



# GENialt

TIDSSKRIFT FRA  
BIOTEKNOLOGINEMNDA  
NR. 4/2007 • 16. ÅRGANG

## Genomer i nytt lys

Genmodifisert fôr

”Reproduksjonsturisme”

Gjentatt gentesting

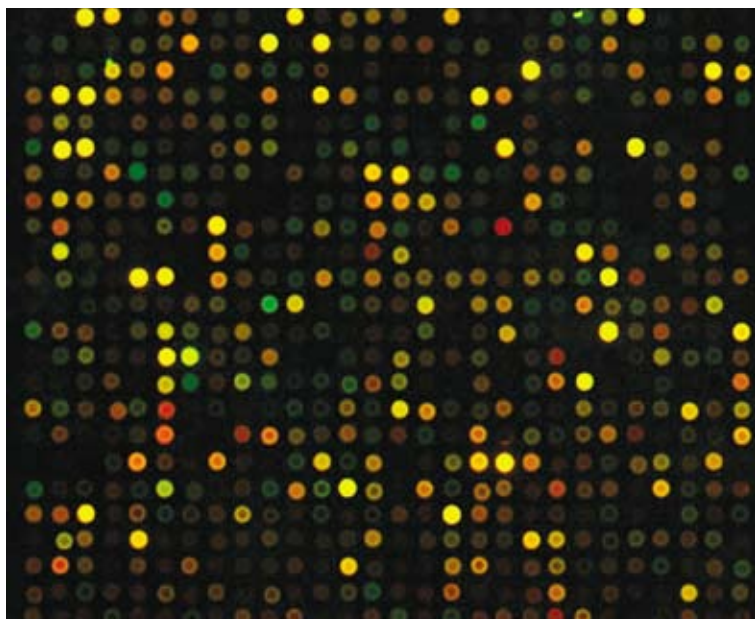
Kopitallsvariasjon

Omprogrammering av hudceller til stamceller

Bioetanol ved hjelp av skadesopp

Sekvensering av enkeltpersoners DNA

Ny metode for assistert befruktning



Ved hjelp av mikromatriser kan genaktiviteten i ulike celler og vev sammenliknes. I hver prikk sitter en gensøker (probe) for et bestemt gen. På matrisen er det til sammen 21 000 slike gensøkere, som dermed representerer de fleste genene til mennesket. Røde prikker viser økt genaktivitet, grønne betyr lavere genuttrykk og gule prikker gjenspeiler at genaktiviteten er uendret i de prøvene som sammenliknes. (På forsiden er bildet manipulert i henhold til årstiden). Originalfoto: Ola Myklebost, Radiumhospitalet ([www.kreftforskning.no/myklebost](http://www.kreftforskning.no/myklebost))

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| Leder .....                                                | 3  |
| Nytt fra nemnda                                            |    |
| Genmodifisert får .....                                    | 4  |
| Godkjenning av ny metode for assistert befruktning .....   | 6  |
| Gentesting – en evig analyse? .....                        | 8  |
| Forskingsstorget 2007 .....                                | 9  |
| Assistert befruktning i utlandet .....                     | 10 |
| Omprogrammering av hudceller til stamceller .....          | 13 |
| Nobelprisen for målrettet genmodifisering av mus .....     | 16 |
| Ny nordisk stamcellerapport .....                          | 17 |
| Genomstudier av skadesopp kan gi uventede muligheter ..... | 18 |
| Watsons genom, Venters genom                               |    |
| – hva med kartlegging av deg og meg? .....                 | 20 |
| Talet på genkopiar påvirker helsa vår .....                | 22 |
| Annonser for åpne møter .....                              | 24 |

# GENialt

Nr. 4/2007 – 16. årgang

Redaksjonen avsluttet:  
10. desember 2007

Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne  
Redaktør: Casper Linnestad  
Redaksjonsmedarbeidere:  
Norunn K. Torheim og Grethe S. Foss

Utgiver: Bioteknologinemnda

Opplag: 9000

GENialt utkommer fire ganger i året og sendes gratis til alle interesserte.

Postadresse: Postboks 522 Sentrum,  
0105 OSLO

Besøksadresse: Rosenkrantz' gate II,  
Oslo

Internett: [www.bion.no](http://www.bion.no)

E-post: [bion@bion.no](mailto:bion@bion.no)

Produksjon: Spekter Reklamebyrå AS  
[www.spekter.com](http://www.spekter.com)

Bioteknologinemnda er et frittstående, regjeringsoppnevnt organ og ble første gang oppnevnt i 1991. Nemnda er hjemlet i lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. og lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer. Foruten å være rådgivende i saker som angår bruk av bio- og genteknologi i relasjon til mennesker, dyr, planter og mikroorganismer, skal nemnda bidra til opplysning og debatt.

I sine vurderinger skal nemnda spesielt vektlegge de etiske og samfunnsmessige konsekvenser ved bruk av moderne bioteknologi.

Bioteknologinemnda har 22 medlemmer og observatører fra seks departementer. Bioteknologinemndas sekretariat er lokalisert i Oslo sentrum. Bioteknologinemnda har et budsjett på 7 millioner kroner for 2007.

# Kommer klonene? Klonene kommer!

Lars Ødegård



LEDER

Forskere i Oregon, USA, publiserte 1. november i det vitenskapelige tidsskriftet Nature at de har lyktes med å klonere frem embryoer fra aper. De har også klart å isolere stamceller fra de klonede embryoene og forteller at de allerede er i gang med å sette de klonede embryoene inn i hunnaper for å prøve å få frem en levende klon. Med mindre det dukker opp uforutsette hindringer er det nå trolig bare et tids spørsmål før vi kan lese om den første klonede apen.

Hva så med mennesker, får vi snart se det første klonede mennesket også? Selv om det trolig fortsatt er flere år til det første klonede menneske trekker sitt første åndedrag, stiller man i en nylig offentliggjort FN-rapport spørsmål om hvordan vi skal forholde oss til klonede mennesker – når de kommer.

Kloning er et tema folk flest ofte tenker på når vi snakker om biotek-

nologi. I Norge har vi forbud mot å lage menneskekloner, men vi må selvsagt også forholde oss til de vitenskapelige "fremskrittene" og hva som skjer andre steder i verden.

Så trenger vi virkelig egne regler for kloner? Om et klonet menneske skulle se dagens lys, vil det som alle andre mennesker være født av en kvinne som blir dets mor (med mindre det er avtalt bruk av surrogatmor). Kloner vil ha de samme krav og behov for beskyttelse som ethvert annet menneske. Med mindre noe eller noen forteller at et gitt barn er en klon, vil heller ikke samfunnet kunne skille en klon fra et barn unnganget ved andre metoder. FNs deklarasjon om det humane genom og menneskerettigheter sier også klart at en person ikke kan reduseres til dets genetiske karakteristika.

