

Humane celler og helseforskningsloven

Bruk av celler og cellelinjer i klinisk medisin og forskning er helt nødvendig for å utvikle ny kunnskap og bedre medisinsk behandling. Slik virksomhet må skje på en åpen og forutsigbar måte. Det bør utarbeides retningslinjer som tydeliggjør hvordan forskere skal forholde seg ved slik forskning.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no  Podkast på www.tidsskriftet.no

Roger Bjugn

roger.bjugn@medisin.uio.no
Seksjon for biobank og registerstøtte
Stab forskning, innovasjon og utdanning
Oslo universitetssykehus

Bjørn Tore Gjertsen

Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen
og
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Humane celler benyttes ofte i medisinsk behandling og biomedisinsk forskning. I forskningssammenheng er det oftest udødeliggjorte celler som brukes. Helseforskningsloven regulerer bruk av humant biologisk materiale til forskning, men cellelinjer er ikke eksplisitt omtalt i loven eller i forarbeidene. Vi diskuterer i denne artikkelen problemstillinger knyttet til innsamling og bruk av humane celler, og beskriver hvordan enkelte andre land har håndtert dette. Vi gir til slutt våre forslag til hvordan praksis bør være i Norge.

Celler og cellelinjer

I boken *The immortal life of Henrietta Lacks*, som ble utgitt i 2010, beskriver forfatteren opprinnelsen til den mye brukte HeLa-cellelinjen og viser hvor mye samfunnets holdninger til forskning og bruk av humane celler har forandret seg fra 1950-årene og til dag (1). Biomedisinsk forskning uten bruk av humane celler er nå utenkelig. I utlandet har det vært rettet kritiske blikk på praksis hvor humant biologisk materiale betraktes som handelsvare (2), men en slik diskusjon har i liten grad funnet sted i Norge. Den norske helseforskningsloven regulerer bruk av humant biologisk materiale i forskning (3), men verken i loven eller forarbeidene omtales cellelinjer spesielt.

For å kunne studere levende celler dyrkes de i cellekulturer. Cellene oppbevares i spesielle beholdere hvor man kan regulere næringstilførsel, temperatur og sammensetning av gasser. En primærkultur kan defineres som en cellekultur startet med celler, vev eller organer tatt direkte fra et men-

neske. Begrepet cellelinjer omfatter dyrkede celler som har opphav fra celler i en primærkultur, og hvor cellene er overført fra primærkulturen til en ny kultur (4). Celler i kultur vil gradvis miste sine opprinnelige egenskaper og kan vanligvis bare dele seg 50–100 ganger. Det finnes ikke en allment akseptert nomenklatur for å beskrive celler i kultur, men følgende begreper kan benyttes for å kategorisere dem:

- *Primære celler* er celler tatt direkte fra mennesker og som opprettholder sine funksjonelle egenskaper slik de var i kroppen. Slike celler kan vanligvis bare dele seg noen få ganger, men kan fryses skånsomt for senere optiming og bruk. Røde blodceller og beinmargsceller er eksempler på primære celler som brukes regelmessig i pasientbehandling ved norske sykehus.
- *Funksjonelt endrede (sekundære) celler* er celler opprinnelig tatt fra mennesker og som har endret eller mistet noen av sine funksjonelle egenskaper slik de var i kroppen. Funksjonelt endrede celler brukes i dag i utprøvede behandling og forskning. Både genetisk modifiserte og genetisk uendrede celler benyttes (5, 6).
- *Udødeliggjorte celler* er celler opprinnelig tatt fra mennesker og som spontant eller ved ekstern manipulasjon er blitt udødeliggjorte slik at de kan dyrkes ubegrenset videre i cellekulturer. Ved ekstern manipulasjon har man enten tilført virusgener eller et gen (f.eks. hTERT-genet) som gjør at cellene fortsetter å dele seg uendelig – de er udødeliggjort. Ved tilførsel av virusgener har de nye cellene endrede egenskaper (fenotype), mens ved tilførsel av hTERT-genet mener man at de nye cellene beholder sine opprinnelige egenskaper.

Regulering av bruk

I Norge reguleres bruk av celler til klinisk diagnostikk og behandling av bl.a. behandlingsbiobankloven (7), blodforskriften (8) og forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev (9). Av begge forskriftene fremgår det at donasjon skal baseres på skriftlig, informert samtykke.

