodeller och lagra dem i s.k. biobanker. Se mer om detta i kap. 8.

Genterapi

Genetiskt modifierade djur används även i forskningen kring s.k. *genterapi*. Med genterapi avses ingrepp i arvs massan hos individer för att reparera genetiska skador som leder till defekter eller sjukdomar.

Genterapeutisk forskning är inriktad på behandling av individer genom överföring av friskt arvs anlag, dvs. friska gener. De gener som förs över avser helt enkelt att ersätta eller komplettera de gener hos individen som inte fungerar som de skall.

När man talar om genterapi brukar man skilja på sådan överföring av gener som sker till vanliga kroppsceller (somatiska celler) och sådan överföring som sker till könsceller. Om överföringen sker till vanliga kroppsceller får ingreppet endast betydelse för den individ som genomgår behandlingen men om överföringen görs till könsceller leder det till förändringar som kan gå i arv till nästa generation.

Själva genöverföringen görs i provrör på celler som isolerats från den mottagande individen. När cellerna tagit upp det nya genetiska

materialet och odlats så att ett tillräckligt antal celler finns återförs de modifierade cellerna till individen.

Det är inte bara fysiska sjukdomar som är av intresse för genterapi. Tekniken är av intresse även för psykiska sjukdomar. Forskare har bl.a. gjort vissa studier som väcker hopp om att genterapi skulle kunna användas t.ex. vid autism och schizofreni. Det har t.ex. visats att man kan påverka det sociala beteendet hos hanmöss genom att föra över en gen från en präriesork till mössen (rapport från en konferens, *Genterapi – möjligheter och etiska aspekter*, arrangerad av Gentekniknämnden m.fl. den 11 oktober 1999, s. 38–39).

Studier med genterapi har utförts både på djur och på människa. Flera svårigheter är dock förknippade med tekniken. Även om metoden med riktad genöverföring – en metod som gör det möjligt att i större utsträckning kontrollera antalet kopior av genen som tas upp och var i arvsmassan hos den mottagande cellen som generna skall hamna – har medfört en högre tillförlitlighet och säkerhet vid genöverföringen återstår fler hinder att övervinna. Inte minst måste man kunna hitta sätt att få den överförda genen att vara aktiv i rätt vävnad och vid rätt tidpunkt. Vid något av de kliniska försök som utförts har även ett dödsfall förekommit som varit relaterat till genöverföringen. Att använda genterapi som en behandlingsmetod ligger därför fortfarande långt fram i tiden (SOU 2003:103, s. 21 och 107).

5.1.2 Djur som donatorer – xenotransplantation

Djur kan användas som donatorer av celler, vävnader och organ för transplantation. När djur används för att donera biologiskt material till människa kallas det xenotransplantation.

Syftet med xenotransplantation är framför allt att få tillgång till biologiskt material som kan transplanteras till människor för att ersätta skadade eller sjuka organ eller annat biologiskt material. För närvarande råder det i Sverige såväl som i övriga världen brist på biologiskt material för transplantation. Det anses att bristen medför att många svårt sjuka människor som har behov av sådant material inte kan få det. Idag dör exempelvis människor i väntan på att få ett hjärta transplanterat. Om tillgången till transplantationsmaterial ökar skulle åtminstone en del av dem kunna räddas till livet. Andra människor, t.ex. personer med njurskador, skulle

kunna få en avgörande förbättring av sin livskvalitet (SOU 1999:120, s. 25 och 73).

Förhoppningarna bakom forskningen

Förhoppningarna bakom forskningen med xenotransplantation är att med hjälp av olika gentekniska förändringar få fram biologiskt material från djur som har sådana egenskaper att materialet kan tas emot av en mottagare utan att stötas bort.

I viss mån sammanfaller ansträngningarna inom xenotransplantationsforskningen med de ansträngningar som görs inom stamcellsforskningen. Inom forskningen med xenotransplantation strävar man också efter att komma till rätta med olika skador, sjukdomar och sjukdomssymtom hos mottagaren genom att transplantera nytt biologiskt material – celler, vävnader eller organ – till en skadad eller sjuk individ. Den stora skillnaden mellan de båda forskningsområdena är dock att vid stamcellsforskningen använder man biologiskt material från djur i syfte att finna och testa olika tekniker som när de fungerar kan ”översättas” och användas på människor. Vid xenotransplantationsforskning är avsikten att transplantera biologiskt material från djur till människa.

Vid xenotransplantation kan såväl djur med som utan genetiska modifieringar användas. Om man avser att transplantera enbart celler behöver dessa inte alltid vara gentekniskt förändrade utan det räcker i vissa fall att donatordjuren är uppfödda på ett sådant sätt att man känner till vilka smittämnen de bär på. För att däremot kunna transplantera vävnader och organ krävs det att djuren genmodifieras – tillförs mänskliga arvsanlag eller får sådana gener utslagna som orsakar avstöttningsreaktioner hos människa – för att mottagarens kropp inte omedelbart skall stöta ifrån sig det nya materialet.

Olika genetiska modifieringar av djur har genomförts i xenotransplantationssyfte. Bland annat har grisar tillförts en mänsklig gen som innehåller ritningen för ett protein som förhindrar att immunförsvaret griper in och leder till akuta avstöttningsreaktioner (s.k. DAF-grisar).

Vissa kliniska studier på människa med xenotransplantation har också utförts. Drygt ett par hundra människor runt om i världen har blivit xenotransplanterade (Hälso- och sjukvårdens utveck-

lingsinstitut, *Xenotransplantation, från djur till människa – möjligheter och risker*, SPRI rapport 489, SPRI:s förlag, 1999, s. 10).

Redan i mitten på 1960-talet gjordes försök att transplantera hjärta och njurar från apor (schimpanser, babianer och rhesusapor) till svårt hjärt- och njursjuka människor. Patienterna behandlades med den tidens immunförsvarshämning vilka gav svåra biverkningar. De enstaka försök med hjärttransplantationer som genomfördes misslyckades helt. Vid transplantationen av njure levde en patient i ett fall några veckor och i ett annat fall i hela nio månader efter transplantationen.

Några enstaka försök med organtransplantationer från djur till människa utfördes också under mitten av 1980-talet och början av 1990-talet. Under tidsperioden gjordes också vissa försök att transplantera celler från djur till människa. Bland annat har försök gjorts med att operera in hamsterceller i ryggmärgskanalen på människor med sjukdomen amyotrofisk lateralskleros (ALS). ALS är en sjukdom som förstör de nerver som styr våra muskler. Cellerna som transplanterades till ALS-patienterna hade med hjälp av genteknik förmåtts att tillverka en tillväxtfaktor som främjar tillväxt av nerver. I djurförsök har sådana transplanterade och genförändrade hamsterceller visat sig kunna minska förstörelsen av nervceller. De transplanterade cellerna visade sig tillverka den aktuella tillväxtfaktorn även efter överföringen men någon positiv effekt av cellerna kunde man dock inte finna hos de sex patienter som ingick i studien (SOU 1999:120, s. 68–69 och Hälso- och sjukvårdens utvecklingsinstitut, *Xenotransplantation, från djur till människa – möjligheter och risker*, SPRI rapport 489, SPRI:s förlag, 1999, s. 5–6, 10–12).

I Sverige har viss grundforskning och även ett fåtal kliniska studier med transplantering av material från djur till människa genomförts. En forskargrupp vid Huddinge sjukhus som arbetade i nära samarbete med forskare vid Uppsala universitet, transplanterade i början på 1990-talet insulinproducerande celler som utvunnits från grisfoster till 10 patienter med diabetes och några år senare lät man vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg två svårt njursjuka patienters blod pumpas igenom en grinsnjure som var kopplad till patienternas blodomlopp utanför deras kropp på ungefär samma sätt som en dialysapparat. Läkemedelsbolaget AstraZeneca har i samarbete med ett företag i USA utfört kliniska studier i vilka man transplanterat celler från binjuremärgen på kalvar till människa. Cellerna, som lagts i små kapslar, opererades

in i ryggmärgskanalen på patienterna. Studierna utfördes i tre länder i Centraleuropa och syftet med transplantationerna var att försöka behandla människor med svår kronisk smärta (SOU 1999:120, s. 69, 143 och 147–148).

Vad gäller de insulinproducerande cellerna tolererade samtliga patienter transplantationen men ingen av dem fick någon direkt nytta av den. Visserligen överlevde cellerna transplantationen och började producera insulin men mängden insulin som producerades var otillräcklig för att märkbart påverka patienternas behov av extern tillförsel av insulin. Vad gäller försöken med grisonjur avbröts de båda försöken på grund av att komplikationer uppstod. Ingen av patienterna fick dock några bestående skador eller men av försöket (SOU 1999:120, s. 144 och 146). Projektet med kalvcellerna lades ner år 2000 då effekten av transplantationerna var otillräcklig (uppgifter från AstraZeneca augusti 2003).

1999 års utredning om xenotransplantation

Under 1990-talet hade Sverige en stark forskningsposition inom fältet för xenotransplantation och i olika sammanhang förutspåddes att xenotransplantation skulle kunna vara vanligt förekommande inom en relativt snar framtid. Svenska forskare spelade också en framträdande roll i två EU-program för xenotransplantationsforskning. Ett program koordinerades från Göteborg och det andra från Lund (SOU 1999:120, s. 69 och 148).

Xenotransplantation väcker dock en rad frågor, bl.a. av medicinsk och etisk natur. Hur samhället bör ställa sig till sådana transplantationer kom under den senare halvan av 1990-talet att diskuteras allt mer. Flera internationella organisationer diskuterade frågan och i en rapport från det brittiska hälsoministeriet, daterad januari 1997, klargjordes att den brittiska regeringen, åtminstone för tillfället, inte var beredd att tillstyrka att försök med xenotransplantation utförs på människa. Ett av skälen för avstyrkandet angavs vara risken för överföring av smitta mellan djur och människor.

Mot denna bakgrund beslutade den svenska regeringen i mars 1997 att tillsätta en kommitté för att bedöma etiska, medicinska, juridiska och djurskyddsmässiga aspekter av överföring av organ, vävnad och celler från djur till människa (kommittédirektiv 1997:44).

Kommittén, som antog namnet Xenotransplantationskommittén, redovisade sitt uppdrag till regeringen i oktober 1999 i betänkandet (SOU 1999:120).

Angående risken för överföring av smitta mellan djur och människa anges i betänkandet att virus är den grupp av smittämnen som utgör den potentiellt största risken vid xenotransplantation. Många virus har en vilande (latent) fas och under den fasen kan de vara svåra och ibland omöjliga att hitta. Vilande virus kan dock aktiveras av vissa stimuli och kan då ge upphov till infektion. Vissa virus fångas upp och smälter samman med arvsmassan hos individen och smitta kan därför föras över från en generation till en annan. Det finns i dag inte någon möjlighet att med säkerhet kunna kontrollera att det djur som det biologiska materialet kommer ifrån är helt virusfritt. Vidare kan vissa virus möjligen vara ofarliga för djur men framkalla risk för smitta hos människa.

I betänkandet pekas också på att risken för överföring av smitta kan vara större än normalt vid xenotransplantation eftersom överföring av levande celler, vävnader eller organ från ett djur till en människa innebär att man går förbi kroppens naturliga smittskyddsbarriärer. En transplantation skapar också en lång och nära kontakt mellan djurceller och människoceller. Den långa kontakten kan underlätta en överföring av mikroorganismer som bakterier och virus som finns i den transplanterade vävnaden eller i vita blodkroppar som kan finnas kvar i den transplanterade vävnaden. Överföringen av material sker ofta i ett skede då mottagaren har ett nedsatt immunförsvar (bl.a. på grund av att mottagaren har fått immunnedsättande behandling så att han eller hon inte stöter bort det nya materialet), vilket ökar risken för att bakterierna eller viruset kan överleva och få fäste. Det finns därför en risk för att smitta kan sprida sig från det transplanterade materialet till den mottagande individen. Därifrån kan smitta föras vidare till andra individer. I sämsta fall skulle en epidemi kunna bryta ut.

Enligt xenotransplantationskommittén kan någon säker uppskattning av riskerna för överföring av smitta inte göras med hänsyn tagen till att kunskaperna om smittspridning är för små. Riskerna med xenotransplantation bedömdes dock av kommittén inte vara av sådan art att ett permanent eller tillfälligt förbud mot xenotransplantation bör införas. Enligt kommittén borde kliniska försök med xenotransplantation vara tillåtna under förutsättning att försöken sker under kontrollerade förhållanden och riskerna bedöms vara hanterbara.

Vårt gällande regelsystem bedömdes dock inte vara tillräckligt för att hantera frågor om xenotransplantation och kommittén föreslår att ett särskilt regelverk införs för att reglera sådan forskning. Regelverket föreslås omfatta en särskild beslutsprocess där alla forskningsprojekt som inkluderar kliniska studier med xenotransplantation skall prövas av en särskilt inrättad nämnd (Xenotransplantationsnämnden). Nämnden skall i samråd med andra berörda myndigheter utfärda föreskrifter och allmänna råd om villkor för kliniska försök och om hur ansökningsförfarandet närmare skall gå till. Nämnden skall också ha till uppgift att följa upp kliniska försök, utgöra en beredningsresurs för regering och riksdag i frågor som avser xenotransplantation samt informera om och kontinuerligt bevaka den internationella och nationella utvecklingen på xenotransplantationsområdet. Nämnden föreslås få en bred sammansättning med ett starkt inslag av parlamentariskt tillsatta lekmannaedamöter.

Djurförsök med xenotransplantation som sker före den kliniska forskningsfasen – dvs. djurförsök som sker utan att materialet transplanteras till en människa – föreslås falla utanför xenotransplantationsnämndens ansvarsområde. Det kan t.ex. röra sig om försök i vilka man studerar grundläggande processer hos de djur från vilka materialet tas och försök i vilka material transplanteras från ett djur till ett annat djur (transplantation av material från djur till människa föregås nämligen alltid av djurförsök). Dessa försök föreslås endast prövas av en djurförsöksetisk nämnd, dvs. prövas på samma sätt som i dag.

De svenska forskargrupperna har frivilligt avstått från att bedriva kliniska försök med xenotransplantation i avvaktan på beslut i frågan. Moratoriet pågår mig veterligen ännu. Kommittén rekommenderade nämligen att samtliga kliniska försök med xenotransplantation skall hållas vilande till dess att regering och riksdag hunnit ta ställning till kommitténs förslag.

Kommitténs betänkande har skickats på remiss.

Exempel på svensk forskning inom området under 2000-talet

Forskningen på xenotransplantationsområdet har under 2000-talet minskat, bl.a. mot bakgrund av att forskargrupperna har hållit överenskommelsen om att frivilligt avstå från kliniska studier. De projektanslag som beviljats svenska forskare inom EU:s xeno-

transplantationsprogram har också löpt ut och några nya medel har inte beviljats denna typ av forskning inom EU. Viss forskning pågår dock fortfarande på området. Det rör sig främst om in-vitroförsök, dvs. experiment eller iakttagelser som görs av celler i en konstgjord miljö såsom i reaktionskärl, provrör, odlingssskål eller liknande. Viss forskning pågår även med levande djur. I försöken transplanteras biologiskt material från en djurart till en annan.

Vid Uppsala universitet pågår t.ex. försök med att transplantera Langerhans cellöar (cellklumpar om ca 2 000–3 000 celler, s.k. ö-celler) från bukspottkörteln hos gris till mus i syfte att förse musen med insulinproducerande celler.

Vid Huddinge sjukhus har man också vissa forskningsprojekt med transplantation av ö-celler. Man transplanterar ö-celler från råtta till mus och har även fått ansökningar godkända av djurförsöksetisk nämnd att transplantera ö-celler från gris till råtta. Dessa försök har dock ännu inte påbörjats enligt uppgifter från forskare vid universitetet.

Vid Göteborgs och Uppsala universitet bedrivs bl.a. forskning i vilken man transplanterar hjärta från mus och hamster till råtta och från råtta till mus i syfte att studera immunologiska reaktioner. Eftersom studierna gäller de immunologiska reaktionerna behöver djuren inte få sitt eget hjärta utbytt. Det nya hjärtat opereras i stället in på halsen på det mottagande djuret.

Lunds universitet har t.ex. ett projekt i samarbete med forskare i Malmö, Stockholm, Uppsala och Danmark där man studerar immunologiska reaktioner i hjärnan vid transplantation av nerv-celler från gris till råtta. I projektet studerar man också hur man kan blockera immunologiska reaktioner. De djurförsök som utförts har dock inte utförts i Sverige utan i Danmark. Resultaten av försöken är enligt uppgifter för närvarande under utvärdering.

Enligt experter på området återstår fortfarande en del problem att lösa innan xenotransplantationsforskningen kan sägas ha kommit så långt att kliniska studier är aktuella. Bland annat bedöms det finnas ett behov av ytterligare grundläggande forskning för att hitta metoder för att kontrollera avstöttningsprocesserna och för att kontrollera att överföringen av material från djur inte för med sig nya sjukdomar till människan.

Enligt experterna är xenotransplantation fortfarande ett viktigt forskningsalternativ för att försöka komma till rätta med bristen på mänskliga organ. De har påtalat att det finns ny forskning som

tyder på att riskerna med xenotransplantation är lägre än vad man tidigare trott. Forskning som är av betydelse för den slutsatsen är framför allt utländska djurförsök i vilka GAL-genen hos gris (en av de gener som orsakar avstöttningsreaktioner hos människa) lyckats slås ut och vissa studier på odlade mänskliga celler. I cellstudierna har bl.a. mänskliga cellers reaktion vid kontakt med retrovirus studerats.

5.1.3 Djur som levande producenter

Genetiskt modifierade djur kan användas som levande producenter av olika ämnen som kan ingå som verkningsfulla medel i olika medicinska och biomedicinska preparat eller i livsmedel.

Läkemedel och vaccin m.m.

På samma sätt som beskrivits i avsnitt 3.3 kan man föra över nya gener till en levande organism – t.ex. ett djur – och få de överförda generna att fungera i sin nya miljö. På plats i mottagarens celler kan genen instruera cellerna att utföra vissa procedurer eller producera vissa ämnen som genen innehåller instruktionen för. Om genen förs över till ett djur kan djuret i sina celler producera och utsöndra främmande proteiner.

Proteiner utgör de ämnen som alla organismer är uppbyggda av och som fungerar som signalsystem för allt som händer och sker i en levande organism. Proteiner utgör i många fall de verkningsfulla ämnena i olika medicinska preparat. Proteiner kan bl.a. utvinnas från blod och vävnad.

Både djur och människor har sedan en lång tid tillbaka fått tjänstgöra som leverantörer av medicinskt användbara ämnen som t.ex. serum, insulin och antikroppar. Det hela startade år 1798 då engelsmannen Edward Jenner upptäckte att pigor som mjölkade kor med kokoppor inte fick smittkoppor. Jenners iakttagelse ledde till utvecklingen av vårt första vaccin, smittkoppsvaccinet. I början utvanns vaccinet direkt ur kokopporna men efterhand övergick produktionen till utvinning av vaccinet genom odling av virus-infekterade celler. Det första insulinet till sockersjuka framställdes t.ex. ur bukspottkörteln på slaktade grisar.

Traditionell utvinning av proteiner, hormoner och andra liknande ämnen är kostsam och den är dessutom förenad med en viss risk för smitta. I allt större utsträckning har man därför gått över till att producera eftertraktade ämnen med hjälp av genetiskt modifierade mikroorganismer. Numera görs t.ex. insulin av genetiskt modifierade bakterier som har fått en mänsklig insulingen införd i sina arvsanlag.

Mikroorganismerna klarar dock inte av vissa speciella funktioner som celler från högre organismer – människor och djur – klarar av. De kan t.ex. inte vecka proteinmolekylen vid produktionen av vissa proteiner.

Produktionen av proteiner och liknande ämnen fungerar bäst när den sker i sin naturliga miljö. Odlade celler är inte en naturlig miljö för sådan produktion, vare sig cellerna kommer från en mikroorganism eller från ett djur. Den enda helt naturliga miljön för ett mänskligt protein är i människocellen hos en levande människa. Forskning på levande människor är dock omgärdad av ett flertal restriktioner.

Den näst mest naturliga miljön är människoceller odlade i cellkultur i provrör. Att tillföra nya gener till mänskliga celler som odlas i provrör går att göra men det är svårt. Det krävs bl.a. en hel teknisk arsenal och flera kontroller av att odlingsmiljön verkligen är den "rätta". Väljer man däremot att framställa proteinerna i celler hos en levande organism, t.ex. ett djur, har man redan i gång en fungerande produktion av olika naturliga ämnen. Denna kan man utnyttja för att producera andra ämnen eller ämnen med en ändrad sammansättning. Användning av levande djur kan därför medföra en fördel jämfört med användningen av cellkulturer (*Djur med nya gener*, Kungliga Vetenskapsakademien, Bokförlaget Atlantis AB, 1992, s. 53 och J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7, Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik, 1991, s. 9).

En gen består i huvudsak av två delar. En reglerande del (promotor) och en del som innehåller den ritning eller beskrivning som talar om för cellen hur proteinet eller ämnet skall byggas ihop (kodande del). Den reglerande delen talar om när, var och hur en viss gen skall vara aktiv, dvs. när genen skall förmå cellerna att utföra de procedurer som genen innehåller "ritningen" för. Vissa promotorer kan förmå flera olika celltyper att arbeta medan andra promotorer är s.k. vävnadsspecifika. Med det menas att de styr

aktiviteten (produktionen av proteinet eller annat) till enbart vissa typer av celler eller vävnader.

Med genteknikens hjälp kan man skilja promotorn i en gen från den kodande delen. Promotorn kan sedan flyttas till en annan gen. Om man kopplar en sådan vävnadsspecifik promotor till en främmande gen och för över den till ett djur kommer den främmande genen enbart att aktivera verksamhet i vissa celler eller vävnader hos djuret. Med andra ord har man kommit på ett sätt att kunna styra var i kroppen den främmande genen skall arbeta.

Man har också hittat ett sätt att med hjälp av signaler utifrån kunna reglera när en insatt gen skall vara aktiv. Man kan t.ex. använda en promotor som är känslig för vissa celler, antibiotika, kemikalier eller metaller. Ett exempel på en extern signal är zink. Om man till den aktuella genen kopplar en promotor som är känslig för zink kan man inuti ett djur aktivera/avaktivera genen genom att tillföra djuret zink. Zink kan t.ex. hållas i djurets dricksvatten. På så sätt kan man alltså "slå på" och "stänga av" gener i ett djur.

Den externa signalen för aktivering/avaktivering av en gen kan även finnas i arvsmassan hos ett annat djur (*signaldjur*). Signaldjur skapas genom att man för över en särskild gen, t.ex. en CRE-gen eller en FLP-gen till djuret. Om man använder denna variant förs den relevanta signalen över genom att man korsar signaldjuret med ett annat genetiskt modifierat djur.

Om man vid överföringen av den främmande genen använder sig av en vävnadsspecifik promotor som styr produktionen av det eftertraktade ämnet till juverceller kan man få ett djur att utsöndra det efterfrågade ämnet i sin mjölk. Andra sätt att utvinna de främmande ämnena är att utvinna dem från blodet från det genetiskt modifierade djuret. Juvervävnad är dock speciellt intressant för utvinning av olika ämnen. Juvret är ju specialiserat för en effektiv utsöndring och det är dessutom sterilt. Att använda juver för utsöndringen av ämnen medför även den fördelen att man slipper utsätta djuren för blodtappningar, vävnadsprover och dyl.

Hos får har forskare t.ex. lyckats föra över den gen hos människa som innehåller instruktionen för bildning av mänskligt IX-protein. Forskarna har också lyckats få fårets celler att producera proteinet och utsöndra det i sin mjölk. IX-protein är ett av de blodproteiner som är nödvändiga för att blod skall koagulera. Ännu har de protein man lyckats framställa på detta sätt bildats i för små volymer för att denna metod för framställning skall kunna använ-

das för en lönsam produktion (J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7, Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik, 1991, s. 39–40). Enligt vissa forskare skulle dock stora mängder ämnen av medicinskt intresse kunna produceras i mjölk och ett fåtal djur skulle kunna producera tillräckligt för att täcka världsbehovet av vissa substanser (M. Sarvas, ”Användning av genetiskt modifierade organismer”, *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- och Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993, s. 24).

Forskare har även lyckats förse nötkreatur med en human gen för produktion av serum albumin (ett protein i blodplasman). Man har också lyckats få fram genetiskt modifierade grisar som har mänskligt hemoglobin i blodet och genetiskt modifierade möss hos vilka 90 % av blodkropparna har mänskligt hemoglobin. Försöken med mänskligt hemoglobin syftar till att få fram ersättningsmedel för mänskligt blod. Det är intressant att få fram sådana ersättningsmedel eftersom det råder brist på blod för blodtransfusioner (H. Rodriguez-Martinez, ”Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?”, artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 16 och *Djur med nya gener*, Kungliga Vetenskapsakademien, Bokförlaget Atlantis AB, 1992, s. 55).

I USA har forskare framställt s.k. transomic mice. Transomic mice är möss som har fått DNA motsvarande över flera miljoner baspar från olika avsnitt i den mänskliga arvsmassan. Huvudsyftet med att skapa dessa möss är att försöka föra över den kompletta uppsättningen av gener som svarar för den mänskliga produktionen av antikroppar. Med hjälp av mössen försöker man få fram antikroppar så att man kan framställa olika typer av vacciner. Möss av detta slag skulle i framtiden även kunna användas för att producera andra mänskliga substanser som t.ex. hormoner (*Genteknik – växter och djur*, Ds 1990:9 s. 31).

Funktionella livsmedel

Ett annat tänkbart användningsområde för genetiskt modifierade djur är vid framställning av s.k. funktionella livsmedel. Med funktionella livsmedel (functional foods) avses livsmedel som utvecklas

för att öka välbefinnandet eller förebygga eller bota sjukdomar (SOU 2000:103, s. 19).

Genetiskt modifierade husdjur skulle t.ex. kunna användas för att producera mjölk som är anpassad för mänsklig konsumtion eller livsmedelsförädling. Exempelvis skulle laktoshalten i mjölken kunna minskas så att människor som är allergiska mot laktos ändå skulle kunna dricka mjölk eller kaseinhalten i mjölk kunna höjas så att mjölken lämpar sig ännu bättre för ostproduktion.

Ett uppseendeväckande exempel på användning av genetiskt modifierade djur för att få fram mer hälsosamma livsmedel är den s.k. spenatgris som japanska forskare hävdar att de har framställt. Grisen skall enligt forskarna ha fått en gen från spenat överförd till sig och detta skall ha resulterat i att 20 % av det mättade kroppsfettet hos grisen omvandlats till fleromättat fett. Fleromättat fett anses vara nyttigare än mättat fett (A. Lundén, ”Transgena djur i husdjursaveln”, artikel i *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003, s. 19).

Ett klassiskt exempel är den nederländska tjuren Herman som har tillförts en extra gen för tillverkning av laktoferrin. Laktoferrin är ett protein i modersmjölken som underlättar upptaget av järn. Herman har fått flera avkommor som bär på samma genetiska modifiering. Tanken är att avkommorna av honkön skall kunna mjölkas och mjölken sedan användas som ersättning för bröstmjolk till spädbarn (*Genteknik, ekologi och etik*, Gentekniknämnden, Gentekniknämndens informationsserie, nr. 1, 1997, s. 35).

Monoklonala antikroppar

En annan metod för att få organismer att tillverka ändrade eller nya ämnen är att användas sig av *hybridomteknik*. Med hybridom avses att man smälter samman två olika typer av celler (cellfusion). Genom en sådan sammansmältning får man fram en cell som har egenskaper från båda ”föräldracellerna”, dvs. från två helt skilda celler. Det är fullt möjligt och till och med ganska vanligt att de celler man smälter samman härstammar från olika arter. Celler sammansmälta av celler från människa och mus används t.ex. rutinmässigt i många forskningslaboratorier.

Genom hybridomceller kan man få grundläggande kunskap om hur gener aktiveras och hur celler fungerar. Hybridomteknik kan också användas som ett diagnosredskap, dvs. som ett instrument

för att upptäcka ämnen som framkallar reaktioner hos kroppen såsom t.ex. bakterier, virus och andra smittämnen eller allergiframkallande ämnen och gifter. Tekniken kan även användas för att förhindra avstöttningsreaktioner efter transplantationer och för att framställa ämnen som kan användas för tillverkning av olika substanser som t.ex. läkemedel och vaccin.

När tekniken används för att framställa t.ex. vaccin är det första steget i processen att åstadkomma B-lymfocyter som har förmåga att bilda antikroppar mot det ämne man har för avsikt att framställa ett vaccin mot.

Antikroppar är särskilda proteiner som ingår i kroppens immunförsvar där de fungerar som ett viktigt skydd mot infektioner genom att döda eller hämma tillväxten hos olika smittämnen. Antikropparna bildas av en speciell celltyp, B-lymfocyter (vita blodkroppar), som finns i kroppen. Hos lymfocyterna finns immunsystemets minnesfunktion, dvs. dess förmåga att snabbt reagera på och motverka en infektion av ett smittämne som immunförsvaret tidigare fått kontakt med (genom en infektion eller en vaccination).

B-lymfocyter som kan producera antikroppar kan man få fram på två olika sätt. Vilken metod man använder är beroende av om man använder celler från människa eller celler från djur. Om man använder celler från människa låter man B-lymfocyterna simma i ett provrör eller ett glaskärl tillsammans med det sjukdomsframkallande ämnet till dess att lymfocyterna börjar producera antikroppar. Om man använder sig av celler från djur brukar däremot antikropsproduktionen sättas igång inuti djuret genom att man ger djuret en injektion med smittämnet (*immunisering*). Först efter produktionen kommit igång tar man B-lymfocyterna från djuret.

En av anledningarna till att man använder sig av lymfocyter från djur i stället för från människa är att det är enklare att framställa antikropparna när det sker *in-vivo*, dvs. i en levande organism (J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7, Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik, 1991, s. 26).

Nästa steg i processen är att låta B-lymfocyterna smälta samman med en annan celltyp (en viss typ av cancercell) som har goda delningsegenskaper och därför är lätt att mångfaldiga. Från de nya, sammansmälta cellerna (hybridomcellerna) isolerar man sedan de hybridomceller som har fått lymfocyternas förmåga att producera antikroppar och cancercellens goda förmåga att växa till sig och

låter dessa föröka sig genom delning. På så sätt får man fram flera celler som kan tillverka identiskt lika antikroppar. Antikroppar som stammar från en och samma odlade cell kallas *monoklonala antikroppar*.

För att få volym på produktionen behöver man dock massföröka hybridomcellerna. Detta sker antingen i cellkultur eller i bukhålan på djur (*ascitesmetoden*).

Ascitesmetoden innebär i korthet att man injicerar hybridomcellerna i bukhålan på ett djur. I bukhålan delar sig sedan cellerna i snabb takt. Under processen bildas en ansamling av vätska i bukhålan. Efter en tid tappas djuret på den vätska som samlats. Tappningen sker antingen efter det att djuret avlivats eller på ett djur som är allmänbedövat och som avlivas i omedelbar anslutning till tappningen. Antikropparna kan sedan utvinnas från vätskan.

Provrörsförökningen har framför allt etiska fördelar. Man slipper utsätta djur för lidande. Den medger också produktion av stora mängder antikroppar till en förhållandevis låg kostnad och risken för förorening av antikropparna med biologiska substanser från djuret är liten. Ascitesmetoden påstås av vissa ha fördelar som gör att den är svår att helt undvara. Den ger enligt dessa personer bl.a. en betydligt högre halt av antikroppar än vid massförökning i provrör (J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7, Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik, 1991, s. 26).

Ascitesmetoden är mycket smärtsam för djuren och därför finns det ett generellt förbud mot att använda den metoden, se 3 kap. 6 § i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2003:17) om djurförsök m.m. En djurförsöksetisk nämnd får dock medge undantag från det generella förbudet om starka vetenskapliga skäl särskilt motiverar det och om vissa andra, särskilda förutsättningar är uppfyllda, se 7 § i samma författning.

Den immunisering som sker före man tar B-lymfocyterna från djuren kan också vara smärtsam varför även den är omgärdad av vissa restriktioner, se 3 kap. 1–4 §§ i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2003:17) om djurförsök m.m.

Då hybridomtekniken gör det möjligt att kombinera olika celltypers egenskaper har tekniken bl.a. lett till förhoppningar om att kunna skraddarsy antikroppar för särskilda ändamål. Inom cancerforskningen hoppas man exempelvis kunna sätta samman celler som producerar antikroppar som har sin verkan uteslutande riktad mot de celler som ingår i en cancertumör. Tanken är att

antikropparna skulle uppsöka just dessa celler och inga andra och förstöra dem.

5.1.4 Djur med "förbättrade" egenskaper

Genteknik kan användas för att förstärka det traditionella avelsarbetet med att få fram djur med ändrade produktionsegenskaper, t.ex. mer och/eller magrare kött, ökade möjligheter att tillgodogöra sig foder på ett effektivt sätt, förbättrad kvalitet på skinn, päls och ull eller ökad motståndskraft mot sjukdomar.

Förstärkningen av avelsarbetet kan ske genom att man använder gentekniken för att välja ut lämpliga avelsdjur och sedan avlar på dem på traditionellt sätt. Urvalet av avelsdjuren sker genom en DNA-analys som gör det möjligt att välja ut de individer som besitter de egenskaper man önskar se förstärkta i avkomman. Genom DNA-analysen kan man också identifiera sådana gener som kan medföra missbildningar. De generna kan sedan avlägsnas i spermerna eller äggcellerna före befruktning.

Tekniken kan också användas för att direkt till potentiella avelsdjur föra över sådana gener som svarar för egenskaper man önskar se hos avkomman.

Med gentekniken kan man göra förändringar i ett djurs arvs massa som man inte kan åstadkomma med traditionell avel. Med traditionell avel kan endast sådana anlag som redan finns i artens egen "genpool" eller som uppkommer till följd av spontana mutationer föras vidare men med genteknik kan man föra över arvsanlag även från andra arter. Med genteknik kan man också, åtminstone teoretiskt, nå fram till de resultat man eftersträvar på kortare tid. Om genöverföringen lyckas så har ju redan den första generationen som föds det eftertraktade anlaget.

Internationellt har ett antal försök med framställning av genetiskt modifierade produktionsdjur gjorts. Djurslag som har varit aktuella är allt från fisk och fjäderfä till köttdjur. De tidigaste försöken bestod framför allt i att försöka öka djurens tillväxt genom att tillföra dem gener för tillväxthormoner. Andra forskningsprojekt som utförts har gått ut på att öka mjölk- eller äggproduktionen eller minska andelen fett och att göra djuren mer motståndskraftiga mot sjukdomar. Resultaten av försöken har varit diskutabla. Försöken har i många fall inte lett till de eftersökta förändringarna och de har också resulterat i flera skadliga biverk-

ningar som t.ex. nedsatt fruktsamhet, ökad dödlighet och infektionskänslighet samt uppkomst av skador av olika slag, t.ex. magsår och led- och leverskador (se t.ex. A. Lundén, ”Transgena djur i husdjursaveln”, artikel i *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003, s. 21, *Genteknik – växter och djur*, Ds 1990:9, s. 30, Gentekniknämnden, *Genteknik, livsmedel och säkerhet*, Gentekniknämndens utredningsserie, 1998, s. 26, M. Sarvas, ”Användning av genetiskt modifierade organismer”, *Genteknikiskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993, s. 24, och *Djur med nya gener*, Kungliga Vetenskapsakademien, Bokförlaget Atlantis AB, 1992, s. 49–50).

Fisk är sannolikt det djurslag där forskning inriktad på att öka produktionskraften har lyckats bäst. Fisk är också ett av de djurslag som är lättast att bedriva genteknisk forskning på. De har stora ägg som befruktas utanför honans kropp. Forskning som har lett till positiva resultat är t.ex. försök att få fiskar att växa året om. Normalt sett växer de flesta fiskar långsamt under vintern. En av orsakerna till det är att produktionen av tillväxthormon upphör eller avtar under den säsongen. Regnbågsforellen producerar dock relativt mycket tillväxthormon även under vintertid. Försök har därför gjorts att överföra den gen som styr produktionen av tillväxthormon hos regnbågsforellen till andra fiskarter, t.ex. karp (*Genteknik, ekologi och etik*, Gentekniknämnden, Gentekniknämndens informationsserie, nr. 1, 1997, s. 36 och *Genteknik – växter och djur*, Ds 1990:9, s. 31).