FN har etter flere forsøk ikke lykkes med å vedta en bindende traktat som forbyr kloning av fødte men-

nesker. En slik traktat ville medføre et verdensomspennende forbud og en mulighet til å straffeforfølge dem som gjør slike forsøk eller bringer menneskekloner til verden. Til tross for at tilnærmet alle land støtter et forbud mot kloning av fødte individer, er grunnen til den manglende enigheten at enkelte land krever at et forbud også skal inkludere et forbud mot kloning av embryoer til forskning (såkalt "terapeutisk kloning").

Motstanden mot å lage menneskekloner er dels begrunnet i den store medisinske risikoen som påføres klonene og den reduksjon man kan forvente kloner har i sin livsutfoldelse. Alf Prøysens "*Du ska få en dag i måra som rein og ubrukt står, med blanke ark og farjestifter tel*" vil for eksempel ikke fullt ut gjelde kloner ved at deres skapere kan ha spesielle forventninger til deres valg og livsløp allerede før de er påbegynt.

Åpent møte:

# Genmodifisert fôr

Bioteknologinemnda satte søkelyset på genmodifisert fôr på et møte vi arrangerte i Oslo den 27. november. Formålet var å belyse ulike sider ved eventuell bruk av genmodifisert fôr i Norge. Norske aktører har så langt unngått genmodifiserte ingredienser i fôrvarer. På møtet diskuterte rundt 100 deltakere sammen med forvaltning, råvareimportører, fôrprodusenter, landbruk, oppdrettsnæring og forskning dagens praksis og veien videre.

Casper Linnestad

## Norge i verden

Møteleder Knut A. Hjelt, medlem av Bioteknologinemnda og avdelings-sjef i Fiskeri- og havbruksnærings landsforening (FHL), innledet og gjorde et poeng av at verdensproduksjonen av genmodifiserte planter nå foregår på et areal som er tre ganger større enn Norges grunnflate. Aarealet er dessuten økende år for år. Det produseres nesten tre ganger så mye fisk som kjøtt i Norge. Fisken føres med 1 150 000 tonn fôr årlig, og rundt 30 prosent av dette føret er plantebasert, fortalte Hjelt.

## Intrikat lovverk

Solbjørg Hogstad, seniorrådgiver i Mattilsynet, orienterte om dagens norske regelverk for genmodifisert fôr. Hogstad minnet om at forskjellige lover og retningslinjer gjelder. For levende genmodifiserte organismer (GMO), som for eksempel spiredyktige maisfrø, gjelder genteknologiloven, mens for prosesserte eller avledete produkter som soyaolje gjelder fôrvarerforskriften og matloven. Norge er nå i en prosess hvor viktige deler av EUs regelverk på GMO-siden skal implementeres i norsk rett. Dette gjelder for eksempel bestemmelser om terskelverdier og sporbarhet. Arbeidet har tatt lengre tid enn ventet, og selv om utgangspunktet for norske myndigheter er at vårt regelverk skal være minst like strengt som det i EU, har vi for tiden en overgangsregel som innebærer at det faktisk er lov å omsette prosesserte produkter fra noen få typer genmodifisert mais, bomull, potet og soya i Norge som ikke er godkjente i EU.

Før 15. september 2005 stilte ikke myndighetene godkjenningsskrav til bearbejdet, genmodifiserte ingredienser i norsk fôr (levende materiale som spiredyktige frø har imidlertid hele tiden sortert under genteknologiloven). Selv om vi nå har fått på plass en godkjenningssordning for genmodifisert fôr i Norge, gjør altså overgangsregelen det mulig å bruke materiale fra 19 forskjellige typer av genmodifiserte planter i norsk fôr. Denne åpningen har så langt ikke hatt noen praktisk betydning, for



Dyrefôr som pellets i ulike størrelser. Foto: Svein Grønvoold / NN / Samfoto.

En stadig økende andel av verdens matproduksjon baserer seg på genmodifiserte (GM) planter. EU bruker allerede store mengder genmodifisert fôr i landbruket, mens Norge så langt har latt være. Samtidig importerer norsk landbruk for tiden rundt halvparten av råvarene til kraftfôr fra utlandet. Framover kan det bli stadig vanskeligere og dyrere å skaffe til veie GM-fritt materiale.

Særlig norsk oppdrettsnæring har gjennom flere år signalisert at genmodifiserte fôringredienser banker

på døra. Næringen henvendte seg for et par år siden til myndighetene med ønske om at 25 genmodifiserte ingredienser som da fantes på markedet, også skulle bli tillatt i Norge. I Norge har vi nå en regelverksmessig "overgangsordning" som gjør at det fram til 15. september 2008 er lov å bruke ikke-spiredyktig materiale fra en rekke genmodifiserte plantesorter i fôr til fisk og landdyr, uten en omfattende norsk godkjenningssprosedyre. Dette var noe av det Bioteknologinemnda ønsket å belyse på det åpne møtet.

norske næringsaktører og forbrukere har så langt ønsket produkter som er frie for genmodifiserte ingredienser.

### Følger forbrukerne

Henrik Stenwig, direktør i FHL, orienterte om FHLs holdninger til råvarer basert på genmodifiserte organismer. Stenwig fremholdt at FHL ikke er negativ til GM-ingredienser i fôr, men at det viktigste for FHL er at forbrukernes holdninger og ønsker etterkommes. Stenwig understreket betydningen av at regelverket i EU og Norge er samkjørt slik at industrien sikres like konkurransevilkår. Han minnet om at det i EU allerede brukes GM-materiale i 90 prosent av fôret til landdyr, og stilte samtidig spørsmål ved om forbrukerne var villige til å betale en stadig høyere pris for å opprettholde dagens norske praksis med bruk av ikke-genmodifisert materiale.

### Merpris

Norske Felleskjøp er den største fôrprodusenten i Norge og må importere store mengder råstoff for å dekke behovet. Johnny Ødegård, fagsjef i Felleskjøpet, fortalte at produktprisene inn til Norge så langt har vært "bufret" av varierende tollsatser, som har sikret en jevn pris på råstoffene. Nå har råvarene steget så mye i pris at det for eksempel for karbohydratvarer ikke er norsk toll i det hele tatt. Dette betyr at næringen for tiden selv må dekke merkostnadene med å lage GM-fritt fôr. Ødegård hevdet at det nærmest er umulig helt å fjerne små innslag av GM-ingredienser i norsk fôr. Til det produseres det for mye internasjonalt. Han mente likevel at dagens praksis kunne fortsette, gitt at vi er villige til å betale den stadig økende merprisen. Det kom fram under møtet at vi i Norge antakelig betaler i størrelsesorden 50 millioner kroner mer for å holde fôrvarerne våre GM-frie. Det ble ikke diskutert inngående på hvilken måte denne regningen "deles".