Bruk av celler til forskningsøyemed regu-

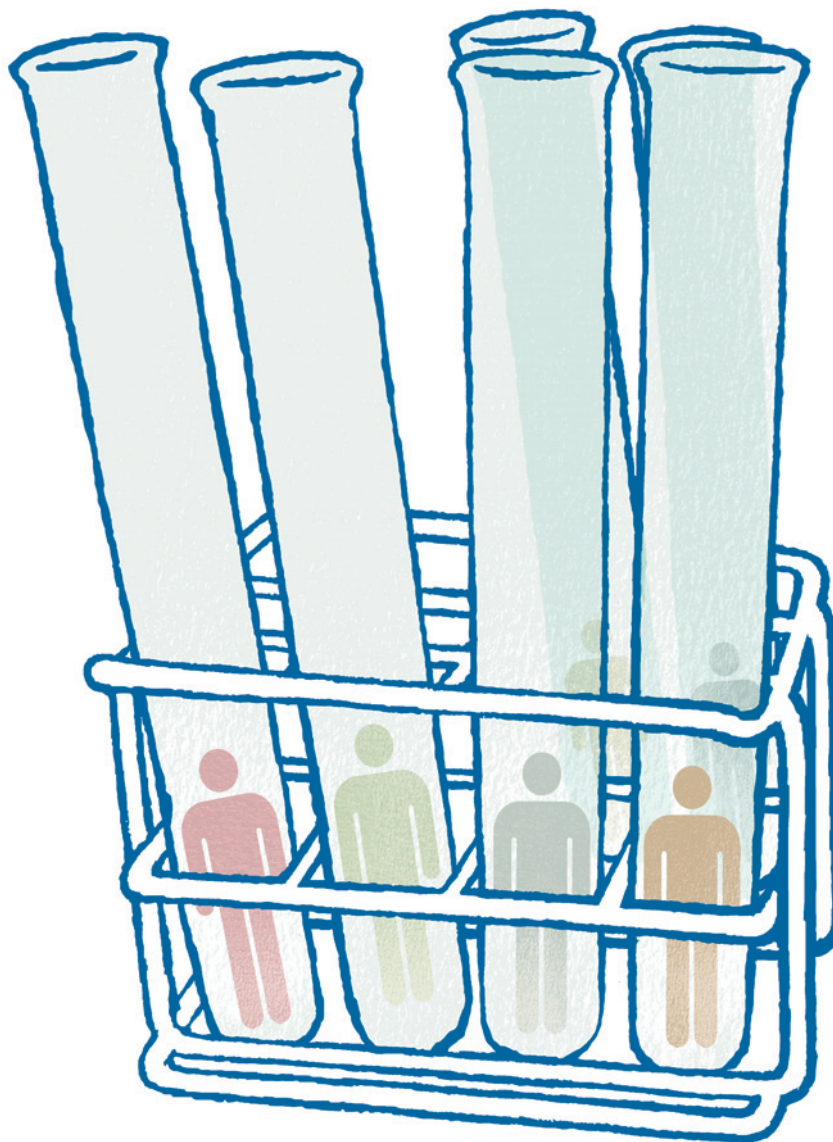
leres av helseforskningsloven (3). Verken i loven eller i forarbeidene har man omtalt cellelinjer eller udødeliggjorte celler. Dog er det i bioteknologiloven spesifisert at det er forbudt «å forske på cellelinjer som er dyrket ut fra menneskeembryoer ved kloning» (10).

I transplantasjonsloven heter det bl.a. at «kommersiell utnyttning av organer, deler av organer og celler og vev som sådan fra mennesker er forbudt» (11). Denne bestemmelsen i transplantasjonsloven om kommersielle formål er generelt blitt ansett å omfatte slik bruk av celler og vev i alle sammenhenger. Dog omfatter ikke forbudet intellektuelle rettigheter eller tjenester relatert til bruk av humant biologisk materiale. Forhold knyttet til kommersialisering av humane biobanker er særskilt diskutert i rapport fra Norges forskningsråd (12).

«All innsamling av celler til forskning og kommersiell virksomhet bør baseres på skriftlig informert samtykke»

Ved søk i det norske biobankregisteret har vi kun funnet et fåtall forskningsbiobanker som omfatter cellelinjer alene. Antall registrerte forskningsbiobanker kan, etter vår vurdering, ikke være representativt for den forskning med celler, inkludert udødeliggjorte celler, som faktisk skjer i Norge. Vi har heller ikke kunnet finne uttalelser fra Helsedirektoratet, Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) eller regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskning (REK) som omtaler problemstillingen.

Samfunnet har et legitimt behov for åpenhet og offentlighet i problemstillinger knyttet til forskning (13). Man må forvente



Illustrasjon © Supernøtt popsløyd

økt bruk av humane celler i både behandling og forskning. Vi mener derfor det vil være i samfunnets interesse å få tydeliggjort hvilke krav man skal sette til forskning på humane celler og uødeliggjorte celler.