Vissa framgångar har även nåtts med att förändra gensammansättningen hos höns för att göra dem resistenta mot en inom hönsuppfödningen besvärlig form av blodcancer (aviär leukos) (J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7, Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik, 1991, s. 40).

Det finns även rapporter om genetiskt modifierade får med förbättrad ullkvalitet och om genetiskt modifierade grisar som genom att få en gen för produktion av ett särskilt enzym (fytas) klarar av att bryta ner sitt foder på ett bättre sätt. Den förbättrade nedbrytningen av foder leder till att grisarnas avföring innehåller mindre fosfor, vilket i sin tur leder till ett minskat utsläpp av fosfor i miljön (A. Lundén, ”Transgena djur i husdjursaveln”, artikel i *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003, s. 19).

Det är få grupper i världen som framställer genetiskt modifierade husdjur. Kanske främst av ekonomiska skäl. Det är dyrt att framställa sådana djur, bl.a. av utrymmesskäl och på grund av att många av husdjuren har relativt långa dräktighetstider. De flesta egenskaper hos djur som är av ekonomisk betydelse är också komplexa till sin natur. De påverkas sannolikt inte av en enda gen utan av ett stort antal gener. Man har ännu inte lyckats identifiera vilka de generna är. Ännu så länge rör det sig bara om forskning. Några produkter från genetiskt modifierade djur finns inte i våra butiker och om sådana livsmedel kommer att produceras är osäkert.

Genteknik kan naturligtvis användas på andra djur än djur som används i produktionen. Man kan t.ex. tänka sig att man kan försöka ta fram djur som har ett utseende eller andra egenskaper som människan tycker är attraktiva på något sätt, t.ex. sällskapsdjur utan svans eftersom det är förbjudet att svanskupera hundar, sällskapsdjur som är icke-allergena, dvs. saknar gener för de proteiner som de flesta djurallergiker reagerar mot, eller sportdjur som kan springa mycket snabbt.

6 Metoder för att framställa genetiskt modifierade djur

Med *framställning* av genetiskt modifierade djur avses här de tekniska metoder som leder till att det föds ett djur som bär på ett arvsanlag som är förändrat till följd av en genetisk modifiering. Resterande delar i den successiva process som framtagning av genetiskt modifierade djur innebär benämns *avel*.

Genetiskt modifierade djur kan framställas genom flera olika metoder. De kan framställas genom:

- mikroinjicering,
- användning av retrovirus,
- användning av embryonala stamceller (ES-celler),
- sammanslagning av embryon, och
- somatisk kärnöverföring.

Valet av metod beror bl.a. på vilken djurart man använder och om en gen skall läggas till, ersättas eller tas bort.

Den absolut största mängden genetiska modifieringar som utförs på djur görs på möss. Det är också på möss som de allra flesta metoderna för framställning har utarbetats. Under en lång tid var mus det enda djurslag man över huvud taget lyckades slå ut gener hos. För ett eller ett par år sedan lyckades man dock slå ut gener även på gris och get. Hur man framställer genetiskt modifierade djur kan i viss utsträckning skilja sig åt beroende på vilket djurslag man arbetar med. Till exempel används ES-cell metoden när man vill slå ut gener hos mus men vid utslagning av gener hos större däggdjur används metoden med somatisk kärnöverföring.

För att undvika en alltför lång utläggning om tekniker för att framställa genetiskt modifierade djur och för att göra redogörelsen lättförståelig begränsar jag mig till att beskriva metoderna för framställning av det vid modifiering mest frekvent använda djurslaget – mus.

6.1 Mikroinjicering

Metoden används för att föra in en ny gen i arvsmassan hos en individ. Genom att föra in en ny gen kan man bl.a. studera hur nytt genetiskt material fungerar, studera dominanta gener (se mer om dominanta och recessiva gener i avsnitt 2.4 och sådana avsnitt i arvsmassan som styr aktiviteten hos olika gener (hur generna sätts av och på).

Proceduren börjar med att man behandlar en mushona med hormoner så att hon producerar extra många ägg (*superovulation*). Vid en vanlig ägglossning kan en mushona släppa ca 8–10 ägg men efter en hormonbehandling kan hon släppa upp till mellan 20 och 50 ägg. Honan paras med en hane och efter parningen avlivs honan och de befruktade äggen plockas ut från honans äggledare.

De befruktade musäggen placeras under ett mikroskop och med hjälp av en mycket tunn glasnål sprutar man in den främmande genen direkt i äggets cellkärna, i den ena s.k. prokärnan. Det finns två prokärnor i ett befruktat ägg, en som stammar från honans äggcell och en som stammar från hanens spermie. Därefter söver man en annan honmus (en fostermoder) och frilägger genom ett kirurgiskt ingrepp äggledarna eller livmodern på fostermodern. Befruktade ägg sprutas därefter försiktigt in i äggledaren eller livmodern, honan sys ihop och får sedan vakna.

Fostermodern har innan ingreppet gjorts skendräktig genom att man parar henne med en steril hane. Hos möss ger nämligen själva parningen de hormonella förändringar som är nödvändiga för att honan skall kunna ta emot äggen.

Då man för in en främmande gen på ett så tidigt stadium att ägget endast består av en enda befruktad äggcell finns en möjlighet att den främmande genen tas upp i arvsmassan hos denna den första äggcellen. När denna cell sedan delar sig för att bilda kroppens alla celler (cellen delar sig först till 2 celler, sedan till 4, 8, 16, 32 celler osv.) följer den nya genen med till de nya cellerna.

Det är möjligt att den nya genen inte hinner införlivas i den första äggcellens arvsmassa innan äggcellen hunnit dela sig. I själva verket är det ganska vanligt att så sker. Om genen tas upp först efter att ett antal celldelningar har skett får man en mus som har den nya genen i vissa celler men saknar den nya genen i andra celler. Man har alltså fått en mus som består av två genetiskt skilda celltyper (celler med olika arvsmassa). Djur som består av två eller flera celler med olika arvsmassa kallas för mosaikdjur eller

chimärer. Mosaikdjuren är, med ett undantag (jämför med vad som sägs nedan om sammanslagning av embryon) oftast i sig inte intressanta från forskningssynpunkt eftersom de inte har fått den nya genen i alla celler utan bara i vissa. Mosaikdjurens avkomma kan dock vara intressanta som avelsdjur om de har fått den nya genen i sina könsceller. Se mer om mosaikdjur i avsnitt 6.3 samt i kap. 7 och 8.

I genomsnitt utvecklas endast mellan 10–30 % av de ägg som utsatts för en mikroinjicering till fullgångna individer. Hos de ägg som utvecklas fullt ut tas dock den nya genen inte alltid upp. Cirka 10–30 % av musungarna som föds har tagit upp den nya genen. Detta betyder att endast mellan 1–10 % av de ägg som mikroinjicerats leder till ett genetiskt modifierat djur (M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse*, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 16, J. Hau och G. L. van Hoosier, red., *Handbook of Laboratory Animal Science*, uppl. 2, vol. 1, Essential Principles and Practices, CRC Press, 2003, s. 207 och J. Moore och T. B. Mepham, "Transgenesis and Animal Welfare", artikel i tidskriften ATLA, vol. 23, 1995, s. 385).

För närvarande finns det med mikroinjiceringsmetoden inte möjlighet att närmare kontrollera det antal kopior av en gen som tas upp och var i arvsmassan de hamnar. Hos de möss som tagit upp den nya genen inlemmas genen därför i olika antal och på olika plats i arvsmassan. I vilken mängd och var i arvsmassan en gen hamnar har betydelse för det uttryck som genen ger. Detta medför att varje avkomma hos vilken den genetiska modifieringen lyckats i princip är unik. De avkommor som ger ett uttryck av den nya genen som är intressant från forskningssynpunkt används därför som grundare (s.k. founder) av en egen separat linje att avla vidare på. Djuren inom en linje har alla genen på samma plats i arvsmassan. Genuttrycket är också detsamma hos djuren i linjen.

En schematisk bild av framställning av djur med metoden med mikroinjicering finns på betänkandets omslag.

6.2 Användning av retrovirus

En annan metod för att föra in en främmande gen i arvsmassan hos en organism är att använda s.k. retrovirus. Retrovirus är en familj virus som kan smitta ryggradsdjur. När man använder denna metod

sätter man med hjälp av en viss teknik in den nya genen (eller DNA:t) i generna på ett virus. Ett embryo tas genom operation ut ur en mushona och infekteras med viruset. Det nya DNA:t förs alltså över och integreras i embryots arvs massa med virusets hjälp. Efter att embryot infekterats sätts det in i en annan mushona (en fostermoder) som sedan kan föda fram ungarna på naturlig väg när embryot är färdigutvecklat.

6.3 Användning av embryonala stamceller – ES-cellmetoden

ES-cellmetoden används framför allt när man vill ersätta eller slå ut en gen hos en individ. Metoden kan dock användas även om man vill föra över en ny gen men eftersom metoden är både tidskrävande och komplicerad brukar oftast någon av de tidigare nämnda metoderna användas när målet är att enbart föra över en ny gen.

De huvudsakliga skälen till att man vill byta ut eller slå ut gener är att man vill kunna studera hur en organism fungerar om den helt saknar vissa gener och att kunna studera hur s.k. recessiva gener fungerar.

För att en dominant gen skall komma till uttryck behöver den endast finnas i en av kromosomerna i ett kromosompar. När man vill studera dominant gener räcker det därför ofta att tillföra djuret en dominant gen som kan ta över funktionen från individens egna gener. För att kunna studera recessiva gener räcker det dock inte att föra över nytt DNA utan individens egna gener måste också slås ut eller ersättas. För att kunna studera recessiva gener måste man därför kunna föra in gener på ett mer preciserat sätt. Det är möjligt med hjälp av ES-cell metoden tillsammans med en metod som kallas riktad genöverföring. Framställning av möss med hjälp av dessa metoder är dock en lång och omständlig process som innehåller många steg.

När ES-cell metoden används utnyttjar man embryonala stamceller, s.k. ES-celler, för att föra över den nya genen till ett mottagande djur. ES-cellerna kommer ursprungligen från mus-embryon som befinner sig i ett tidigt stadium av sin utveckling. För att få tag i ES-celler avlivs en befruktad hona och embryona operas ut. Från den inre cellmassan hos dessa embryon isoleras sedan ES-cellerna. ES-cellerna kan odlas – dvs. mångfaldigas och hållas vid liv

i glaskärl – om man håller cellerna under betingelser som är gynnsamma för dem. Det är svårt att ta fram ES-celler och därför väljer många forskare att köpa sina ES-celler från företag eller laboratorier som har specialiserat sig på sådan cellodling.

Själva överföringen av den nya genen görs i ett provrör eller ett glaskärl genom att man låter kopior av genen simma tillsammans med ES-cellerna i en vätska. En elektrisk stöt skickas genom vätskan och stöten förmår ES-cellerna att öppna sina cellmembran så att den främmande genen kan tas upp i ES-cellens egna arvs-massa.

För att få den överförda genen att hamna på en bestämd plats arvsmassan använder man sig av *riktad genöverföring* (homolog rekombination).

Vid riktad genöverföring utnyttjar man en naturlig egenskap hos kromosomer att byta motsvariga (homologa) DNA-avsnitt med varandra. Genom att tillsammans med den nya genen föra över ett exakt likadant avsnitt av DNA som omger den gen som man vill föra över till den mottagande ES-cellen kan man få den nya genen att söka sig till den bestämda plats i ES-cellens arvs massa där motsvarande DNA-avsnitt finns. Tekniken är så precis att man kan få den nya genen att söka sig till en bestämd plats i en kromosom eller till och med till ett bestämt baspar.

Om man vill kan man genom att föra in en ny gen ersätta djurets befintliga gener. Den nya genen som man för över till djuret måste då vara mycket lik den gen man vill ersätta. Om den är det kan den nya genen helt enkelt ”byta plats” med den ursprungliga genen och ta över den ursprungliga genens funktion. Om man istället vill slå ut den ursprungliga genen görs detta genom att man ersätter den ursprungliga genen med en ny gen som är skadad eller på annat sätt inte fungerar.

Till den ”målsökande” genkonstruktionen som förs över till ES-cellerna fogar man en s.k. *selektionsmarkör*. En sådan markör består av en gen som tillför någon form av motståndskraft som gör att cellerna reagerar när man tillför dem det ämne som genen är motståndskraftig mot. De celler som reagerar analyseras sedan med DNA-analysmetoder (Southern blotting eller PCR-metoden, se mer om dessa i kap. 7) så att man kan se hur många kopior av genen som cellen har tagit upp och var i arvs massan som de har hamnat.

Även om ett byte av en naturlig, ursprunglig gen mot en ny ”målsökande” gen inträffar mycket sällan (i ca 1 % av fallen) har

ES-cell metoden en fördel i förhållande till mikroinjiceringen och användningen av retrovirus. Den gör det möjligt att kontrollera hur stort antal gener som tagits upp av varje cell och om den nya genen tagits upp på avsett ställe i cellens kromosomer. Eftersom genöverföringen sker i en cellkultur kan man nämligen redan i provröret skilja ut de celler som har tagit upp genen på "rätt" ställe i arvsmassan och endast använda dem när nästa steg påbörjas i processen med att framställa de genetiskt modifierade djuren (M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse*, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 18).

Sådana ES-celler som tagit upp genen på avsett ställe i arvsmassan injiceras i ett nytt, växande musembryo som är några dygn gammalt. Embryot tas från en på naturlig väg befruktad hona som avlivas i samband med att embryot opereras ut. Till varje embryo injiceras ca 10–15 ES-celler. Rent tekniskt liknar injektionen den mikroinjektion som har beskrivits tidigare. Vid ES-cellmetoden används dock en grövre glasnål.

Det växande embryot som alltså delvis består av ES-celler med den nya genen, opereras in i livmodern på en ny mushona (fostermoder) och honan kan sedan föda fram ungarna på naturlig väg. En önskvärd kullstorlek är 5–10 avkommor. Om en mushona får färre ungar än så kan avkommorna bli så stora att honan skadas och vissa honor bryr sig inte om ungarna om kullen är för liten. Om kullen blir för stor kan några av ungarna bli underviktiga vilket kan leda till att de blir sterila. Normalt sett behöver man föra över mellan 12–25 embryon per fostermoder för att uppnå den önskvärda kullstorleken (BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement, "Refinement and reduction in production of genetically modified mice", supplement 1, till *Laboratory Animals*, vol. 37, juli, 2003, s. 25). En del av de överförda embryona kommer nämligen inte att klara sig. Hur många som klarar sig beror bl.a. på vilken gen som berörs av den genetiska modifikationen och var genen har hamnat i genomet. I en studie genomförd på 17 olika linjer av djur framställda med ES-cell metoden överlevde och utvecklades i genomsnitt ca 70 % av de injicerade embryona till levande individer (J. Moore och T. B. Mepham, "Transgenesis and Animal Welfare", artikel i tidskriften *ATLA*, vol. 23, 1995, s. 385).

En musunge från ett med ES-celler injicerat embryo blir en s.k. mosaik eller chimär, dvs. en individ vars organ och vävnader är

sammansatta av två typer av celler med olika arvs massa. En del celler härstammar ju från embryot självt medan andra härstammar från de ES-celler som injicerades i embryot innan de fördes över till fostermodern. Cirka 25–35 % av de embryon som leder till fullt utvecklade individer resulterar i en mosaik/chimär (M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse*, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 19 och J. Moore och T. B. Mepham, ”Transgenesis and Animal Welfare”, artikel i tidskriften ATLA, vol. 23, 1995, s. 385). Hos några av dessa ungar kommer de modifierade ES-cellerna att hamna i könscellerna. De djur som har fått ES-celler i sina könsceller kan, om de paras, föra den nya genen vidare till sin avkomma.

En schematisk bild av framställning av djur med ES-cellmetoden finns på betänkandets baksida/omslag.

6.4 Sammanslagning av embryon

Denna metod för att modifiera djurs arvs massa används främst för att studera hur olika celler i kroppen specialiseras – blir till nervceller, hudceller, etc. – under utvecklingen från befruktat ägg till en fullt utvecklad individ.

Man opererar från livmodern på möss ut befruktade ägg som endast har hunnit genomgå ett litet antal delningar, mellan 4–6 delningar, så att embryot endast består av mellan 8–32 celler. Två sådana cellklumpar som kommer från två skilda individer med olika föräldrar fogas samman till en cellboll som opereras in i livmodern hos en fostermoder. Där utvecklas en unge som alltså har fyra biologiska föräldrar och en fostermoder. Musungen kommer att bestå av två typer av celler, en uppsättning celler från vardera embryot som i sin tur har fått hälften av sina arvsanlag från vardera föräldern, precis som vid framställning av mosaiker med ES-cellmetoden.

Med metoden är det inte bara möjligt att göra mosaiker bestående av celler från samma art utan även mosaiker som har celler från två olika arter, t.ex. får–get och får–ko (SOU 1984:88, s. 36).

6.5 Somatisk kärnöverföring

Det är också möjligt att genom en viss metod för kloning, s.k. somatisk kärnöverföring, framställa genetiskt modifierade djur.

Själva tekniken för somatisk kärnöverföring beskrivs i kapitlet om kloning. Tekniken innebär i korthet att man tar ut cellkärnan från ett obefruktat ägg och i ägget för in en cellkärna från en vanlig kroppscell, t.ex. en juvercell som i fallet med det klonade fåret Dolly. Ägget med den nya cellkärnan förmås att dela på sig och leda till utvecklingen av ett embryo. Embryot opereras in i en fostermoder som, när avkomman är fullt utvecklad, kan föda fram den på naturlig väg.

När tekniken används för att framställa genetiskt modifierade djur använder man cellkärnor från celler som odlats i provrör och vars arvs massa har förändrats genom genöverföring under odlingen.

Somatisk kärnöverföring kan i framtiden möjligen bli av stort intresse för framställningen av genetiskt modifierade djur då den på samma sätt som ES-cell metoden utförs i provrör med odlade celler där celler som har fått den eftersökta förändringen kan identifieras. Problemet är dock att denna metod, likväl som de andra metoderna för kloning, fortfarande är mycket ineffektiv (H. Rodriguez-Martinez, "Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?", artikel i Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift nr 12, 2002, s. 16).

7 Karaktärisering – kontroll av om den genetiska modifieringen lyckats

När man har genomfört någon form av genetisk modifiering av ett djur behöver man innan individen kan användas i forskning dels kontrollera att en genetisk förändring verkligen har skett och dels att denna förändring också fungerar (uttrycks) hos individen. I detta ingår bl.a. att försöka utröna om djuret är användbart för den forskning som det är framställt för att användas i. Kontroller av detta slag kallas med en gemensam beteckning för karaktärisering.

Det är viktigt att förstå att frågan om genen alls har tagits upp, ersatts eller slagits ut är skild från frågan om och i så fall hur väl genen verkligen kommer till uttryck. Även om själva ändringen av ett djurs genetiska sammansättning lyckats är det inte säkert att det nya genetiska materialet kommer att fungera hos djuret. Om genen t.ex. hamnar på ett olämpligt ställe i arvsmassan, exempelvis på ett sådant ställe att den klyver en annan gen, kan de effekter man ser hos djuret bero på detta snarare än på den nya genen i sig. Om genen tas upp på en olämplig plats i arvsmassan kan den ge upphov till skadliga förändringar hos djuret, t.ex. aktivera vilande sjukdomsframkallande gener hos det. Det är därför viktigt att undersöka om de eventuella effekter man ser hos djuret orsakats av någon annan faktor än genförändringen i sig.

7.1 Genotypning – kontroll av den genetiska uppsättningen

Kontrollen av om införandet, ersättandet eller utslagningen av en gen har lyckats görs genom att man analysera djurets genetiska uppsättning (*genotyp*).

När djur med förändrad arvs massa framställs genom ES-cellmetoden eller genom sammanslagning av embryon är den första generationen avkommer s.k. mosaiker/chimärer. Om man vid framställningen använder sig av djur med olika pälsfärg kan man

med blotta ögat se vilka av avkommorna som i denna den första generationen har fått den eftersökta modifieringen i sin arvs massa eftersom även anlag för pälsfärg är dominant respektive recessiva. Brun pälsfärg är t.ex. dominant över svart pälsfärg.

Om man t.ex. väljer att ta ES-cellerna från musföräldrar med brun pälsfärg och det mottagande embryot från musföräldrar med en annan pälsfärg, t.ex. svart, kommer avkommorna som har celler från båda föräldrarna (mosaikerna/chimärerna) att bli fläckiga. Hos någon av de fläckiga ungarna kommer de modifierade ES-cellerna att hamna i könscellerna och dessa djur kan då föra den genetiska förändringen vidare i arv till sina avkommor.

Andra djur än mosaikdjur/chimärdjur (och deras avkommor i första generationen) kan man inte kontrollera enbart genom att titta på pälsfärgen. Hos de andra djuren måste man undersöka arvs massan för att se om förändringen har lyckats. Detta görs framför allt genom att man tar en liten bit vävnad (*biopsi*) från djuren och analyserar dess DNA. DNA:t analyseras med någon av de särskilda analysteknikerna som finns för ändamålet, Southern blotting eller PCR-metoden. Analysteknikerna ger svar i form av synliga "band" på en bild. Om den nya genen har tagits upp i cellerna hos avkomman kan man se den nya genen som ett streck på bilden. Om en befintlig gen har slagits ut kan man konstatera att det ställe på bilden där den aktuella genen borde ha visat sig saknar ett streck. Om ett streck saknas vet man med säkerhet att man har lyckats slå ut den aktuella genen.

För att vara säker på i vilken omfattning en ny gen har slagit igenom använder man sig av de mendelska arvs lagarna¹ och låter para djuren för att studera hur många av avkommorna som ärver förändringen. Endast om djurets samtliga avkommor bär på den nya genen kan man vara säker på att det är homozygot. Vidare måste man testa åtminstone 20 avkommor från djuret för att resultatet skall kunna anses vara statistiskt säkerställt.

¹ Mendels lagar är de regler för nedärvning som den österrikiska munken Gregor Mendel år 1865 formulerade och som bildar grunden för ärftlighetsforskningen. Jag har redan nämnt ett exempel för att illustrera dessa lagar, nämligen hur anlag för blå respektive brun ögonfärg nedärvs. När man beskriver dominanta och recessiva anlag brukar det dominanta anlaget betecknas med stor bokstav, t.ex. B, medan det recessiva betecknas med liten bokstav, i detta fall b. Dominansen hos ett dominant anlag kan vara fullständig så att de egenskaper som Bb ger upphov till inte kan skiljas från dem som BB ger upphov till. Men dominansen kan också vara ofullständig så att de egenskaper som Bb ger upphov till kan skiljas från dem som BB ger upphov till, varvid Bb blir mer lik BB än bb. En ärftligt betingad dominant egenskap överförs till hälften av avkomman om anlagsbäraren har uppsättningen Bb. Om modern t.ex. har bruna ögon (Bb) och fadern blå (bb) kommer 50 % av barnen att ha bruna ögon.

Alternativt kan man för att analysera genöverföringen använda sig av en s.k. paqman-teknik.

Vilken vävnad som helst kan användas för analysen så länge cellerna i vävnaden innehåller en cellkärna.

När det gäller möss sker DNA-kontrollen oftast genom att man klipper av den yttersta biten av svansspetsen på djuren. Ett sådant svansprov kan tas från det att musen är ca 9 dagar. Ingreppet sker med en för ändamålet anpassad sax. Tagande av vävnad på detta sätt kan orsaka stress, smärta och obehag för djuren. I vilken omfattning lidande eller obehag uppstår för djuren varierar enligt experter på området, bl.a. beroende på hur gamla djuren är vid ingreppet. Delade meningar råder om smärtlindring eller bedövning skall användas för att minska djurens lidande. Vissa som utför svansklippning söver djuret före ingreppet eller ger det en lokal bedövning. Andra gör klippet utan bedövning eller sövning då de anser att dessa förfaranden medför ett lika stort lidande eller obehag för djuret som svansklippet i sig.

Det finns även andra metoder än svansklippning för att genotypa möss. Man kan bl.a. klippa av en bit av den yttersta delen på musens öra (öronklippning) eller den yttersta falangen av en tå (tåklippning) eller ta blod från svansen på djuren. Man kan också ta saliv, avföring eller hårstrån (med hårsäckar) från djuren. Vidare kan man i vissa fall redan under fosterstadiet (från det att embryot endast består av ett fåtal celler) undersöka om genen har överförts. I dessa fall kan dock de embryon som använts inte fortsätta att utvecklas till levande individer.

Det saknas systematiska studier av hur de olika genotypningsmetoderna påverkar djuren. Med stöd av sunt förnuft kan man dock dra slutsatsen att metoderna där man tar saliv, avföring eller hårsäckar är betydligt lindrigare åtgärder för djuren än de andra metoderna. Trots det har de lindrigare metoderna inte fått någon bredare spridning.

Metoderna för analys av DNA är olika säkra och kräver tillgång till olika mycket DNA. Southern blotting tekniken är säkrare och kräver mer DNA än PCR tekniken. För viss typ av analys är det nödvändigt att använda den säkrare metoden, bl.a. är det endast Southern blotting tekniken som kan visa hur många kopior av en gen som har tagits upp i djurets arvsmassa. Detta är förklaringen till att det framför allt är biopsier som används för DNA analys.

De lindrigare metoderna för DNA-insamling kan vidare vara svåra att använda då det finns en risk för att DNA:t orenas av

DNA från en annan individ, t.ex. DNA från hår från ett kullsyskon.

Arbetsgruppen Joint Working Group on Refinement² som arbetar med att förbättra djurskyddet och minska lidandet för försöksdjur har lämnat ett antal rekommendationer för genotypning av genetiskt modifierade djur. Arbetsgruppen rekommenderar att sådana lindrigare metoder för genotypning som kan ske utan ingrepp på djuren (saliv, avföring eller hårstrån) skall övervägas och användas i första hand. Öronklippning och blodprov är enligt arbetsgruppen också att föredra framför svansklippning. Svansklippning bör användas endast om de här nämnda lindrigare metoderna inte kan användas (på grund av att det behövs mer DNA eller av något annat skäl). Om svansklippning måste användas rekommenderar arbetsgruppen att klippningen utförs när mössen är mellan 3 och 4 veckor gamla, att ingreppet sker under sövning och att adekvat smärtlindring ges efter ingreppet. Tåklippning bör enligt arbetsgruppen endast användas om det är absolut nödvändigt (vilket kan vara fallet om djuret är under 14 dagar gammalt och tåklippningen dessutom är avsedd att fungera som en för framställningen/experimentet nödvändig id-märkning av djuret). Arbetsgruppens rekommendationerna är publicerade i ett supplement till tidskriften *The International Journal of Laboratory animal Science and Welfare*, vol. 37, suppl. 1, juli, 2003, s. 27–33.

7.2 Fenotypning – kontroll av *om* och *hur* genen uttrycks

En analys av hur djurens genetiska uppsättning och den genetiska förändringen samspelar med miljön kallas för fenotypsanalys.

Det finns många olika sätt att analysera samspelet mellan den genetiska bakgrunden och miljön. Vilken eller vilka metoder man använder varierar, bl.a. beroende på vilken gen man har att göra med, vilken förändring man förväntar sig att genen skall resultera i

² Joint Working Group on Refinement är en grupp som består av ett antal organisationer inom forskningen och från olika djurskyddsorganisationer – British Veterinary Association Animal Welfare Foundation (BWAAWF), Fund for the Replacement of Animals in Medical experiments (FRAME), Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA) och Universities Federation for Animal Welfare (UFAW) – och som arbetar med att förbättra djurskyddet och minska lidandet för försöksdjur.

och vilka rutiner och vilken utrustning som den som framställer eller använder djuren har.

Analys av djuren bör för att vara så rättvisande som möjligt ske vid flera olika tillfällen under djurens levnad och på flera generationer av djuren. Djuren utvecklas såväl kroppsligt som mentalt under sin levnad och i vissa fall kan effekten av den genetiska modifieringen eller biverkningar av denna uppenbara sig först efter en viss tid eller först efter att ett antal generationer med modifieringen har fötts.

Fenotypsanalysen görs inte nödvändigtvis på alla djur som framställs. Det är vanligt att endast ett visst antal, t.ex. 10 stycken av de djur som har den rätta genetiska sammansättningen går igenom de olika testerna (S. Brandin, "Karaktersering av kliniska och etologiska parametrar hos genmodifierade möss", artikel i *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003, s. 23–24).

Den fenotypsanalys som det redogörs för i detta kapitel beskriver en mönsterbild av karaktärisering. Enligt uppgifter från forskare verksamma inom området är analyserna av djuren sällan så omfattande.

7.2.1 Fungerar genen i sin nya miljö?

Ett första steg i analysen är att försöka ta reda på om den aktuella genen verkligen fungerar hos det mottagande djuret. Detta kan bl.a. studeras genom att titta på om genen sätter i gång en produktion av proteiner eller liknande ämnen i de vävnader där man förväntar sig att genen skall vara aktiv.

7.2.2 Vad medför den genetiska modifieringen?

Det är även viktigt att göra mer förutsättningslösa tester så att man kan upptäcka oväntade effekter av den genetiska modifieringen. Testerna bör syfta till att kontrollera om djuret har några defekter, om det är friskt, om det har ont eller uppvisar några avvikande beteenden. Kontroll av effekterna av en genetisk modifiering bör helst omfatta hela djurets livsspann, från dess embryonala utveckling till dess död. Hur många djur föds i förhållande till det antal äggceller/embryon som har opererats in? Verkar foster-

mamman må bra? Dör några djur redan innan de hunnit bli avvanda och hur många i så fall? Utvecklas djuren på ett normalt sätt, får de tänder och päls, öppnar ögonen osv. vid samma tidpunkter som icke-modifierade djur av samma ras? Är djuren fertila, växer de och åldras på ett normalt sätt? Efter djuren avlidit bör en ingående undersökning av deras organ och vävnader utföras.

Olika typer av kontroller och beteendetester kan utföras för att försöka ta reda på vad den genetiska modifieringen innebär för djuren.

Faktorer som är av intresse att studera är bl.a.:

- djurens allmäntillstånd (kroppshållning, pälskondition, färg på slemhinnor, hud, öron och trampdynor, kroppstemperatur)
- viktökningar och/eller viktnedgångar,
- förekomst av skador, sjukdomssymptom, skakningar, kramper eller dyl.,
- djurens spontana beteende, dvs. om detta står i överensstämmelse med beteendet hos andra djur av samma art (putsar päls, agerar socialt med andra djur, är nyfikna på sin omgivning, bygger bon), och
- förekomst av eventuella avvikande beteenden (onormal aktivitet/passivitet, onormal aggressivitet, stereotypa beteenden).

Sådana kontroller och beteendetester är de som fungerar bäst om man skall kunna upptäcka långsiktiga konsekvenser för djurens hälsa och välfärd (D. M. Broom, "Assessing the Welfare of Modified or Treated Animals" artikel i *Livestock Production Science*, 35, 1993, s. 48).

Blod, urin och avföring från djuren är vanligt att analysera, bl.a. för att se om matsmältningen fungerar som den skall. Hjärtfrekvens och andningsfrekvens hos djuren kan också studeras, liksom om djuren har nedsatt immunförsvar eller bär på mikrobiologiska organismer som vissa typer av bakterier, virus eller parasiter.

Kontrollen av djuren bör också innehålla olika tester av djurens sinnen, reflexer och motorik.

Exempel på tester som kan användas för att kontrollera en mus sinnen är:

- att mäta den tid det tar för musen att sträcka ut tassarna för att ta emot sig när man sänker ned musen mot en väl avgränsad yta (syntest),

- att studera musens reaktion när man utsätter den för en lätt luftpuff (känsltest),
- att studera musens reaktion på olika ljud (hörseltest),
- att mäta hur lång tid det tar för en mus att lokalisera en tuss med bäddmaterial från en mus av motsatt kön som lagts i musens bur (luktsinne).

För att testa en mus reflexer kan man t.ex. placera djuret på rygg och sedan släppa det och mäta den tid det tar för djuret att vända sig rätt igen.

För att kontrollera motoriken kan bl.a. låta testa musens gripförmåga. Detta kan man bl.a. göra genom att sätta musen på ett galler och sedan, när musen gripit tag om gallret, sakta vända gallret upp och ned och hålla det så i ca 30 sekunder. En normal mus klarar av att gripa sig fast för en sådan tid.

Fördjupade tester, med inriktning mot de förändringar som man förväntar sig bli effekten av den aktuella genetiska modifieringen bör också ingå i kontrollen av djuren.

Effekterna av den genetiska modifieringen kan vara små och svåra att observera. Det kan därför krävas omfattande tester för att upptäcka dem. Om djuret visar sig ha avvikelser i sina funktioner i några av de tester som utförts på djuret bör fördjupade tester göras om det är nödvändigt för att fastställa vad avvikelserna beror på eller hur de påverkar djuren.

7.2.3 Vikten av standardiserade tester

För att inte få missvisande resultat är det viktigt, precis som vid all annan användning av djur i forskning, att betingelserna vid testningen av djuren är standardiserade, dvs. lika för alla djur som testas.

Det är således viktigt att ta hänsyn till att andra faktorer som miljö och hantering av djuren kan påverka analysen. Faktorer av intresse är t.ex. djurens ålder och kön, djurens egna genetiska bakgrund och sjukdomar eller skador som har sin orsak i andra förhållanden än den genetiska modifieringen, t.ex. skador eller smitta som uppkommit genom kontakt med andra djur på avdelningen.

För att få så tillförlitliga resultat som möjligt är det viktigt att testa inte bara de genetiskt modifierade djuren utan även deras

icke-modifierade kullsyskon och andra djur som är av samma genetiska bakgrund som djuret. Vissa raser bär på rasspecifika anlag. För att få så goda verktyg som möjligt vid utvärderingen av genetiska förändringar är det därför viktigt att arbeta med att kartlägga den grundläggande genetiska uppsättningen hos de stammar av försöksdjur som används i forskningen.

8 Avel med genetiskt modifierade djur

När man har genomfört en genetisk modifiering och en levande avkomma har fötts och uppnått könsmogen ålder korsar man avkomman med andra möss. Korsning sker egentligen i två syften. Dels för att kunna kontrollera om musen kan föra det nya anlaget vidare i arv och dels för att få fram fler djur som har den aktuella genetiska sammansättningen.

Om den genetiska förändringen går ut på att föra över en ny, dominant gen så kan man använda i princip vilken annan mus som helst i den vidare aveln. Eftersom anlaget är dominant räcker det ju med att avkomman får det från en förälder.

Vid överföring av recessiva gener eller vid utslagning av gener går det oftast inte att para den genetiskt modifierade musen med vilken annan mus som helst. Recessiva gener eller utslagna gener ger ofta uttryck först när förändringen finns i dubbel upplaga (homozygot form) hos individen. För att få fram ett djur som har förändringen i båda kromosomerna i ett kromosompar måste man därför först korsa den genetiskt förändrade musen (mosaik/chimären) med en annan mus så att man får fram flera möss som bär på den genetiska förändringen i enkel upplaga. Dessa möss korsas sedan med varandra så att avkomman får anlaget i dubbel upplaga. Den ena upplagan av anlaget härstammar då från honans könsceller och den andra från hanens. I några fall har forskare dock lyckats med att redan på det stadium när genen förs över till ES-cellen ersätta eller slå ut generna i ES-cellen i dubbel upplaga. Redan det första djur som föds bär i dessa fall anlagen i homozygot form.

När man väl har en avkomma som har konstaterats kunna föra det aktuella anlaget vidare korsar man denna med andra möss så att man kan få fram så många individer med den aktuella genetiska ändringen som man behöver.

En normal laboratoriemus har en genomsnittlig livstid på ca 1½–2 år. För att hålla en stam av djur vid liv före, under och efter ett

forskningsprojektet krävs det därför relativt ofta att man kontinuerligt fortsätter att avla på djuren i stammen. En del av de djur som föds och som har den efterfrågade genetiska förändringen används därför i avel för att föra arvsanlaget vidare till nya generationer. Andra djur med den efterfrågade förändringen används i de studier som var syftet med att framställa djuren.