Denofa er en bedrift som importerer rundt 430 000 tonn soyabønner fra Brasil hvert år. Fra et prosesseringsanlegg i Fredrikstad lages det soyamel, soyaolje og lechitin (en emulgator og

et stabiliseringsstoff som blant annet brukes i matvarer og farmasøytiske produkter). Direktør Thor Kristoffersen beskrev hvordan Denofa gjennom flere år har bygget opp et program som sikrer import av GMO-fri soya med et sporbarhetssystem langs hele leveringskjeden. Det var interessant å høre hvorledes Denofa følger sine soya-partier fra dyrkingsområdene i Mato Grosso i det sentrale Brasil helt til havn i Fredrikstad.

### GMO mer bærekraftig?

Ståle Refstie, forsker ved Akvaforssk avdeling i Sunndalsøra, arbeider med optimalisering av fiskefôr. Refstie understreket at en økt andel av plantebasert råstoff i fiskefôr er ett bidrag på veien mot en mer bærekraftig oppdrettsnæring. I dag utgjør småfisk en stor andel av fôret. Samtidig er det slik at enkelte stoffer som fisken trenger, blant annet visse fettsyrer, så langt bare kan hentes fra marine oljer. Refstie antok at genmodifiserte planteråvarer på sikt kan representere nye, alternative kilder for slike marine fettsyrer og at man samtidig gjennom genmodifisering også kan fjerne plantestoffer som er skadelige for fisken.

Gro-Ingunn Hemre, forskningssjef ved Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning (NIFES), la fram sin egen forskning, som har til hensikt å avdekke eventuelle effekter ved å ta i bruk genmodifisert soya og mais i fôret til laks. Fisken er studert under ulike utviklingsstadier, og både vekstrate og ulike organer er undersøkt inngående. Hemre kunne fortelle at det så langt ikke var påvist entydige og konsistente effekter ved å ta i bruk genmodifiserte ingredienser i fiskefôret, men at få produkter er undersøkt så langt (mais MON810 og RoundupReady soya).

### Hvor går oppdrettsnæringen?

Marine Harvest er av dem som produserer mest oppdrettslaks i Norge. En av direktørene i selskapet, Cato Lyngøy, ledet en arbeidsgruppe som i 2006 skrev en intern rapport om mulig bruk av genmodifisert materiale i norsk fiskeoppdrett. Lyngøy fortalte at arbeidsgruppen konkluderte



Direktør Cato Lyngøy i Marine Harvest Norge mener genmodifisert fôr vil tas i bruk av oppdrettsnæringen, tidspunktet er mer usikkert.



Direktør Thor Kristoffersen beskrev hvordan Denofa kan levere GMO-fri soya som er produsert i Brasil.



Seniorrådgiver Solbjørg Hogstad orienterte om dagens norske regelverk på genmodifisert fôr. Alle foto: Casper Linnestad

med at bruk av genmodifisert råmateriale til fiskefôr nok er uunngåelig på sikt også i Norge, men at det var uenighet i gruppen om hvor fort vi kommer dit.

#### Prinsipielt nei

Ole-Jacob Christensen, hovedstyremedlem i Norges Bonde- og Småbrukarlag, stilte spørsmål ved om genmodifiserte planter overhodet representerer noe framskritt og påpekte at norske bønder i dag må gjøre sitt beste for å unngå GM-planter for gjennom dette å opprettholde tilliten til forbrukerne. Christensen hevdet at eventuelle tiltak for sameksistens, der man forsøker å legge til rette for dyrking av genmodifiserte sorter side om side med tradisjonell og økologisk produksjon er vanskelige og kostnadsdrivende. Ingen bønder i dag ønsker GM-sorter, hevdet han.

#### Analyseutfordring

Siste foredragsholder var Knut Berdal, forsker ved Veterinærinstituttet. Han utvikler metoder for påvisning og analyse av GMO i fôrvarer. Berdal trakk frem enkelte svakheter ved dagens analysemetoder som særlig gjør det vanskelig å påvise en GMO som ikke er godkjent. Grunnen til dette er at man i slike tilfeller ikke har inngående kjennskap til hvilket DNA som er innsatt, og dermed vanskelig kan utvikle spesifikke påvisningssystemer. Et tilleggsproblem er at nye genmodifiserte plantesorter ofte er et resultat av krysninger mellom forskjellige GMO-er. Dette er en utfordring fordi de innsatte egenskapene da blir "stabled" i en og samme plante. Det er derfor vanskelig å avgjøre om man har å gjøre med en slik "stabled" plante eller flere forskjellige sorter i kombinasjon. Berdal fortalte at DNA-et fra fôrprøver ofte er delvis ødelagt som en følge av prosesseringen og at det er en viss feilmargin i analyseresultatene.

*Møtet ble avsluttet med en kort debatt. Et sammendrag av denne, og en mer utfyllende beskrivelse de enkelte innleggene, vil foreligge i rapportform tidlig neste år. Følg med på våre hjemmesider [www.bion.no](http://www.bion.no).*

## Godkjenning av ny metode for assistert befruktning

*In vitro*-modning (IVM) er en ny metode for assistert befruktning som har vært midlertidig tillatt brukt i Norge siden november 2004.

Mens tradisjonell prøverørsbefruktning innebærer at kvinnen gis hormoner for å modne mange eggceller, brukes ikke hormoner ved bruk av IVM-metoden. Eggene som hentes ut, er imidlertid ikke helt modne og må modnes i laboratoriet før de kan befruktes og settes tilbake i kvinnen. Flertallet i Bioteknologinemnda mener at metoden fortsatt skal kunne brukes i Norge.

Ole Johan Borge



*IVM kan kombineres med tradisjonell IVF eller med mikroinjeksjon (ICSI). Her ser vi en eggcelle som blandet med sædceller i en skål laboratoriet. Foto: Barry Lewis / Corbis / Scanpix*

Modning av eggceller i laboratoriet er en ny metode som først og fremst tilbys kvinner som tåler dårlig den tradisjonelle hormonstimuleringen. IVM-metoden bygger på forskning helt tilbake til 1930-tallet, og det første IVM-barnet ble født i 1991 i Sør-

Korea. Det er antatt at det til nå er født omkring 1000 barn etter bruk av IVM på verdensbasis.