Situasjonen i andre europeiske land

I Danmark omfatter det nåværende regelverket også cellelinjer. Hvis materialet kommer fra tidligere godkjente forskningsprosjekter, inkludert prosjekter godkjent i andre land, trenger man likevel ikke å søke om godkjenning (S.P. Jakobsen, Den Centrale Videnskabsetiske komité, personlig meddelelse). I ny lov, som trådte i kraft 1.1. 2012, videreføres denne ordningen. I tillegg vil bruk av anonymt humannt materiale, som er innsamlet i samsvar med lovgivning på innsamlingsstedet, unntas fra fremleggelsesplikten til det forskningsetiske komitésystemet (14).

I Finland forventes ny biobanklov å tre i kraft i 2012. Problemstillinger knyttet til cellelinjer er ikke omtalt i lovforslaget (15).

I Sverige har Socialstyrelsen presisert at nåværende biobanklov også omfatter cellelinjer (16). I et forslag til revidert biobanklov har man diskutert forhold knyttet til import av biologisk materiale og hvilke typer biologisk materiale som omfattes av loven (kapittel 6 og 7). Det nevnes der at cellelinjer omfattes av loven, men samtidig diskuteres grensen mellom prøvematerialet i seg selv og produkter som helt eller delvis består av humannt biologisk materiale (17). Det er således ikke klart om uødeliggjorte celler skal omfattes av loven eller ikke.

I Storbritannia inneholder retningslinjer fra Medical Research Council en formulering om at medisinsk forskning på humannt biologisk materiale generelt skal baseres på informert samtykke. Humannt biologisk materiale skal som sådan ikke selges, men intellektuelle rettigheter kan selges eller lisensieres på vanlig måte. Donorsamtykke må innhentes for fremstilling av cellelinjer med kommersielle formål (18).

Celler og cellelinjer er ikke eksplisitt

omtalt i Europarådets Biokonvensjon fra 1997 (19). I EUs direktiv om rettslig beskyttelse av bioteknologiske oppfinnelser heter det at patenter basert på bruk av humannt biologisk materiale krever informert samtykke (20).

Situasjonen i USA

I USA har National Institutes of Health publisert retningslinjer for bruk av celler og cellelinjer til forskning (21). Forenklet kan man si at innsamling av celler fra levende mennesker for å forske på primærceller eller cellelinjer regnes som humanmedisinsk forskning og krever informert samtykke. Forskning på celler og cellelinjer hvor forsker ikke kan identifisere donorer, regnes derimot ikke som humanmedisinsk forskning. Det samme gjelder forskning på celler og cellelinjer fra anerkjente leverandører, inkludert kommersielle leverandører, der man legger til grunn at selv om doninformasjon kan være kjent, vurderes forskningen ikke som humanmedisinsk forsk-

ning fordi informasjonen allerede er allment tilgjengelig.

Når det gjelder intellektuelle rettigheter knyttet til forskning på celler, har man gjennom rettslige avgjørelser fastsatt at donor ikke har eierskap eller kontroll over biologisk materiale donert til forskningsformål, inklusive kommersielle formål (22). I sitt høringsdokument om samtykkeskriv har det amerikanske helsedepartementet nylig foreslått at det skal være tillatt eksplisitt å informere om at donor ikke vil ha noen juridiske eller økonomiske rettigheter knyttet til eventuelle kommersielle produkter (23).

Forslag til norsk praksis

Til tross for at de nordiske landene på mange måter har lik kultur og sammenliknbar lovregulering, har ingen av dem tydelige retningslinjer om bruk av humane celler til forskning. Storbritannia og USA har ulik lovregulering, men har til gjengjeld tydelige og kjente retningslinjer. I det følgende oppsummerer vi vårt forslag til hvordan celler og cellelinjer kan håndteres innen eksisterende regelverk.

Innsamling av celler til forskning og kommersielle formål

All innsamling av celler til forskning og kommersiell virksomhet bør baseres på skriftlig informert samtykke. I samtykket bør det fremgå at cellelinjer kan bli fremstilt. Videre bør det fremgå at donor ikke kan trekke tilbake samtykke etter at cellene er blitt udødeliggjort, og at donor ikke har noen intellektuelle eller økonomiske rettigheter til eventuelle fremtidige kommersielle produkter.

Forskning på primære og sekundære celler
Forskning på primære og sekundære celler bør som hovedregel omfattes av helseforskningslovens bestemmelser. Dette betyr at det kreves en forhåndsgodkjenning av en regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Hvis materialet anskaffes fra en annen institusjon i Norge, bør forsker kreve at avsender fremlegger erklæring på at materialet er innsamlet i tråd med norske bestemmelser. Hvis materialet skaffes fra utenlandsk institusjon, bør forsker kreve at avsender fremlegger erklæring på at materialet er innsamlet i tråd med innsamlingslandets lover og allment anerkjente internasjonale etiske prinsipper. En slik erklæring bør fremlegges for regional forskningsetisk komité ved søknad om forhåndsgodkjenning.