Hur många djur som behövs för att framställa genetiskt modifierade djur och hålla stammar med sådana djur levande varierar kraftigt. Variationen beror bl.a. på hur hög kvalitet som DNA:t som förs över har, hur hög kvalitet som de äggceller/ES-celler och embryon som används håller, hur skickliga de som utför de olika momenten i framställningen är och hur fruktsamma de genetiskt förändrade djuren är. Det är inte ovanligt att djur som har recessiva anlag i homozygot form har problem med fruktbarheten. I flera av dessa fall är det dock möjligt att så att säga återanvända den generation djur som endast har förändringen i enkel upplaga (heterozygot form) i aveln genom att på nytt korsa dem med varandra så att man på så sätt kan få flera kullar efter samma avelspar. Avkommor i de nya kullarna som har den eftersökta genetiska förändringen i dubbel upplaga används sedan direkt i de studier som utgör syftet med framställningen av djuren.

En del av de djur som föds men som inte har fått den aktuella genetiska förändringen används som kontrolldjur. Kontrolldjuren används för att testa samma saker som man testat på de genetiskt modifierade djuren. Eftersom djuren kommer från samma genetiska bakgrund kan man kontrollera att eventuella förändringar hos djuren beror just på genförändringen och inte på några egenskaper som djuren haft med sig i sin egen genetiska bakgrund eller från den miljö de kommer ifrån.

Andra djur kan i vissa fall användas i aveln trots att de inte själva bär på det eftersträvade anlaget. De kan t.ex. användas som avelspartner vid överföring av dominant gener eller som steriliserad hane för att göra fostermödrar skendräktiga.

Djur som inte används som kontrolldjur eller avelsdjur avlivas normalt sett efter att man har konstaterat att de saknar den eftersträvade förändringen.

Det behövs många djur för att få fram genetiskt modifierade djur som kan användas och det ligger betydande investeringar i tid, arbetsinsatser och pengar i framställningen. Det har vidare i flera fall visat sig att en viss stam med en särskild genetisk modifiering är användbar även för studier inom andra områden än det ursprung-

liga. De som skapar genetiskt modifierade djur försöker därför behålla dem även efter det att det antal djur har använts som behövs för att utföra den aktuella forskningen. Djuren behålls även om det vid tiden för slutförandet av ett projekt inte finns några andra projekt planerade där de aktuella djuren kan användas. De behålls för att den särskilda genetiska sammansättningen de har skall kunna bevaras och eventuellt användas vid senare tillfälle i utvärderingar eller i nya studier. Djuren kan antingen behållas i levande stammar genom fortsatt, kontinuerlig avel med dem eller genom att man fryser ned biologiskt material från dem.

9 Fryslagring av genetiskt modifierade djur

För att kunna hålla en stam med en viss genetisk modifiering levande, måste man som jag tidigare nämnt, kontinuerligt korsa de genetiskt modifierade djuren så att det med jämna mellanrum föds nya kullar. Om man inte avlar på djuren kommer de genetiska förändringar man lyckats åstadkomma försvinna i takt med att de ursprungliga, modifierade djuren dör.

Ett alternativ för att spara de speciella genetiska ändringarna är dock att med en särskild teknik, s.k. kryopreservering, frysa ned och lagra spermier, ägg, befruktade ägg (embryon) eller hela äggstockar. Materialet sparas i en sådan omfattning att man med hjälp av vissa andra tekniker senare kan tina upp det och använda det för att framställa levande individer med den aktuella genetiska uppsättningen. Det biologiska materialet kan lagras i fruset skick i varje fall i upp till 25 år (vi vet egentligen inte hur länge man kan bevara materialet men hittills har det fungerat i 25 år. Det var för ungefär så lång tid sedan som tekniken introducerades).

Med hjälp av kryopreservering kan man alltså spara och förvara unikt genetiskt material. Ett annat skäl till att frysa ner det biologiska materialet är att man spar utrymme. Om stammar av alla de genetiskt modifierade djur som framställts skulle hållas vid liv skulle det bli svårt att få plats med alla djur. Att hålla levande djur är också dyrt.

Även av djurskyddsskäl är kryopreservering intressant. Om man använder den tekniken kan man hålla ner antalet djur som föds. Om den genetiska modifieringen i sig orsakar djuren lidande eller obehag minskar också det antal djur som utsätts för lidande och obehag eftersom kontinuerlig avel inte behöver bedrivas. Den tid djur som skall användas i forskningen behöver utsättas för lidande och obehag kan också minskas eftersom man kan vänta med att tina upp och framställa djuren till dess att de behöver användas. Kryoperservering kan också medföra att färre levande djur behöver

utsättas för transport. I de fall olika inrättningar behöver beställa djur från andra inrättningar kan man beställa biologiskt material i stället för levande djur.

År 1999 startade ett europeiskt samarbetsprojekt – EMMA (European Mouse Mutant Archive). EMMA samlar in, fryser ner och lagrar biologiskt material (sperma och embryon) från stammar av djur som är av generell vetenskaplig intresse. EMMA hanterar inte bara material från genetiskt modifierade möss utan även material från andra möss, t.ex. musstammar med spontana mutationer i arvsmassan eller musstammar med mutationer i arvsmassan framkallade genom strålning eller kemikalier.

Tanken med EMMA är att andra organisationer än den som tog fram den särskilda stammen skall kunna få tillgång till att använda den i sin forskning. För att underlätta spridning och användning av de framtagna stammarna håller biobanken på att kompletteras med en databas i vilken man kan söka efter intressanta stammar att använda. I databasen klassificeras och beskrivs alla stammar som EMMA har i lager med avseende på stammens genetiska sammansättning, dess yttre fysik och dess egenskaper. Se EMMAS hemsida www.emmanet.org.

EMMA-projektet är icke-kommersiellt och arbetar framför allt med att sprida kunskap (bl.a. hålls utbildningar i metoder för fryslagring) och att tina upp det biologiska materialet och framställa levande djur av det till forskare som efterfrågar en i banken aktuell stam. För närvarande distribueras mest levande djur men projektet arbetar för att i allt större utsträckning distribuera nedfrost material och låta forskarna själva tina upp materialet och av det framställa levande djur.

Projektet reglerar inte de immaterialrättsliga aspekterna av användning av djuren. Den som önskar använda material från biobanken bör därför kontrollera vem som ursprungligen framställde djuren och fråga om det är möjligt att få nyttja djur från stammen i den egna forskningen.

EMMA-projektet är delvis finansierat av EU:s ramprogram för forskning och teknisk utveckling. I övrigt finansieras det av de myndigheter och organisationer som är samarbetspartners i projektet. Sverige är medlem i projektet och samarbetspartnern här är Karolinska institutet. Övriga deltagarländer är Tyskland, Frankrike, Portugal och Italien. Projektet samarbetar även med andra länders aktörer på området, bl.a. för att se till att man får till stånd en

gemensam terminologi och bestämmelser på området som är internationellt accepterade.

Det finns även andra banker för uppsamling och distribution av biologiskt material och djur. Jackson Laboratory i USA och Mammalian Genetics Unit i Storbritannien är exempel på företag och institut som bedriver omfattande verksamhet på området.

10 Verksamhet med genetiskt modifierade djur i Sverige

10.1 Enkätundersökning om framställning och användning av genetiskt modifierade djur

En av huvuduppgifterna i utredningens uppdrag är att beskriva verksamheten med framställning av genetiskt modifierade djur och om möjligt utreda i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande.

För närvarande förs inte någon särskild statistik över antalet genetiskt modifierade djur som finns i Sverige. Dessa djur ingår endast som en del i den generella statistiken över antalet använda försöksdjur som CFN årligen sammanställer. Av CFN:s sammanställningar över prövade ansökningar i de djurförsöksetiska nämnderna kan dock utläsas hur många ansökningar rörande genetiskt modifierade djur som prövas av de djurförsöksetiska nämnderna varje år. Av handlingarna framgår att under den senare halvan av 1990-talet prövades, år 1995 35 ansökningar, år 1996 62 ansökningar, år 1997 136 ansökningar, år 1998 181 stycken och år 1999 222 ansökningar. År 2000, 2001 och 2002 uppgick antalet prövade ansökningar till 274, 334 och 331 stycken. (Se Prövade ansökningar i de djurförsöksetiska nämnderna, 1995–1999 och 1998–2002, CFN:s dnr 5/00 och 9/03.)

År 2001 gjorde CFN en särskild sammanställning över antalet ansökningar avseende genetiskt modifierade djur (CFN:s dnr 1/01). Sammanställningen omfattar de flesta ansökningar om användning och framställning av genetiskt modifierade djur som de djurförsöksetiska nämnderna prövade under år 2000. Sammanställningen skickades till utredningen tillsammans med en skrivelse i vilken CFN pekade på att antalet ansökningar om att få framställa och använda genetiskt modifierade djur har ökat de senaste åren. Enligt CFN innebär det ökade antalet prövade ansökningar att framställningen och användningen av sådana djur också ökat.

Sammanställningen överlämnades till utredningen för de överväganden som utredningen finner påkallade.

För att få en uppfattning om den verksamhet med genetiskt modifierade djur som bedrivs i Sverige har utredningen i samarbete med Statistiska centralbyrån (SCB) genomfört en enkätundersökning om verksamheten med genetiskt modifierade djur. En kopia av enkäten i sin helhet finns i bilaga 5.

10.1.1 Undersökningens omfattning

Enkätundersökningen riktar sig till samtliga inrättningar i Sverige som i juni 2003 hade tillstånd att bedriva verksamhet med genetiskt modifierade ryggradsdjur. Med en inrättning avses här den *juridiska person* (universitet, myndigheter eller företag) som har ett eller flera tillstånd att bedriva verksamhet med genetiskt modifierade djur. En inrättning kan nämligen ha flera sådana tillstånd, bl.a. beroende på att de har verksamheten förlagd till flera orter. Om en inrättning ingår i en koncern har i enkätundersökningen samtliga i koncernen ingående bolag som bedriver verksamhet med genetiskt modifierade djur räknats som en (1) inrättning.

Undersökningen omfattar all verksamhet med genetiskt modifierade ryggradsdjur som inrättningarna bedrivit de två senaste åren, dvs. 2001 och 2002.

Tidsperioden för undersökningen är relativt kort. Det har sin förklaring i att de inrättningar som bedriver verksamhet med genetiskt modifierade djur inte har uppgifter om verksamheten med genetiskt modifierade djur samlade på ett ställe. Uppgifterna är, vad utredningen har kunnat förstå vid för enkätundersökningen förberedande kontakter med de olika inrättningarna, utspridda på ett antal verksamma och tidigare verksamma personer vid inrättningarna. Vissa inrättningar har uppgivit att det kan röra sig om ett hundratal personer som är involverade i verksamheten, det rör sig bl.a. om forskare, doktorander, gästforskare, veterinärer och försöksdjurspersonal. För att hålla nere arbetsbördan för dem som skall besvara enkäten har undersökningen därför avgränsats till att gälla endast två år.

Enkätundersökningen syftar till att ge svar på följande frågor:

- Hur många genetiskt modifierade djur framställdes och användes under den aktuella perioden?
- Vilka djurslag är vanligast?

- Hur många inrättningar i Sverige bedrev verksamhet med framställning respektive användning av genetiskt modifierade djur?
- Hur många genetiskt modifierade djur som användes kom från ett annat land?
- Hur många genetiskt modifierade djur som framställdes överläts till ett annat land?
- Hur många djur användes för att framställa de genetiskt modifierade djuren?
- Vilka metoder för att framställa genetiskt modifierade djur är vanligast?
- Vad användes de genetiskt modifierade djur till?
- Vad hände med djuren efter det att de använts?
- Hur mår genetiskt modifierade djur?
- Hur många patent avseende genetiskt modifierade djur beviljades eller söktes under den aktuella perioden?

10.1.2 Terminologi

Eftersom det saknas en enhetlig terminologi gällande genetiskt modifierade djur har vissa nyckelbegrepp som används i enkäten definierats i inledningen till enkäten. Dessa begrepp kommer även att användas här varför jag redogör för dem nedan.

Framställning av genetiskt modifierade djur: de åtgärder som vidtas med djur för att få fram ett ursprungsdjur.

Ursprungsdjur: Sådant djur som föds i första generationen efter att en gen förts in, ersatts eller slagits ut och som kan föra den aktuella genetiska förändringen vidare till avkomma.

Ursprungsdjur är således de djur som används i avel för att ta fram djur som bär på den aktuella genetiska modifieringen. Genom att para ursprungsdjuren med andra djur kan man så småningom få fram en hel stam som bär på det aktuella genetiska anlaget.

Avel: Uppfödning från ursprungsdjur¹.

Karaktärisering: De åtgärder som vidtas för att fastställa djurens genotyp (genuppsättning) och fenotyp (yttringen av genotypen).

I redovisningen av resultaten av enkätundersökningen kommer jag att använda mig av ordet *experiment* i stället för djurförsök för

¹ Det är endast i detta kapitel som avel definieras som uppfödning från ursprungsdjur. Denna definition är teknisk till sin natur och passar därför mindre väl i sammanhang när även andra än forskare skall kunna förstå definitionen. I förslagen och i övriga kapitel i detta betänkande definieras avel på ett annat sätt, jämför t.ex. med avsnitt 14.1.

att det tydligt skall framgå vad jag avser. Termen djurförsök avser vanligen både *framställning* av genetiskt modifierade djur och *användning* av dem. Jämför t.ex. med CFN:s blanketter för att ansöka om att få djurförsök godkända av en djurförsöksetisk nämnd. När jag syftar på själva framställningen av djuren benämner jag det framställning och när jag syftar på användningen av djuren använder jag termen experiment.

10.1.3 Förberedande undersökningsarbete och enkätens utformning

Enligt uppgifter från Jordbruksverket, som är den myndighet som har ansvaret för tillsynen över verksamhet med genetiskt modifierade djur (med undantag av vattenlevande organismer), hade 17 inrättningar (i juni 2003) tillstånd att bedriva sådan verksamhet. Enligt uppgifter från Fiskeriverket, som ansvarar för tillsynen över verksamhet med genetiskt modifierade vattenlevande organismer finns det inte någon inrättning i Sverige som har tillstånd till att bedriva sådan verksamhet.

Eftersom de uppgifter utredningen efterfrågar i dag inte finns samlade kontaktade SCB de olika inrättningarna för att identifiera en lämplig kontaktperson för varje inrättning. Kontaktpersonerna fick sedan till uppgift att identifiera och distribuera enkäten till de personer vid inrättningen som varit inblandade i verksamheten med genetiskt modifierade djur under den för undersökningen aktuella tidsperioden.

Enligt preliminära uppgifter från de olika inrättningarna bedrivs verksamheten vid olika inrättningar på olika sätt. Vissa inrättningar använder genetiskt modifierade djur men framställer inte sådana djur. Andra inrättningar både framställer och använder genetiskt modifierade djur. Ett begränsat antal inrättningar, 6 stycken, uppgav vid de förberedande kontakterna att de ägnar sig åt framställning av genetiskt modifierade djur.

Enligt uppgifterna bedrivs framställning av genetiskt modifierade djur oftast som en särskild verksamhetsgren – ofta kallad Core Facility eller Gencenter eller liknande (härefter kallat *gencenter*) – och denna förser de grupper som använder genetiskt modifierade djur med djur. Framställning av genetiskt modifierade djur är som beskrivits i kap. 6–8 om framställning av djur en successiv process. Var i denna process man så att säga ”bryter” verksamheten på

gencentret och skickar iväg djuren (eller med andra ord, vilken generation av djur man skickar över) till användarna varierar mellan olika inrättningar. Således varierar det också mellan olika inrättningar i vilken omfattning gencentret bedriver avel på de djur som framställts och i vilken utsträckning centret karaktäriserar djur.

Med hänsyn till uppgifterna om skilda verksamhetsstrukturer vid inrättningarna beslutade vi att dela upp enkäten i tre olika delar;

- En A-del som innehåller frågor om patent och som riktar sig till samtliga inrättningar med tillstånd till verksamhet med genetiskt modifierade djur.
- En B-del som riktar sig till de 6 inrättningar som enligt den förberedande undersökningen bedriver verksamhet med framställning av genetiskt modifierade djur.
- En C-del med frågor om avel och användning av genetiskt modifierade djur som riktar sig till samtliga inrättningar som bedriver verksamhet med sådana djur.²

I enkäten finns information om att varje forskare/forskargrupp som framställt eller använt genetiskt modifierade djur under den aktuella perioden (1/1-2001–31/12 2002) skall fylla i en B-del/C-del per framställning/experiment. En (1) framställning eller ett (1) experiment definieras i enkäten som synonymt med en (1) av djurförsöksetisk nämnd godkänd ansökan.

Del A och C av enkäten skickades ut av SCB till kontaktpersonerna på inrättningarna i början på augusti månad och sista datum för inlämning av enkätsvaren sattes till en och en halv månad senare. Del B av enkäten skickades ut ungefär i mitten av augusti och sista datum för inlämning av enkäten sattes till en månad senare. Då svarsfrekvensen vid slutdatumet var mycket låg utförde SCB ett visst påminnelsearbete och tiden för sista datum att besvara enkäten förlängdes till den 3 oktober 2003. Efter detta datum inkom ytterligare några svar men dessa har inte tagits med i redovisningen av enkätundersökningen.

Att svara på enkäten har givetvis varit frivilligt, vilket också framgår av informationen till enkäten.

² C-delen innehåller också en kontrollfråga om djur erhållits från annan inrättning än de 6 inrättningar som finns omnämnda i enkäten.

10.1.4 Behandling av enkätsvaren

SCB har stått för genomförandet av enkätundersökningen och de svar som har kommit in har skickats direkt till SCB. SCB har kunnat identifiera de inrättningar som svarat/underlåtit att besvara enkäten så att uppföljning av svarsfrekvens och påminnelsearbete har kunnat ske. Resultaten av enkäten har dock av sekretesskäl presenterats för utredningen i avidentifierad form.

En upplysning om att utredningen kommer att ta del av uppgifterna i enkätsvaren i avidentifierad form finns med i informationen till enkäten.

Att resultaten presenterats för utredningen i avidentifierad form medför att utredningen inte har kunnat göra några jämförelser mellan å en sidan enkätsvaren och å andra sidan meddelade tillstånd från Jordbruksverket eller ansökningar om djurförsök till de djurförsöksetiska nämnderna. Någon identifiering av de svarande inrättningarna ”bakvägen” har således inte kunnat göras.

10.2 Svarsfrekvens

Av de totalt 17 inrättningar som har tillstånd att bedriva verksamhet med genetiskt modifierade djur, svarade 14 inrättningar åtminstone på någon del av enkäten.

För att i viss mån kunna kontrollera ungefär hur många svar som borde komma in räknade utredningen samman antalet djurförsök med genetiskt modifierade djur som prövats av de djurförsöksetiska nämnderna under de två aktuella åren. Under de två åren prövades av nämnderna totalt 142 ansökningar om att få framställa genetiskt modifierade djur och 589 ansökningar om att få använda genetiskt modifierade djur. Sammanställningen utgör inte ett helt rättvisande jämförelsemått. Det råder framför allt en viss förskjutning mellan det att en ansökan om ett djurförsök godkännts av en djurförsöksetisk nämnd till dess att försöket verkligen påbörjats. Några av ansökningarna kan ha avslagits av de djurförsöksetiska nämnderna³ och ytterligare andra ansökningar som har godkänts kan av någon anledning inte kommit att utföras. Sammanräkningen är dock det enda jämförelsetal som utredningen har kunnat

³ Endast 31 ansökningar avsågs dock år 2001. År 2002 avsågs 32 ansökningar. (Centrala försöksdjurnämndens sammanställning över prövade ansökningar i de djurförsöksetiska nämnderna 1998–2002, CFN:s dnr 9/03.)

använda med hänsyn till att enkätsvaren har lämnats till utredningen i avidentifierad form.

De inrättningar som svarat på enkäten har tillsammans skickat in totalt 144 enkätsvar, varav 49 av svaren hänförde sig till del B om framställning av genetiskt modifierade djur och 95 av svaren till del C om avel och användning av sådana djur.

Även om sammanräkningen över antalet prövade ansökningar om djurförsök med genetiskt modifierade djur är ett trubbigt jämförelseinstrument indikerar den ändå att antalet svar som kommit in är mycket lågt i förhållande till det antal djurförsök som sannolikt utfördes under den aktuella perioden. Täckningen av svar i jämförelse med de enligt sammanräkningen beräknade antalet ansökningar ligger i genomsnitt på 34,5 % för B-delen av enkäten och 15,4 % för C-delen av enkäten.

Täckningen har dessutom varierat mycket mellan olika inrättningar. Vissa inrättningar har svarat flitigt medan många inrättningar synes ha svarat på enkäten endast i begränsad utsträckning. Av de inkomna svaren på B-delen av enkäten står 2 inrättningar för drygt 80 % av de inkomna enkätsvaren. När det gäller C-delen står en enda inrättning för knappt 60 % av alla inkomna enkätsvar. Hur omfattande verksamheten med genetiskt modifierade djur är hos de olika inrättningar kan dock variera. De ovan nämnda siffrorna kan därför inte tas till intäkt för att endast dessa tre inrättningar har svarat någorlunda fullständigt på enkäten. Den varierande täckningen medför att enkätundersökningen troligtvis speglar förhållandena vid vissa inrättningar relativt väl medan den speglar verksamheten vid andra inrättningar dåligt. Några generella slutsatser om verksamheten med genetiskt modifierade djur i Sverige totalt sett är därför inte möjliga att göra med utgångspunkt från enkätsvaren.

Enligt SCB har attityden till enkätundersökningen från inrättningarnas sida genomgående varit positiv. Inrättningarna har dock vid kontakter med SCB betonat att det är förenat med ett stort arbete att besvara enkäten. En del av inrättningarna har också påpekat att enkäten är komplex och avviker från den organisation som man har på inrättningen. En (1) inrättning har vidare meddelat att den ännu inte börjat med den verksamhet inrättningen har tillstånd för.

Den låga svarsfrekvensen och reaktionerna på enkäten har utredningen tolkat som en bekräftelse på att de uppgifter som kommit fram under förberedelsearbetet stämmer. De i enkäten

efterfrågade uppgifterna finns spridda på olika håll inom inrättningarna och det krävs både tid och ett omfattande arbete för att få fram dem.

Resultaten av undersökningen får nog också tolkas så att upplägget av enkäten, trots omfattande ansträngningar att utforma den så att alla skulle kunna svara på den, endast kunnat förstås och besvaras på ett tillfredställande sätt av vissa inrättningar. Att enkäten upplevts som komplex av vissa inrättningar beror troligtvis på att enkätens struktur dåligt passat dessa inrättningars verksamhetsstruktur. I flera enkätsvar finns t.ex. en kommentar om att man inte kan besvara frågorna om hur många ursprungsdjur som framställts eller använts.

10.3 Resultaten av enkätundersökningen

Med hänsyn till den låga svarsfrekvensen och den extremt varierande täckningen kan några egentliga slutsatser om verksamheten med genetiskt modifierade djur inte göras på grundval av enkätundersökningen. Några bedömningar om det totala antalet djur som ingår i sådan verksamhet och vad djuren utsätts för kan således inte göras utifrån detta material.

De enda generella slutsatser jag har kunnat dra utifrån enkätundersökningen är att det är svårt och tidskrävande att samla in heltäckande uppgifter om verksamheten med genetiskt modifierade djur. Flera av inrättningarna samlar inte dokumentation om denna typ av djur på ett ställe. Den successiva och tidsödande process som framtagandet av genetiskt modifierade djur innebär och den stora mängd personal som är inblandad gör det också svårt att redovisa för verksamheten under en avgränsad tidsperiod. Redovisningen blir endast ett ”utsnitt” av en verksamhet som kan pågå såväl kortare som längre än den i enkäten utvalda tidsperioden (2 år).

De resultat som redovisas i detta kapitel är endast sådana svar som utredningen har fått in. De redovisade svaren kan mot bakgrund av den låga och ojämnt fördelade svarsfrekvensen endast ses som exempel på den verksamhet som bedrivs här i landet. Vilken verksamhet som i övrigt bedrivs med genetiskt modifierade djur i landet kan inte bedömas med utgångspunkt från dessa resultat.

10.3.1 Antal djur som framställts och använts

I Sverige bedrevs verksamhet med genetiskt modifierade ryggradsdjur under den aktuella perioden endast på två djurslag; mus och råtta.

Att verksamheten med genetiskt modifierade ryggradsdjur i Sverige endast förekom på mus och råtta är en tillförlitlig uppgift. Det finns enligt Jordbruksverket nämligen inte några inrättningar i Sverige som har tillstånd att bedriva genteknisk verksamhet med andra typer av däggdjur än mus och råtta.

Enligt de svar som har kommit in har under den för enkätundersökningen aktuella tidsperioden i Sverige framställts totalt 623 ursprungsdjur och alla dessa är möss.

Genetiskt modifierade råttor har enligt de inkomna svaren inte framställts i Sverige under den aktuella perioden.

Totalt anges 14 035 genetiskt modifierade djur ha använts i experiment. Av dessa är 13 995 möss och 40 råttor.

10.3.2 Metod för framställning

Vad jag känner till finns det fem olika metoder för att framställa genetiskt modifierade djur:

- mikroinjicering,
- användning av retrovirus,
- användning av embryonala stamceller (ES-celler),
- sammanslagning av embryon, och
- somatisk kärnöverföring.

Inte någon inrättning har angett att de använder andra metoder än mikroinjiceringsmetoden och ES-cellmetoden. Endast 3 av inrättningarna använde ES-cellmetoden. Även om några säkra slutsatser inte kan dras beträffande den verksamhet för vilka svar saknas så är det inte omöjligt att dessa två metoder verkligen var de enda som användes. De båda metoderna är nämligen de i särklass vanligaste när det handlar om att framställa genetiskt modifierade råttor och möss. Det framgår av litteraturen på området. Metoderna har beskrivits närmare i kap 6.

I de totalt 49 enkätsvar som kommit in avseende del B om framställning av genetiskt modifierade djur framgår att i ca 80 % av fallen (38 svar) användes metoden med mikroinjicering och i

resterande 20 % av fallen (11 svar) användes ES-cell metoden vid framställningen.

10.3.3 Inrättningar som bedriver verksamhet med genetiskt modifierade djur i Sverige

De som bedrev verksamhet med genetiskt modifierade djur under den aktuella tidsperioden är universitet, statliga myndigheter, läkemedelsföretag och bioteknikföretag. En inrättning som har besvarat enkäten sysslar med kommersiell uppfödning av laboratoriedjur.

Inrättningar som framställer genetiskt modifierade djur

Framställning av genetiskt modifierade djur skedde, såvitt utredningen vet, under den i enkätundersökningen aktuella perioden endast vid 6 av de 17 olika inrättningar som har tillstånd att bedriva verksamhet med genetiskt modifierade djur.

Tre av de inrättningar som framställer genetiskt modifierade djur använder också sådana djur i experiment. Dessa inrättningar finns i resultatredovisningen representerade såväl i avsnitt 10.3.4 som i avsnitt 10.3.5. Det är dock olika delar av inrättningens verksamhet som redovisas i de olika avsnitten. Det är således inte fråga om någon dubbelrapportering av de statistiska uppgifterna för dessa inrättningar.

Inrättningar som bedriver avel med och använder genetiskt modifierade djur

Av de totalt 14 inrättningar som besvarat enkäten uppger 10 inrättningar att de avlar på genetiskt modifierade djur i syfte att använda dem i experiment och/eller att de använder genetiskt modifierade djur i experiment.

10.3.4 Framställning och avel med genetiskt modifierade djur vid gencentra

Av de 6 inrättningar som fick B-delen av enkäten har 5 inrättningar besvarat enkäten. Av dessa 5 uppger endast 1 inrättning att de själva, i viss utsträckning, avlar på ursprungsdjur. Den inrättningen har också angett att de ibland genomför delar av karaktäriseringen av djuren på gencentret.

Övriga 4 inrättningar som besvarat enkäten uppger att de inte bedriver någon som helst avel med de djur som föds efter en mikroinjektion eller ES-cell injektion. Inte heller karaktäriserar inrättningarna de avkommor som föds utan dessa lämnas direkt till de forskare som skall använda djuren. Detta borde innebära att all avel och karaktärisering av dessa djur utförs hos de forskare som skall använda djuren i olika experiment.

Samtliga inrättningar som besvarat enkäten anger att de inte behåller några djur på gencentret efter det att framställningen är klar (i det fall viss avel sker – efter det att framställningen och aveln är klar). Samtliga genetiskt modifierade djur som fötts lämnas alltså över till de forskare som skall använda djuren i experiment.

I vilken utsträckning de svar som kommit in är representativa för övrig framställning och avel av genetiskt modifierade djur i Sverige är osäkert. Det kan hända att de inrättningar som inte besvarat enkäten har sin verksamhet upplagd på ett något annorlunda sätt än det som skisserats ovan.

Ursprungsdjur

Den första eller de första avkommorna som föds efter det att ett ägg/embryo har bibringats en efterfrågad modifiering *och* som kan föra det nya arvsanlaget vidare i arv till en avkomma benämns i enkätundersökningen ursprungsdjur.

Av enkätsvaren framgår att minst 623 ursprungsdjur framställdes under den aktuella tidsperioden. Samtliga av de framställda djuren var möss.

Flera inrättningar har dock angett att de inte vet hur många ursprungsdjur som blivit resultatet av de genetiska modifieringarna och att de därför inte har kunnat besvara frågan i enkäten om antalet framställda ursprungsdjur.

Mot bakgrund av svarsbortfallen på denna fråga kan man utgå från att antalet framställda ursprungsdjur totalt sett är högre än den angivna siffran.

Donatorer och fostermödrar

För att framställa genetiskt modifierade djur måste man bl.a. få tag i äggceller eller tidiga embryon (dvs. befruktade äggceller som hunnit genomgå ett fåtal celldelningar). Om det är fråga om användning av ES-cellmetoden krävs därutöver även tillgång till ES-celler. Äggen/embryona och ES-cellerna används sedan vid själva genöverföringen/genutslagningen och när denna har skett opereras de in i en fostermödrar där ägget/embryot kan växa till en färdigutvecklad individ.

För att bilden av verksamheten med framställning av genetiskt modifierade djur skall bli så korrekt som möjligt behandlar enkätundersökningen därför också de djur som använts för att framställa ursprungsdjuren.

Av enkätsvaren som utredningen har fått in framgår att:

- 8 223 honor användes som donatorer av äggceller/embryon,
- 4 519 honor användes som fostermödrar, och
- 24 embryon användes för att isolera ES-celler för att etablera stamcellslinjer.

Av enkätsvaren framgår således att minst 12 766 djur utsattes för någon form av ingrepp – hormoninjektioner och avlivning för uttagning av ägg/embryon eller inoperering av tidiga embryon i äggladare eller livmoder – för att få fram de genetiskt modifierade djur som finns med i enkätundersökningen.

Enligt enkätsvaren avlivades samtliga 12 766 djur efter det att de använts.

En av inrättningarna anger att de använder embryon för att få fram ES-celler. Det innebär att det åtminstone finns en inrättning i Sverige som framställer egna ES-celler. De inrättningar som inte tar fram egna stamceller kan använda stamceller från tidigare etablerade stamcellslinjer. Det finns företag som är specialiserade på att ta fram sådana linjer.

Med hänsyn till den låga svarsfrekvensen och den varierande täckningen mellan olika inrättningar framställdes och användes i Sverige under perioden sannolikt ett betydligt större antal djur än

vad som framgår av siffrorna ovan. Hur många fler djur det handlar om är det inte möjligt att bedöma.

Mot bakgrund av att ett antal inrättningar angett att de inte kunnat beräkna antalet ursprungsdjur som deras inrättningar framställt under perioden är det heller inte möjligt att beräkna effektiviteten (räknat i antal djur som använts vid framställningen i förhållande till antal födda ursprungsdjur) vid framställningen av genetiskt modifierade djur vid inrättningarna.

Avel med djur vid gencentra

Ursprungsdjur är som tidigare beskrivits de djur som används för att grunda nya linjer av genetiskt modifierade djur. För att få fram det antal djur med en viss typ av genetisk modifiering som behövs för de experimentella syften som ligger bakom framställningen av djuren, paras ursprungsdjur med andra djur. Parning av genetiskt modifierade djur med andra djur (oavsett om de andra djuren är genetiskt modifierade eller inte) benämns i detta betänkande avel.

Den inrättning som själv bedriver avel på djur har i sina enkätsvar angivit att 210 ursprungsdjur användes i aveln. Dessa födde sammanlagt 2 410 avkommor. Av de födda avkommorna avlivades 30 % (740 stycken) utan att användas. Knappt 7 % (165 stycken) av avkommorna användes i avelsprogram för att få fram en stabil linje med den aktuella genetiska förändringen och knappt 30 % (670 djur) användes i experiment.

Vissa av ursprungsdjurens avkommor ärver inte den efterfrågade genetiska förändringen alls. Dessa djur blir "överskottsdjur". En del överskottsdjur kan ändå användas i processen med att ta fram nya genetiskt modifierade djur. De kan t.ex. användas som kontrolldjur till de djur som har fått den efterfrågade förändringen.

Enligt enkätsvaren från den inrättningen som bedrivit avel med genetiskt modifierade djur användes 500 djur som kontrolldjur.

10.3.5 Avel och användning av genetiskt modifierade djur

Av de totalt 14 inrättningar som använder genetiskt modifierade djur och som har besvarat enkäten uppger 10 inrättningar att de avlar på och/eller använder genetiskt modifierade djur i experiment.

I avel för att få fram genetiskt modifierade djur för experiment användes enligt enkätsvaren totalt 2 270 ursprungsdjur. Samtliga ursprungsdjur var möss.

Ursprungsdjuren födde sammanlagt 50 726 avkommor. Av dessa avkommor avlivades knappt hälften av djuren (47 % eller totalt 24 090 djur) direkt. Man behöll således 26 636 djur. Av dessa, vet vi med säkerhet, hade 20 185 djur den eftersträvade genetiska förändringen.

Av de djur som hade den eftersträvade genetiska förändringen användes en knapp tredjedel i avel (6 190 djur). Drygt två tredjedelar av djuren (13 995 djur) användes i experiment.

Under den i enkätundersökningen aktuella perioden användes 7 997 av avkommorna som kontrolldjur. Ett mindre antal djur, 438 stycken, som saknade den eftersträvade genetiska modifieringen användes i avel.

Av enkätsvaren framgår också att det föddes 409 genetiskt modifierade råttor under den i enkätundersökningen aktuella perioden. Av dessa råttor avlivades 339 stycken (83 %) direkt. Av de djur som fått den eftersträvade genetiska modifieringen användes 10 råttor i avel och 40 råttor användes i experiment. Som kontrolldjur användes 20 råttor.

Att avel bedrivits med råttor trots att någon framställning med råttor inte skett i Sverige kan ha sin förklaring i att ett avelspar av den aktuella stammen har köpts in från ett annat land eller framställts före den 1 januari 2001, vilket ju är startpunkten för den i enkätundersökningen aktuella tidsperioden.

Ett antal, ungefär tre fjärdedelar, av de djurförsök som ingår i undersökningen var fortfarande pågående vid tiden för sista svarsdatum för enkäten. Ett antal ytterligare djur kommer därför med all sannolikhet att användas innan de försök som omfattas av enkätundersökningen är slutförda. Med hänsyn till det och med hänsyn till den låga svarsfrekvensen och den varierande täckningen mellan olika inrättningar användes under den i enkätundersökningen aktuella perioden sannolikt ett betydligt högre antal djur i avel och i experiment än vad som framgår av siffrorna ovan. Hur många fler djur det handlar om är dock inte möjligt att bedöma.

Syftet med användningen av djuren

Av enkätsvaren framgår att majoriteten av djuren användes i grundforskningssyfte och i syfte att ta fram och testa olika ämnen, substanser eller medel för att bota olika sjukdomar samt för att ta fram eller förbättra vacciner. Grundforskning bedrevs bl.a. om nervtillväxt, hjärnskador, hjärt-, kärl- och njurfunktion och immunförsvaret.

Det finns inte någon skarp gräns mellan vad som är grundforskning och tillämpad forskning. Vissa forskningsprojekt är helt klart hänförliga till antingen grundforskning eller tillämpad forskning men en del projekt befinner sig i gränslandet mellan de två kategorierna. Av de i enkätsvaren redovisade djurförsöken fördelar sig antalet djurförsök i princip lika mellan de båda kategorierna.