#### Tre klinikker godkjent

I Norge er det totalt tre klinikker som har søkt og fått tillatelse til å

bruke IVM. Det er imidlertid bare Fertilitets-senteret ved Aleris sykehus i Oslo som har tatt metoden i bruk. Dette har resultert i tre friske barn, to spontanaborter og tre pågående graviditeter. De to andre Fertilitetsklinikkene ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø og St. Olavs hospital i Trondheim, har ikke startet med metoden.

### Sjansen for å lykkes med IVM

Internasjonale resultater viser at sannsynligheten for å oppnå graviditet ved bruk av IVM foreløpig er lavere enn ved tradisjonell behandling. Graviditetsfrekvensen varierer imidlertid fra senter til senter, og det er vanskelig å finne direkte sammenlignbare tall. Dette skyldes blant annet at de fleste som blir behandlet med IVM i dag, er pasienter som har spesielt vanskelig for å bli gravide, og at det ofte settes tilbake et høyere antall befruktete egg (embryoer) ved IVM enn ved tradisjonell behandling. Flere embryoer øker sannsynligheten for å bli gravid, og tallene kan derfor ikke sammenliknes direkte.

### Belastninger og kostnader

Par som behandles med IVM, må regne med flere forsøk enn par som behandles med hormoner. Derfor vil den reduserte belastningen knyttet til selve hormonkuren ikke nødvendigvis oppveie den økte belastningen med flere reiser til klinikken, flere undersøkelser, flere egguthentinger og økt sannsynlighet for avbrutte forsøk når ingen embryoer egner seg for innsetting.

Som følge av at man unngår den kostbare hormonstimuleringen, er bruk av IVM mindre kostbar enn tradisjonell behandling med hormoner. Det er imidlertid viktig å ta med i beregningen at sannsynligheten for å oppnå graviditet er lavere, og at utgiftene forbundet med assistert befruktning per barn til og med kan bli høyere fordi man kan trenge flere forsøk.

### Metodens sikkerhet

Andelen spontanaborter er regnet for å være høyere ved bruk av IVM

enn tradisjonell behandling. Årsaken til dette er ikke kjent, men man antar at det i hovedsak skyldes at metoden nesten utelukkende gis til kvinner som tåler behandling med hormoner dårlig. Disse kvinnene kan være mer utsatt for spontanaborter. Det kan imidlertid også skyldes at man ved IVM ofte har færre embryo å velge blant og at man derfor ender opp med å sette tilbake embryo av lavere kvalitet. Dette kan igjen muligens skyldes at modning av eggets ikke har lyktes. Ved optimal eggutvikling er modningen av eggets arvestoff og cytoplasma synkronisert. Det er vist i dyremodeller at modningen ikke nødvendigvis er fullstendig selv om egget ser modent ut i mikroskop.

Med nye metoder for assistert befruktning er det viktig å vurdere metodens sikkerhet for de barna som blir født. Nasjonalt kunnskaps-senter for helsetjenesten har i en egen rapport vurdert IVM-metodens sikkerhet med tanke på barnas helse. I rapporten fremgår det at det er få studier som er gjennomført, og at det ikke er mulig å trekke sikre konklusjoner på hverken andelen medfødte misdannelser eller hvordan barna utvikler seg etter fødselen.

### Overtallige embryoer

Fremstilling av overtallige embryoer er av mange ansett som et etisk problem. Ved bruk av IVM vil generelt færre befruktete egg utvikles til embryoer egnet for tilbakeføring enn ved tradisjonell IVF og dermed færre overtallige embryoer. Imidlertid er det ved IVM ofte nødvendig å befrukte flere egg til sammen for å oppnå graviditet. Hvorvidt IVM er mindre etisk problematisk vil derfor i stor grad avhenge av om man anser overtallige embryoer som et større etisk problem enn at et høyt antall egg er befruktet for å oppnå graviditet.

### Bioteknologinemndas anbefaling

Bioteknologinemnda anser at mye av den optimismen som var forbundet med IVM da metoden ble vurdert første gang i 2004, ikke er til

stede i dag. Det vil ta ytterligere tid å videreutvikle metoden, og graviditetsfrekvensen er fortsatt lavere enn for tradisjonell behandling. Siden 2004 har dessuten den tradisjonelle behandlingen med hormoner blitt ytterligere forbedret, og klinikkene har i dag færre utfordringer med hormonstimuleringen og en høyere graviditetsfrekvens per befruktet egg enn i 2004.

Dersom IVM skal brukes, mener Bioteknologinemnda at parene bør gis informasjon om at metoden er ny, fortsatt under utvikling, og at dens sikkerhet ikke er dokumentert på samme måte som for andre etablerte metoder. Metoden bør også følges tett, og de fagmiljøene som tar metoden i bruk, bør følge den internasjonale utviklingen på feltet tett for raskt å kunne fange opp ny kunnskap knyttet til metoden.

Flertallet av nemndsmedlemmene mener at den midlertidige godkjenningen bør videreføres i fem år. Dette er imidlertid under forutsetning av at IVM-metoden ikke tilbys alle par, men bare dem som forventes å ha størst nytte av den i forhold til tradisjonell behandling med hormoner. Disse medlemmene begrunnet dette med at metodens sikkerhet ikke er tilstrekkelig dokumentert.

Et mindretall mente også at godkjenningen bør videreføres i fem år, men at det bør være opp til parene selv og behandlende lege å avgjøre om de skal benytte IVM-metoden eller tradisjonell behandling med hormoner.

To nemndsmedlemmer mener at den midlertidige godkjenningen ikke bør forlenges. De begrunner dette med usikkerheten som er knyttet til metodens sikkerhet med tanke på de fremtidige barnas helse og at det er usikkert i hvor stor grad IVM-metoden medfører en redusert belastning på kvinnene i forhold til tradisjonell behandling med hormoner.

*Uttalelsen av 14.11.07 kan leses i sin helhet på [www.bion.no](http://www.bion.no).*

# Gentesting – en evig analyse?

Når laboratoriet gentester en pasient, tar det vare på DNA-prøven. Hvis man ikke kan stille en diagnose med de gentestene man har i dag, kan kanskje fremtidige gentester gi svar. Kan laboratoriene genteste lagret DNA over flere år – uten å spørre pasienten?