Forskning på udødeliggjorte celler

Forskning som kun omfatter bruk av udødeliggjorte celler, bør som hovedregel ikke omfattes av helseforskningslovens bestemmelser. Forsker bør i forskningsprotokollen redegjøre for hvordan cellene er anskaffet. Hvis man anskaffer slike celler fra andre institusjoner, bør forsker kreve at avsender fremlegger en erklæring som nettopp beskrevet.

Oppsummering

Bruk av celler og cellelinjer er helt nødvendig for å utvikle ny kunnskap og bedre behandlingstilbud. Samfunnet er tjent med at alle forhold knyttet til slik virksomhet skjer på en åpen og forutsigbar måte. Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag bør publisere retningslinjer som tydeliggjør hvordan forskere skal forholde seg ved slik forskning.

Roger Bjugn (f. 1961)

er dr.med. og spesialist i patologi. Han er spesialrådgiver ved Seksjon for biobank og registerstøtte, Oslo universitetssykehus og arbeider med forskningsrelaterte problemstillinger. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Bjørn Tore Gjertsen (f. 1966)

er professor i hematologi, overlege i hematologi ved Haukeland universitetssykehus og har fra høsten 2010 vært tilknyttet Forskningspost for voksne som medisinsk ansvarlig overlege. Han forsker på ny behandling av akutt myelogen leukemi – proteinprofiler fra signaleringszymer og vokterproteiner brukes for å skreddersy en effektiv behandling. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Forfatteren eier aksjer i Kinn Therapeutics AS.

Litteratur

- Skloot R. The immortal life of Henrietta Lacks. New York: Crown Publishers, 2010.
- Dickenson D. Body shopping. Converting body parts to profit. Oxford: Oneworld Publications, 2008.
- Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). 20.6. Nr. 44 2008.
- Schaeffer WJ. Terminology associated with cell, tissue, and organ culture, molecular biology, and molecular genetics. *In Vitro Cell Dev Biol* 1990; 26: 97–101.
- Park TS, Rosenberg SA, Morgan RA. Treating cancer with genetically engineered T cells. *Trends Biotechnol* 2011. E-publisert 8.6.2011.
- Parkhurst MR, Riley JP, Dudley ME et al. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression. *Clin Cancer Res* 2011. E-publisert 15.8.2011.

7. Lov om behandlingsbiobanker (behandlingsbiobankloven). 21.2. Nr. 12 2003.
8. Forskrift om tapping, testing, prosessering, oppbevaring, distribusjon og utlevering av humant blod og blodkomponenter og behandling av helseopplysninger i blodgiverregistre (blodforskriften). 4.2. Nr. 80 2005.
9. Forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev. 7.3. Nr. 222 2008.
10. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). 5.12. Nr. 100 2003.
11. Lov om transplantasjon, sykehusobduksjon og avgivelse av lik m.m (transplantasjonsloven). 9.2. Nr. 6 1973
12. Potensial for kommersiell utnyttelse av humane biobanker. Oslo: Norges forskningsråd, 2009.
13. Norges offentlige utredninger. God forskning – bedre helse. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning, som involverer mennesker, humant biologisk materiale og helseopplysninger (helseforskningsloven). NOU 2005: 1.
14. Lov om videnskabetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=137674> (16.9.2011).
15. Regeringens proposition till Riksdagen med förslag till biobankslag och lagar om ändring av lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål och lagen om patientens ställning och rättigheter. 2010. <http://217.71.145.20/TRIPviewer/show.asp?tunniste=RP%325/2010&base=errp&palvelin=www.eduskunta.fi&f=WORD&kieli=ru> (16.9.2011).
16. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. SOSFS 2002: 11. www.socialstyrelsen.se/sosfs/2002-11 (2.2.2012).
17. Statens offentliga utredningar. En ny biobankslag. SOU 2010: 18. www.regeringen.se/sb/d/108/a/156567 (2.2.2012).
18. Human tissue and biological samples for use in research. Operational and ethical guidelines. London: Medical Research Council, 2005. www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002420 (2.2.2012)
19. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine. 4.4.1997. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/html/164.htm> (16.9.2011).
20. Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions. <http://eur-lex.europa.eu> (16.9.2011).
21. National Institutes of Health. Office of Extramural Research. Frequently asked questions. Human subjects research – Human specimens, cell lines or data. http://grants.nih.gov/grants/policy/hs/faqs_specimens.htm (16.9.2011).
22. Hakimian R, Korn D. Ownership and use of tissue specimens for research. *JAMA* 2004; 292: 2500–5.
23. Draft guidance on exculpatory language in informed consent. www.hhs.gov/ohrp/newsroom/rfc/ (16.9.2011).

Mottatt 4.10. 2011, første revisjon innsendt 24.11. 2011, godkjent 1.12. 2011. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.