I några av enkätsvaren, ett knappt tiotal, anges att syftet med användningen av djuren endast är att ta fram och karaktärisera stammar med genetiskt modifierade djur. Det går av dessa ansökningar inte att utläsa om djuren är avsedda att användas för grundforskningssyfte eller för tillämpad forskning.

Så som påpekats i kap. 7 kan karaktäriseringen ibland vara synonym med själva experimentet. Bland de nyss nämnda enkätsvaren finns några exempel på denna typ av djurförsök. Vidare finns ett par exempel på djurförsök där syftet med framtagningen av de genetiskt modifierade djuren är att få fram s.k. ”signaldjur”, dvs. genetiskt modifierade djur som fungerar som det stimuli som slår på eller stänger av gener i det andra djuret.

10.3.6 Medfött lidande eller obehag

En genetisk förändring kan emellanåt i sig leda till lidande eller obehag för de modifierade djuren. Lidandet eller obehaget uppträder inte alltid vid födseln utan kan utvecklas och uppträda senare under individens livstid. Med *medfött lidande/obehag* avses i det följande ett lidande/obehag som är kopplat till den genetiska modifieringen i sig och inte till någon ovidkommande eller senare inträdande faktor (som t.ex. att djuren drabbas av eller tillfogas en skada eller sjukdom som inte är förknippad med den genetiska modifieringen).

I enkäten uppmanas de svarande att göra en bedömning av svårighetsgraden av det eventuella medfödda lidande/obehag som djuren utsatts för. Bedömningen av lidandet/obehaget skall enligt instruktionen till enkäten göras i enlighet med en skala som innehåller tre svårighetsgrader;

Ringa	Djuren bedöms erfara endast ringa smärta och/eller andra obehag.
Måttlig	Djuren bedöms erfara måttlig smärta och/eller andra obehag som i normalfallet är fullt hanterbara från djurskyddssynpunkt för framställare/användare med goda kunskaper och tekniker.
Avsevärd	Djuren bedöms erfara avsevärd smärta och/eller andra obehag som inte alltid är möjliga att eliminera ens med goda kunskaper och tekniker hos framställare/användare.

Skalan är kompletterad med en lista med exempel på olika förfaranden som bedöms höra till de olika svårighetsgraderna. Listan med exempel finns i bilagorna 4 och 5.

Skalan och dess exempelsamling är ursprungligen utarbetade av CFN för att fungera som ett verktyg för att bedöma ett djurförsöks svårighetsgrad och den används regelmässigt av de forskare som ansöker om att få djurförsök godkända av de djurförsöksetiska nämnderna. De som fått i uppgift att besvara utredningens enkät är därför väl bekanta med skalan och dess exemplista.

Vid analysen av enkätsvaren har det visat sig att denna del i enkäten har ett stort antal svarsbortfall.

På frågor i enkäten angående det totala antalet djur som använts i experiment anges att totalt 14 035 djur användes i experiment under den i undersökningen aktuella perioden. Endast beträffande 2 879 djur har enkätsvaren innehållit uppgifter som anger till vilken av de tre svårighetsgraderna som djurens medfödda lidande/obehag är hänförligt. Att redovisa resultaten av denna del i enkäten i siffror kan därför bli vilseledande. Mot bakgrund av det nämner jag här endast några exempel på genetiskt modifierade djur som i enkätsvaren bedömts vara hänförliga till de olika svårighetsgraderna.

Genetiska modifieringar som enligt enkätsvaren har bedömts medför ringa medfött lidande/obehag är t.ex.:

- Djurmodeller där inga som helst skador, defekter eller sjukdomar uppstått till följd av den genetiska modifieringen.
- Djurmodeller som saknar ett visst protein som är viktigt för utveckling av blodkärl och njure. Djuren ser ut som och beter sig som icke-modifierade djur men drabbas sannolikt av en lätt synnedsättning.
- Djurmodeller för att undersöka tillväxthormons inverkan på blodkärlsfunktion. Djuren bedöms må väl men utvecklar vid hög ålder njursjukdom och förhöjt blodtryck.
- Djurmodeller med förändringar i immunförsvaret för studier av immunologiska reaktioner. Djuren har normal tillväxt och viktuppgång. Allmäntillståndet bedöms inte påverkas av förändringarna i immunförsvaret.
- Djurmodeller för att studera ett visst ämnes effekt på bl.a. embryonalutvecklingen. Djur med den genetiska förändringen i homozygot form dör omedelbart i anslutning till förlossningen, troligen på grund av andningsproblem. Djur med den genetiska förändringen i heterozygot form bedöms vara helt normala.

Måttligt medfött lidande/obehag har i enkätsvaren bedömts föreligga hos t.ex.:

- Djurmodeller som utvecklar hydronefros, dvs. vattennjure, utvidgning av njurbäckenet och urinstockningar, vid 6 månaders ålder.
- Djurmodeller med immundefekter. Djuren kan drabbas av infektioner vid stigande ålder.
- Djurmodeller med inflammatorisk tarmsjukdom om försöket avbryts i sjukdomens inledande skede. Symptom som uppträder tidigt hos dessa modeller är lös avföring och viktminskning.
- Djurmodeller för studier av Alzheimers sjukdom. Vissa av djuren uppvisar viktminskningar och andra tecken på nedsatt allmäntillstånd. Ökad spontan dödlighet under de första levnadsmånaderna och avvikande beteende förekommer även hos vissa djur.

Avsevärt lidande/obehag har bedömts föreligga hos t.ex.:

- Djurmodeller med inflammatorisk tarmsjukdom om sjukdomen tillåts utvecklas under en tid. Symptom som uppträder

tidigt är lös avföring. Sedan har viktninskning följt och även vissa andra tecken på försämrat allmäntillstånd hos djuren, t.ex. stillasittande djur och djur med upprest päls. Om djuren tillåts leva länge utvecklar de blodbrist, inflammation i bukspottkörteln och tarmväggsinflammation.

- Djurmodeller med inflammationer och sår i matstrupen. Symptom som uppstått hos vissa av dessa modeller har varit huvudskakningar, darrningar och/eller muskelkramper.
- Djurmodeller med förändringar i nervsystemet för studier av sjukdomar i det centrala nervsystemet. En del av djuren drabbas av epileptiska anfall eller kramper.
- Djurmodeller med en MS-liknande (multipel skleros) sjukdom.

Att observera är att exemplen ovan endast redovisar vad de olika djurmodellerna *kan* drabbas av.

I några enkätsvar har angetts att de har tagit fram sådana djur som man slår av och på generna hos med hjälp av externa signaler, t.ex. genom tillförsel av olika ämnen i djurens dricksvatten.

Av de enkätsvar som kommit in kan man utläsa att de djur som ingår i avelsprogrammen inte tycks vara utsatta för medfött lidande eller obehag av allvarligt slag. Samtliga enkätsvar som innehåller uppgifter om att djuren kan drabbas av medfött lidande eller obehag av måttlig eller avsevärd grad, innehåller också uppgifter om att djuren avlivas när de visar tecken på viktninskning eller nedsatt allmäntillstånd. Djuren avlivas alltså innan lidandet/obehaget bedöms att bli allvarligt.

10.3.7 Lidande eller obehag till följd av i experiment ingående moment

På samma sätt som beskrivits ovan beträffande medfött lidande/obehag ombads de svarande i enkäten att gradera det lidande/obehag som djuren utsattes för till följd av de moment som ingår i experiment med djuren. Bedömningen av lidandet/obehaget skall göras i enlighet med den tregradiga skalan för bedömning av ett djurförsöks svårighetsgrad;

Ringa svårighetsgrad	Djuren bedöms erfara endast ringa smärta och/eller andra obehag.
Måttlig svårighetsgrad	Djuren bedöms erfara måttlig smärta och/eller andra obehag som i normalfallet är fullt hanterbara från djurskyddssynpunkt för framställare/användare med goda kunskaper och tekniker.
Avsevärd svårighetsgrad	Djuren bedöms erfara avsevärd smärta och/eller andra obehag som inte alltid är möjliga att eliminera ens med goda kunskaper och tekniker hos framställare/användare.

Av de totalt 14 035 djur som enligt enkätsvaren använts i experiment innehöll enkätsvaren uppgifter om aktuell svårighetsgrad för totalt 12 348 djur. Uppgifter om svårighetsgrad för lidande/obehag till följd av själva experimentet saknas för ca 1 700 djur. Jag bedömer att uppgifterna trots det ändå ger en viss ledning om fördelningen mellan de olika svårighetsgraderna.

Antal djur som använts fördelar sig enligt följande mellan de olika svårighetsgraderna.

	Svårighetsgrad		
	Ringa	Måttlig	Avsevärd
Antal djur	7 363	4 985	0

Cirka 60 % av de djur som ingick i olika experiment bedömdes utsättas för lidande/obehag av ringa grad och ca 40 % bedömdes utsättas för lidande/obehag av måttlig grad. Inga djur bedömdes vara utsatta för lidande/obehag av avsevärd grad.

Exempel på experiment som enligt enkätsvaren bedömts leda till lidande/obehag av ringa grad är:

- Akutförsök, dvs. djurförsök i vilket ett djur sövs före experimentet påbörjas och sedan avlivas direkt efter experimentets utförande utan att det tillåts vakna ur narkosen.

- Administrering av vaccin och celler till djur.
- Injicering av tumörceller med efterföljande tumörutveckling. Tumörerna tillåts växa till 2 cm³ storlek innan djuren avlivas.

Exempel på experiment som bedömts leda till lidande/obehag av måttlig grad är:

- Experiment där skalltaget öppnats på nedsövda djur. Medan djuren var sövda tillfogades de en slagskada på hjärnbarken på hjärnans ena sida. Djuren tilläts vakna upp och avlivades för vidare undersökning efter olika tidsintervall (från en timme till upp till en vecka efter operationen).
- Injektion av bakteriellt superantigen, varefter djuren avlivas efter olika tidpunkter. Injektionen leder till en kortvarig och övergående febril reaktion men därefter beter sig djuren normalt.
- Injektion av silvernitrat i bukhålan vilket leder till en inflammatorisk reaktion hos djuren.
- Djur tillförs ett ämne i dricksvattnet som framkallar en tarminflammation under en veckas tid. Djuren röntgas under narkos.

Ingen av inrättningarna har i enkätsvaren angett att experimentet har bedömts medföra avsevärt lidande/obehag för djuren.

Eftersom 7 997 djur uppges ha använts som kontroldjur kan även dessa djur ha utsatts för visst lidande/obehag.

10.3.8 Karaktärisering av djuren

Av de totalt 5 inrättningar som framställer genetiskt modifierade djur och som har besvarat enkäten är det endast 1 inrättning som i viss utsträckning karaktäriserar djur. Denna inrättning anger att den karaktäriserade totalt 660 djur under den i undersökningen aktuella perioden.

Av de uppgifter som finns i enkätsvaren framgår att majoriteten av de karaktäriseringar som görs utförs av/hos de forskare som skall använda djuren i experiment.

I de svar som utredningen har fått in på C-delen av enkäten (om avel och användning av genetiskt modifierade djur) anges att inrättningarna karaktäriserat totalt 32 398 djur. Av dessa var 31 989 möss och 409 råttor.

Vid bestämning av ett djurs genuppsättning (genotypning) används i majoriteten av fallen svansklippning som metod för insamling av DNA.

I ett mindre antal fall har angetts att blodprov har använts vid genotypningen av djuren. I något av dessa fall har blodprovet tagits från svansen eller ögonvrån eller från en stor ven som löper på insidan av djurets ben. I några svar saknas uppgifter om hur blodprovet har tagits. I något fall har öronklippning använts som metod för genotypning.

Många enkätsvar innehåller endast uppgifter om att genotypning av djuren har utförts. I några av svaren finns dock uppgifter om andra typer av tester som utförts på djuren i karaktäriseringssyfte. Exempel på åtgärder som använts är:

- fysiologiska undersökningar,
- blodtrycksmätningar,
- hjärtfunktionsbestämningar,
- analys av urin och fekalier (genom användning av metabolismburar),
- beteendeobservationer,
- avlivning av djuren för obduktion,
- injektioner av olika ämnen till djuren varefter djuren efter ett visst tidsintervall avlivs för obduktion,
- test för att kontrollera djurets förmåga att bryta ner glukos (druvsocker), och
- avlivning av fostermödrar och efterföljande analys av embryon i olika utvecklingsfaser.

I vissa fall kan de åtgärder som vidtas under karaktäriseringen leda till ganska allvarligt lidande för försöksdjuren. Exempel på ett sådant fall är när djur injiceras med olika typer av ämnen en tid innan de avlivs för att obduceras. De kan till följd av det injicerade ämnet t.ex. drabbas av immunologiska reaktioner eller av tillfällig eller kronisk muskelsvaghet och/eller förlamning.

I flera enkätsvar anges endast att djuren karaktäriserats av leverantören.

10.3.9 Lidande eller obehag som djuren orsakas genom karaktärisering

På samma sätt som beskrivits ovan beträffande medfött lidande/obehag och obehag till följd av olika experimentmoment, ombads de svarande i enkäten att gradera det lidande/obehag som djuren utsattes för till följd av karaktärisering. Bedömningen av lidandet/ obehaget skall göras i enlighet med den nedan nämnda tregradiga skalan;

Ringa svårighetsgrad	Djuren bedöms erfar endast ringa smärta och/eller andra obehag.
Måttlig svårighetsgrad	Djuren bedöms erfar måttlig smärta och/eller andra obehag som i normalfallet är fullt hanterbara från djurskyddssynpunkt för framställare/användare med goda kunskaper och tekniker.
Avsevärd svårighetsgrad	Djuren bedöms erfar avsevärd smärta och/eller andra obehag som inte alltid är möjliga att eliminera ens med goda kunskaper och tekniker hos framställare/användare.

I ungefär en tredjedel av fallen där svansklippning användes sövdes djuren eller gavs smärtlindring i samband med ingreppet.

Oavsett om sövning/smärtlindring användes bedömdes av samtliga som använde metoden svansklippning medföra ringa lidande för djuren.

Det framgår inte av enkätsvaren hur de som administrerade sövande/smärtlindrande medel bedömer att svansklippning påverkar djuren om djuren inte får bedövning/smärtlindring. Däremot ges förtydligande kommentarer i flera av de enkätsvar där bedövning/ smärtlindring uppges ej ha använts. I kommentarerna uppges att svansklippning på unga djur inte verkar påverka djuren i nämnvärd utsträckning och att söva djuren eller ge dem smärtlindring skulle därför förorsaka djuren lika mycket smärta eller obehag som själva svansklippningen.

Det råder en oenighet om hur smärtsam svansklippning egentligen är för djuren. Se t.ex. Forsknings- och djurskyddsmässiga konsekvenser av vävnadsprovtagning/identitetsmärkning genom

tåklippning av smågnagare, rapport från Centrala försöksdjursnämnden, CFN:s skriftserie nr 41, 2001. Enkätsvaren speglar tydligt denna oenighet.

I de svar där blodprov har använts som metod för att fastställa genotyp bedöms svårighetsgraden av förfarandet för djuren vara måttlig.

10.3.10 Överlåtelse och införskaffande av djur till och från annan inrättning

Enligt de enkät svar som vi har fått har totalt 2 687 djur framställts för annan inrättningsräkning.

Av de djur som överläts till annan inrättning överläts 994 djur (ca 37 %) till annan inrättning i Sverige och 1 693 djur (ca 63 %) till inrättningar i andra länder än Sverige.

Länder till vilka djur exporterades är:

- Danmark,
- Finland,
- Norge,
- Storbritannien,
- Tyskland,
- USA, och
- Portugal.

De flesta djur som enligt enkätsvaren användes under den aktuella tidsperioden var framställda i Sverige. Av totalt 18 567 djur som införskaffades från annan inrättning kom 13 955 djur från en svensk inrättning och 5 486 djur från en inrättning i annat land.

Om djur exporteras från eller importeras till Sverige kan vara av intresse från djurskyddssynpunkt. Olika länder ställer olika höga krav på skyddet för djur. Visserligen finns det inom EU och bland de länder som är anslutna till Europarådet ett direktiv respektive en konvention som harmoniserar de anslutna ländernas lagstiftning om försöksdjur; rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål och Europarådets konvention om skydd av ryggradsdjur som används för försök och annat vetenskapligt ändamål (ETS 123). Direktivet och konventionen ställer endast krav på att riktlinjerna i dokumenten skall följas. Formen och till-

vägagångssättet för att införliva riktlinjerna i den nationella lagstiftningen får de olika länderna själva besluta om. I praktiken kan djurskyddskraven därför variera även mellan dessa länder.

10.3.11 Vad händer med de genetiskt modifierade djuren sedan experimenten avslutats?

Av de 10 inrättningar som har avlat på genetiskt modifierade djur eller använt sådana djur i experiment uppger 1 inrättning att de avlivar samtliga djur när experimentet har avslutats. Sju inrättningar uppger att de håller genetiskt modifierade linjer vid liv genom kontinuerlig avel. Fyra inrättningar uppger att de kryopreserverar biologiskt material från djuren.

I de fall kryopreservering används anges i 21 fall (djurförsök) att samtliga djur avlivats sedan tillräckligt med biologiskt material samlats in för att frysas ner. I övriga fall när kryopreservering uppges ha använts (8 djurförsök) har kryopreservering använts i kombination med att hålla levande stammar av djuren. Det innebär således att vissa inrättningar som kryopreserverar material dessutom håller stammar med levande djur för kontinuerlig avel.

Av enkätsvaren framgår inte varför dessa inrättningar valt att använda såväl kryopreservering som kontinuerlig avel. Av muntliga uppgifter från experter på området kan en förklaring till att man använder båda metoderna vara att vissa forskare ännu inte känner sig säkra på kryopreserveringstekniken. De behåller därför gärna mindre stammar med levande djur. En annan förklaring kan vara att vissa typer av genetiskt modifierade stammar är så frekvent efterfrågade för olika experiment att stammarna hållas vid liv för att fylla efterfrågan.

I de fall kryopreservering har använts har befruktade ägg, spermier eller embryon använts vid nedfrysningen för att kunna behålla och återuppliva den aktuella stammen.

10.3.12 Särskilda krav på tillsyn, vård och förvaring av djuren

De 5 inrättningar som framställer genetiskt modifierade djur och som har besvarat enkäten har angett att de inte ställer några särskilda krav på tillsyn, vård och förvaring av de genetiskt modi-

fierade djuren utöver de krav som gäller enligt djurskyddslagen och dess följdförfattningar.

Av de inrättningar som använder genetiskt modifierade djur har 3 inrättningar angett att de ställer vissa särskilda krav på tillsynen av de genetiskt modifierade djuren. Kraven har angetts bestå av:

- Extra tät tillsyn av djuren för att kontrollera deras sjukdomsutveckling,
- att ge djuren sterilt vatten och foder för att undvika att djuren får infektioner,
- daglig vägning av djuren för att kontrollera att deras kroppsvikt inte minskar med mer än 10 volymprocent, och
- hållande av djuren bakom barriärer eller i enskilt ventilerade burar för att undvika infektioner.

10.3.13 Patent på genetiskt modifierade djur

Enkätundersökningen har även innehållit en fråga om inrättningen eller person med verksamhet vid inrättningen har ansökt om eller beviljats patent för någon typ av genetiskt modifierat ryggradsdjur under åren 2001 och 2002.

I de svar som kommit in har inte någon av inrättningarna uppgett att inrättningen eller personer verksamma vid inrättningen har ansökt om eller beviljats patent för genetiskt modifierade djur under de två aktuella åren.

Patent som meddelats är offentliga. De patent som meddelats av Patent- och Registreringsverket (PRV) kungörs i Svensk Patenttidning. Vissa delar i en ansökan om patent är också offentliga. Redan från den dag en ansökan lämnas in till PRV är ansökningens nummer, sökandens namn och uppfinningens benämning offentliga. När 18 månader har förflutit efter ansökningens ingivningsdag blir ansökningen i sin helhet offentlig, om den inte redan före dess blivit offentlig genom att patent har meddelats.

För att försöka verifiera uppgifterna i enkäten om patent har utredningen kontaktat PRV och European Patent Office (EPO). På svenska kallas EPO Europeiska patentverket.

PRV är den myndighet som meddelar patent i Sverige. Ett patent meddelat av PRV gäller bara i Sverige. Skall en uppfinning – i det här fallet ett genetiskt modifierat djur – exploateras även utomlands är det därför ofta nödvändigt att utöka patentskyddet. Tidigare gjordes detta genom att en ansökan om patent lämnades in till

varje land för sig, dvs. den myndighet i dessa länder som är behörig att pröva ansökningar om patent. Genom att allt fler länder ansluter sig till internationella patentkonventioner blir det dock lättare att få skydd för en uppfinning även i andra länder.

Sverige är anslutet till ett par internationella patentkonventioner:

- Patent Cooperation Treaty (PCT); en konvention som administreras av World Intellectual Property Organization i Geneve (WIPO), och
- European Patent Convention (EPC). EPC konventionen innehåller en fullständig reglering av ansökningsförfarande och förutsättningar för att få s.k. europeiskt patent. Samliga medlemsstater i EU – och även ett antal andra stater – är anslutna till EPC.

Den svenska patentlagstiftningen är utformad så att den uppfyller kraven i de båda konventionerna.

PCT-patent

Prövningen av ansökningar om patent som skall ske under WIPO:s PCT-konvention är förlagd till några få patentverk som bedömts ha särskilt goda resurser. Svenska PRV är en av de myndigheter som har behörighet att pröva ansökningar som görs med stöd av konventionen. Här kallar jag en sådan behörig myndighet PCT-myndighet.

En sökanden som vill få ett PCT-patent meddelat behöver bara ge in en enda ansökan till en PCT-myndighet. I ansökan skall anges i vilka länder han eller hon önskar att patentet skall gälla. PCT-myndigheten bedömer och prövar en ansökan i två faser.

I den första fasen granskas om uppfinningen uppfyller det krav på nyhet som uppställs för att patent skall få meddelas, dvs. uppfinningen får inte vara känd innan man lämnar in patentansökan.

I den andra fasen bedöms och prövas om uppfinningen uppfyller övriga krav för patenterbarhet. Dessa är att uppfinningen skall ha uppfinningshöjd och att den skall kunna tillgodogöras industriellt.

Prövningen utmynnar i två rapporter, en för varje fas. Rapporterna är endast av rådgivande karaktär. Det slutliga beslutet fattas av den myndighet som är behörig att pröva ansökningar om patent i varje enskilt land. Sökanden måste därför, med PCT-myndighetens rapporter som underlag, fullfölja sin ansökan i varje enskilt land

(som är konventionsanslutet) i vilket han eller hon vill att patentet skall gälla. Den slutliga prövningen görs enligt de immaterialrättsliga reglerna som gäller i varje enskilt land. I regel godtas dock den granskning som gjorts av PCT-myndigheten.

EPC-patent

Om man önskar få patent meddelat i enlighet med bestämmelserna i EPC-konventionen söker man patent vid EPO, det Europeiska patentverket. EPO är en överstatlig organisation med säte i München. Ansökan prövas i detta fall slutligt av EPO och man kan få patent beviljat på en gång för samtliga de (konventionsanslutna) länder man anger i sin ansökan.

Även om ett patent enligt denna konvention brukar benämnas "europapatent" är det inte fråga om ett europeiskt patent i egentlig bemärkelse. Det patent som meddelas är nämligen endast giltigt i de olika konventionsanslutna länderna i enlighet med ländernas egen nationella patenträtt. Det finns alltså inte några garantier för att meddelade patent bedöms på samma sätt i de olika länderna. En prövning av patentet i domstol kan därför falla ut på ett sätt i ett land och på ett annat i ett annat land. Ett europapatent kan således enbart beskrivas som ett "knippe" av nationella patent.

Uppgifter om patent från PRV och EPO

Enligt uppgifter från PRV har PRV under den i enkätundersökningen aktuella perioden inte meddelat något patent för genetiskt modifierade djur. Däremot har verket under den aktuella perioden fått in 5 ansökningar om patent för sådana djur. Av de ansökningarna kom 3 ansökningar in under år 2001 och 2 ansökningar under år 2002.

Forskning bedrivs ibland i internationella projekt. Det är bl.a. därför möjligt att patent avseende genetiskt modifierade djur sökts och beviljats i annat land än Sverige, även om svenska forskare har varit knutna till projektet. Med hänsyn till att det är de enskilda ländernas nationella patenträttsliga regler som i slutänden blir avgörande för ett patents giltighet kan det också i vissa fall vara intressant att vid en PCT-patentansökan vända sig till en annan PCT-myndighet än PRV. Det kan därför inte uteslutas att antalet

sökta eller meddelade patent under den i enkätundersökningen aktuella perioden kan vara högre än vad som framgår av de nyss redovisade siffrorna.

EPO har lämnat följande uppgifter angående patent sökta eller beviljade för person med anknytning till Sverige. Under den i enkätundersökningen aktuella perioden har 1 patent meddelats för en person med anknytning till Sverige. Patentet beviljades under år 2002. Under den i undersökningen aktuella perioden lämnades totalt in 7 ansökningar om patent, varav 6 ansökningar lämnades in år 2001 och 1 ansökan år 2002.

11 Hur mår genetiskt modifierade djur?

Min bedömning: Det är inte möjligt att ge ett enhetligt svar på frågan i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande. Kunskapen om hur dessa djur mår är ännu för begränsad för att man skall kunna dra några generella eller långtgående slutsatser om detta. Svaret på frågan varierar också kraftigt beroende på vilken typ av genetisk modifiering det är fråga om. En genetisk modifiering kan innebära allt från inget lidande eller obehag, mycket lindrigt lidande eller obehag till mycket allvarligt lidande eller obehag.

Något som utmärker genetiskt modifierade djur i förhållande till vanliga försöksdjur är att genetiskt modifierade djur löper risk för och i viss utsträckning också utsätts för lidande och/eller obehag i flera led:

- Dels genom den genetiska modifieringen i sig. Detta lidande/obehag benämns ibland medfött lidande/obehag.
- Dels genom åtgärder för att kontrollera om djuren har den aktuella förändringen i sin arvs massa.
- Dels också genom eventuella experimentella moment.

För att få fram genetiskt modifierade djur behöver man använda ett stort antal djur vid framställningen och i olika avelsprogram. De djur som används utsätts därvid för flera typer av ingrepp. En del av de djur som används i aveln påverkas också – i större eller mindre utsträckning – av eventuella negativa konsekvenser av genförändringen.

Att försöksdjur utsätts för visst medfött lidande är dock inte unikt för genetiskt modifierade djur, vilket är viktigt att komma ihåg. Djurmodeller, dvs., djur vars arvs massa har förändrats på ett sådant sätt att det hos djuren uppstår defekter, skador, sjukdomar eller sjukdomssymptom som efterliknar de man kan finna hos människa eller andra djur, kan och har i stor utsträckning fram-

ställt med hjälp av andra tekniker än genteknik. I dag existerar hundratals stammar med djurmodeller som har tagits fram på konventionell väg genom att avla (inavel) på djur med spontana mutationer eller mutationer som framkallats genom strålning eller kemiska preparat.

Genetiskt modifierade djur framställs för flera olika syften och med ett antal olika metoder. De genetiska modifieringarna medför också olika allvarliga konsekvenser för djuren. Förändringarna hos djuren kan variera från sådana som inte medför – åtminstone inte vad man har kunnat upptäcka med hjälp av tillgängliga undersökningsmetoder – några negativa hälsomässiga konsekvenser för djuren. Men förändringarna kan också medföra så allvarliga konsekvenser för djuren att de dör före eller straxt efter födseln eller under sin livstid utvecklar allvarliga sjukdomar.

Att bedöma antalet djur som drabbas av konsekvenser som är negativa för deras hälsa och/eller välfärd är svårt. För det första saknas det fortfarande mycket kunskap på området. För det andra varierar effekterna av hur djuren mår beroende på vilka genförändringar som görs.

Några forskare har försökt att generellt uppskatta det antal djur som drabbas av negativa konsekvenser för välfärden och bedömt att antalet djur som drabbas av sådana konsekvenser är mindre än 10 %. (BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement, "Refinement and reduction in production of genetically modified mice", supplement 1, till *Laboratory Animals*, vol. 37, juli, 2003, s. 35).

Ett antal studier av hur genetiskt modifierade djur mår har också utförts, se t.ex. R. J. Nelson och K. A. Young, "Behavior in Mice with Targeted Disruption of Single Genes, *Neuroscience and Behavioral Reviews*, vol. 22, nr 3, 1998, s. 453–462, C. J. Moore och T. B. Mepham, "Transgenesis and Animal Welfare, *Alternatives to Animal Welfare*, nr 23, 1995, s. 380–397, J. N. Crawley, "Behavioral phenotyping of transgenic and knock-out mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests", *Brain Research*, nr 835, 1999, s. 18–26, D. M. Broom, "Assessing the welfare of modified or treated animals", *Livestock Production Science*, nr 36, 1993, s. 39–54, R. Hubrecht, "Genetically Modified Animals, Welfare and UK Legislation", *Animal Welfare*, nr 4, 1995, s. 163–170, T. B. Poole, "Welfare Considerations with regard to Transgenic

Animals, Animal Welfare, nr 4, 1995, s. 81–85 och K. Bulloch, R. N. Hamburger och R. Loy, "Nest-Building behaviour in Two Cerebellar Mutant Mice: Staggerer and Weaver", Behavioral and Neural Biology, 36, 1982, s. 94–97.

De flesta av studierna som utförts omfattar dock endast vissa särskilda genetiska förändringar. Man kan därför endast se dem som exemplifierande. Några konsekventa, generella studier om hur genetiskt modifierade djur mår finns inte.

De svar som utredningen har fått in genom enkätundersökningen om verksamheten med genetiskt modifierade djur i Sverige kan inte heller ge annat än exempel på hur genetiskt modifierade djur mår.

Mot bakgrund av den begränsade forskning som gjorts på området och mot bakgrund av det begränsade material som jag har fått genom enkätundersökningen kan jag inte göra några generella uttalanden om i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande. För att kunna dra några mer långtgående slutsatser i den frågan behövs enligt min mening omfattande, systematisk och tvärvetenskaplig forskning på området. I sådan forskning bör synpunkter och/eller observationer från bl.a. forskare, veterinärer, djurvårdare, etologer och zoologer ingå.

De viktigaste aspekterna på välfärden hos genetiskt modifierade djur som har lyfts fram i olika studier redogör jag för i det följande.

11.1 Begreppen lidande, obehag och välfärd

Med *lidande och obehag* avses både fysiskt och psykiskt lidande och/eller obehag. Ett exempel på fysiskt lidande/obehag är smärta. Stress är ett exempel på psykiskt lidande/obehag.

Med *välfärd* avses såväl djurs fysiska som psykiska hälsa.

Begreppets närmare innebörd är svårt att definiera men i det inkluderas direkta hot mot ett djurs fysiska och psykiska hälsa, som t.ex. smärta eller obehag till följd av eventuella skador, defekter eller sjukdomar och förhållanden som leder till att djurets förmåga att interagera med sin omgivning är nedsatt. Ett exempel på det senare kan vara att djuret visserligen inte har ont men ändå har svårt att överleva utan människans hjälp. Nakna möss saknar t.ex. päls. Om de inte vistas i miljöer där temperaturen är reglerad och relativt varm kommer de att frysa ihjäl. Frånvaro av faktorer vilka djuret upplever som ett hot mot dess överlevnad och möjlighet för

djuret att utöva sitt naturliga beteende ligger nära till hands att förena med termen psykisk hälsa (B. Meyerson, Om djur i bur, natur och kultur – några funderingar kring refinement, artikel i *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003, s. 43–44).

Vissa saker är svåra att mäta och vad är egentligen ett naturligt beteende hos ett genetiskt modifierat djur? Det finns nog inte någon som kan ge ett entydigt svar på den frågan. Enligt min mening bör man när man talar om naturligt beteende utgå från det beteende som en vildtyp av djurarten uppvisar i en för arten naturlig miljö. I den mån man vet något om detta beteende måste detta, enligt min mening, utgöra utgångspunkten. All annan användning av termen riskerar att leda rakt ut i intet. Att djuren i viss mån anpassar sig till sin förändrade genetiska konstitution eller miljö är dock en faktor som man måste ta med när man försöker bedöma hur genetiskt modifierade djur mår.

Något som ytterligare försvårar bedömningen av genetiskt modifierade djurs hälsa och välfärd är att djur i allmänhet inte alltid visar tecken på smärta på ett för människan tydligt sätt. Möss t.ex., är villebråd. De har genom evolutionen utvecklat ett beteende som innebär att de försöker dölja eller undertrycka tecken på smärta eller stress så att de inte verkar som ett lätt byte och därigenom lockar till sig predatorer. En majoritet av möss som utsätts för operation visar t.ex. inte några tydliga tecken på lidande trots att de sannolikt har upplevt en viss smärta (BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement, "Refinement and reduction in production of genetically modified mice", supplement 1, till *Laboratory Animals*, vol. 37, juli, 2003, s. 20).

Trots att det är svårt, för att inte säga omöjligt att någorlunda exakt mäta ett djurs välfärd finns det en del strategier och faktorer man kan använda sig av som hjälpmedel när man försöker bedöma hur ett djur mår. Dessa är bl.a. att studera ett djurs reproduktionsförmåga, hur det växer och utvecklas, dess förmåga att äta och dricka och närvaron eller frånvaron av för arten avvikande beteenden.

Förlust av kroppsvikt t.ex. är ett tydligt tecken på nedsatt välfärd. Om en mus kroppsvikt minskar med mer än 10 % är det ett tecken på att djuret kan må dåligt. Om viktminskningen överstiger 20 % av kroppsvikten är detta så alarmerande att musen normalt sett bör avlivas omedelbart (M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-*

being of the laboratory mouse, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 107).

Exempel på vanliga beteendestörningar hos mus är att djuret upprepade gånger gör en slags baklängesvolt genom att utnyttja burgallret, att det planlöst springer runt i cirklar i buren eller att det biter av päls eller morrhår på sina burkamrater (K. Dahlborn, H. Augustsson och V. Baumans, "Beteende och välbefinnande hos möss – en översikt", artikel i CFN:s skriftserie nr 49, 2003, s. 56–57).

Vissa biokemiska och fysiologiska faktorer kan också mätas i syfte att kontrollera hur djur mår. Förändringar i hormonnivåer och i immunförsvaret är t.ex. intressanta från denna synpunkt liksom förändringar i blodtryck, hjärtverksamhet eller muskelfunktion.

För den som är intresserad av att läsa mer om välfärdsbegreppet och olika parametrar för att bedöma djurs välfärd finns en utförlig genomgång i t.ex. J. D. Clark, "Animal Well-being", *Laboratory Animal Science* 47 (6), s. 564–597 och J. Hau och G. L. van Hoosier, red., *Handbook of Laboratory Animal Science*, uppl. 2, vol. 1, *Essential Principles and Practices*, CRC Press, 2003.

Något som är viktigt att komma ihåg när man diskuterar hur djur mår är att det, precis som hos människan, förekommer individuella skillnader i hur ett djur upplever lidande och obehag och i vilken omfattning djurets välfärd påverkas av sådana förnimmelser.

11.2 Välfärdsproblem som genetiskt modifierade djur kan drabbas av

Som nämnts inledningsvis i detta kapitel kan genetiska modifieringar leda till problem för djurens hälsa och välfärd men de behöver inte göra det.

Om problem dock uppstår till följd av en genetisk modifiering är en av de vanligaste effekterna för djuren en ökad sjuklighet och dödlighet hos foster och hos mycket unga djur.

Även andra problem än fosterdöd, tidig död och sjukdom kan uppstå. Fysiologiska, biokemiska och/eller beteendemässiga störningar kan uppstå till följd av en genetisk modifiering. Genetiska förändringar i djurens arvs massa kan även leda till nedsättningar i djurens sinnesfunktioner, neurologiska funktioner och immun-

försvar. De kan också påverka strukturen på muskler, skelett, ämnesomsättning och djurens hormonproduktion.