Grethe S. Foss

NYTT FRA NEMNDA



*Hvor lenge gjelder et samtykke til gentesting?  
Foto: Tore Wallem*

Når en pasient skal utredes for en mulig genetisk årsak til sin sykdom, vil han eller hun naturlig nok ikke bare samtykke til, men også forvente at det gjøres en grundig genetisk undersøkelse. Er man syk er det viktig å finne eventuelle genetiske årsaker gjennom gentesting, for resultatet har kanskje også betydning for behandlingen. Spørsmålet Bioteknologinemnda nå har diskutert, er om et slikt samtykke bare er et "ja" til den undersøkelsen som gjøres "der og da", eller om det også er en tillatelse til genetiske analyser over flere år.

En person som avgir en blodprøve til en gentest på et sykehus, tror kanskje at DNA-restene blir kastet når analysen er gjort og svaret er formidlet. Men tvert i mot vil laboratoriet

ofte ta vare på prøven. Spørsmålet er da hvilke analyser laboratoriet kan gjøre på dette materialet uten å spørre om lov igjen. Laboratoriet kan ønske å genteste DNA-et til en pasient på nytt (re-analysere) dersom den første gentesten ikke førte til at en eksakt diagnose ble stilt for pasienten eller om man senere får ny kunnskap eller nye og bedre tester. I hvor lang tid gjelder pasientens samtykke til gentesting, og hvor mye skal laboratoriet informere pasienten om underveis?

## Etisk vurdering

Problemstillingen reiser spørsmål om hvem som skal ha råderetten over biologisk materiale, og om hva det vil si å være informert om det man samtykker til. Nemnda mener det er viktig at pasienten er informert om, og har forstått, hva det innebærer at det biologiske materialet blir lagret i laboratoriet for senere bruk.

Et laboratorium spurte tidligere i år Sosial- og helsedirektoratet til råds i dette spørsmålet. Direktoratet innhentet innspill fra de andre norske fagmiljøene og vurderte hva loven sier om re-analyse av lagrede DNA-prøver i ulike situasjoner. På bakgrunn av innspillene og den juridiske vurderingen ba direktoratet Bioteknologinemnda om å drøfte de etiske problemstillingene.

## Diagnostikk

De ulike faglige innspillene som direktoratet innhentet, viser at det er ulik praksis når det gjelder re-analyse og kravet som settes til samtykke. Behovet for informasjon og tilstrekkelig forståelse hos den som blir undersøkt, blir fremhevet av fagmiljøene. I et av de innspill direktoratet innhentet, fortelles det at kvinner som testes for mutasjoner som kan gi arvelig bryst- og eggstokkreft, men der familiens genfeil ikke er påvist, forteller at de opplever det som vanskelig at prøvene deres blir liggende i en tilsynelatende "evig analyse" uten at de er tilstrekkelig informert og har forstått hvorfor det er slik. Noen fagmiljøer mener det er behov for klarere rutiner for informasjon i forbindelse med re-analyser i diagnostikken, mens andre advarer mot å lage nye regler.

Direktoratet kom i sin juridiske vurdering til at samtykket som pasienten gir til helsehjelp i form av genetiske undersøkelser, i utgangspunktet gjelder situasjonen "der og da" og at re-analyse av lagret DNA der formålet er å stille sykdomsdiagnose, i utgangspunktet krever nytt samtykke fra pasienten. Direktoratet åpnet imidlertid for at laboratoriet kan teste prøven på nytt uten å kontakte pasienten dersom pasienten har fått god og tilstrekkelig informasjon om at prøven kommer til å bli lagret. Dette forutsetter at pasientens samtykke til re-analyse kan dokumenteres og at testen gir samme type informasjon som forrige gang.

I mange tilfeller vil man anta at pasientens sykdomssituasjon varer en viss tid og at ønsket om en genetisk diagnose derfor opprettholdes. Dersom resultatet av undersøkelsen ikke lenger er av betydning for å avgjøre pasientens behandling på det tidspunktet det blir aktuelt å genteste på nytt, kan det hende at pasienten ville ha en annen innstilling og ikke ønsker gentesten.

Bioteknologinemnda mener det bør være et hovedprinsipp at det er den personen materialet stammer fra,



som bestemmer hvilke genetiske undersøkelser som kan gjøres med materialet.

#### Hvor lenge gjelder samtykket?

Nemnda er delt i synet på hvor lenge et samtykke til diagnostisk gentest kunne ansees å vare. Et flertall i nemnda (10 av 14) mener at samtykket til en diagnostisk gentest gjelder i lang tid. En forutsetning er imidlertid at det må antas at pasientens situasjon er den samme som på prøvetakingstidspunktet. Re-analyse bør kun gjøres på den samme sykdommen. Disse medlemmene mener at resultatet av re-analysen bør gis tilbake til den legen som har bedt om å få testen utført, eller eventuelt til ny behandler eller fastlegen dersom den opprinnelige rekvirenten ikke lenger fungerer i rollen. Et unntak vil være re-testing av personer som var barn på prøvetakingstidspunktet, men som har blitt 16 år eller eldre på tidspunktet for en eventuelt re-analyse. Her bør det innhentes nytt samtykke fra den som skal testes.

Mindretallet i nemnda (4 av 14) mener samtykket kun bør gjelde "der og da" og at re-analyse i utgangspunktet krever et nytt samtykke. Disse medlemmene er bekymret for den forventningen om oppfølging en mulighet for gjentatte re-analyser kan skape hos pasienten. Pasienten er avhengig av god kommunikasjon med behandler, og gjentagende diagnostisk re-analyse kan skape uavklarte ansvarsforhold. Videre kan det gi grunnlag for unødvendig genetisk testing.

#### Gentest for sykdomsdisposisjon

Direktoratet skriver i sin juridiske vurdering at lovens krav om genetisk veiledning og skriftlig samtykke gir et bedre grunnlag for å innhente samtykke til eventuelt re-analyse ved prediktiv, presymptomatisk og bærerdiagnostisk testing av friske personer enn ved diagnostisk testing av syke personer, der det ikke er krav til genetisk veiledning. Direktoratet mener at utgangspunktet likevel bør være at ny testing diskuteres med pasienten.

Bioteknologinemnda mener at den som skal samtykke til en gentest for egen sykdomsdisposisjon, selv bør

kunne bestemme hvor lenge samtykket skal vare. Nemnda mener at et samtykke til gjentatte re-analyser som en hovedregel bør begrenses til en konkret tidsperiode på maksimalt noen få år. Dersom det ikke er dokumentert et skriftlig samtykke til re-analyse, mener nemnda at samtykket personen har avgitt, kun gjelder de undersøkelsene som blir gjort "der og da".

#### Materiale fra avdøde

Direktoratet ser det slik at hensikten med en gentest av en avdød her er å avgjøre om det er grunnlag for å tilby prediktiv testing (testing for sykdomsdisposisjon) til friske familiemedlemmer. Direktoratet vurderer det slik at materiale fra avdøde i utgangspunktet ikke kan re-analyses uten at det foreligger samtykke.