R. J. Nelson och K. A. Young har i en artikel i *Neuroscience and Behavioral Reviews*, vol. 22, nr 3, 1998, s. 453–462, gjort en sammanställning över de studier som gjorts fram till 1998 avseende fysiska och beteendemässiga förändringar hos möss som har fått en gen utslagen. Av sammanställningen framgår att testerna har påvisat att djur som har fått en gen utslagen uppvisar ett flertal olika defekter och störningar. Avvikelser som har noterats är motoriska störningar, störningar i inlärnings- och minnesfunktion och störningar i djurens aktivitetsgrad (hyperaktiva/underaktiva). Vidare förekommer att djuren får kramper eller epilepsilikhande anfall och att de inte äter eller dricker i den omfattning som är nödvändig för att de skall överleva. Det finns också exempel på genetiskt modifierade djur som uppvisar onormalt aggressivt eller sexuellt beteende, onormal rädsla eller oro, bristande modersbeteende och försämrade eller uteblivna förmågor att bygga bo. Bobyggande är annars en normal företeelse hos möss.

11.3 Konsekvenserna för djuren varierar beroende på typ av modifiering

De hälsomässiga konsekvenserna för de genetiskt modifierade djuren behöver dock inte vara allvarligare än konsekvenserna för andra typer av försöksdjur (här kallade traditionella försöksdjur). Konsekvenserna för djuren – och detta gäller såväl genetiskt modifierade djur som traditionella försöksdjur – varierar beroende på vad man gör med dem.

För de genetiskt modifierade djuren kan konsekvenserna av modifieringen variera bl.a. beroende på:

- vilken metod som används för den genetiska modifieringen,
- hur många gener som berörs av modifieringen,
- vilka gener som berörs av modifieringen, och
- tidpunkten för när konsekvenserna av den genetiska modifieringen inträder.

Konsekvenserna för djuren kan också variera beroende på djurets egen genetiska bakgrund, dvs. de gener som djuret har i sin egen arvs massa från början.

11.3.1 Hur många och vilka gener berörs?

De studier som gjorts på området indikerar att i de fall genetiskt modifierade djur drabbas av negativa hälsomässiga eller välfärds-mässiga konsekvenser beror de negativa effekterna oftast på yttringarna av den nya/förändrade/utslagna genen i sig och hur den påverkar/samspekar med det mottagande djurets egna gener.

Konsekvenserna för djuren varierar bl.a. med det antal gener som berörs av den genetiska modifieringen och var i arvsmassan den genetiska förändringen lokaliseras.

Ju fler gener som berörs, desto större risk för komplikationer.

Var genen hamnar i djurets arvs massa har betydelse för såväl den överförda genen som för intilliggande geners funktion. Genen kan t.ex. hamna mitt i en annan gen och slå ut den befintliga genens funktion. Om den påverkade genen är av vital betydelse för någon funktion hos djuret kan det leda till allvarliga konsekvenser. Det kan t.ex. leda till att djuret utvecklas onormalt, får missbildningar eller dör på ett tidigt stadium i sin utveckling eller dör i ett tidigt skede i livet.

Den nya genen kan också hamna så att den kommer att påverka en annan vävnad än den planerade. De förväntade effekterna av genöverföringen kan då utebli och andra effekter än de önskade bli resultatet.

Den nya genen hamnar vidare i ett nytt genetiskt och biokemiskt sammanhang och man vet därför inte hur den kommer att samspeka med de övriga generna eller påverka djuret i övrigt. Om syftet med genöverföringen till exempel är att få djurets celler att producera ett för arten främmande protein kan det nya proteinet inverka skadligt på djurets egna vävnader eller organ eller stimulera celledningen hos djuret på ett sådant sätt att djuret löper ökad risk för att få tumörer (J. Hau, Välfärdsproblem hos genetiskt modifierade djur, artikel i *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003, s. 35–37).

Normalt sett är det dock ovanligt att djur som endast har en genetisk förändring i heterozygot form drabbas av allvarliga hälsomässiga konsekvenser. (M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse*, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 19).

11.3.2 När inträder effekterna av modifieringen?

Ett förhållande som är av stor betydelse för hur genetiskt modifierade djur mår är *när* eventuella negativa konsekvenser av den genetiska modifieringen – som t.ex. defekter, skador, sjukdomar eller sjukdomssymptom – uppträder. I vissa fall kan de genetiskt modifierade djuren vara tvungna att leva med för deras välfärd negativa konsekvenser redan från födseln eller från ett tidigt skede i livet. I andra fall kan eventuella negativa konsekvenser utvecklas först efter en tid. I ytterligare andra fall kan de för djuren negativa effekterna vara vilande och aktiveras endast om vissa andra förutsättningar också är för handen.

I regel kan man utgå från att ju tidigare effekterna av en genetisk modifiering kan studeras, desto bättre är det för djuren. Då konsekvenserna av en genetisk modifiering ofta är svåra att helt förutsäga innebär varje genetisk förändring en potentiell risk för lidande eller obehag för djuren. Ju tidigare man kan kontrollera hur djuren mår desto bättre är det således.

I många fall är det möjligt att studera de mekanismer man är intresserad av, t.ex. orsakerna bakom en viss sjukdom, redan innan sjukdomen brutit ut eller innan sjukdomssymptomen börjat uppträda. Om de genetiskt modifierade djuren avlivas före den tidpunkten behöver djuren inte lida eller drabbas av obehag.

På liknande sätt kan eventuellt lidande eller obehag som inträder som en följd av en genetisk modifiering begränsas i tiden om djuren avlivas i ett tidigt skede då de hälsomässiga problemen ännu inte hunnit bli alltför allvarliga.

Ibland är det möjligt att studera effekterna av en viss genetisk modifiering så tidigt som i fosterstadiet. Studier som syftar till att analysera hur de olika generna i arvsmassan aktiveras under fosterutvecklingen kan man med fördel utföra redan innan djuret föds. För att kunna utföra sådana studier måste man avliva fostermodern och ta ut embryot.

Med teknikerna för att styra när en gen skall vara aktiv/inaktiv är det möjligt att i viss utsträckning kontrollera och/eller begränsa det lidande eller obehag som den genetiska modifieringen för med sig. Om förändringen i djurens arvs massa är förenad med hälsomässiga problem för djuren kan man i vissa fall vänta med att slå på eller stänga av den aktuella genen tills det är dags att utföra själva experimentet. På så vis kan man undvika att utsätta de djur som ännu inte ingår i ett experiment för de negativa konsekvenserna av

genförändringen och förkorta den tid som experimentdjuren utsätts för lidande eller obehag.

Tekniken med att slå på en gen först efter en viss tid kan också utnyttjas för att studera effekter av en genmodifiering som annars inte skulle kunna studeras alls. Tekniken har bl.a. utnyttjats på detta sätt när man studerar lungcancer i en viss typ av musmodell. (Se mer om djurmodeller i kap. 10.4). Om den aktuella genen aktiveras redan vid genöverföringen dör mössen redan som unga eftersom de inte kan andas på grund av den tumörbildning som uppstår till följd av den genetiska förändringen. Om genen däremot slås på i ett senare skede i djurets liv hinner man studera genen innan den leder till så omfattande tumörbildning att djuren dör eller måste avlivas.

11.3.3 Vilken metod och vilka tekniker används för modifiering?

Själva metoderna och teknikerna för att framställa genetiskt modifierade djur kan i sig påverka djurens hälsa och välfärd.

Metoderna

Samtliga nu kända gentekniska metoder för att förändra arvsmassan hos djur är förenade med en viss osäkerhet beträffande följderna. Det är helt enkelt inte möjligt att förutsäga exakt vilka effekter genförändringen kommer att resultera i. Förutsägbarheten i den genetiska modifieringen varierar dock något beroende på vilken metod som används. Likaså varierar effektiviteten hos de olika metoderna.

Här nedan kommer jag att redogöra för skillnaderna mellan de två metoder för framställning av genetiskt modifierade möss som är vanligast; mikroinjicering och ES-cellmetoden.

Med *mikroinjicering* kan man endast i begränsad utsträckning styra var i arvsmassan generna hamnar och hur många kopior av genen som tas upp. På grund av den begränsade kontrollen vid integreringen av de nya generna i arvsmassan hos djuret leder denna metod relativt ofta till oväntade effekter.

Enligt en avhandling av Miriam van der Meer (*Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-*

being of the laboratory mouse, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001) visar litteratur på området att icke eftersträvade förändringar i djurets arvs massa inträffar vid 5–15 % av genmodifieringarna när denna metod för framställning används.

Enligt en äldre studie som har gjorts på området förekommer icke eftersträvade förändringar i djurens arvs massa hos runt 5–20 % av de linjer med genetiskt modifierade djur som framställs (J. Moore och T. B. Mepham, ”Transgenesis and Animal Welfare”, artikel i tidskriften *Alternatives to Animal Welfare*, 23, 1995, s. 390).

ES-cellmetoden är i kontrollhänseende mer förutsägbar. Med ES-cellmetoden kan man styra såväl antalet kopior av genen som tas upp som var i arvs massan kopiorna hamnar. Metoden resulterar, enligt den ovan nämnda avhandlingen av Miriam van der Meer, i oväntade förändringar (mutationer) i djurets befintliga gener i mindre än 5 % av fallen.

Van der Meer påpekar dock att förekomsten av befintliga gener kan vara något högre än de för de båda metoderna angivna procent-satserna eftersom vissa genmodifieringar leder till att djuren dör redan under dräktighetsperioden eller till sådana effekter som är möjliga att upptäcka först efter att flera generationer djur har avlats fram.

Metoden med mikroinjicering är också mindre effektiv än ES-cellmetoden om man jämför det antal embryon som överlever de tekniska procedurerna och resulterar i levande född avkomma.

Studier har visat att mellan 1–10 % av de ägg som mikroinjicerats leder till födseln av ett levande genetiskt modifierat djur (M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse*, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 16).

Samtliga av de djur som föds är dock inte lämpliga som grundare av nya avelslinjer. En del av djuren kan ha tagit upp olämpligt många kopior av genen eller integrerat dem på ett olämpligt ställe i arvs massan. Om djuren har fått en sådan olämplig genintegrering avlivas de.

När ES-cellmetoden används överlever och utvecklas i genomsnitt ca 70 % av de injicerade embryona till levande individer. Av dessa individer är ca 25–35 % mosaiker/chimärer (J. Moore och T. B. Mepham, ”Transgenesis and Animal Welfare”, artikel i tidskriften *Alternatives to Animal Welfare*, 23, 1995, s. 385 och M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications*

of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 19).

Om man ser till antalet djur som används så är ES-cellmetoden åtminstone initialt mer effektiv (dvs. färre embryon behöver användas för att åstadkomma jämförbara resultat) än mikroinjiceringsmetoden. Den högre effektiviteten hos ES-cell metoden hör framför allt samman med möjligheten att i cellkultur identifiera de ES-celler som har tagit upp rätt antal gener på rätt ställe i cellens arvs massa. Endast sådana celler som har fått den eftersträvade förändringen injiceras i de embryon som förs över till fostermödrar för vidare utveckling till individer. Antalet embryon som överlever fosterutvecklingen är också högre än för mikroinjiceringsmetoden. De avkommor som föds har dock aldrig den eftersträvade modifieringen i samtliga celler i kroppen. Det till skillnad från avkommor efter mikroinjicering som kan ha den eftersträvade förändringen i samtliga celler (om genen tas upp i arvs massan före äggcellen börjat dela sig). För att med ES-cellmetoden få fram djur som har den genetiska förändringen i tillräcklig omfattning måste därför en omfattande avel bedrivas i vilken man korsar djur som bär på den aktuella förändringen åtminstone i vissa av sina könsceller med varandra.

I vissa fall när ES-cell metoden används lyckas man över huvud taget inte få fram några djur som bär på den aktuella förändringen i sina könsceller. Någon linje med genetiskt modifierade djur kan då inte framställas och de djur som används som ägg-/embryodonatorer, fostermödrar etc. har använts till ingen nytta alls. De djur som inte får genen i tillräcklig omfattning avlivas om de inte kan användas för andra syften.

Teknikerna

De tekniker som används vid framställningen av genetiskt modifierade djur kan möjligen också i sig själva påverka djurens hälsa och välfärd.

Ett antal forskare vid bl.a. Utrecht universitet och Yale har utfört en serie studier som syftar till att undersöka om just teknikerna för att framställa genetiskt modifierade möss påverkar djurens hälsa och välfärd (se M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-*

being of the laboratory mouse, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001).

En av studierna som ingår i serien påvisar att antalet födda djur som överlever de första 2–3 levnadsdagarna kan vara lägre för genetiskt modifierade djur än för andra djur.

I studien undersöktes fyra olika grupper av djur för att kontrollera om mikroinjiceringstekniken och den därefter följande äggöverföringen till en fostermoder påverkar de levande födda djurens hälsa. De fyra djurgrupperna bestod av:

1. kullar med avkommor från samma stam som de övriga grupperna med djur men som inte utsattes för något alls,
2. kullar med avkommor som utvecklats från mikroinjicerade ägg och som fått nytt fungerande DNA genom mikroinjektion,
3. kullar med avkommor som utvecklats från mikroinjicerade ägg och som fått ett icke-fungerande nytt DNA, och
4. kullar med avkommor som utvecklats från ägg och som utsatts för mikroinjicering men utan att något DNA fördes över.

Hos de kullar som inte utsattes för något biotekniskt eller gentekniskt förfarande överlevde samtliga födda avkommor. I de kullar som utsatts för en mikroinjicering dog däremot i genomsnitt ca 10 % av avkommorna inom de första 2–3 levnadsdagarna. Avkommorna dog oavsett om mikroinjiceringen innehållit något DNA alls, ett fungerande DNA eller ett icke fungerande DNA. Enligt forskarna pekar det på att metoden med mikroinjicering i sig själv verkar ha en viss negativ påverkan på djurens välfärd. Samtidigt understryker forskarna att några generella slutsatser om hur framställningsmetoderna påverkar djuren inte kan göras från studien. Fler studier av samma slag behövs innan man kan dra några säkra slutsatser.

Serien med studier innehöll även studier på sex grupper av djur som utsatts för de olika stegen som ingår vid framställning av genetiskt modifierade djur med ES-cell metoden, dvs. odling av ES-celler i cellodlingskultur, ES-celler som utsätts för el-pulser, embryon som hålls en tid i vätska i glaskärl, och embryon som injiceras med ES-celler. Grupperna med djur som utsattes för olika moment i ES-cellmetoden jämfördes med en grupp kontroldjur som inte utsattes för några förfaranden alls.

Resultaten av studien pekar på en ökad risk för dödlighet under fosterutvecklingen och den första levnadsveckan för djur som har

genomgått ES-cell tekniker jämfört med djur som inte har genomgått sådana procedurer. Enligt forskargruppen är dock inte heller denna studie sådan att några generella slutsatser kan dras om hur ES-celltekniker påverkar djurs hälsa och välfärd. Ytterligare studier behövs enligt forskarna för att man skall kunna dra några säkra slutsatser om teknikernas eventuella negativa effekter för genetiskt modifierade djur.

Studien om ES-cellteknikens inverkan på djuren avslutades med att försöksdjuren avlivades när de nått en ålder av 30 veckor. Djuren obducerades och undersöktes. Vid undersökningen fann forskarna att i de grupper i studien som bestod av mosaik-/chimärdjur var ca 8 % av djuren hermafroditer (tvekönade). Vidare fann man i grupperna med mosaik-/chimärdjur ett antal andra allvarliga, onormala förändringar hos djuren, bl.a. i hjärta och lungor. Observationerna indikerar enligt forskarna att det kan uppstå problem i utvecklingen hos individer som består av två olika typer av celler.

Det som enligt min mening är mest intressant med resultatet rörande mosaik-/chimärdjuren är att problemen hos dessa djur inte kunde upptäckas av forskargruppen under djurens levnad, trots att gruppen tillämpade ett för studien utformat program för karaktärisering av djuren. Forskarna understryker själva i rapporten att välfärden hos dessa mosaik-/chimärdjur kan vara mer äventyrad än vad man kan konstatera enbart genom att studera hur djuren mår när de lever. Enligt forskarna är det därför viktigt att regelmässigt studera dessa djur efter avlivning så att vi kan få mer kunskaper om deras hälsa och välfärd.

Hos andra djur än mus och råttor har många studier visat att de olika fortplantningsteknikerna som används vid framställning av genetiskt modifierade djur kan ha negativa effekter för djurens hälsa och välfärd (se t.ex. C. G. van Reenen och H. Blokhuis, "Evaluation of Welfare of Transgenic Farm Animals: Lessons from a Case Study in Cattle", Kungliga skogs- och lantbruksakademins tidskrift, 136:20, 1997, s. 99).

11.4 Genetiska modifieringar som leder till förväntade negativa konsekvenser för djuren

Som redan berörts kan genetiska modifieringar leda till ett antal oväntade konsekvenser. Ibland kan negativa effekter för djuren vara en ”önskad” effekt av en genetisk modifiering. Genteknik används ju bl.a. för att skapa s.k. djurmodeller. Djurmodeller är djur hos vilka arvsmassan förändrats på ett sådant sätt att djuren drabbas av olika genetiska defekter eller skador eller insjuknar i sjukdomar som liknar sjukdomar som drabbar människor eller djur.

Avsikten med djurmodeller är att på ett så precist sätt som möjligt kunna studera mekanismerna bakom de olika defekterna, skadorna eller sjukdomarna och dess symptom samt att kunna testa olika medel som tros kunna bota, stoppa eller lindra dem. Den eftersträlvade effekten av en genmodifiering kan därför i dessa fall leda till lidande eller obehag för djuren. Omfattningen eller allvarligheten av lidandet eller obehaget varierar mot bakgrund av vilken defekt, skada, sjukdom eller vilka symptom det handlar om i det enskilda fallet samt vilka mekanismer man har för avsikt att studera.

En bärare av ett anlag (gen) behöver dock inte alltid drabbas av de effekter som anlaget är förknippat med. Vissa anlag är recessiva. Recessiva anlag ger sällan någon effekt förrän de uppträder i dubbel upplaga. Detta kan något förenklat sägas bero på att bärarens kromosomer fortfarande innehåller en gen som fungerar. (Hur stora effekter bortfallet av en gen är kan dock variera beroende på hur dominant den kvarvarande genen är och hur dominant den nya genen är.) Lidande och obehag hos genetiskt modifierade djur kan därför växla, bl.a. beroende på om det förändrade anlaget finns hos djuret i enkel upplaga (heterozygot form) eller i dubbel upplaga (homozygot form). Med andra ord behöver genetiskt modifierade djur inte drabbas av något lidande eller obehag, även om de faktiskt bär på ett problemframkallande anlag.

I de flesta fall är det också så att djur som har ett anlag i heterozygot form mår bra (M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse*, Department of Animal Welfare, Utrecht University, 2001, s. 19 och J. Moore och T. B. Mepham, ”Transgenesis and Animal Welfare”, artikel i tidskriften *Alternatives to Animal Welfare*, 23, 1995, s. 390).

Med tekniker för att styra i vilken eller vilka vävnader eller organ som genen skall uttryckas är det vidare möjligt att i viss utsträckning kontrollera och begränsa det eventuella lidande eller obehag som kan bli följden av en genetisk modifiering.

Det är i sammanhanget viktigt att komma ihåg att djurmodeller inte är något unikt för gentekniken. Djurmodeller kan framställas och har framställts redan innan gentekniken gjorde det möjligt att föra över nya gener. På traditionella försöksdjur sker framtagning av djurmodeller genom att man avlar (inavel) på djur som har drabbats av spontana mutationer eller genom att man behandlar djur med strålning eller kemiska preparat så att det uppkommer mutationer i djurens arvs massa.

Det finns hundratals stammar med djurmodeller som tagits fram med traditionella metoder och åtskilliga av stammarna är kommersiellt tillgängliga.

Några exempel på djurmodeller som skapats genom avel på djur med spontana mutationer eller mutationer som framkallats med strålning eller kemiska medel är SHR-råttor (spontanhypertensiva råttor) NOD-möss (non-obese diabetic mice) och nakna möss. SHR-råttor har förhöjt blodtryck. Råttorna används som modeller för olika typer av hjärt- och kärlforskning. NOD-möss uppvisar autoimmuna förändringar som liknar dem som uppkommer vid diabetes och mössen används i diabetesforskning. Nakna möss saknar T-celler som är en viktig del i immunförsvaret. Djuren används vid studier av immunförsvaret.

Lidandet och obehaget hos de traditionella djurmodellerna varierar, precis som hos de genetiskt modifierade djurmodellerna, beroende på vilka gener som berörs av förändringen och vilken funktion de generna har för djurens utveckling, fysiologi, biokemi och beteende.

11.5 Det krävs många djur för att få fram ett användbart genetiskt modifierat djur

När man diskuterar konsekvenserna av genetiska modifieringar för djur är det viktigt att ha i åtanke att diskussionen egentligen rymmer två olika frågor. Den ena frågan är vad de djur som bär på genetiska modifieringar utsätts för och hur de mår. Den andra frågan är vad de djur som används för att framställa de genetiskt

modifierade djuren utsätts för och hur de mår. I detta kapitel koncentrerar jag mig framför allt på den senare frågan.

Vid framställning av genetiskt modifierade djur måste man använda ett stort antal djur för att kunna framställa ett enda genetiskt modifierat djur. De djur som används vid framställningen utsätts för flera olika ingrepp:

- Unga honor hormonbehandlas för att kunna producera extra många äggceller/embryon.
- De unga honorna paras med avelshannar så att befruktade äggceller/embryon blir till. Hannarna är verksamma i avel runt ett år. Mellan parningarna hålls de ensamma i bur eftersom slagsmål ofta uppstår om de hålls tillsammans med andra hannar. Man kan heller inte hålla dem tillsammans med andra honor eftersom de då skulle betäcka de honorna också. Det resulterar i ett antal musungar och kanske också i att hannarna betäcker mer sällan när de väl behöver användas.
- De hormonbehandlade honorna avlivas efter att äggen/embryona opererats ut under sövning.
- För att få fram fostermödrar som kan ta emot äggcellerna/embryona paras honorna med steriliserade hannar så att de blir skendräktiga. Ett antal hannar måste således steriliseras för att få fram fostermödrar.
- Fostermödrarna får embryona inplanterade i äggledare eller livmoder genom operation under sövning. Honorna avlivas sedan de fullgjort sitt syfte eftersom man inte vill utsätta dem för operativa ingrepp mer än en gång per livstid.
- För att få fram ES-celler behöver man också få fram embryon från vilka man kan utvinna ES-celler från den inre cellmassan. För att få fram dessa embryon hormonbehandlar, parar, avlivar och dissekerar man också honor. Framtagning av nya ES-celler är dock ovanligt. De flesta forskare köper sina ES-celler från inrättningar som odlar ES-celler.

De förfaranden som används vid framställningen medför lidande och obehag för de djur som utsätts för dem. Operationerna medför med all sannolikhet viss smärta. Hormonbehandlingen av honorna kan också medföra obehag. Honorna är ofta bara 3–4 veckor gamla när de behandlas och paras eftersom hormonbehandlingen har visats ha bäst effekt i den åldern. Vid 3–4 veckors ålder är honor som inte hormonbehandlas ännu inte könsmogna. Honorna är

därför mycket unga när de paras. Proceduren med superovulation och parning kan med hänsyn till det orsaka stress och kanske även annat obehag för de unga honorna (BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement, "Refinement and reduction in production of genetically modified mice", supplement 1, till *Laboratory Animals*, vol. 37, juli, 2003, s. 20). Det kan behövas ett tjugotal hormonbehandlade honor för att få fram 3–4 genetiskt modifierade djur.

Många av de modifierade embryona överlever inte. Om djuren dör under fosterstadiet eller tidigt efter födseln kan det ha betydelse även för fostermodrarnas välfärd. De kan orsakas stress om de spontana aborterna sker under en senare del av fosterutvecklingen eller om ungarna dör i samband med födsel eller innan de hunnit bli avvanda.

Av de avkommor som föds och överlever kommer endast en del att ha den eftersträvade genetiska modifieringen. De djur som saknar den önskade modifieringen utgör alltså en form av överskottsdjur som framställts till ingen egentlig nytta. Vissa av överskottsdjuren kan dock komma till användning ändå. En del av dem kan användas som kontroldjur eller som donatorer av biologiskt material.

För att kontrollera om djuren har fått och uttrycker den genetiska förändring som eftersträvas måste man kontrollera genotyp och fenotyp hos djuren. En sådan kontroll är också ett viktigt hjälpmedel för att ta reda hur den genetiska modifieringen påverkar djuren och för att bedöma hur de mår. De kontroller som utförs medför dock också ett visst lidande eller obehag för djuren. De omfattar bl.a. vävnadsprovstagning. Hos möss sker biopsin oftast genom att man klipper av den yttersta biten av svansspetsen på djuren och detta är med all sannolikhet förenat med viss smärta.

Om en genetisk modifiering leder till negativa konsekvenser för de modifierade djurens hälsa och välfärd drabbar dessa effekter inte bara de djur som används i olika experiment utan också de genetiskt modifierade djur som används i avelsprogrammen. Det är i detta sammanhang dock viktigt att komma ihåg att alla djur som bär på ett problemframkallande anlag inte behöver drabbas av effekterna av anlaget.

De genetiskt modifierade djuren som används i avelsprogrammen utsätts också i stor utsträckning för de kontroller som utförs vid karaktärisering av djuren. Om det är fråga om mosaikdjur/chimärer och deras första generation avkommor kan man dock kon-

statera om de bär på det aktuella anlaget bara genom att titta på deras pälsfärg. Dessa djur behöver därför inte utsättas för några ingrepp för att man skall kunna fastställa genotypen. Om de djur man avlar på har det aktuella anlaget i homozygot form (dvs. i båda sina kromosompar) behöver man många gånger inte heller göra någon genotypning eftersom såväl modern som fadern då bär på den aktuella förändringen i sina könsceller.

Ett större antal djur är inblandade i aveln av genetiskt modifierade djur än i framställningen av dem (R. Hubrecht, "Genetically Modified Animals, Welfare and UK Legislation", artikel i *Animal Welfare*, nr 4, 1995, s. 168). Det är ett förhållande som är mycket viktigt när man bedömer hur genetiskt modifierade djur mår. Om en genetisk modifiering leder till negativa konsekvenser för djuren kommer ett stort antal att drabbas av dessa konsekvenser, i större eller mindre utsträckning.

11.6 Skillnader mellan vanliga försöksdjur och genetiskt modifierade djur

Enligt min mening finns det många gemensamma nämnare mellan genetiskt modifierade djur och vanliga försöksdjur. Djuren används i syfte att åstadkomma något som från samhälligt perspektiv kan betraktas som gott. Användningen av djuren innebär tyvärr ofta att djuren måste utsättas för ett visst lidande eller obehag. Hur stort detta lidande eller obehag är varierar beroende på vad djuren utsätts för.

Rent biologiskt skiljer de genetiskt modifierade djuren sig från de andra försöksdjuren genom att de tillförts nytt genetiskt material. Det nya genetiska materialet kan komma från ett djur av den egna arten men också från ett djur av en annan art. Genetiskt modifierade djur kan därför ha genetiskt material som inte finns i artens egen genpool. Mottagandet av det nya genetiska materialet kan medföra negativa effekter för djurens hälsa och välfärd men det behöver inte göra det.

Traditionella försöksdjur riskerar också att utsättas för negativa effekter till följd av förändringar i deras arvs massa. Förändringar i djurs arvs massa kan som tidigare beskrivits åstadkommas även med konventionella metoder som inavel av djur med spontana mutationer och framkallande av mutationer genom strålning eller kemiska preparat (s.k. inducerade mutationer). En skillnad mellan

de konventionellt framtagna försöksdjuren och de genetiskt modifierade försöksdjuren är att förändringarna i arvsmassan kan göras mer planerat och precist med hjälp av genteknik än med hjälp av avel och inducerade mutationer. Det är också möjligt att framställa djur med en särskild genuppsättning på kortare tid med genteknik än med konventionella metoder. Att gentekniken utgör ett förhållandevis precist instrument för att förändra djurs arvs massa kan vara fördelaktigt från djurskyddssynpunkt eftersom tekniken möjliggör ingrepp i arvs massan som är begränsade.

De största praktiska skillnaderna mellan vanliga försöksdjur och genetiskt modifierade försöksdjur som jag kan identifiera är dock att i många (men inte alla) av djurförsöken med vanliga djur används djurstammar utan några särskilda medfödda problem. Det lidande eller obehag som djuren tillfogas begränsas då till den tidsperiod under vilket experimentet genomförs. Vid framställning, avel och användning av genetiskt modifierade djur är förhållandena något annorlunda. Samtliga djur är redan från födseln förändrade på något sätt. Den genetiska förändringen behöver visserligen inte vara av sådan art att den medför en negativ påverkan eller problem för djuren, men den kan vara av sådan art. Ett problem att man vid framställning av nya genetiskt modifierade djur sällan vet om modifieringen är att hänföra till den första eller den sista kategorin. Varje ny genetisk modifiering innebär således en risk för att de inblandade djuren kommer att uppleva ett (icke förväntat) lidande eller obehag redan innan ett experiment har påbörjats.

Med andra ord riskerar alla nya typer av genetiskt modifierade djur som tas fram att utsättas för lidande och/eller obehag i flera led:

- Dels genom den genetiska modifieringen i sig. Detta lidande/obehag benämns ibland medfött lidande/obehag.
- Dels genom åtgärder för att kontrollera om djuren har den aktuella förändringen i sin arvs massa.
- Dels också genom eventuella experimentella moment.

För att få fram genetiskt modifierade djur krävs också att ett stort antal djur används i framställning och i avel. De djur som används utsätts därvid för något av flera typer av ingrepp (superovulation, operation för att ta ut ägg/embryon och operation för att föra in ägg/embryon). En del av de djur som används i aveln påverkas

också – i större eller mindre utsträckning – av eventuella negativa konsekvenser av genförändringen.

Mot bakgrund av att samtliga genetiskt modifierade djur som används i avel eller experiment bär på en förändring (som i många fall riskerar att medföra icke förväntade, negativa konsekvenser för hälsan och/eller välfärden) borde genetiskt modifierade försöksdjur löpa en i jämförelse med vanliga försöksdjur ökad risk att under sin livstid utsättas för lidande och obehag.

12 Etiska frågor

Min bedömning: Enligt min bedömning är de etiska bedömningsgrunderna så som de är avsedda att tillämpas enligt analysen och förslagen i mitt delbetänkande (SOU 2002:86) väl avvägda och relevanta. De lämpar sig enligt min mening även som en grund för den etiska prövningen av djurförsök där gentekniska eller andra avancerade biotekniker, som t.ex. kloning, används.

12.1 Det är önskvärt med en teknik- och metodneutral bedömning av djurförsök

I mitt delbetänkande (SOU 2002:86) har jag analyserat de gällande bedömningsgrunderna för den djurförsöksetiska prövningen. I min analys gjorde jag bedömningen att de nu gällande utilitaristiska grundprinciperna för prövningen är goda och väl avvägda och att de bör behållas i princip oförändrade. Principerna är enligt min bedömning så öppna och generellt formulerade att de kan tillämpas på alla nu tänkbara ansökningar om djurförsök och de bygger på de två faktorer – försökets betydelse och försöksdjurens lidande – som jag anser är mest relevanta för frågan om ett djurförsök skall få utföras eller inte.

Enligt min mening är det inte väsentligt vilka tekniker eller metoder man använder på djuren. Det som är väsentligt är hur teknikerna eller metoderna påverkar dem, eller med andra ord, vilka konsekvenser de medför för djuren. Jag förespråkar alltså en teknik- och metodneutral etisk prövning av djurförsök. Mina överväganden beträffande användning av genetiskt modifierade djur och andra typer av djur som utsatts för avancerade biotekniska förfaranden som t.ex. kloning, är därför desamma som de överväganden jag har redogjort för i mitt delbetänkande avseende försöksdjur i allmänhet.

Många anser att genteknik och vissa andra biotekniska metoder innebär särskilda etiska problem. De anser att det är moraliskt fel att använda sådana gentekniska eller biotekniska metoder, oavsett vilka konsekvenser användningen av dem medför för djuren. Exempel på argument som brukar framföras till stöd för en sådan uppfattning är att det är onaturligt eller strider mot naturens ordning att förändra djurs arvs massa eller att kлона djur; att användning av sådana förfaranden är att "leka Gud" eller att användning av sådana förfaranden är ett uttryck för människans övermod. Vissa hävdar också att sådana metoder inskränker djurs integritet och att det därför är oriktigt att använda dem.

Som jag har diskuterat i mitt delbetänkande finns det två olika grunduppfattningar om vilka hänsyn som är etiskt relevanta:

- en konsekvensetisk grunduppfattning, vilken betonar betydelsen av konsekvenserna av en handling, och
- en pliktetisk uppfattning, som betonar att en handling i sig är rätt eller fel, oberoende av dess konsekvenser.

Mina synpunkter på vad som är etiskt relevant, dvs. konsekvenserna för djuren i relation till betydelsen av användningen av dem, kan hänföras till den konsekvensetiska grunduppfattningen. Så är också de etiska bedömningsgrunderna för djurförsök som vi i dag har i Sverige. Uppfattningarna om att det är onaturligt att utsätta djur för gentekniska eller biotekniska metoder är hänförliga till en pliktetisk grunduppfattning.

Enligt min mening är konsekvensetiska utgångspunkter bättre som grund för den djurförsöksetiska prövningen än pliktetiska eftersom konsekvensetiska teorier ger ett verktyg för att lösa konflikter mellan olika intressen. De pliktetiska teorierna ger inte något redskap för att avgöra intressekonflikter. För försöksdjursverksamhet är de intressen som står i konflikt med varandra människans intresse av att använda djur för att nå ökad kunskap som är till nytta för samhället i vid mening och djurens intressen av att slippa utsättas för lidande och obehag.

I mitt delbetänkande har jag kort redogjort för bestämmelserna om djurförsök i några europeiska länder; England, Nederländerna och Tyskland. I bilagan till detta betänkande finns en redogörelse för bestämmelserna i Danmark, Finland och Norge. Flertalet av dessa länder tillämpar någon form av proportionalitetsprincip eller s.k. cost-benefit avvägning vid prövningen av djurförsök. I de

länderna som tillämpar en sådan princip skall nyttan eller fördelarna med ett djurförsök vägas mot djurens lidande eller nackdelarna med ett djurförsök. Sverige delar således, inte ordagrant men väl till betydelsen, sin etiska grundprincip med dessa länder.

Att använda sig av konsekvensetiska grunder för att bedöma tillåtligheten av genteknik och bioteknik på djur betyder inte ”grönt ljus” för användning av teknikerna. Den betydelse som vinnns genom att använda teknikerna på djuren måste, såväl enligt gällande rätt som enligt mina förslag i delbetänkandet, vara större än de för djuren negativa konsekvenserna av användningen.

De konsekvensetiska grundprinciperna kan även kompletteras med bestämmelser som är pliktetiska till sin natur. Den centrala myndigheten för försöksdjursfrågor kan t.ex. meddela föreskrifter om villkor för och förbud mot viss användning av djur.

12.2 Några kommentarer beträffande bedömningen av försöksdjurens lidande och försökets betydelse

De centrala faktorerna som de djurförsöksetiska nämnderna skall ta ställning till vid bedömningen av ett djurförsök är försöksdjurens lidande kontra försökets betydelse.

12.2.1 Försöksdjurens lidande

Ett förhållande som skiljer genetiskt modifierade djur från ”vanliga” försöksdjur är att genetiskt modifierade djur riskerar att drabbas av lidande eller obehag till följd av den genetiska modifieringen i sig. Genetiskt modifierade djur kan därmed drabbas av lidande och obehag i flera led.

Lidande och obehag till följd av den egna genetiska konstitutionen förekommer dock även hos andra försöksdjur än genetiskt modifierade djur. Som jag vid ett flertal tillfällen understrukt riskerar även djur med spontana mutationer i arvsmassan och djur med mutationer i arvsmassan till följd av användning av kemiska substanser eller liknande metoder att drabbas av lidande eller obehag på grund av sin genetiska konstitution. Enligt min uppfattning utgör därför inte heller detta förhållande en grund för att särbehandla genetiskt modifierade djur i etiskt hänseende.

Ju mer lidande och obehag ett djur får uppleva, desto starkare skall betydelsen av försöket vara. I de fall djur har sådan genetisk konstitution att de riskerar att lida eller känna obehag redan innan ett experiment har påbörjats krävs det därför mycket starka skäl för att få utföra experimentet.

Ett problem som är förknippat med att ta fram nya linjer med genetiskt modifierade djur och linjer med djur med inducerade mutationer i arvsmassan är att det är svårt att förutse och bedöma omfattningen av det lidande och obehag som framtagningen kan resultera i.

I mitt delbetänkande föreslog jag i kap. 13 vissa riktlinjer för den etiska prövningen av djurförsök. Ett förslag till riktlinjer är att de djurförsöksetiska nämnderna skall använda en gemensam ram för de etiska diskussionerna (i delbetänkandet kallat diskussionsunderlag).

Diskussionsunderlaget lyfter fram de frågeställningar som jag anser är grundläggande för en konstruktiv etisk diskussion om djurförsök och av diskussionsunderlaget framgår bl.a. att kunskapsosäkerhet om de negativa effekterna för djuren är en faktor som bör ingå i bedömningen av ett djurförsök. Att framtagning av nya linjer med genetiskt modifierade djur och sådana djur som har fått sin arvs massa förändrad genom kemiska substanser eller liknande förfaranden, är förenat med en stor osäkerhet är alltså en omständighet som enligt min mening bör tillmätas en betydelse när de djurförsöksetiska nämnderna bedömer en ansökan om att ta fram sådana djur.

I delbetänkandet nämner jag också att utredningen under sitt arbete har diskuterat att införa en möjlighet för den som ansöker om att få ett djurförsök godkänt att få sin ansökan omprövad. Möjligheten till omprövning diskuterades framför allt i fråga om genetiskt modifierade djur och därför sparades ett eventuellt förslag i denna del till mitt slutbetänkande.

Jag har tagit möjligheten till omprövning under förnyat övervägande. Jag har därvid kommit fram till att ett fullgott djurskydd svårligen skulle kunna upprätthållas om en möjlighet till omprövning skulle införas. Det skulle bl.a. vara svårt att administrera dessa ärenden inom en rimlig tid eftersom de djurförsöksetiska nämnderna endast sammanträder i genomsnitt en gång i månaden. Att sammankalla nämnderna enbart för omprövningar av ansökningar eller att skicka sådana ansökningar för beslut per capsulam (dvs. att skicka handlingarna i ärendet tillsammans med ett förslag

till beslut att cirkulera mellan de personer som skall delta i avgörandet) skulle kunna medföra en väsentligt ökad arbetsbörda för de djurförsöksetiska nämnderna. Det skulle heller inte finnas tid för nämnderna att tillräckligt diskutera den ansökan som skulle omprövas. Det kan få konsekvenser för djurskyddet. De eventuella fördelar som en omprövning skulle kunna medföra för sökandena uppväger enligt min bedömning inte denna osäkerhetsaspekt och den ökade arbetsbördan för de djurförsöksetiska nämnderna. Jag föreslår därför inte att det införs en möjlighet till omprövningar av ansökningar om djurförsök.

I kapitel 13 i delbetänkandet har jag även föreslagit vissa riktlinjer som enligt min mening bör vara styrande för de djurförsöksetiska nämndernas bedömningar av djurförsök. De djurförsöksetiska nämnderna bör enligt förslaget:

- som huvudregel utgå från att djur känner smärta på ett liknande sätt som människan,
- sätta individens lidande i centrum vid bedömningen av ett djurförsök, och
- som huvudregel endast medge pilotförsök då osäkerheten om konsekvenserna av djurförsöket är stor.

Framtagning av nya linjer med djur med sådana förändringar i sin genetiska konstitution att de riskerar lidande eller obehag enbart till följd av sin konstitution är ett bra exempel på fall då den djurförsöksetiska nämnden endast bör medge pilotförsök. Undantag från huvudregeln om pilotförsök bör endast medges om det föreligger synnerliga skäl att tillåta att försöket utförs i stor skala redan från början. (Se mer om sådana skäl i delbetänkandet, kap. 13.3.3.)

Med lidande och obehag avses här inte enbart fysiskt lidande obehag utan också psykiskt lidande och obehag. Djurskyddslagen styrs inte bara av omsorg om djurs hälsa utan också av omsorg om djurs välbefinnande. Som framgår av 4 § djurskyddslagen skall djur – även försöksdjur – hållas och skötas i en god djurmiljö och på ett sådant sätt att det främjar deras hälsa och ger dem möjlighet att bete sig naturligt.

Vad som avses med naturligt beteende har behandlats utförligt i ett betänkande av utredningen för att utreda två olika handlingsvägar när det gäller pälsdjursnäringen i Sverige (SOU 2003:86). Utredningen har antagit namnet Pälsdjursnäringens utredningen. Jag

ansluter mig till de delar av Pälsdjursnäringens synpunkter om naturligt beteende som redogörs för här. (De här aktuella delarna i Pälsdjursnäringens betänkande återfinns framför allt på s. 54–55 och 130 i betänkandet.)

Enligt Pälsdjursnäringens utredningen avses med naturligt beteende den aktuella artens biologiska beteende. Vad som i sin tur avses med biologiskt beteende är dock svårgripbart. Enligt Pälsdjursnäringens utredningen står det i alla fall klart att tillgång till mat, vatten och vila är biologiska behov. Hos vissa djurarter är även rörelsebehov ett biologiskt behov.

Vad som i övrigt kan anses vara ett djurs biologiska beteende får enligt Pälsdjursnäringens utredningen avgöras utifrån vetenskapliga erfarenheter och vetenskapliga rön. Slutsatser om vad som kan vara ett biologiskt beteende för en viss art kan därvid bl.a. dras utifrån om djuret uppvisar symptom på att må dåligt, t.ex. uppvisar stresssymptom eller tecken på depression eller sjukdom och utifrån om djuret uppvisar eller saknar ett undersökande beteende. Undersökande beteende är normalt hos djur och avsaknaden av ett sådant beteende kan tyda på att djuret inte mår bra.

Något som är viktigt att komma ihåg i sammanhanget är dock att användning av genteknik och andra biotekniska metoder på djur kan innebära fördelar från djurskyddssynpunkt. Flera forskare hävdar att tekniken kan innebära ett totalt minskat lidande för försöksdjur. Med gentekniken kan man "skraddarsy" djur för olika ändamål. Att testa olika frågeställningar eller potentiella lösningar på ett visst problem kan då göras mer effektivt. De relevanta faktorerna i "testsituationen" finns på plats och kan utforskas. Härigenom kan det antal djur minskas som annars skulle användas för att pröva de faktorer man har föresatt sig att kontrollera. (Se t.ex. M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of laboratory mouse*, Department of Laboratory Animal Science Utrecht University, 2001, s. 11 och *Genteknik, ekologi och etik*, Gentekniknämnden, Gentekniknämndens informationsserie, nr. 1, 1997, s. 63.)

12.2.2 Försökets betydelse

För alla typer av djurförsök har ändamålet med användningen (och framställningen) av djuren en stor betydelse för hur bedömningen av djurförsöket kommer att falla ut. För att ett djurförsök skall få godkännas är lägsta kravet att användningen av djuren är av allmän betydelse. Ett djurförsök får inte godkännas, hur lite smärta eller obehag det än orsakar djuren, om det inte har en betydelse för samhällsnyttan i vid bemärkelse. Ett djurförsök får heller inte godkännas om det finns alternativa metoder.

Den potentiella nyttan och betydelsen av användning av genteknik och bioteknik på djur har jag redogjort för i kap. 2–5 så den utvecklar jag inte närmare här.

I mitt förslag om diskussionsunderlag i kap. 13 i delbetänkandet finns bl.a. en punkt ägnad att ge en viss vägledning om graden av angelägenhet hos vissa vanliga ändamål med forskning.

För att utveckla denna punkt något i förhållande till djur med sådan genetisk konstitution att de riskerar att lida eller känna obehag enbart till följd av konstitutionen, ger jag här ett par exempel på ändamål som enligt min uppfattning är etiskt tveksamma:

- Att genom djurförsök ta fram djur med sådan genetisk konstitution om framtagning enbart görs i estetiskt syfte eller sportsligt-/tävlingsyfte. Exempel på här nämnda syften är att ta fram hundar utan svans eller att ta fram hästar som kan springa snabbt.
- Att genom djurförsök ta fram och använda djur med sådan konstitution om framtagningen eller användningen av djuren enbart görs i syfte att öka effektiviteten i produktions- eller ekonomiskt hänseende. Exempel på sådana syften är att ta fram särskilda nötkreatur för att öka kött- eller mjölkproduktionen.

13 Bestämmelser om genteknik och bioteknik på djur

Min bedömning: Enligt min bedömning är den lagstiftning som reglerar frågor om försöksdjur i allmänhet, med några få undantag tillräcklig för att reglera även frågor om genetiskt modifierade djur och användning av andra biotekniska förfaranden på försöksdjur. I kap. 14 som innehåller mina förslag, föreslår jag de ändringar i författningarna på området som jag anser behövs.

De centrala bestämmelserna för genetiskt modifierade djur och djur som utsätts för andra biotekniska metoder är bestämmelserna om djurförsök i djurskyddslagen(1988:534) och i följdförfattningar till djurskyddslagen.

Bestämmelserna om djurförsök har jag redogjort för i mitt delbetänkande (SOU 2002:86) (se kap. 2 och bilaga 3). Jag kommer därför inte att redogöra för dem i detta betänkande. Här redogör jag endast kort för de regler i djurskyddslagstiftningen som gäller särskilt för genetiskt modifierade djur och djur som utsätts för andra biotekniska förfaranden.

Riksdagen beslutade (prop. 2001/02:189, bet. 2002/03:MJU5, rskr. 2002/03:98) i början av året att inrätta en ny Djurskyddsmyndighet. När mitt delbetänkande överlämnades till regeringen var Djurskyddsmyndigheten fortfarande under diskussion. Jag vill därför inledningsvis kort redogöra för den nya myndigheten.

13.1 Ny Djurskyddsmyndighet

Den nya Djurskyddsmyndigheten skall påbörja sin verksamhet den 1 januari 2004. Djurskyddsmyndigheten skall ha det totala ansvaret för djurskyddet. Den skall också vara den centrala myndigheten för djurskyddstillsynen. I myndighetens uppdrag ingår bl.a. att följa och utvärdera tillämpningen av djurskyddslagen.

Djurskyddsmyndigheten kommer att ta över det ansvar som Jordbruksverket och CFN i dag har enligt djurskyddslagen. Jordbruksverket skall dock ha kvar de veterinära frågorna i övrigt, t.ex.

frågor rörande smittskydd. I och med att myndigheten tar över CFN:s och Jordbruksverkets ansvar för djurskyddsfrågor kommer den nya myndigheten att bli den centrala myndigheten för försöksdjursfrågor. I detta ansvar ingår bl.a. att ta över huvudmannskapet för de djurförsöksetiska nämnderna.

Djurskyddsmyndigheten har, i jämförelse med Jordbruksverket, fått ett utökat ansvar för tillsynen över djurskyddet. Myndigheten får nämligen meddela bindande föreskrifter för hur tillsynen enligt djurskyddslagen.

De förslag som jag lämnar i kap. 14 i detta slutbetänkande är anpassade till att Djurskyddsmyndigheten är den centrala myndigheten för försöksdjursfrågor.

13.2 Reglering av genteknik från hälso- och miljöskyddssynpunkt

I svensk rätt finns särskild lagstiftning om genteknik i miljöbalken (1998:808) och i följdförfattningar till balken. Lagstiftningen på området syftar framför allt till att skydda människors hälsa och miljön samt att säkerställa att etiska hänsyn tas vid verksamhet med genetiskt modifierade organismer. Med hänsyn till det kommer jag endast att behandla denna lagstiftning översiktligt.

Den bestämmelse i författningen som är av direkt intresse från djurskyddssynpunkt är 13 kap. 3 § miljöbalken. Den paragrafen behandlas separat i avsnitt 13.2.2.

Bestämmelser i djurskyddslagstiftningen som är av särskilt intresse från djurskyddssynpunkt redogör jag för i avsnitt 13.3.

13.2.1 Bestämmelser om innesluten användning, avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden

Den svenska lagstiftningen om genteknik bygger på två EG-direktiv; rådets direktiv 90/219/EEG av den 23 april 1990 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer och Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.

Nio olika myndigheter är ansvariga för genteknisk verksamhet. Två av dem – Gentekniknämnden och Naturvårdsverket – har ett övergripande ansvar inom genteknikområdet.

Gentekniknämnden har till uppgift att genom rådgivande verksamhet främja en etiskt försvarbar och säker användning av gentekniken så att människors och djurs hälsa och miljön skyddas. Nämnden har också till uppgift att följa och sprida kunskap om den gentekniska utvecklingen. I nämndens uppdrag ingår bl.a. att hålla sig underlättad om och att underrätta berörda tillsynsmyndigheter om sådana projekt inom tillämpningsområdet för miljöbalkens regler om genteknik som anses kräva särskilda etiska överväganden eller vara förenade med risker. I samband med det skall Gentekniknämnden föreslå sådana försiktighetsmått eller andra åtgärder som nämnden bedömer vara behövliga. Nämnden skall även anmäla till regeringen om något användningsområde eller någon planerad användning av gentekniken kan sättas i fråga från etiska eller humanitära synpunkter eller om området för det allmännas tillsyn behöver utvidgas till att omfatta andra frågor än dem som nu är föremål för offentlig kontroll.

Naturvårdsverket har en övergripande roll som rådgivande instans till andra myndigheter vid utformning av föreskrifter och i ärenden om verksamhet med genetiskt modifierade organismer.

Övriga sju myndigheter är sektorsmyndigheter vars ansvar på det gentekniska området är kopplat till myndighetens normala verksamhet. Sektorsmyndigheterna är; Läkemedelsverket, Jordbruksverket, Livsmedelsverket, Fiskeriverket, Kemikalieinspektionen, Arbetsmiljöverket och Skogsvårdsstyrelsen.

De sektorsmyndigheter som har ansvaret för genteknik på djur är Jordbruksverket och Fiskeriverket. För fisk och andra vattenlevande organismer som inte är mikroorganismer är Fiskeriverket ansvarig myndighet. För övriga genetiskt modifierade djur som inte är mikroorganismer är Jordbruksverket ansvarig myndighet.

I 13 kap. miljöbalken finns särskilda bestämmelser om innesluten användning och avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer och för utsläppande på marknaden av produkter som innehåller eller består av sådana organismer.

Syftet med bestämmelserna är främja en hållbar utveckling som innebär att nuvarande och kommande generationer tillförsäkras en hälsosam och god miljö. En hållbar utveckling bygger på insikten att naturen har ett skyddsvärde och att människans rätt att förändra och bruka naturen är förenad med ett ansvar för att förvalta

naturen väl. Syftet med bestämmelserna är också att säkerställa att särskilda etiska hänsyn tas vid genteknisk verksamhet.

En *organism* definieras i 13 kap. 3 § miljöbalken som en biologisk enhet som kan föröka sig eller föra över genetiskt material. En *genetiskt modifierad organism* definieras som en organism där det genetiska materialet har ändrats på ett sätt som inte inträffar naturligt genom parning eller naturlig rekombination. Genetiskt modifierade djur är således en typ av genetiskt modifierade organismer och de omfattas därför av bestämmelserna i miljöbalken och de bestämmelser som meddelats med stöd av lagen.

Med innesluten användning avses verksamhet där någon

- modifierar organismer genetiskt eller odlar, förvarar, transporterar, destruerar, gör sig kvitt eller på annat sätt hanterar sådana genetiskt modifierade organismer, och
- använder specifika inneslutningsåtgärder för att begränsa dessa organismers kontakt med allmänheten och miljön och åstadkomma en hög grad av säkerhet för allmänheten och miljön.

Se 13 kap. 5 § miljöbalken.

Med avsiktlig utsättning avses enligt 13 kap. 6 § miljöbalken ett avsiktligt införande av genetiskt modifierade organismer i miljön utan användning av sådana inneslutningsåtgärder som avses i 5 §.

Enligt 13 kap. 7 § miljöbalken avses med att släppa ut en produkt på marknaden att tillhandahålla eller göra en produkt tillgänglig för någon annan.

När djurförsök utförs handlar det främst om sådan verksamhet som i miljöbalken benämns innesluten användning av genetiskt modifierade organismer. Om någon däremot (planerat) skulle släppa ut ett genetiskt modifierat försöksdjur fritt i naturen skulle det vara fråga om en avsiktlig utsättning. Hittills har inte någon inrättning i Sverige gjort en avsiktlig utsättning. Inte heller bedriver någon svensk inrättning verksamhet med genetiskt modifierade vattenlevande organismer. Att t.ex. sälja ett läkemedel som innehåller genetiskt modifierade djurceller är att klassificera som utsläppande på marknaden.

Närmare bestämmelser om innesluten användning, avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden finns i två förordningar; förordning (2000:271) om innesluten användning av genetiskt modifierade organismer och förordning (2002:1086) om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.

Förordningarna innehåller bl.a. krav på bedömningar av risker för hälso- och miljöskador av användning av genetiskt modifierade organismer och av behov av skyddsåtgärder mot sådana skador. De innehåller även krav på anmälan eller tillstånd för att bedriva verksamhet med genetiskt modifierade organismer, bl.a. krävs tillstånd för anläggningar i vilka genetiskt modifierade djur hanteras.

De myndigheter som har ett sektorsansvar för genteknisk verksamhet har meddelat föreskrifter för sina respektive verksamhetsområden. Exempel på föreskrifter som sektorsmyndigheterna meddelat är Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 1995:33) om användning av genetiskt modifierade djur, Fiskeriverkets föreskrifter (FIFS 1995:10) om genetiskt modifierade vattenlevande organismer och Kemikalieinspektionens föreskrifter (KIFS 1998:8) om kemiska produkter och biotekniska organismer.

Det finns även bestämmelser i andra författningar som kan vara av betydelse för verksamhet med genetiskt modifierade organismer. Lagar som kan bli aktuella är t.ex. naturvårdslagen (1964:822), läkemedelslagen (1992:859), livsmedelslagen (1971:511), lagen (1985:426) om kemiska produkter, Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 1996:24) om införsel av djur, sperma, ägg och embryon och Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 1997:13) om införsel av produkter av animaliskt ursprung m.m.

13.2.2 Etiska hänsyn enligt miljölagstiftningen

Den bestämmelse i miljölagens reglering av genteknik som är av intresse från djurskyddssynpunkt är bestämmelsen i 13 kap. 3 § miljöbalken.

13 kap. 3 § miljöbalken

Särskilda etiska hänsyn skall tas vid innesluten användning och avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer liksom när en produkt som innehåller eller består av sådana organismer släpps ut på marknaden.

Paragrafen stadgar att särskilda etiska hänsyn skall tas vid verksamhet med genetiskt modifierade djur. De etiska hänsynen syftar främst på humanetiska hänsyn men hänsynen rymmer även en bedömning av risker för djurlidande och djurs hälsa.

Att särskilda etiska hänsyn skall tas även till djurlidande och djurhälsa framgår av föreskrifter meddelade av de två sektors-

myndigheterna med ansvar för genteknik på djur, se 5 § föreskrifter om ändring (SJVFS 2003:28) i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 1995:33) om användning av genetiskt modifierade djur och 4 § Fiskeriverkets föreskrifter (FIFS 1995:10) om genetiskt modifierade vattenlevande organismer.

Av de relevanta paragraferna i Jordbruksverkets och Fiskeriverkets föreskrifter framgår att det, utifrån etiska aspekter skall göras en uppskattning av det vetenskapliga värdet och allmännyttan av att ta fram och använda ett genetiskt modifierat djur i förhållande till;

- risker för människors hälsa,
- risker för djurlidande och djurs hälsa, eller
- ekologiska risker vad gäller genetisk utarmning och spridning till icke avsedda miljöer.

För närvarande finns i Sverige inte någon verksamhet med genetiskt modifierade vattenlevande djur. Fiskeriverket har således ännu inte bedömt dessa etiska frågor.

Jordbruksverket däremot har i dagsläget ansvar för 17 olika inrättningar som bedriver verksamhet med innesluten användning av genetiskt modifierade djur. Jordbruksverket gör inte någon egen bedömning av riskerna för djurlidande och djurs hälsa. Bedömningen av de båda faktorerna anses enligt myndigheten vara uppfyllt genom prövningen om godkännande av djurförsök (E-M. Stålhammar och P. Bengtsson, *Genetiskt modifierade djur*, Gentekniknämnden, 1998, s. 53).

Inte någon genteknisk metod som beskrivs i detta betänkande har kommit så långt i sin utveckling och tillämpning att metoden kan anses som en rutinmässig åtgärd på djur. Alla gentekniska åtgärder på djur är i dagsläget därför att klassificera som försöksverksamhet. Genteknisk verksamhet med djur omfattas således för närvarande alltid av ett krav på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd.

Om eller när genteknik för att förändra djurs arvs massa och andra avancerade biotekniker som t.ex. kloning av djur blir så enkla och säkra att använda att de är att bedöma som rutinmässiga åtgärder på djur behöver man enligt min mening dock från djurskyddssynpunkt se över de lagar som reglerar den kommersiella användningen av sådana förfaranden. Förfarandena riskerar nämligen då att falla utanför definitionen för djurförsök om de används

för andra ändamål än för vetenskaplig forskning, undervisning, sjukdomsdiagnos, framställning av läkemedel eller kemiska produkter eller andra liknande ändamål. Framtagning av hundar utan svans med hjälp av sådana tekniker skulle t.ex. inte träffas av bestämmelserna om djurförsök.

Av intresse från djurskyddssynpunkt är även Genteknik-nämndens skyldighet att hålla sig underrettad om och att underrätta berörda tillsynsmyndigheter om sådana gentekniska projekt som anses kräva särskilda etiska överväganden eller vara förenade med risker och nämndens skyldighet att anmäla till regeringen om något användningsområde eller någon planerad användning av gentekniken kan sättas i fråga från etiska eller humanitära synpunkter. Genom denna övervakande och underrättande funktion har det allmänna getts en möjlighet att fånga upp, överväga och reglera sådan användning av genteknik som kan ifrågasättas från bl.a. djurskyddssynpunkt.

13.3 Särskilda bestämmelser som rör genteknik och bioteknik på djur

13.3.1 Användning av celler från levande eller döda djur

Det finns inte några speciella bestämmelser som gäller för att enbart använda celler från levande eller döda djur. I den mån cellerna tas från levande djur för att användas för vetenskaplig forskning eller undervisning, sjukdomsdiagnos, framställning av läkemedel eller kemiska produkter eller för andra jämförbara ändamål, gäller de allmänna bestämmelserna om djurförsök och försöksdjur.

Om djurcellerna har modifierats genom genteknik omfattas de av miljöbalkens regler om genteknik eftersom odlade celler från högre organismer som människor och djur definieras som mikroorganismer. Se 2 § förordning (2000:271) om innesluten användning av genetiskt modifierade organismer.

Arbetsmiljöverket är ansvarig sektorsmyndighet för genetiskt modifierade mikroorganismer.

13.3.2 Kloning av djur

I Sverige finns det inte några särskilda regler för kloning av djur.

13.3.3 Genetiskt modifierade djur och vissa andra typer av djur som utsätts för biotekniska och liknande metoder

Utöver bestämmelserna i miljölagstiftningen som jag har diskuterat tidigare, finns vissa bestämmelser i djurskyddslagstiftningen som särskilt berör genteknik och bioteknik på djur.

Enligt 12 § djurskyddslagen ges regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer rätt att meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot tillförsel av hormoner eller andra ämnen till djur för att påverka djurets egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom eller sjukdomssymptom och för avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren eller påverka djurens naturliga beteende.

I 28–29 §§ djurskyddsförordningen har regeringen meddelat bestämmelser om avel och tillförsel av hormoner till djur i enlighet med sitt bemyndigande. Eftersom jag föreslår vissa ändringar i bestämmelserna redovisar jag dem i kapitlet med mina förslag, se avsnitten 4.3 och 4.4.

Med stöd av bemyndiganden i djurskyddsförordningen har Jordbruksverket meddelat vissa föreskrifter av intresse på området i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2003:17) om djurförsök m.m.,

Verket har meddelat särskilda bestämmelser för djurförsök med:

- immunisering och produktion av antikroppar (3 kap. 1–7 §§),
- vävnadsprovtagning vid framställning och testning av genetiskt modifierade möss och råttor (3 kap. 8 §), och
- försök med experimentell eller spontan ledsjukdom hos smågnagare (3 kap. 13–16 §§).

Bestämmelserna om immunisering och produktion av antikroppar innehåller bl.a. ett förbud mot vissa tillvägagångssätt för att immunisera djur och ett förbud mot användning av ascitesmetoden för mångfaldigande av monoklonala antikroppar.

I bestämmelsen om vävnadsprovtagning slås fast att vävnadsprov inte får tas i större omfattning än vad som krävs för en fullgod

genbestämning och att brosk- och skelettdelar, såvitt möjligt inte skall skadas när vävnadsprovet tas.

Bestämmelserna om experimentell och spontan ledsjukdom hos smågnagare innehåller bl.a. krav på att miljön och tillsynen över djuren är anpassade till sjukdomens utveckling och djurens allmäntillstånd.

I anslutning till ovan nämnda föreskrift har Jordbruksverket meddelat allmänna råd för tillämpningen av immunisering och produktion av antikroppar, vävnadsprovtagning och ledsjukdom hos smågnagare. Råden finns i Statens jordbruksverks allmänna råd (2003:1) i anslutning till Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2003:7) om djurförsök m.m.

14 Mina förslag

Att ta fram genetiskt modifierade djur är som jag har beskrivit i tidigare kapitel en omständlig och successiv process. Processen involverar bl.a. användning av ett antal djur för att komma åt äggceller och embryon. Äggcellerna och embryona tillförs, genom olika tekniker, nytt DNA. Äggen/embryona med förändrad arvs massa opereras in i äggledarna/livmodern på fostermödrar. Om överföringen av DNA lyckas och äggen/embryona utvecklas till levande individer har de djur som föds en förändrad arvs massa. Djuren i den första generationen med genetiska förändringar korsas med andra djur i mer eller mindre invecklade avelsprogram för att man skall kunna få fram djur som har den genetiska förändringen integrerad i sin arvs massa på ett sådant sätt att djuren är användbara i experiment. Avelsprogrammen hålls i flera fall igång även efter det att de experiment i vilka djuren var tänkta att användas har avslutats.

I dag råder det ovisshet om vilka av djuren i framtagningsprocessen som skall redovisas som försöksdjur. Det leder i sin tur till en osäkerhet om vilka djur som faktiskt redovisas i ansökningarna om godkännande av djurförsök och i den officiella statistiken över antalet djur som använts i djurförsök.

Av den enkätundersökning om genetiskt modifierade djur som utredningen har genomfört har det framkommit att många av de inrättningar som bedriver verksamhet med genetiskt modifierade djur saknar en samlad dokumentation om verksamheten. Flera inrättningar har i samband med det förberedande arbetet och i själva enkätsvaren angett att de saknar samlade uppgifter om verksamheten och att de frågor som ställs i enkäten därför endast svårligen, och i vissa fall, inte alls kan besvaras.

För att kunna få en riktig uppfattning om hur många djur som är involverade i framtagning av genetiskt modifierade djur och vad de

utsätts för måste, enligt min mening, klarare riktlinjer ges för hur dessa djur skall klassificeras och redovisas.

En tydlig klassificering och en enhetlig redogörelse i fråga om djuren är väsentligt för att de djurförsöksetiska nämnderna skall kunna göra en riktig och sinsemellan lika bedömning av djurförsöken. Klara och entydiga regler för vad som gäller är av vikt också för dem som ansöker om att få djurförsök godkända. Det är även väsentligt för tillsynsmyndigheterna som skall kontrollera att den verksamhet som bedrivs följer lagar och andra bestämmelser och håller sig inom ramarna för vad som har godkänts av de djurförsöksetiska nämnderna.

En överblick över den verksamhet som bedrivs är viktigt ur ett samhällligt perspektiv. Om statsmakten och allmänheten skall ha en möjlighet att ta ställning till det etiskt riktiga i att använda denna typ av djur och styra ramarna för verksamheten måste de ha en god inblick i den verksamhet som finns på området.

I mina överväganden om hur biotekniska och gentekniska metoder på djur skall förhålla sig till annan användning av försöksdjur har jag bedömt att bestämmelserna till skydd för djuren bör vara desamma, oavsett vilka tekniker eller metoder som används på djuren. Det som skall vara styrande för om ett djurförsök skall få utföras eller inte skall även fortsättningsvis vara om betydelsen av djurförsöket överväger det lidande eller obehag som försöksdjuren orsakas. En grundläggande förutsättning för att ett djurförsök skall kunna godkännas skall också vara, liksom i dag, att användningen av djuren är angelägen från allmän synpunkt.

Djur som till följd av sin genetiska konstitution föds med eller under sin livstid utvecklar olika typer av defekter, skador, sjukdomar eller sjukdomssymptom intar enligt min mening en särställning bland försöksdjuren. De riskerar nämligen att lida eller känna obehag redan innan de utsätts för något experiment. Dessa djur bör därför synliggöras och redovisas mer tydligt så att användningen av dem kan granskas och kontrolleras enklare och mer ingående.

Det är enligt min uppfattning inte bara de genetiskt modifierade djuren som behöver synliggöras och redovisas mer tydligt. Även andra djur som har en sådan genetisk konstitution att de löper risk att födas med eller utveckla defekter, skador, sjukdomar och sjukdomstillstånd bör omfattas av kraven på ett ökat synliggörande. Exempel på sådana andra djur är djur med spontana genmutationer

som kan medföra lidande eller obehag och djur med genmutationer framkallade genom strålning eller kemiska preparat.

14.1 Förtydligande av vad som avses med framställning respektive avel

Mitt förslag: Jag föreslår att begreppen framställning och avel förtydligas genom att det i djurskyddslagen förs in uttryckliga definitioner av termerna.

Jag föreslår att termerna definieras enligt följande.

Med *framställning av djur* avses sådana åtgärder som görs på levande djur i syfte att få fram djur vars arvs massa har förändrats genom gentekniska, kemiska eller andra liknande metoder.

Med *avel* avses all annan fortplantning av djur än framställning.

Såväl genom enkätundersökningen som under utredningens arbete i övrigt har det kommit fram att det saknas entydiga termer för de olika stegen i processen med framtagning av genetiskt modifierade djur. Detta medför att det är svårt att få överblick över det antal djur som är involverade i verksamheten och vad dessa djur egentligen utsätts för. För att få en bättre överblick föreslår jag att det i djurskyddslagen förs in entydiga definitioner av vad som avses med *framställning* och *avel* av djur.

Mot bakgrund av att jag anser att lagstiftningen för försöksdjur bör vara teknik-/metodneutral föreslår jag att begreppen skall definieras på följande sätt.

Med *framställning av djur* avses sådana åtgärder som görs på levande djur i syfte att få fram djur vars arvs massa har förändrats genom gentekniska, kemiska eller andra liknande metoder.

Begreppet framställning av djur föreslås alltså omfatta såväl framtagande av djur vars arvs massa förändrats med hjälp av genteknik som framtagande av djur vars arvs massa förändrats genom andra metoder, t.ex. genom kemiska substanser eller strålning. Inavel av djur med spontana mutationer i arvs massan som kan medföra lidande eller obehag för djuren omfattas däremot inte av begreppet framställning (men däremot av begreppet avel).

Djur som omfattas är;

- djur som används som donatorer av det biologiska material som används vid framställning och
- djur som används som fostermödrar.

Med *avel* avses all annan fortplantning av djur än framställning.

När djur korsas med varandra på naturlig väg är det fråga om avel med djur. Med avel avses även konstgjord befruktning av djur, t.ex. in-vitro fertilisering (IVF) eller embryoöverföring, om metoderna inte också inkluderar åtgärder för att förändra djurens arvs massa.

Att t.ex. korsa olika genetiskt modifierade djur med varandra är således inte att hänföra till framställning av genetiskt modifierade djur utan till avel med genetiskt modifierade djur.

14.2 Uttryckligt krav på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd för framställning av djur med förändrad arvs massa och avel med vissa typer av försöksdjur

Mitt förslag: All framställning av försöksdjur skall godkännas av en djurförsöksetisk nämnd innan den påbörjas. Avel med försöksdjur med vissa typer av förändrad arvs massa eller med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren skall också godkännas av en djurförsöksetisk nämnd innan aveln påbörjas.

Förslaget föreslås genomföras genom en ändring i nuvarande 21 § djurskyddslagen. Den ändrade paragrafen föreslås lyda:

”Framställning och användning av djur i djurförsök skall godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan framställningen eller användningen påbörjas.

Avel i syfte att få fram försöksdjur med förändrad arvs massa och avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren skall också godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan aveln påbörjas”.

Bestämmelsen omfattar inte bara framställning av genetiskt modifierade djur utan också framkallande av förändringar i djurs arvs massa med hjälp av andra metoder, t.ex. med strålning eller kemiska substanser.

Bestämmelsen omfattar vidare avel med genetiskt modifierade djur och avel med djur med mutationer framkallade genom strålning, kemiska preparat eller andra liknande förfaranden för att förändra ett djurs arvs massa.

Bestämmelsen omfattar därutöver också avel med försöksdjur med spontana mutationer som kan leda till lidande eller obehag för djuren.

Slutligen omfattar bestämmelsen avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren.

Utänför bestämmelsens tillämpningsområde faller avel med djur som sker för andra ändamål än att få fram försöksdjur, t.ex. avel med husdjur, sportdjur eller sällskapsdjur samt avel med försöksdjur som varken innebär förändringar i arvs massan eller kan medföra lidande eller obehag för djuren.

För att få ett konsekvent och tydligt regelverk föreslår jag även en språklig förändring i paragrafen som reglerar krav på tillstånd till verksamhet med försöksdjur så att det även av den framgår att framställning av djur omfattas av tillståndskravet.

14.2.1 Vilka djur omfattas av krav på godkännande i dag?

Redan i dag gäller att framställning av genetiskt modifierade djur klassas som djurförsök och därmed också kräver godkännande av en djurförsöksetisk nämnd. Att framställning kräver godkännande framgår av blanketten för ansökan om djurförsök. På blanketten skall sökanden nämligen kryssa för om ansökan gäller *framställning* eller *användning* av genetiskt modifierade djur.

I CFN:s vägledning för ifyllande av ansökningsblanketten står följande att läsa beträffande framställning och användning:

”Enligt 29 § 2 stycket djurskyddsförordningen (1988:539) gäller att avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden. Vid avel och användning av genetiskt modifierade djur skall därför stammens benämning eller beteckning anges tillsammans med uppgifter om de särskilda egenskaper som djuren har eller förväntas komma att besitta. Även för traditionellt avlade djur med genetiskt betingade speciella egenskaper eller sjukdomstillstånd bör sådana uppgifter om djuren lämnas i ansökan. Uppgifterna bör omfatta funktionsrubbingar, sjukdomar eller andra egenskaper hos djuren som kan medföra lidande. Först om sådana uppgifter lämnas till den djurförsöksetiska nämnden har denna möjlighet att ta ställning till om

framtagning eller användning av djur från en sådan djurstam skall vara tillåtlig.”

Av CFN:s vägledning framgår att myndigheten anser att framtagning och användning av djur med genetiskt betingade speciella egenskaper som kan medföra lidande för djuren är en fråga som skall prövas av de djurförsöksetiska nämnderna och detta oavsett om framtagningen skett med konventionella metoder eller med genteknik. Men vad som avses med framställning eller framtagning eller vilka typer av djur som omfattas av begreppen har CFN inte definierat (ansökningsblanketten och vägledningen finns med i sin helhet i bilagorna 3 och 4).

Eftersom det saknas entydiga termer om vad som avses med framställning och framtagning av djur kan det inte uteslutas att olika inrättningar som bedriver verksamhet med försöksdjur tolkar ansökningsblanketten om godkännande av djurförsök på olika sätt och därmed också lämnar olika uppgifter om sin verksamhet i ansökningarna.

I praktiken råder det sannolikt enighet om att djur som avlivas för att få tillgång till ägg/embryon och att djur som används som fostermödrar inkluderas i begreppen framställning och/eller framtagning. Men hur bedöms t.ex. djur med genetiska förändringar som endast används i avel? Behöver de djuren alls redovisas som försöksdjur om de inte utsätts för några ingrepp och hur redovisar man de djur som används i avel sedan ett experiment har avslutats?