En samlet bioteknologinemnd mener at re-analyse av materiale fra en avdød av hensyn til berørte slektninger i utgangspunktet bare bør vurderes dersom familiemedlemmene ønsker det og det kan ha forebyggende eller behandlingsmessige konsekvenser. Dersom de slektningene som har ønsket undersøkelsen utført, ikke er de nærmeste pårørende, bør det være et informert samtykke til slik re-analyse enten fra avdøde eller fra nærmeste pårørende før re-analysen utføres. Nærmeste pårørende bør også være mottaker av resultatet og den som tar kontakt med de berørte slektningene og formidler resultatet.

#### Oppsøke slektninger

Direktoratet har vurdert det slik at dersom legen eller laboratoriet vurderer ny gentesting av materiale fra avdøde med påfølgende informasjon til familiemedlemmer – uten at det gis informasjon på forhånd, så gjelder bioteknologilovens bestemmelser om såkalt oppsøkende genetisk virksomhet (§ 5-9). Det settes her en meget høy terskel for når helsepersonell kan ta kontakt med berørte slektninger for å fortelle om resultatet av en gentest som personen selv ikke kan (eller vil) fortelle om.

*Les Bioteknologinemndas to uttalelser om re-analyse av 13.09.07 og 17.12.07 på [www.bion.no](http://www.bion.no).*

## Forskingstorget 2007



*Det var lange køer ved Bioteknologinemnda sin stand på Forskingstorget. Lars Klingenberg og Anders Johansen viser korleis ein lagar DNA-profilar av isbjørnar.*

Bioteknologinemnda var på plass i Nysgjerrigperteltet på Forskingstorget i Oslo 21. og 22. september. Her skulle barn og unge lage DNA-profilar av tre isbjørnar for å finne ut om isbjørnen var klona.

*Les meir om opplegget i GENiALT 2/2007.*



*"Blod" frå to ulike isbjørnar blir pipettert over i reagensrør.*

*"Blodet" blir blanda godt med "analysevæske" på virvelmiksar.*

*Alle foto: Norunn Torheim*

# Assistert befruktning i utlandet

– referat fra åpent møte om ”reproduksjonsturisme”

Nordmenn har i flere tiår reist utenlands for å få assistert befruktning. Par eller enslige som foretar slike reiser, bryter ikke norsk lov. Assistert befruktning av nordmenn i utlandet har imidlertid til nå vært lite diskutert i Norge, og Bioteknologinemnda og Nasjonalt medisinsk museum ønsket med et åpent møte 1. november å sette fokus på dette.

Ole Johan Borge

NYTT FRA NEMNDA



*Olav Hamran, leder ved Nasjonalt medisinsk museum, sa at museet også er en arena for å ta opp uavklarte problemstillinger.  
Foto: Casper Linnestad*

Bioteknologinemnda kom i kontakt med Nasjonalt medisinsk museum i forbindelse med deres arbeid med en ny utstilling – ”Cyberstorken”. Med utstillingen ønsket museet å synliggjøre bredden og tilgjengeligheten i det tilbudet av assistert befruktning som finnes i utlandet. Den norske lovgivningen oppfattes av mange som restriktiv, og dette kan fremstå

som et paradoks i lys av tilbudet i utlandet. Bioteknologinemnda var imidlertid opptatt av å ikke bidra til at spesielle tilbud ble promotert eller at flere par ble oppmuntret på feilaktig grunnlag til å søke behandling i utlandet.

Møtet ble åpnet av **Olav Hamran**, leder ved Nasjonalt medisinsk museum. Han sa at museet ønsket å arrangere møtet for å bidra til å flytte disse emnene inn i museet – ikke for å ”sette dem på museum”, men for å bruke museet som en arena for å undersøke ting, forhold og problemstillinger som ennå ikke er avklarte.

Den største utstilte gjenstanden ved Norsk Teknisk Museum er SAS’ første jettfly. En av de minste gjenstandene de har utstilt, er mikroinjeksjonskanylen som brukes til å injisere én sædcelle inn i et egg. Den er så tynn at man ikke kan se tuppen. Den usynlige spissen rører ved kjernten av noe sentralt og peker rett mot det vi ofte kaller for ”etiske dilemmaer”, sa Hamran.

**Henrik Treimo** ved Nasjonalt medisinsk museum beskrev deretter utstillingen ”Cyberstorken” som synliggjør alle de mulighetene for assistert befruktning som finnes i utlandet. Via utallige nettstedet virker det som om drømmebarnet kun er et museklikk unna. Dette gjelder uansett om du er kvinne eller mann, lesbisk eller homofil, gammel eller

ung, trenger egg, sæd eller et befruktet egg eller en surrogat til å bære fram barnet – ingen blir selektert bort eller holdt utenfor tilbudet. For å illustrere hvor lett tilgjengelig tilbudene i utlandet tilsynelatende er, har museet laget en nettkiosk – selve ”Cyberstorken” – der publikum inviteres til å søke på henholdsvis sæddonor, eggdonor, befruktet egg, surrogatmor, velge kjønn eller velge bort uønskede egenskaper. Med ”Cyberstorken” har museet skapt et rom for refleksjon over ønsket om å få barn, teknologi, vitenskap, jus og et marked av tilbud.

**Ingvild Brunborg Morton**, leder i foreningen Ønskebarn, beskrev de utfordringene som parene møter i forbindelse med assistert befruktning i utlandet. Hun syntes ikke begrepet ”reproduksjonsturisme” var dekkende for det mange opplevde som tungvint, dyrt, følelsesmessig slitsomt og stressende. En slik reise til utlandet er ingen ferietur. Hun beskrev at norske par reiser til Danmark for sæddonasjon, til Finland, Spania, Russland og Latvia for eggdonasjon og til USA, England, India og Russland for surrogatmor. Parene som reiser ut, møter en rekke utfordringer. Blant annet gjelder dette valg av klinikk og behandlingsmetode, kommunikasjonsproblemer, samarbeid med norsk helsevesen, ulike juridiske forhold og spørsmålet



Utstillingen "Cyberstorken" (Drømmebarnet er kun et museklikk unna) som ble åpnet på Teknisk museum i Oslo i høst. Foto: Marie Skoie

om hvor mye man skal fortelle barnet og omgivelsene.