14.2.2 Nya uttryckliga krav på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd

Enligt min bedömning finns det enligt nu gällande bestämmelser inte något direkt krav på etiskt godkännande av enbart avel med genetiskt modifierade djur och andra djur med förändrad arvs-massa.

Jag är av uppfattningen att samtliga djur som används i processen för att ta fram sådana djur bör omfattas av kravet på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd. Lidande och obehag kan uppkomma som ett resultat av den genetiska förändringen i sig. Det är därför väsentligt att alla djur som är involverade i processen omfattas av kravet på etisk prövning för att undvika att dessa djur utsätts för ett onödigt lidande.

För närvarande regleras kravet på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd i 21 § djurskyddslagen (1998:534). De nya kraven på godkännande kan därför lämpligen föras in i denna paragraf. Enligt mitt författningsförslag i delbetänkandet (SOU 2002:86) skall dock den nuvarande 21 § betecknas 20 § så i författningsförslagen i mina betänkanden hittar man ändringen i 20 § djurskyddslagen.

Den ändrade paragrafen föreslås lyda:

20 § djurskyddslagen

Framställning och användning av djur i djurförsök skall godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan framställningen eller användningen påbörjas.

Avel i syfte att få fram försöksdjur med förändrad arvs massa och avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren skall också godkännas från etisk synpunkt av en djurförsöksetisk nämnd innan aveln påbörjas.

Paragrafen omfattar all sådan användning av djur som jag i avsnitt 14.1 har föreslagit skall klassificeras som framställning av djur.

Paragrafen omfattar också viss avel med djur. Den avel som omfattas är avel för att få fram försöksdjur med förändrad arvs massa samt avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren.

Följande typer av djur föreslås omfattas av kravet på godkännande:

- djur som används som donatorer av det biologiska material som används vid framställning,
- djur som används som fostermödrar,
- djur som används i avel för att få fram försöksdjur om de bär på anlag som förändrats genom genteknik, kemiska preparat, strålning eller andra liknande förfaranden eller spontana mutationer som kan medföra lidande eller obehag för djuren,
- djur som används i avel för att få fram försöksdjur om aveln har en sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren.

Att jag föreslår att även avel med djur med spontana mutationer som kan medföra lidande eller obehag för djuren skall kräva godkännande av en djurförsöksetisk nämnd är förknippat med mitt synsätt att lagstiftningen för försöksdjur skall vara teknik-/metodneutral. Det som skall vara styrande för bedömningen av ett

djurförsök är betydelsen av djurförsöket i förhållande till djurens lidande. Förökning av djur med sådan spontant muterad arvs massa medför särskilda etiska problem just med hänsyn till att djuren är utsatta för lidande eller obehag genom den genetiska konstitutionen i sig.

Utanför paragrafens tillämpningsområde faller avel med djur som sker för andra ändamål än att få fram försöksdjur, t.ex. avel med husdjur, sportdjur eller sällskapsdjur.

Det bör särskilt nämnas att om aveln för att ta fram husdjur, sportdjur eller sällskapsdjur någon gång i framtiden kommer att ske med hjälp av genteknik, kemikalier, strålning eller liknande förfaranden kommer den att falla under paragrafens tillämpningsområde eftersom dessa förfaranden ännu får betraktas som så pass osäkra att de är hänförliga till försöksverksamhet. Om teknikerna så småningom kommer att utvecklas till att vara så effektiva och säkra att de kan betraktas som rutinmässiga åtgärder får frågan naturligtvis övervägas igen, men så utvecklade är teknikerna inte i dag.

Enligt min bedömning kommer den föreslagna regeln om krav på godkännande av en djurförsöksetisk nämnd av avel med djur med förändrad arvs massa i princip att täcka de fall där aveln kan leda till lidande eller obehag för djuren. Det är dock möjligt att djur som man avlar på är belastade av problem eller besvär som är ärftliga men som ändå inte direkt kan hänföras till medveten avel med djur med genetiska förändringar. I den mån sådana djur finns och avel bedrivs med dem bör även den aveln prövas av en djurförsöksetisk nämnd. Det är enligt min mening just risken för lidande eller obehag som är central för bedömningen av det berättigade i att ta fram och/eller använda sig av försöksdjur. Den nya, ändrade bestämmelsen i djurskyddslagen innehåller därför även ett krav på att avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren skall godkännas av en djurförsöksetisk nämnd innan aveln påbörjas.

14.2.3 Följdändringar i tillståndsparagrafen

För att bestämmelserna gällande försöksdjur skall vara logiska och konsekventa föreslår jag att 19 § djurskyddslagen, som reglerar krav på tillstånd för djurförsöksverksamhet, kompletteras med ett

uttryckligt omnämnande av att krav på tillstånd även gäller vid framställning av försöksdjur.

19 § djurskyddslagen föreslås lyda: För att djur skall få framställas eller användas i djurförsök eller få födas upp, förvaras eller tillhandahållas för sådant ändamål fordras tillstånd från regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer.

Ett tillstånd får återkallas.

Förslaget är endast ett språkligt förtydligande och innebär således inte någon ändring i sak.

14.3 Ändringar i bestämmelsen om avelsförbud

Mitt förslag: Sådan avel med försöksdjur som har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd skall undantas från tillämpningsområdet för 29 § djurskyddsförordningen.

Djurskyddsmyndigheten skall dock äga rätt att meddela bindande föreskrifter om villkor för eller förbud mot avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för försöksdjuren eller påverka deras naturliga beteende.

14.3.1 Avelsförbudet i 29 § djurskyddsförordningen

För närvarande finns i 29 § djurskyddsförordningen (1988:539) en bestämmelse som reglerar avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren eller påverka deras naturliga beteenden.

29 § djurskyddsförordningen

Jordbruksverket får meddela föreskrifter om förbud mot eller villkor för avel med sådan inriktning att den kan påverka djurens naturliga beteenden.

Avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden. Närmare föreskrifter om förbudet meddelas av Jordbruksverket.

Paragrafens första stycke innehåller ett bemyndigande för Jordbruksverket att meddela föreskrifter om förbud mot eller villkor för avel med sådan inriktning att den kan påverka djurens naturliga beteenden. Några sådana föreskrifter för försöksdjur har inte meddelats av Jordbruksverket.

Av ordalydelsen till paragrafens andra stycke framgår att avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden. Någon begränsning av paragrafens tillämplighet har inte uttryckligen gjorts varför den även torde vara tillämplig på avel med försöksdjur. I praktiken har bestämmelsen dock inte använts för försöksdjur.

I Sverige finns som tidigare nämnts ett antal olika djurstammar som fungerar som modeller för människor och djur. Dessa stammar har tagits fram med såväl konventionella metoder (inavel av djur med spontana mutationer och avel på djur som har bibringats förändringar i sin arvs massa genom t.ex. kemikalier eller strålning) som genom gentekniska metoder. Alla djur som fungerar som modeller bär inte på sådana arvsanlag som medför lidande eller obehag för djuren men flera av djuren gör det. Avel med sådana stammar av försöksdjur som har anlag som kan medföra lidande eller obehag för djuren är enligt min mening inte förenlig med bestämmelsen om avel i djurskyddsförordningen.

Mot bakgrund att det i praktiken bedrivs avel med försöksdjur, vilka riskerar att utsättas för lidande till följd av den genetiska konstitutionen i sig får avelsförbudet i djurskyddsförordningen, sin tydliga ordalydelse till trots, i dag anses vara förenat med en viss osäkerhet. Det är naturligtvis olyckligt och bestämmelsen bör därför ändras.

14.3.2 Försöksdjur är ett specialfall

Djurskyddsförordningens 29 § gäller all form av avel med djur.

För de flesta typer av djur råder det stor enighet om att djuren skall skyddas mot onödigt lidande och sjukdom. Denna uppfattning finns också manifesterad i 2 § djurskyddslagen. Paragrafen utgör en portalparagraf i djurskyddslagen och flera av de andra bestämmelserna i lagen och dess följdförfattningar kan sägas utgöra preciseringar av den.

2 § djurskyddslagen

Djur skall behandlas väl och skyddas mot onödigt lidande och sjukdom.

Djur, som används för ändamål som avses i 19 §, skall inte anses vara utsatta för onödigt lidande eller sjukdom vid användningen, om denna har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd.

Som framgår av andra stycket i paragrafen intar dock försöksdjuren en särskild ställning i djurskyddslagstiftningen. Försöksdjur skall inte anses vara utsatta för onödigt lidande eller sjukdom om användningen av dem har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd. För försöksdjur är det accepterat med ett visst mått av lidande om lidandet uppvägs av betydelsen av användningen av djuren. Att betydelsen av djurförsöket skall överväga försöksdjurens lidande finns i dag fastslaget i 49 § djurskyddsförordningen. Det är de djurförsöksetiska nämnderna som prövar om betydelsen överväger lidandet för försöksdjuren.

En konfliktsituation liknande den som uppstår mellan det allmänna förbudet mot viss typ av avel och det särskilda systemet för prövning av djurförsök har uppstått tidigare. Den tidigare konflikten handlade om tillsynsmyndigheternas möjligheter att förbjuda utförandet eller fullföljandet av djurförsök som godkänts av en djurförsöksetisk nämnd. Under slutet av 1980-talet meddelade lokala tillsynsmyndigheter i ett par fall föreläggande om förbud mot vissa djurförsök som godkänts av en djurförsöksetisk nämnd. Ett av ärendena överklagades och avgjordes av kammarrätten som uttalade att tillsynsmyndigheten inte lagligen var förhindrad att meddela förbud mot djurförsöket.

Riksdagen och regeringen ansåg dock att den utvecklingen gick i fel riktning och riksdagen beslutade därför, på förslag från regeringen (prop. 1989/90:118, s. 10–11, bet. 1989/90:JoU23, s. 9–10 och rskr. 1989/90:342) om en ändring i 2 § djurskyddslagen i syfte att klargöra att om ett djurförsök tillstyrks av en djurförsöksetisk nämnd så skall djuret, så vitt avser försöket, inte anses vara utsatt för onödigt lidande eller sjukdom. I samband med beslutet om ändring av paragrafen uttalade riksdagen:

”Användningen av försöksdjur skall enligt djurskyddslagen prövas från etisk synpunkt innan försöket påbörjas. Prövningen görs av särskilda djurförsöksetiska nämnder. Nämndernas uppgift är att göra en ingående och allsidig bedömning av nödvändigheten av ett djurförsök och de etiska problemen kring försöket. För att klara denna uppgift har nämnderna getts en särskild sammansättning med lekmän, forskare och försöksdjurspersonal representerade. Bland lekmännen finns såväl allmänintressena som djurskyddsorganisationerna företrädade. Vid prövningen gäller enligt djurskyddsförordningen att nämnden skall ta hänsyn till å ena sidan försökets betydelse och å andra sidan lidandet för djuret.

I likhet med jordbruksministern anser utskottet att den etiska prövningen bl.a. tillgodoser kravet på att djur inte utsätts för onödigt

lidande eller sjukdom. Avsikten med gällande bestämmelser är givetvis att den bedömning som görs av de djurförsöksetiska nämnderna skall vara bindande för tillsynsmyndigheterna. I annat fall förlorar den etiska prövningen en del av sitt värde.”

Jag anser att samma skäl som riksdagen lyft fram är aktuella även när det gäller konflikten mellan de allmänna bestämmelserna om förbud mot viss typ av avel och de särskilda bestämmelserna som gäller för försöksdjur. Det är de djurförsöksetiska nämnderna som har den speciella kompetensen och sammansättningen för att göra den etiska prövningen av om ett djur skall få användas för försöksändamål.

Jag anser, som jag tidigare har nämnt, att den djurförsöksetiska nämndens bedömning av djurförsök skall utsträckas till att gälla även avel med djur med förändrad arvs massa och avel med djur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren.

Om en djurförsöksetisk nämnd i det enskilda fallet har bedömt tillåtligheten av en viss typ av avel anser jag att den djurförsöksetiska nämndens bedömning skall vinna företräde framför det generella avelsförbudet i 29 § djurskyddsförordningen. Jag föreslår därför att sådan avel som har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd inte skall omfattas av bestämmelsen i 29 § djurskyddsförordningen. För försöksdjurens del får kravet på prövning av en djurförsöksetisk nämnd, precis som för annan användning av försöksdjur, säkerställa att avelsdjuren inte utsätts för ett onödigt lidande.

Det är endast avel med försöksdjur som föreslås undantas från det generella avelsförbudet. För avel med andra djur än försöksdjur skall förbudet fortfarande gälla.

Djurskyddsmyndigheten, som från årsskiftet får det totala ansvaret för djurskyddet, skall i likhet med vad som i dag gäller för Jordbruksverket, kunna meddela sådana föreskrifter om villkor för eller förbud mot avel som myndigheten finner nödvändiga för att säkra djurskyddet.

Enligt min mening bör Djurskyddsmyndighetens föreskriftsrätt gälla även för försöksdjurens del. Djurskyddsmyndigheten föreslås därför även bemyndigas att meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för försöksdjur eller påverka försöksdjurs naturliga beteende.

Den aktuella paragrafen i djurskyddsförordningen föreslås ändras enligt följande.

29 § djurskyddsförordningen

Avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden.

Första stycket gäller inte avel med försöksdjur om aveln är godkänd av en djurförsöksetisk nämnd.

Djurskyddsmyndigheten får meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot avel med sådan inriktning att den kan påverka djurens naturliga beteende.

Djurskyddsmyndigheten får även meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för försöksdjur eller påverka försöksdjurs naturliga beteende.

Ett alternativ till mitt förslag att undanta avel av försöksdjur från avelsförbudet i 29 § djurskyddsförordningen är att i paragrafen uttryckligen ange att även avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren är förbjuden.

Enligt min mening är dock detta inte ett realistiskt alternativ. För det första skulle ett sådant förbud bli mycket säreget med hänsyn till att något förbud mot att framställa sådana djur inte finns i svensk rätt. För det andra skulle ett förbud enligt min uppfattning försvåra för Sverige att uppfylla det forskningspolitiska målet. Målet för vår forskningspolitik är att Sverige skall vara en ledande forskningsnation med forskning av hög vetenskaplig kvalitet. För att nå detta mål har det bedömts vara angeläget att svensk forskning utvecklar en spetskompetens inom viktiga forskningsfält. Biovetenskap och bioteknik bedöms vara ett strategiskt viktigt forskningsfält. Målet har poängterats bl.a. i regeringsförklaringen för år 2003 och i riksdagens beslut med anledning av prop. 2000/01:3, bet. 2000/01:UbU1, rskr. 2000/01:99.

14.4 Ändringar i bestämmelsen om hormontillförelse m.m. till djur

<p>Mitt förslag: Försöksdjur skall undantas från tillämpningsområdet för 28 § djurskyddsförordningen om förbud mot att tillföra djur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurs egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymptom.</p>
--

Djurskyddsmyndigheten skall äga rätt att meddela bindande föreskrifter om villkor för eller förbud mot sådan tillförsel av hormoner eller andra ämnen.

I 28 § djurskyddsförordningen finns ett förbud mot att tillföra djur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurs egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymptom.

28 § djurskyddsförordningen

Det är förbjudet att tillföra djur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurens egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymptom.

Första stycket gäller inte ämnen som omfattas av lagen (1985:295) om foder.

Jordbruksverket får meddela föreskrifter om undantag eller för särskilt fall medge undantag från första stycket.

Även för denna bestämmelse bör det enligt min mening uttryckligen klargöras om förbudet gäller försöksdjur eller inte.

Av samma skäl som angetts i avsnitt 14.3 beträffande avelsförbudet anser jag att försöksdjuren bör undantas från det generella tillämpningsområdet för bestämmelsen. Om det vore förbjudet att tillföra försöksdjur hormoner eller andra ämnen annat än i förebyggande, diagnostiserade eller behandlade syfte skulle enligt min mening testning av olika ämnen och substanser som t.ex. nya vaccin och läkemedel inte lagligen kunna göras i Sverige. Enligt min uppfattning är det av stor vikt att sådana tester och kontroller även fortsättningsvis kan göras. Dessutom finns det i läkemedelslagstiftningen krav på att vissa tester och kontroller av ett läkemedels effekt och säkerhet görs på djur i djurförsök.

Av ovan nämnda anledning bör det generella förbudet mot tillförsel av hormoner eller andra ämnen till djur i andra syften än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymptom inte gälla för försöksdjur. Däremot bör Djurskyddsmyndigheten enligt min mening ha en möjlighet att meddela bindande föreskrifter för försöksdjurens del även på detta område, om myndigheten anser det nödvändigt med sådana föreskrifter från djurskyddssynpunkt.

Den aktuella bestämmelsen i djurskyddsförordningen föreslås därför ändras enligt följande.

28 § djurskyddsförordningen

Det är förbjudet att tillföra ett djur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurets egenskaper i annat syfte än att förebygga, påvisa, bota eller lindra sjukdom eller sjukdomssymptom.

Första stycket gäller inte om användningen av ett försöksdjur har godkänts av en djurförsöksetisk nämnd. Det gäller heller inte ämnen som omfattas av lagen (1985:29) om foder.

Djurskyddsmyndigheten får dock meddela föreskrifter om villkor för eller förbud mot att tillföra ett försöksdjur hormoner eller andra ämnen för att påverka djurets egenskaper.

Djurskyddsmyndigheten får meddela föreskrifter om undantag eller för särskilt fall medge undantag från första stycket avseende andra djur än försöksdjur.

14.5 Fler uppgifter i ansökningarna om djurförsök och i försöksdjursstatistiken

Ansökningarna om godkännande av djurförsök och statistiken över antalet använda försöksdjur behöver enligt min mening ändras så att de bättre fångar upp de olika kategorier av djur som används för att framställa och avla med djur med en speciell genetisk konstitution.

14.5.1 Ändringar i ansökningarna om godkännande av djurförsök

Mitt förslag: En ansökan om djurförsök skall innehålla tydliga uppgifter om de djur som är inblandade i framställning av djur med förändrad arvs massa och avel med djur med förändrad arvs massa eller avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren.

Den nya Djurskyddsmyndigheten bör se över och komplettera ansökningsblanketten för djurförsök, dagens klassificeringssystem för indelning av djurförsök i olika svårighetsgrader och vägledningen för ifyllande av ansökningsblanketten. Detta för att tillförsäkra att de djurförsöksetiska nämnderna får tillgång till sådana uppgifter om djuren.

I mitt delbetänkande har jag föreslagit att de nu gällande kraven på en ansökan om godkännande av djurförsök kompletteras på ett antal punkter, se kap 11.1 i delbetänkandet (SOU 2002:86). Utöver dessa punkter bör ansökan enligt min uppfattning även innehålla tydliga uppgifter om de djur som är inblandade i framställning av djur med förändrad arvs massa och avel med djur med förändrad arvs massa eller med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren.

En ansökan bör innehålla uppgifter om bl.a.:

- det antal djur som är tänkta att användas som donatorer av biologiskt material för framställning,
- det antal djur som är tänkta att användas som fostermödrar,
- det antal djur som karakteriserats,
- en redogörelse för de moment som ingår i karakteriseringen och för sådana moment i karakteriseringen som bedöms kunna medföra lidande eller obehag för djuren,
- det antal djur som bedöms behöva användas i avel med djur med förändrad arvs massa eller i avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren, och
- sökandens bedömning av det eventuella lidande eller obehag som djuren förväntas utsättas för till följd av den genetiska konstitutionen i sig (s.k. *medfött lidande/obehag*).

Det bör av handlingarna i ärendet framgå om den djurförsöksetiska nämnden delar sökandens uppfattning om svårighetsgraden av eventuellt lidande eller obehag för djuren.

Djurskyddsmyndigheten bör överväga hur de nya uppgifterna om djuren som används vid framställning och avel skall inarbetas i ansökningsblanketten. Här vill jag bara utveckla den sista punkten i listan något. De fyra första punkterna behöver inte någon närmare förklaring.

I det betänkande om alternativa metoder till djurförsök och försöksdjursanvändningens omfattning i framtiden som Försöksdjursutredningen publicerade år 1998 (SOU 1998:75) påpekade den särskilda utredaren att det behövs en tydlig strategi från centralt håll för de plågsamma djurförsöken. Enligt utredaren bör det åligga den centrala myndigheten för försöksdjursfrågor att identifiera och prioritera åtgärder för att undvika eller lindra dessa djurs lidande.

Mot bakgrund av synpunkterna och förslagen i Försöksdjursutredningens betänkande uppdrog regeringen åt CFN att utreda

förutsättningarna för att kunna göra en kvantifierad bedömning av försöksdjurens smärta och andra obehag i samband med djurförsök. CFN redovisade sitt uppdrag till regeringen i en rapport med titeln *Smärta och andra obehag i samband med djurförsök m.m.* Utredningen är publicerad i CFN:s skriftserie nr 39, 2000. Enligt rapporten bör det införas ett klassificeringssystem med en indelning av djurförsöken i tre svårighetsgrader; ringa, måttlig och avsevärd.

Ett system för klassificering av djurförsök har också införts och sedan år 2002 krävs att en sökande som vill få ett djurförsök godkänt skall bedöma djurförsökets svårighetsgrad och på ansökningsblanketten till de djurförsöksetiska nämnderna kryssa för vilken kategori djurförsöket hör till.

Med *ringa* svårighetsgrad avses: Försök där djuren inte löper risk för mer än ringa smärta och/eller andra obehag.

Med *måttlig* svårighetsgrad avses: Försök där djuren inte löper risk för mer än måttlig smärta och/eller andra obehag som i normalfallet är fullt hanterbar från djurskyddssynpunkt för användare med goda kunskaper och tekniker.

Med *avsevärd* svårighetsgrad avses: Försök där djuren löper risk för avsevärd smärta och/eller andra obehag som inte alltid är möjlig att eliminera ens med goda kunskaper och tekniker hos användarna.

I den av CFN utarbetade vägledningen för ifyllande av blanketten om godkännande av djurförsök finns även en lista med exempel på olika förfaranden som bedöms tillhöra de olika svårighetsklasserna.

Vad som skall redovisas enligt dagens system är vilken klass djurförsöket som helhet är hänförligt till. Enligt min mening är det också av vikt för den etiska prövningen att av en ansökan om djurförsök kunna urskilja om och i så fall vilket medfött lidande eller obehag som försöksdjuren är utsatta för. Med medfött lidande/obehag avser jag lidande eller obehag som är förbundet med djurets konstitution i sig. Lidandet eller obehaget behöver inte uppträda vid födseln utan det kan inträda även senare. Av betydelse för om det skall anses vara medfött är således om det är kopplat till djurets inneboende egenskaper snarare än till andra eller senare inträffade faktorer. Exempel på senare inträffade faktorer är t.ex. skador och sjukdomar som uppkommit till följd av moment i det efterföljande experimentet eller till följd av olyckor eller smitta från omgivningen.

CFN:s lista med exempel är så utformad att den har en viss aktualitet även för bedömning av genetiskt modifierade djur. Som ett exempel på förfaranden med måttlig svårighetsgrad anges t.ex. sjukdomsmodeller där djuren kan utsättas för smärta eller lidande som minimeras genom lämplig vård. För att listan skall kunna fungera som en god vägledning för att bedöma medfött lidande och obehag behöver den dock sannolikt kompletteras med ytterligare exempel.

Jag föreslår att den nya djurskyddsmyndigheten får i uppgift att se över och komplettera ansökningsblanketten om godkännande av djurförsök. Myndigheten bör också se över och komplettera klassificeringssystemet för djurförsök och den vägledning för klassificering av djurförsök som finns i dag så att dessa kan fungera som en vägledning också för hur medfött lidande och obehag skall bedömas hos försöksdjur. En fråga som kan behöva övervägas i det sammanhanget är om skalan behöver kompletteras med ytterligare en kategori/klass för att täcka de djur som visserligen har fått en förändrad arvs massa men som bedöms vara helt fria från lidande och obehag. En genetisk förändring behöver ju inte leda till lidande eller obehag.

14.5.2 Ny statistik

Mitt förslag: De nu gällande bestämmelserna om statistisk redovisning av antalet använda försöksdjur bör kompletteras med krav på uppgifter om antalet djur som används i framställning av försöksdjur och i avel med försöksdjur med förändrad arvs massa eller med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren. De bör även kompletteras med krav på redovisning av svårighetsgraden av eventuellt medfött lidande eller obehag hos djuren.

För att statsmakten och allmänhet skall få överblick över verksamheten med försöksdjur är det viktigt att vissa uppgifter om verksamheten lämnas.

För närvarande gäller att inrättningar som använder försöksdjur, senast den 1 mars varje år, skall lämna uppgifter om det totala antalet ryggradsdjur som använts för vetenskapliga ändamål under föregående år. Inrättningarna skall också lämna uppgifter om det antal djur som använts i olika typer av försök, nämligen;

- försök med direkt medicinsk eller biologisk anknytning och försök inom utbildningen,
- försök med inriktning på skyddet av människor, djur och miljö,
- försök som krävs enligt svensk eller utländsk lagstiftning eller internationella konventioner,
- beteendeförsök,
- försök för uttagande av organ, och
- övriga försök.

Bestämmelserna om den statistiska rapporteringsskyldigheten finns i Centrala försöksdjursnämndens kungörelse (LSFS 1989:38) med föreskrifter om statistikföring vid användning av djur för vetenskapliga ändamål m.m.

Som framgår av punktlistan ovan finns för närvarande inte några krav på särskild redovisning av djur med genetiska förändringar eller djur med medfött lidande eller obehag.

Då dessa djur riskerar att lida eller känna obehag redan innan ett experiment har påbörjats är det, som jag tidigare påpekat, enligt min mening viktigt att man kan få en överblick över hur många sådana djur som använts och vilket lidande eller obehag som djuren utsatts för. Med hänsyn till att genteknik på djur fortfarande är relativt nytt och kunskaperna om hur genetiskt modifierade djur mår är begränsade är det från djurskyddssynpunkt också viktigt att kunna urskilja och jämföra hur just denna grupp av djur förhåller sig till övriga typer av försöksdjur.

Ett möjligt och enligt min uppfattning betydelsefullt verktyg för att skaffa en bättre överblick och kunskap om djuren med särskild konstitution i allmänhet och genetiskt modifierade djur i synnerhet, är att ställa krav på att statistiken över antalet använda försöksdjur kompletteras med uppgifter om framställning, avel och användning av sådana djur.

Enligt min mening bör statistiska uppgifter lämnas om;

- antalet djur som under året använts vid framställning av genetiskt modifierade djur,
- antalet djur som under året använts för framställning av djur med förändrad arvs massa med andra metoder än genteknik (t.ex. genom strålning eller användning av kemiska substanser),
- antalet genetiskt modifierade djur som under året använts i avel,

- antalet djur med förändringar i arvsmassan, andra än genetiskt modifierade djur, som använts i avel under året (inklusive inavlade försöksdjur med mutationer i arvsmassan som kan medföra lidande eller obehag),
- antalet djur som under året använts i avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren, och
- antalet djur med genetiska förändringar som använts i experiment under året,
- antalet djur med förändringar i arvsmassan, andra än genetiskt modifierade djur, som använts i experiment under året (inklusive inavlade försöksdjur med mutationer i arvsmassan som kan medföra lidande eller obehag),
- den djurförsöksetiska nämndens bedömning av svårighetsgraden av eventuellt lidande/obehag som djuren utsatts för till följd av djurets konstitution i sig.

Redan i dag gäller att en sökande som skall få en ansökan om djurförsök godkänd skall bedöma djurförsökets svårighet i enlighet med CFN:s skala för klassificering av djurförsök. I mitt tidigare nämnda delbetänkande (se kap. 16.6) har jag föreslagit att statistiken över antalet använda försöksdjur skall kompletteras med uppgifter om det antal djur som är att hänföra till varje klass. På samma sätt bör enligt min mening även uppgifter om svårighetsgraden av det medfödda lidandet eller obehaget lämnas beträffande de djur som använts vid framställning av försöksdjur och avel med försöksdjur med förändrad arvs massa eller med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren.

I delbetänkandet föreslog jag att den djurförsöksetiska nämndens bedömning av svårighetsgraden skall gå att utläsa av handlingarna i ärendet om godkännande. De statistiska uppgifterna som skall lämnas till den centrala myndigheten för försöksdjursfrågor föreslog jag därför böra baseras på de djurförsöksetiska nämndernas bedömning av djurförsöket. Detsamma bör gälla även för de statistiska uppgifter som jag här föreslår.

Genom att komplettera statistiken med uppgifter av detta slag kan man få en tydligare bild av den verksamhet som bedrivs med denna typ av djur. Man kan bl.a. få en uppfattning om hur vanligt det är att djur av detta slag över huvud taget besväras av negativa konsekvenser till följd av sin genetiska konstitution och i de fall negativa konsekvenser uppkommer, en uppfattning om hur allvarliga de är.

14.6 Behov av goda rutiner för karaktärisering och dokumentation om djurens hälsa och välbefinnande

Mitt förslag: Inrättningar som bedriver verksamhet med djur som riskerar att lida eller känna obehag redan före ett experiment påbörjats bör identifiera nyckelpersoner. Dessa personer bör ha ansvaret för att utreda och dokumentera djurens hälsotillstånd, eventuellt nedsatt välbefinnande hos djuren och eventuella behov av särskild omvårdnad för att tillgodose dessa djurs hälsa och välbefinnande.

För att vara säker på att djur som riskerar att lida eller känna obehag redan före ett experiment påbörjats inte skall utsättas för ett onödigt lidande eller obehag vore det enligt min mening bra om dessa djur alltid åtföljs av en information om djurens hälsotillstånd, om eventuellt nedsatt välbefinnande hos djuren och om eventuella behov av särskild omvårdnad för att tillgodose djurens hälsa och välbefinnande.

Det är i dag en öppen fråga om någon och i så fall vem som har ansvaret för att göra en grundlig bedömning och dokumentation av konsekvenserna för försöksdjuren och se till att denna handling följer med djuren vid ett eventuellt överlämnade till en annan inrättning (juridisk person).

Vad gäller djur med arvs massa som förändrats med genteknik eller med andra, liknande metoder, faller det naturligt att ansvaret för att undersöka djuren och upprätta dokumentation om dem ankommer på den som ansöker om att få framställa nya linjer med djur. Det har dock, bl.a. genom utredningens enkätundersökning om verksamhet med genetiskt modifierade djur i Sverige, kommit fram att flera av de inrättningar som framställer genetiskt modifierade djur har verksamheten upplagd på ett sådant sätt att den närmare undersökningen av djurens hälsa och välbefinnande sker hos de forskare som skall använda djuren.

I enkätundersökningen anger endast en av de fem inrättningar som uppger att de framställer djur att de också karaktäriserar (i viss utsträckning) djur vid gencentret. Övriga fyra inrättningar har angett att de inte utför någon som helst karaktärisering av djuren vid gencentret. Det innebär att den som ansöker till en djurförsöksetisk nämnd om godkännande av framställning av djur i

dessa fall inte själv gör en utvärdering av effekterna för djuren av genförändringen eller dokumenterar dessa (vad som avses med karaktärisering av djur har beskrivits mer utförligt i kap. 7).

Hur och under vilka former de forskare som skall använda djuren utvärderar dem kan jag inte uttala mig om. Utredningens enkät innehåller visserligen ett avsnitt med frågor om karaktärisering men mot bakgrund av den låga generella svarsfrekvensen och ett antal partiella svarsbortfall på dessa frågor ger undersökningen inte några säkra svar på hur karaktäriseringen i praktiken hanteras.

Då jag inte har kunnat få fram en tydlig bild av hur karaktärisering av djur hanteras kan jag i det här skedet inte lämna några konkreta förslag till hur denna fråga bör regleras. Vem eller vilka som bör ha ansvaret för att göra en ordentlig utvärdering av djuren och dokumentera viktig kunskap om dem är dock, enligt min mening, en från djurskyddssynpunkt betydelsefull fråga. Det vore därför bra om de inrättningar som bedriver verksamhet med djur av detta slag själva kan se över och diskutera frågan för att identifiera lämpliga nyckelpersoner. Nyckelpersonerna bör ansvara för att nödvändiga utvärderingar av djuren görs och att dokumentation om djuren utarbetas och distribueras tillsammans med djuren vid ett eventuellt överlämnande av djuren till en annan inrättning (juridisk person).

14.7 Vissa frågor av särskilt intresse att överväga i framtiden

Det finns många frågor gällande framställning och användning av försöksdjur som är intressanta att utvärdera från djurskyddssynpunkt. Jag vill här endast nämna några områden som jag bedömer är av särskilt intresse att överväga i framtiden.

14.7.1 Kunskaper om hur djur mår och modeller för att utvärdera hälsa och välbefinnande

Med hänsyn till att framställning av genetiskt modifierade djur ännu är ett relativt nytt område och att kunskaperna om hur dessa djur mår är begränsade är det från djurskyddssynpunkt väsentligt att vetenskapliga utvärderingar görs av konsekvenserna för djuren av genetiska modifieringar.

En viktig del i dessa utvärderingar bör enligt min mening vara att försöka hitta så förfinade kriterier som möjligt för att bedöma dessa djurs hälsa och välbefinnande och att identifiera lämpliga kriterier för när genetiskt modifierade djur bör avlivas av djurskyddsskäl.

Det bör ankomma på Djurskyddsmyndigheten att ansvara för att sådana utvärderingar görs.

Kunskap som inte sprids är av föga nytta. Det är därför viktigt att den nya kunskap som vinn sprids inom forskarvärlden så att de som sysslar med genetiskt modifierade djur är uppdaterade i fråga om de senaste rönen. Djurskyddsmyndigheten bör delta även i detta arbete, bl.a. genom att ställa krav på att utbildningen av personer som arbetar med försöksdjur skall innehålla aktuell och för ändamålet tillräcklig information om genetiskt modifierade djur.

Det är också viktigt att Djurskyddsmyndigheten omvandlar nya kunskaper till konkret vägledning för dem som arbetar med genetiskt modifierade djur. Exempelvis bör myndigheten arbeta för att slå fast vilka metoder och tekniker som får anses mest djurvänliga och utfärda bestämmelser, riktlinjer eller allmänna råd om vilka metoder eller tekniker som bör användas eller undvika att användas.

Det finns ett visst mått av traditionella inslag i forskningen. Om en viss metod t.ex. har börjat användas och fungerar kan det finnas ett motstånd mot att byta ut den mot en annan metod. Motståndet kan grunda sig i att personen känner att han eller hon behärskar den redan använda metoden medan han eller hon ännu inte lärt sig behärska den nya metoden. Det kan grunda sig på att utrusning saknas för genomförande av den nya metoden och det kan också grunda sig på att det kan uppstå problem med jämförbarheten med äldre försök om man byter den metod man tidigare använt sig av mot en ny. För att nya metoder eller tekniker skall få ett snabbt genomslag är det därför nödvändigt att ett kontinuerligt arbete läggs ned på att ställa krav på att de tekniker och metoder som används i dag byts ut mot nyare och mer djurvänliga alternativ när sådana finns. Ett exempel på metoder som från djurskyddssynpunkt är av intresse att utvärdera och reglera på detta sätt är t.ex. metoderna för karaktärisering och identitetsmärkning av djur.

14.7.2 Kryopreservering

En metod som jag bedömer är av stort intresse att utvärdera är användningen av kryopreservering (fryslagring av biologiskt material) vid framställning och avel med försöksdjur. Kryopreservering beskrivs närmare i kap. 9.

En del forskare hävdar att kryopreservering är en av de största enskilda åtgärderna för att minska antalet försöksdjur på djuravdelningarna (L. Åhrlund-Richter, "Fryslagring och patogeneliminering hos mus", artikel i *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003, s. 9). Jag kan inte bedöma om det är riktigt men jag är övertygad om att metoden med fryslagring av biologiskt material är ett mycket viktigt och användbart sätt att begränsa lidande och obehag hos djur som löper risk att utsättas för sådana konsekvenser redan genom sin blotta existens.

Av svaren på utredningens enkätundersökning om genetiskt modifierade djur har det framgått att kryopreservering används vid några av landets försöksdjursinrättningar. Vid ett antal inrättningar hålls dock genetiskt modifierade djur fortfarande i levande stammar även efter att djurförsöket har avslutats i vilket djuren ursprungligen var tänkta att användas.