**Bjørn Hofmann**, filosof ved Universitetet i Oslo og Høgskolen i Gjøvik, sa at det i debatten om bioteknologiloven ligger et likhetsideal i bunn. Dette kommer blant annet til syne gjennom argumentet om at hvis vi ikke tilbyr disse tjenestene hjemme, så reiser folk ut for å kjøpe dem. En restriktiv regulering vil da bli usosial ved at bare de mest ressurssterke får tilgang. Hofmann sa at dette er et interessant argument, men han mente at det ikke er spesielt holdbart – det vil alltid være noen som er i stand til å kjøpe noe som andre ikke kan få.

I forhold til bioteknologiloven møter vi utfordringer både av moralsk og juridisk art. For eksempel utfordrer reproduksjonsturismen en del eksisterende oppfatninger og definisjoner av hva farskap og morskap er. Et konkret eksempel er i forhold til folkeregisteret og hva som skjer med registreringen av barn i de tilfeller der menn reiser ut og får med seg et barn tilbake. Dette utfordrer eksisterende definisjoner av hva som legges i begrepet familie og berører derfor helt grunnleggende størrelser i vårt samfunn.

Når det gjelder spørsmål knyttet

til surrogatmorskap, spurte Hofmann om det er uttrykk for en ekstrem nestekjærlighet eller om det er rent økonomisk motivert. Hvordan man oppfatter surrogatmorskap vil avgjøre hvilke rammer man velger å se dette innenfor.

**Marit Melhuus**, professor i sosialantropologi ved Universitetet i Oslo, beskrev reproduksjonsturisme som en form for moralsk og nasjonal grenseoverskridelse. Årsaken er vårt strenge regelverk på dette området. Norge er imidlertid ikke alene om å fremprovosere slike reiser, og nordmenn er på langt nær de eneste som reiser ut av sitt hjemland for å få tilgang på tjenester som ikke er tillatt hjemme.

Melhuus har gjennom sine samtaler med ufrivillig barnløse lært at parene ikke har betenkeligheter med å reise utenlands for å få en behandling hvis de har råd og føler seg trygge.

Hvis du "eier" noe – så får det umiddelbart et vareaspekt over seg – og varer kan jo omsettes. Mange mener at egg, sæd, embryo og organer skal unndras markedets regler. Problemet oppstår likefullt når det finnes et tilgjengelig marked for slike "gjenstander".

**Arne Sunde**, St. Olavs hospital, leder av Norsk forening for assistert befruktning og medlem av Bioteknologinemnda, delte de utenlandske klinikkene i tre grupper: i) offentlige universitetsklinikker som også tilbyr behandling til utlendinger, ii) private klinikker drevet av ansatte med bakgrunn i det offentlige helsevesen og iii) private klinikker som er styrt av forretningsfolk. Norske par har til nå stort sett reist innen Skandinavia eller til Sentral-Europa og USA. Innføring av nye regler i EU/EØS vil føre til økte priser og vil trolig medføre at flere vil reise til Øst-Europa og Russland.

Private klinikker konkurrerer ofte om å ha den høyeste graviditetsraten, og dette kan medføre at det settes tilbake et høyt antall embryoer. En konsekvens av dette er at det blir født flere flerlinger etter slik behandling i utlandet. Risikoen for mor og barn er vesentlig høyere ved flerlingsvangerskap, og kostnadene til oppfølging og medisinsk behandling er også betydelig høyere.

Sunde var også opptatt av at parene ikke skulle bli lurt av useriøse tilbydere i utlandet, og foreslo at det lages en veileder for par som vurderer å få behandling i utlandet.



Ingvild Brunborg Morton, leder i foreningen Ønskebarn, syntes ikke begrepet "reproduksjonsturisme" var dekkende for det mange opplevde som tungvint, dyrt, følelsesmessig slitsomt og stressende. Foto: Casper Linnestad



Karsten Petersen fra Ciconia Aarhus Privathospital i Danmark, behandler omkring 300 utenlandske par i året. Foto: Casper Linnestad

**Karsten Petersen** eier i dag Ciconia Aarhus Privathospital i Danmark, som tilbyr assistert befruktning. Fra 1978 til 1990 reiste dansker til Storbritannia for at få assistert befruktning. I 1990 var ventetiden i det offentlige helsevesen i Danmark på fire år. I 1986 opphevet Sverige anonymiteten for sæddonor, og det førte til at tusenvis av svenske par dro til Danmark for inseminasjon. Dette på grunn av lange ventelister og ønsket om anonym donorsæd.

Ciconia behandler omkring 300

utenlandske par i året. De kommer fra Norge, Sverige, England, Tyskland, Italia og USA. Norske par som henvender seg til Ciconia, blir foreskrevet en behandling. Resept på medisiner blir sendt til pasienten. Kvinnen starter deretter behandlingen, og på visse tidspunkter skal pasienten kontrollere eggmodningen. For norske pasienter gjøres dette hos erfarne norske lege.

**Gedis Grudzinskas** er leder for en fertilitetsklinikk i Storbritannia. Han påpekte at det er store forskjeller i regelverket innen Europa. I Italia må for eksempel alle embryoer settes inn i kvinnen, mens enkelte land har innført forbud mot å sette inn flere enn to. I Spania kan kvinner få inntil 900 euro for å donere egg, mens de i Italia kan få 600 euro i bot for å gjøre det samme.

Grudzinskas beskrev deres programmer for flytting av sæd, egg, embryo og pasienter over landegrensene. For eksempel har de programmer der sæd transporteres til Romania og Russland for å befrukte et donert egg. Deretter kan enten embryoene transporteres tilbake, eller kvinnen kan reise til embryoet for påfølgende innsetting.

**Odd Jenvin** lever i et homofilt samboerskap og har fått et tvillingpar som er født av surrogat i USA. Han fortalte at deres møte med det norske byråkratiet var preget av mye usikkerhet og tilfeldigheter. Samtidig hadde de møtt imøtekommenhet og et ønske om å finne gode løsninger. Den største utfordringen var at barna skulle få personnummer som var knyttet til begge to som foreldre.

Prosessen med bruk av surrogat er lang og krevende. De som prøver, må i følge Jenvin derfor være svært motiverte, har en god porsjon dristighet, mye tålmodighet og evne og vilje til å stå i en del uvante sosiale relasjoner til andre mennesker.

Jenvin var konsekvent i forhold til å bruke begrepet "surrogat" og ikke "surrogatmor". Det skyldes at de hadde valgt at barna skulle vokse opp med to fedre og ingen mor. De hadde ikke lyst til å gi inntrykk av at det eksisterer noen mor noe sted. Det betyr ikke at ungene ikke skal ha

kontakt med henne som fødte dem, men det betyr at hun ikke er mor for dem. Han ønsket mer åpenhet om bruk av surrogat og antok at det er rundt 100 barn i Norge som er født på denne måten.