Man kan fråga sig varför kryopreservering inte alltid används när ett djurförsök väl har avslutats. Enligt uppgifter från personer som är bekanta med kryopreservering finns det i huvudsak två orsaker till det. En orsak är att vissa djurstammar används så ofta att det inte är meningsfullt att fryslagra materialet. Den andra orsaken är att vissa forskare inte känner till eller litat på att metoden verkligen fungerar.

Från djurskyddssynpunkt vore det därför värdefullt att utvärdera om metoden med kryopreservering är ett användbart och säkert alternativ för att bevara stammar med djur och att med ledning av denna utvärdering meddela riktlinjer för om, hur och när metoden i så fall bör användas.

Det bör ligga inom ramen för Djurskyddsmyndighetens uppdrag att utvärdera denna fråga.

14.7.3 Immaterialrättsliga aspekter på framställning och användning av genetiskt modifierade djur

En annan fråga som är viktig att utreda är de immaterialrättsliga aspekterna på framställning av djur.

I dag är det möjligt att meddela patent på vissa typer av levande djur. Patent innebär en ensamrätt att använda en patenterad uppfinning yrkesmässigt. I utbyte mot denna rätt måste patenthavaren offentliggöra sin uppfinning. Ensamrätten gäller i 20 år. Den som utnyttjar en uppfinning utan tillåtelse från patentinnehavaren gör ett s.k. patentintrång och kan stämmas inför domstol.

Patent skyddar tekniska lösningar och uppfinningar. Det är själva idéens utformning och användning man får skydd för. Det betyder att inte bara *produkter* utan även *metoder* och *användningar* kan patenteras.

För att få patent på en uppfinning måste denna uppfylla vissa krav. Den måste kunna *tillgodogöras industriellt*, den måste vara *ny* och den måste ha *uppfinningshöjd*.

Rena upptäckter eller vetenskapliga teorier inte är patenterbara eftersom de saknar teknisk karaktär. Enbart en upptäckt av något som redan finns i naturen, t.ex. proteiner, gener, mikroorganismer, växter eller djur, kan inte patenteras. Patent kan därför inte meddelas t.ex. för nötkreatursrasen belgisk blå och vit boskap eftersom denna ras har avlats fram med traditionella avelsmetoder.

Om man däremot upptäcker en produkt i naturen, lyckas isolera den ur sin naturliga miljö och hittar en specifik användning för produkten, kan metoden eller produkten patenteras. Om t.ex. ett djur bibringas ändringar i sin arvs massa, genom genteknik eller någon annan liknande metod, kan metoderna för detta liksom det framställa djuret i sig patenteras. Det kanske mest välkända patenterade djuret är den s.k. onkomusen (en mus som har lätt att utveckla cancer).

Europaparlamentet antog år 1998 Europaparlamentets och rådets direktiv (98/44/EG) av den 6 juli 1998 om rättsligt skydd för biotekniska uppfinningar, härafter kallat Bioteknikdirektivet.

I *Patent- och växtförädlarrätt*, Ds 2001:49, diskuteras och lämnas förslag till hur Bioteknikdirektivet skall genomföras i svensk rätt. Promemorian innehåller bl.a. förslag till ändringar i patentlagen. Vad gäller patentlagen föreslås att det i lagen införs uttryckliga regler om möjligheterna att få patent på uppfinningar som har

samband med biologiskt material. Förslagen i den delen anges dock i huvudsak överensstämma med gällande praxis.

Enligt Statsrådsberedningens lista över propositioner avsedda att avlämnas under tiden den 16 september 2003–den 22 januari 2004, skall regeringen i december 2003 avlämna en proposition till riksdagen om genomförandet av Bioteknikdirektivet. Eventuellt kan propositionen innehålla diskussioner om de djurskyddsmässiga konsekvenserna av direktivet.

Under de år som omfattas av enkätundersökningen om genetiskt modifierade djur (åren 2001 och 2002) har – enligt uppgifter från Europeiska patentverket och PRV – endast ett patent meddelats för genetiskt modifierade djur som kan sägas ha anknytning till Sverige eller svenska forskare (jämför med vad som redovisats i avsnitt 10.3.13 enkätundersökningen). Ett antal ansökningar om patent har dock lämnats in till de båda myndigheterna under perioden. Med hänsyn till den snabba utveckling som sker på bioteknikens och genteknikens område bedömer jag att antalet sådana ansökningar kommer att öka framöver. Det är inte minst mot bakgrund av detta viktigt att överväga följderna för försöksdjurens del av det immaterialrättsliga skyddet.

Immaterialrättsliga aspekter på framställning av djur faller utanför ramarna för mitt uppdrag och jag berör därför inte frågorna närmare i utredningen. Jag vill med detta kapitel endast belysa att även frågor som vid en första anblick inte verkar särskilt nära förbundna med djurskydd kan få en praktisk betydelse för de djur som används, bl.a. i försöksdjursverksamhet.

15 Konsekvensanalyser

Utredningen har skyldighet att analysera vilka ekonomiska och andra konsekvenser som ett genomförande av utredningens förslag kan ha.

Utredningen har utöver ekonomiska konsekvenser av förslaget bedömt förslagen med utgångspunkt från:

- jämställdhetspolitiska konsekvenser,
- regionalpolitiska konsekvenser,
- konsekvenser för brottsligheten och det brottsförebyggande arbetet,
- konsekvenser för den kommunala självstyrelsen, och
- konsekvenser för små företag.

15.1 Ekonomiska konsekvenser

Mitt förslag om krav på godkännande av avel med försöksdjur med förändrad arvsmassa och avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande eller obehag för djuren kommer enligt min bedömning att medföra en något ökad arbetsbörda för de djurföröksetiska nämnderna. Mitt förslag innebär dock också att de uppgifter som de djurföröksetiska nämnderna får in är mer lättillgängliga och att ansökningarna om djurförök redan från början innehåller mer komplett information om djurförök. De djurföröksetiska nämnderna borde därför kunna spara tid och arbetsinsatser vid bedömningen av övriga typer av ansökningar om djurförök som rör framställning och användning av djur av ovan nämnda slag. Sammantaget borde de positiva och negativa konsekvenserna i arbetsbelastningssyfte enligt min bedömning i princip väga upp varandra.

Mina förslag om:

- godkännande av avel med vissa försöksdjur med förändrad arvs massa och avel med försöksdjur med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren,
- tydligare uppgifter i ansökningar om djurförsök, och
- mer uppgifter till den årliga statistiken om försöksdjursanvändningen,

torde innebära en något ökad arbetsbörda för de inrättningar som framställer, bedriver avel med eller använder sådana djur.

De allra flesta inrättningar som bedriver verksamhet med uppfödning eller användning av försöksdjur har redan de efterfrågade uppgifterna nedtecknade i någon form. Att se till att uppgifterna redovisas särskilt i ansökningar till de djurförsöksetiska nämnderna och i statistiken över antalet använda försöksdjur borde därför enligt min bedömning inte medföra någon nämnvärd ökning av inrättningarnas arbetsbörda. Därmed innebär dessa förslag heller inte någon direkt ekonomisk belastning för de inrättningar som är berörda.

Mitt förslag i avsnitt 14.6 om att inrättningarna bör identifiera en nyckelperson som kan ansvara för att nödvändiga utvärderingar av djuren görs och att dokumentation om djuren utarbetas och följer med vid en eventuell överlåtelse av djuren till annan inrättning, innebär enligt min bedömning en ökad arbetsbörda för inrättningarna. Den ökade arbetsbördan innebär troligtvis också en viss kostnadsökning för inrättningarna. Enligt min mening är dock utredning och dokumentation av djuren viktigt från djurskyddssynpunkt. Inrättningarna bör därför finna utrymme att bära de ökade kostnaderna får sådana åtgärder. Mitt förslag i denna del är också så öppet formulerat att inrättningarna har stora möjligheter att själva lägga upp verksamheten på ett sådant sätt som passar den egna inrättningen.

Hur många inrättningar som berörs av förslagen och omfattningen av konsekvenserna för de berörda inrättningarna är inte möjligt att ange exakt. Det mot bakgrund av att det idag saknas särskilda uppgifter om antalet inrättningar som använder djur med spontana eller inducerade mutationer. Genom utredningens enkätundersökning har det kommit fram att 17 inrättningar bedriver verksamhet med genetiskt modifierade. Förslagen kommer därför att beröra minst 17 inrättningar och sannolikt betydligt flera

av de totalt ca 100 inrättningar som i dag har tillstånd från Jordbruksverket att föda upp och använda försöksdjur.

15.2 Konsekvenser för jämställdheten

De förslag jag lämnar är såvitt jag kan bedöma politiskt neutrala från jämställdhetssynpunkt.

15.3 Konsekvenser för regionalpolitiken

Förslagen är enligt min bedömning regionalpolitiskt neutrala.

15.4 Konsekvenser för brottsligheten och det brottsförebyggande arbetet

Mina förslag innebär att det blir tydligare regler för framställning och avel av genetiskt modifierade djur och djur med förändringar i arvsmassan framkallade genom kemiska medel eller andra liknande förfaranden. Det bör enligt min mening underlätta för de myndigheter som har till uppgift att utöva tillsynen över djurförsöksverksamheten att upptäcka och eventuellt också föra ärenden om brott mot bestämmelserna i djurskyddslagen vidare till domstolsprövning.

Klarare och tydligare regler bör också underlätta för dem som arbetar med framställning, avel och användning av djur. De kan känna en större säkerhet i var gränserna för tillåtet och otillåtet går.

15.5 Konsekvenser för den kommunala självstyrelsen

Mina förslag medför inte några konsekvenser för den kommunala självstyrelsen.

15.6 Konsekvenser för små företag

Det enda av mina förslag som enligt min bedömning medför några egentliga ekonomiska konsekvenser för de inrättningar som bedriver verksamhet med försöksdjur är förslaget om att inrättningar-

na bör identifiera en nyckelperson som skall ansvara för att utvärdera och dokumentera de djur vid inrättningen som riskerar ett medfött lidande eller obehag.

Även om jag inte har möjlighet att värdera den exakta omfattningen av konsekvensernas betydelse för de inblandade inrättningarna tror jag mig ändå kunna bedöma att förslagen inte kommer att medföra några negativa konsekvenser för små företags arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor i övrigt i jämförelse med stora företags. Om något, borde förslagen medföra en fördel för de små företagen i förhållande till de stora. De små företagen bör ha lättare att snabbt och effektivt samla ihop uppgifterna från de olika personer vid inrättningen som idag har tillgång till dem och att identifiera en lämplig person att fungera som nyckelperson för utvärdering och dokumentering av de aktuella försöksdjuren.

Litteraturförteckning

Offentligt tryck

- Bet. 1978/79:JoU5 med anledning av propositionen 1978/79:13 om ändringar i lagen (1944:219) om djurskydd, m.m. jämte motioner
- Bet. 1987/88:JoU22 om djurskyddslag m.m.
- Bet. 1989/90:JoU9 Bioteknik
- Bet. 1989/90:JoU23 Tillsyn enligt djurskyddslagen m.m.
- Bet. 1993/94:JoU11 Lagändringar på djurhälsoområdet
- Bet. 1993/94:JoU29 Lag om genetiskt modifierade organismer
- Bet. 2000/01:UbU1 Utgiftsområde 16 Utbildning och universitetsforskning
- Bet. 2002/03:MJU5 En ny djurskyddsmyndighet
- Bet. 2002/03:UbU18 Etikprövning av forskning
- Prop. 1978/79:13 om ändringar i lagen (1944:219) om djurskydd, m.m.
- Prop. 1987/88:93 om djurskyddslag m.m.
- Prop. 1989/90:118 om tillsyn enligt djurskyddslagen m.m.
- Prop. 1993/94:198 Lag om genetiskt modifierade organismer
- Prop. 2000/01:3 Forskning och förnyelse
- Prop. 2001/02:189 En ny djurskyddsmyndighet
- Prop. 2002/03:50 Etikprövning av forskning
- Regeringens skrivelse 2002/03:60, Berättelse om verksamheten i Europeiska unionen under 2002
- SOU 1984:88 *Genetisk integritet*
- SOU 1992:82 *Genteknik – en utmaning*
- SOU 1998:75 *Djurförsök*
- SOU 1999:4 *God sed i forskningen*
- SOU 1999:120 *Från en art till en annan – transplantation från djur till människa*
- SOU 2000:103 *Att spränga gränser, Bioteknikens möjligheter och risker*

SOU 2002:119 *Rättslig reglering av stamcells forskning*
SOU 2003:86 *Djurens välfärd och pälsdjursnäringen*
Ds U 1978:11 *Hybrid-DNA tekniken under kontroll*
Ds A 1984:5 *Behövs hybrid-DNA kontrollen?*
Ds 1990:9 *Genteknik – växter och djur*
Ds 2001:49 *Patent och växtförädlarrätt*
Ds 2001:62 *Etikprövning av forskning som avser människor*

Övrigt

- L. Andersson, "Transgena husdjur – avelsaspekter", Genteknik i naturen, tillämpningar på djur, mikroorganismer och växter, rapport från Statens hybrid-DNA-delegations seminarium den 12 januari 1989
- F. von Arnold, Regler för kontroll av icke-medicinsk genteknisk verksamhet i Sverige, Gentekniknämnden, 1988
- C. Betsholtz, "Transgena djur: definitioner, ändamål, metoder och etik", CFN:s skriftserie, nr 28, 1994
- S. Brandin, "Karaktärisering av kliniska och etologiska parametrar hos genmodifierade möss", *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003
- D. M. Broom, "Assessing the Welfare of Modified or Treated Animals, Livestock Production Science, 35, 1993
- G. Brunius, "Nationell och internationell reglering", CFN:s skriftserie, nr. 28, 1994
- G. Brunius, "Nytt kontrollsystem för genteknik i Sverige", CFN:s skriftserie, nr. 28, 1994
- K. Bulloch, R. N. Hamburger och R. Loy, "Nest-Building behaviour in Two Cerebellar Mutant Mice: Staggerer and Weaver", *Behavioral and Neural Biology*, 36, 1982
- J. Bäckström, *Genteknik – den nya biotekniken*, Kemifakta nr 7, Kemikontoret och Industrins kommitté för Bioteknik, 1991
- P. Carmeliet, V. Ferreira, G. Breier, S. Pollefeyt, L. Kieckens, M. Gertsenstein, M. Fahrig, A. Vandenhoeck, K. Harpal, C. Eberhardt, C. Declercq, A. Pawling, L. Moons, D. Collen, W. Risau och A. Nagy, "Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele, *Nature*, vol. 380, nr 4, april 1996
- J. D. Clark, "Animal Well-being", *Laboratory Animal Science* vol. 47, nr 6, 1987

- J. N. Crawley, "Behavioral phenotyping of transgenic and knock-out mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests", *Brain Research*, nr 835, 1999
- K. Dahlborn, H. Augustsson och V. Baumans, "Beteende och välbefinnande hos möss – en översikt", *Djurskyddsbefrämjande åtgärder vid djurhållning*, CFN:s skriftserie nr 49, 2003
- G. Danielson, *Etik och Genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- De oskäligen kreaturen!*, Kungliga skogs- och lantbruksakademien, Småskrifter nr 3, 2002
- Djur med nya gener*, Kungliga Vetenskapsakademien, Bokförlaget Atlantis AB, 1992
- A. Edenro, "Transgena möss – Så funkar det", *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003
- Etiska aspekter på forskning och försöksdjursanvändning*, CFN:s skriftserie, nr 42, 2001
- H. Fagerberg, "Grundläggande etiska principer", *Etik och genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- B. Forsman, red. *Det går att förändra*, skriftserien Forskar-konferens, nr 8, 1989
- B. Forsman, *Djurförsök – forskningsetik, politik, epistemologi*, Almqvist & Wiksell International, 1992
- B. Forsman, "Etik – moral – djuretik", CFN:s skriftserie, nr 20, 1993
- B. Forsman, "Etiska aspekter på transgena djur" CFN:s skriftserie, nr 28, 1994
- B. Forsman och G. Hermerén, *Gener och värden*, *Studies in Medical Ethics* 2, Lunds universitet, 1996
- B. Forsman och S. Welin, *The Treatment of Ethics in a Swedish Government Commission on Gene Technology*, *Studies in Research Ethics* nr 6, 1995
- Får man forska på djur?* Källa/53, Forskningsrådsnämnden, 2000
- Genteknik, livsmedel och säkerhet*, Gentekniknämnden, Gentekniknämndens utredningsserie, 1998
- Genteknik, ekologi och etik*, Gentekniknämnden, Gentekniknämndens informationsserie, nr 1, 1997
- Generapi – möjligheter och etiska aspekter*, rapport från Gentekniknämndens m.fl. konferens den 11 oktober 1999

- H. Gustafsson, "Framställning av transgena husdjur för genetic farming", *Genteknik i naturen, tillämpningar på djur, mikroorganismer och växter*, rapport från Statens hybrid-DNA-delegations seminarium den 12 januari 1989
- J. Hau, "Välfärdsproblem hos genetiskt modifierade djur", *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003
- J. Hau och G. L. van Hoosier, red., *Handbook of Laboratory Animal Science*, uppl. 2, vol. 1, Essential Principles and Practices, CRC Press, 2003
- G. Hermerén, "Genteknikens utmaningar" *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993
- G. Hermerén och J. Josefsson, *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993
- M. Holst, "Vilka etiska och juridiska normer för användning av GMO gäller eller förs fram i Sverige?", *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993
- R. Hubrecht, "Genetically Modified Animals, Welfare and UK Legislation", *Animal Welfare*, nr 4, 1995
- HUGO-projektets konsekvenser – fakta och fantasier*, rapport från Gentekniknämndens m.fl. konferens den 5 november 2001
- M. Kaiser, "Bruk av genetiskt modifierade organismer og moralisk aksept", *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993
- T. Kaiserfeld, "Ny teknik förenklar naturfenomen", *Civilingenjören*, nr 2, 2003
- Klona skapelsens krona?* Källa/49, Forskningsrådsnämnden, 1997
- A. Lundén, "Transgena djur i husdjursaveln", *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003
- H. Luthman, Transgena djur som modell för genetiska sjukdomar, *Genteknik i naturen, tillämpningar på djur, mikroorganismer och växter*, rapport från Statens hybrid-DNA-delegations seminarium den 12 januari 1989

- T. Matsunaga, "Transgenic mice", *Genteknik i naturen, tillämpningar på djur, mikroorganismer och växter*, rapport från Statens hybrid-DNA-delegations seminarium den 12 januari 1989
- M. van der Meer, *Transgenesis and Animal Welfare, Implications of transgenic procedures for the well-being of the laboratory mouse*, Departement of Animal Welfare, Utrecht University, 2001 (ISBN 90-393-2844-7)
- M. van der Meer, P. Costa, V. Baumans, B. Olivier och B. van Zutten, "Welfare Assessment of Transgenic Animals: Behavioural Responses and Morphological Development of Newborn Mice, Alternatives to Laboratory Animals (ATLA), vol. 27, 1999
- B. Meyerson, "Forsknings och djurskyddsmässiga konsekvenser av vävnadsprovtagning/identitetsmärkning genom tåklippning av smågnagare", Rapport från centrala försöksdjursnämnden, CFN:s skriftserie, nr 41, 2001
- B. Meyerson, "Om djur i bur, natur och kultur – några funderingar kring refinement", *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003
- Mikroorganismer, växter och djur i naturen*, Hybrid-DNA-delegationen, 1994
- J. Moore och T. B. Mepham, "Transgenesis and Animal Welfare", Alternatives to Laboratory Animals (ATLA), vol. 23, 1995
- I. Månsson, Genteknik – ett kunskapens träd på gott och ont, *Djuren och gentekniken*, Forskningsrådsnämnden, Källa 30, 1988
- I. Månsson, "Bioteknik i djurapplikationer" CFN:s skriftserie, nr 28, 1994
- "Möss och människor nästan lika som bär" artikel i Dagens Nyheter den 5 december 2002
- Naturligt beteende och försöksdjur*, Sammanställning från CFN:s seminarium den 4 november 1998
- R. J. Nelson och K. A. Young, "Behavior in Mice with Targeted Disruption of Single Genes, Neuroscience and Behavioral Reviews, vol. 22, nr 3, 1998
- A. Niemann-Sørensen, "Gentekniken nytt hjälpmedel?", *Djuren och gentekniken*, Forskningsrådsnämnden, Källa/30, 1988
- E. Norrby, *Etik och genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- Nya kunskaper inom bioteknik och genetik för nya tillämpningar på husdjur, sammanställning från Kungliga skogs- och lantbruksakademiens sammankomst den 5 april, 2001

- ”Omöjligt att klona människor” artikel i Dagens Nyheter den 11 april 2003
- R. Pettersson, ”Transgena möss som modell för cancerogenesstudier”, *Genteknik i naturen, tillämpningar på djur, mikroorganismer och växter*, rapport från Statens hybrid-DNA-delegation seminarium den 12 januari 1989
- U. Pettersson, ”Genteknikens möjligheter och begränsningar: Människa”, *Etik och genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- L. Pilström, ”Transgena fiskar”, *Genteknik i naturen, tillämpningar på djur, mikroorganismer och växter*, rapport från Statens hybrid-DNA-delegations seminarium den 12 januari 1989
- T. B. Poole, “Welfare Considerations with regard to Transgenic Animals, *Animal Welfare*, nr 4, 1995
- M. Rasmuson, ”Genteknikens möjligheter och begränsningar: Djur”, *Etik och genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- C. G. van Reenen och H. Blokhuis, ”Evaluation of Welfare of Transgenic Farm Animals: Lessons from a Case Study in Cattle”, *Kungliga skogs- och lantbruksakademins tidskrift*, 136:20, 1997
- Refinement and reduction in production of genetically modified mice*, Rapport från BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement, , suppl. 1, till *International Journal of Laboratory Animal Science and Welfare*, vol. 37, juli, 2003
- P. Reichard, ”Genens uppbyggnad och funktion samt grundläggande hybrid-DNA-teknik”, *Etik och genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- J. Rifkin, ”Är naturen enskild egendom?”, artikel i *Djurens och gentekniken*, Forskningsrådsnämnden, Källa 30, 1988
- H. Rodriguez-Martinez, ”Kloning av djurceller – önskvärda och möjliga tillämpningar?”, artikel i *Kungliga skogs- och lantbruksakademiens tidskrift* nr 12, 2002
- P. Sandøe och N. Holtug, På vilket etisk grundlag skal brugen af genetiskt modificerede organismer reguleres?, *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993
- M. Sarvas, ”Användning av genetiskt modifierade organismer”, *Gentekniskt modifierade organismer – etiska och juridiska debatter*

- i Norden*, Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter, 1993:604, Nordiska ministerrådet, 1993
- Smärta och andra obehag i samband med djurförsök m.m.*, rapport från Centrala försöksdjursnämnden, CFN:s skriftserie nr 39, 2000
- E.-M. Stålhammar och P. Bengtsson, *Genetiskt modifierade djur*, Gentekniknämnden, 1998
- P.-E. Sundgren, "Etiskt ansvar vid genförändringar hos djur – vad vet vi om möjligheter och konsekvenser" CFN:s skriftserie, nr 28, 1994
- P. Sylwan, "Respektera livet, stoppa gentekniken" säger Jeremy Rifkin", artikel i *Djuren och gentekniken*, Forskningsrådsnämnden, Källa 30, 1988
- J. Travis, "Human Genome Work Researchers Milestone", *Science*, vol. 158, nr 1, 2000
- B. Wennergren, "Genteknik – etik och juridik", *Etik och genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- B. Wennergren, "Europarådets rekommendation om genetisk ingenjörsvetenskap", *Etik och genteknik*, STU-information nr 304, Styrelsen för teknisk utveckling, 1982
- B. Westermarck, Cancerogenes, i *Genteknik i naturen, tillämpningar på djur, mikroorganismer och växter*, rapport från Statens hybrid-DNA-delegations seminarium den 12 januari 1989
- K. Westlund, "Introduktion till djurskyddsbefrämjande åtgärder vid djurhållning", *Djurskyddsbefrämjande åtgärder vid djurhållning*, CFN:s skriftserie, nr 49, 2003
- Xenotransplantation, Från djur till människa – möjligheter och risker*, Hälso- och sjukvårdens utvecklingsinstitut, Spris rapport 489, Spris förlag, 1999
- C. Zetterberg, *Miljörättslig kontroll av genteknik*, Iustus förlag, 1997
- L. F. M. van Zutpen och M. van der Meer, red., *Welfare Aspects of Transgenic Animals*, Springer, 1997
- B. Åberg, "Tänk efter före!", *Djuren och gentekniken*, Forskningsrådsnämnden, Källa 30, 1988
- L. Ährlund-Richter, "Fryslagring och patogeneliminering hos mus", *Transgena djur ur djurskyddssynpunkt*, CFN:s skriftserie nr 51, 2003

Kommittédirektiv



Översyn av förutsättningar för djurförsöksetisk prövning

Dir.
1999:103

Beslut vid regeringssammanträde den 22 december 1999.

Sammanfattning av uppdraget

En särskild utredare tillkallas med uppgift att göra en översyn av förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. Utredaren skall analysera de etiska bedömningsgrunder som nu tillämpas och överväga förbättringar av prövningen. I uppdraget ingår även att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användning av bl.a. genetiskt modifierade djur och som en jämförelse kartlägga de etiska bedömningsgrunder som används vid djurförsöksetiska prövningar i andra länder.

Bakgrund

Sverige har haft djurförsöksetiska nämnder sedan år 1979. Nämnderna inrättades i sin nuvarande form i samband med att den nya djurskyddslagen trädde i kraft år 1988. Den djurförsöksetiska prövningen förändrades med verkan från den 1 mars 1998. Från att ha varit rådgivande blev nämndernas beslut bindande och rätt att överklaga besluten infördes.

Bestämmelser om djurförsöksetisk prövning finns i 21 § djurskyddslagen (1988:534) och i 41-49 §§ djurskyddsförordningen (1988:539). Etiska principer och bedömningsgrunder för försöksdjursanvändning finns dessutom i andra bestämmelser i samma lag och förordning, samt även i föreskrifter meddelande med stöd av nämnda författningar. Genom djurskyddslagstiftningen genomfördes rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om

skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål och Europarådets konvention om skydd av ryggradsdjur som används för försök och annat vetenskapligt ändamål (ETS 123). Centrala försöksdjursnämnden (CFN) har utfärdat en kungörelse (LSFS 1988:45) med föreskrifter och allmänna råd om den etiska prövningen av användningen av djur för vetenskapliga ändamål m.m. Vidare har CFN utfärdat allmänna råd för de djurförsöksetiska nämndernas arbete. Centrala försöksdjursnämnden och Statens jordbruksverk har i en skrivelse till regeringen redovisat en åtgärdsplan för att förstärka djurskyddet på försöksdjursområdet. Detta arbete innebär bl.a. att de allmänna råden sannolikt kommer att omvandlas till bindande föreskrifter.

Regeringen beslutade den 6 mars 1997 att tillkalla en särskild utredare för att belysa en rad frågor i samband med användningen av försöksdjur. Bl.a. skulle utredaren utvärdera erfarenheterna av de djurförsöksetiska nämndernas arbete.

Utredaren överlämnade den 18 juni 1998 sitt betänkande Djurförsök (SOU 1998:75). I fråga om de djurförsöksetiska nämnderna redovisades kritik mot hur vissa delar av verksamheten i nämnderna fungerar. Utredningen betonade dock att arbetet haft en mycket positiv effekt på försöksdjursanvändningen i stort. Nämnderna arbete har lett till ett ökat medvetande hos forskare och andra som använder försöksdjur om de etiska frågor som är förbundna med djurförsök och de djurskyddsaspekter som måste beaktas vid hantering av försöksdjur.

I syfte att belysa de djurförsöksetiska nämndernas arbete kallade jordbruksministern till ett samtal med företrädare för olika intressegrupper den 24 mars 1999. Vid dessa samtal framkom bl.a. att det behövdes tydligare värderingsgrunder för den prövning som sker i nämnderna. Den etiska princip, där nyttan av ett djurförsök vägs mot det lidande djuret riskerar att utsättas för, som utgör en av grundprinciperna för prövningen, ansågs av flera deltagare inte tillräckligt klargörande för att möta kraven på en rimlig och meningsfull försöksdjursanvändning.

CFN påtalade i en skrivelse till regeringen den 22 april 1999 att det trots den diskussion som pågår om nämndernas arbetsformer och problem finns skäl att framhålla den stora betydelse som nämnderna haft för att stärka skyddet av försöksdjuren. Med tanke på den tioåriga tillämpningen av det djurförsöksetiska systemet i dess nuvarande utformning bör det nu, enligt CFN, övervägas vilka förbättringar som kan göras inom ramen för ett bibehållet

prövningssystem. CFN framhåller vidare att det vid denna översyn även bör övervägas om särskilda bedömningsgrunder behövs för användningen av genetiskt modifierade djur. Detta är en användning som enligt CFN kan väntas öka i framtiden. I CFN:s skrivelse påpekas vidare att det idag finns en polarisering av ledamöternas uppfattningar i de djurförsöksetiska nämnderna. Enligt CFN kan de skilda uppfattningarna i nämnderna i stor utsträckning bero på oklarheter om vad som enligt djurskyddsbestämmelserna är tillåtet eller inte.

Regeringen anser det angeläget att en översyn av förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen görs för att utreda om de bedömningsgrunder som nu används är tillräckliga mot bakgrund av den utveckling som skett sedan bestämmelserna om den djurförsöksetiska prövningen infördes. Inom den biomedicinska forskningen har utvecklingen bl.a. gått mot en ökande användning av genetiskt modifierade djur. Mot bl.a. denna bakgrund är det viktigt att den etiska kompetensen vid bedömning av försök är hög och att grunden för den etiska prövningen är ändamålsenlig och klar. Det bör utredas om det finns behov av att långsiktigt utveckla kompetensen inom djurförsöksetiken. Syftet skulle vara att möta människors legitima moraliska frågor och samtidigt bilda stöd för en positiv kunskapsutveckling inom bl.a. biomedicinens område till nytta för både människors och djurs hälsa.

Utredningsuppdraget

Utredarens uppdrag är att med utgångspunkt från den existerande djurskyddslagstiftningen, det bakgrundsmaterial som finns i betänkandet SOU 1998:75 och inom ramen för ett bibehållet prövningssystem göra en översyn av förutsättningarna för och överväga förbättringar av den djurförsöksetiska prövningen med avseende på de etiska bedömningsgrunder som nu tillämpas. Utredaren skall särskilt göra följande:

- analysera om de etiska bedömningsgrunder som i dag tillämpas för den djurförsöksetiska prövningen ger en bra förutsättning för prövningen eller om de behöver förbättras,
- särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användning av genetiskt modifierade djur och andra

- metoder inom bioteknologin som är av betydelse i sammanhanget, t.ex. kloning av djur,
- om det visar sig att regelverket beträffande de etiska bedömningsgrunderna behöver förändras lämna förslag till hur nya bestämmelser på området bör utformas,
 - som en jämförelse kartlägga de etiska bedömningsgrunder som används vid djurförsöksetiska prövningar i andra länder, och
 - utvärdera behovet av en långsiktig kompetensutveckling inom djurförsöksetiken i och utanför de djurförsöksetiska nämnderna och om ett sådant behov finns komma med förslag till hur en sådan utveckling kan ske.

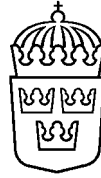
I sitt arbete skall utredaren samråda med berörda myndigheter och organisationer.

Redovisning av uppdraget

Utredaren skall redovisa uppdraget senast den 1 juni 2001.

(Jordbruksdepartementet)

Kommittédirektiv



**Tilläggsdirektiv till Djurförsöksetiska
utredningen (Jo 2001:02)**

**Dir.
2001:80**

Beslut vid regeringssammanträde den 18 oktober 2001.

Sammanfattning av uppdraget

Den särskilde utredaren skall utöver det ursprungliga uppdraget beskriva verksamheten med framställning av genetiskt modifierade djur och om möjligt utreda i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande. Utredaren skall vidare bedöma om nuvarande bestämmelser är tillräckliga för att säkerställa djurskyddet samtidigt som forskningens behov kan tillgodoses. Vid behov skall förslag till åtgärder liksom förslag till ändrade eller nya bestämmelser på området lämnas.

Bakgrund

Centrala försöksdjursnämnden (CFN) uppmärksammade i en skrivelse till regeringen i april 1999 behovet av en översyn av förutsättningarna för djurförsöksetisk prövning. Enligt skrivelsen kan den ökade användningen av genetiskt modifierade djur utgöra en grund för att särskilda etiska bedömningsgrunder kan behövas för verksamheten.

Regeringen beslutade den 22 december 1999 om ett kommittédirektiv om Översyn av förutsättningar för djurförsöksetisk prövning. I uppdraget ingår bl.a. att särskilt belysa de frågor som kan uppkomma i samband med användning av bl.a. genetiskt modifierade djur. Utredningen har antagit namnet Djurförsöksetiska utredningen (Jo 2001:02).

CFN inkom i september 2001 med en skrivelse till den Djurförsöksetiska utredningen där den ökade användningen av

genetiskt modifierade djur åter uppmärksammas. Av de uppgifter som CFN hade fått från de djurförsöksetiska nämnderna framgick det att ansökningar om försök med genetiskt modifierade djur kraftigt hade ökat under slutet av 1990-talet. Antalet prövade ansökningar hos de djurförsöksetiska nämnderna uppgick år 1996 till 62 stycken och år 2000 till 274 stycken. Det ökade antalet prövade ansökningar innebär enligt CFN att både framställningen och användningen av sådana djur har ökat. Till skrivelsen har CFN bifogat en sammanställning som omfattar de flesta av de ansökningar om användning respektive framställning av genetiskt modifierade djur som nämnderna prövat under år 2000. Utöver de uppgifter som CFN får från de djurförsöksetiska nämnderna finns inga ytterligare statistiska uppgifter om framställning och användning av genetiskt modifierade djur.

Enligt 29 § andra stycket djurskyddsförordningen (1988:539) är avel med sådan inriktning att den kan medföra lidande för djuren förbjuden. Närmare föreskrifter om förbudet meddelas av Statens jordbruksverk. Sedan nuvarande djurskyddslagstiftning antogs har den biomedicinska forskningen utvecklats snabbt. Inte minst gäller detta utvecklingen inom gentekniken. Genetiskt modifierade djur har fått en ny gen eller en befintlig gen specifikt förändrad. Med genetiskt modifierade försöksdjur är det möjligt att studera hur en genetisk förändring påverkar en hel organism. Detta kan bidra till ökad kunskap om sjukliga förändringar. Användningen av genetiskt modifierade djur gör det t.ex. möjligt att utarbeta modeller för mänskliga sjukdomar. Framställning av genetiskt modifierade djur kan innebära att de djurstammar som tas fram kan ha sådana egenskaper att de är utsatta för lidande.

Regeringen anser mot bakgrund av den ökade framställningen och användningen av genetiskt modifierade försöksdjur att en fördjupad undersökning av verksamhetens konsekvenser för djurskyddet bör göras. Vissa djurstammar har genetiska förändringar som riskerar att orsaka djuren lidande även vid sidan av djurförsöken. Det är angeläget att de nya förutsättningar som gäller inom det gentekniska området granskas i ljuset av 29 § djurskyddsförordningen.

Uppdraget

Mot denna bakgrund skall utredaren utöver det ursprungliga uppdraget

- beskriva verksamheten med framställning av genetiskt modifierade djur,
- om möjligt utreda i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande,
- bedöma om nuvarande bestämmelser är tillräckliga för att säkerställa djurskyddet för genetiskt modifierade djur samtidigt som forskningens behov kan tillgodoses,
- bedöma behovet av ytterligare statistiska uppgifter om framställning och användning av genetiskt modifierade djur,
- vid behov föreslå åtgärder för att minimera det lidande som genetiskt modifierade försöksdjur kan vara utsatta för och
- vid behov lämna förslag till ändrade eller nya bestämmelser på området.

Utredningsarbetet

Utredaren bör samråda med berörda myndigheter och organisationer samt inhämta erfarenheter från andra länder. Samtliga förslag skall kostnadsberäknas och finansiering skall redovisas för föreslagna åtgärder. Utredaren skall, när det gäller redovisning av förslagens konsekvenser för små företag, samråda med Näringslivets nämnd för regelgranskning.

Redovisning av uppdraget

Utredaren skall redovisa sitt uppdrag inklusive tillägg senast den 1 juni 2002.

(Jordbruksdepartementet)