**Kjell Arne Johansson**, lege og doktorgradsstipendiat innen fagområdet prioriteringsetikk ved Universitetet i Bergen, mente at det er vanskelig å sette de barnløse opp mot andre grupper som ikke får behandling. Det er også vanskelig å vite hva som skal brukes som effektmål: antall vunne leveår, antall gravide eller antall levendefødte per behandlingsforsøk.

I Norge har vi i prioriteringsforskriften og Lønning II-utvalget (NOU 1997:18) lagt til grunn følgende kriterier for prioritering: i) behandlingens effekt; ii) sykdommens alvorlighetsgrad og iii) behandlingens kostnad. Folk vil vekke de tre kriteriene ulikt, og noen vil si at dem med en alvorlig sykdom skal få høyere prioritet, mens andre vil si at dem som har best effekt av behandlingen, skal få høyere prioritet. Vektleggingen av kostnad vil det også herske uenighet om.

Når det gjelder infertilitet (befruktningssudyktighet), så kan dette deles inn i to grupper: de som er medisinsk infertile og de som er infertile av "andre årsaker", som for eksempel enslige, homofile og lesbiske. Innen gruppen med medisinsk infertilitet er det en prioriteringsuenighet om for eksempel alder, hvor mange embryoer som skal settes inn, og hvor mange behandlingsforsøk det offentlige skal tilby. Her er det ingen "rette" svar, og det er ingen enighet om hva som er det moralske rette å gjøre.

På spørsmål om det bør skilles mellom hva offentlige og private fertilitetsklinikker skal tilby, mente Johansson at private klinikker kan tilby de lavt prioriterte tjenestene, mens det offentlige bør ta seg av de høyt prioriterte. Hva som er lavt versus høyt prioriterte tjenester, må imidlertid bestemmes ut fra regelverket og en åpen debatt.

*En rapport fra møtet vil bli laget og gjort tilgjengelig på [www.bion.no](http://www.bion.no) på nyåret.*

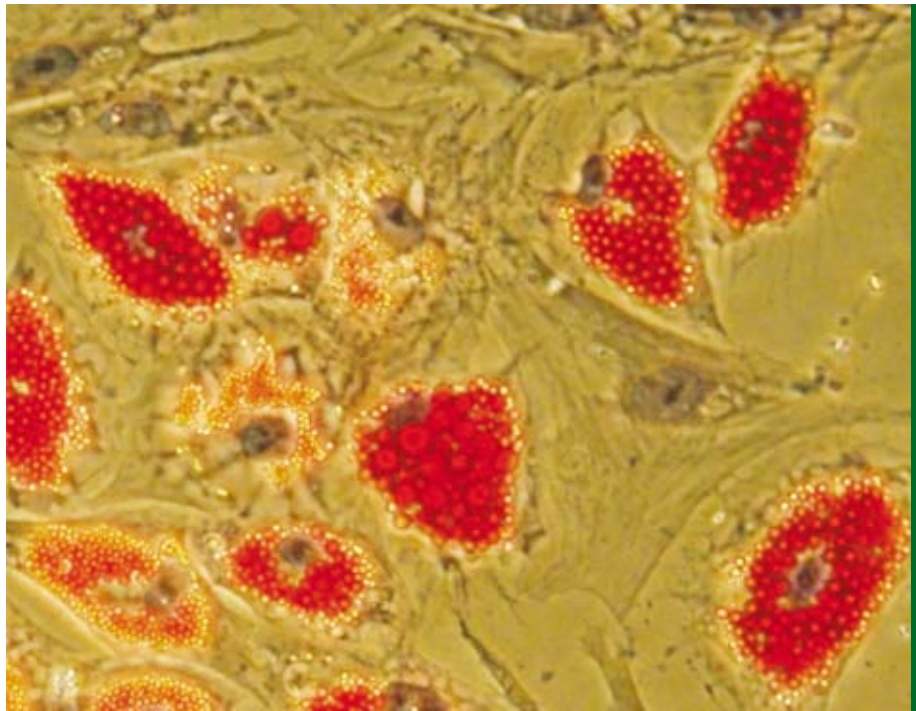
# Omprogrammering av hudceller til stamceller

To forskergrupper, en fra Japan og en fra USA, rapporterte 20. november i år at de har klart å omprogrammere hudceller fra mennesket til stamceller som kan gi opphav til mange forskjellige andre typer celler og vev. Dette oppnådde de ved hjelp av genmodifisering. De satte inn bare fire gener og viste dermed at dette var nok for å danne stamceller fra vanlige celler. Dette har stor betydning for den videre forskning og tankegang rundt stamceller og kroppens vekst- og reparasjonsprosesser.

Sissel Rogne

Stamceller har evnen til å utvikle seg til forskjellige typer celler og vev. De ser ut til å finnes i omtrent alle vev, men de er meget sjeldne. Noen stamceller har et større potensial enn andre ved at de kan utvikle seg til flere celletyper. Spesielt potente er embryonale stamceller, som finnes i det tidlige embryo. De aller første cellene i embryoet skal jo gi opphav til alle kroppens celler. De første stamcellene fra museembryo ble isolert i 1981 og fra menneskeembryo i 1998. Tilgangen til slike celler har vært svært viktig for forskning der man ønsker å studere vekst og utvikling eller reparasjon av vev (se artikkel s. 16 om årets nobelpris i medisin). Samtidig har det vært omfattende debatter om nettopp stamceller i forskning fordi mange er imot å benytte celler fra embryo og aborterte fostre.

I tillegg kommer debatten om kloning. Grunnen er at de metodene som kan benyttes til å lage individuelt tilpassede stamceller (terapeutisk kloning, figur 1 A), også kan benyttes til å klonere nye individer. Kloningen av sauen Dolly viste i 1997 at det var mulig å omprogrammere kjernen i en vanlig kroppscelle til å danne et helt nytt individ ved å plassere den i et egg. Dette er mulig fordi alle celler i kroppen med noen få unntak inneholder det samme arvematerialet, som altså har hele "oppskriften" på



Stamceller fra mennesker som har blitt differensiert til fettceller ved Institutt for medisinske basalfag ved Universitetet i Oslo. Det røde stoffet inni cellene er fettdråper. Millioner av stamceller kan hentes fra fettsugingsmateriale og kan bli til flere celletyper, som brusk, ben eller nerveceller. Foto: Philippe Collas ([www.collaslab.com](http://www.collaslab.com))

et menneske. Det er programmeringen av genene, det vil si hvilke gener som skal være aktive og ikke, som gjør cellene forskjellige.

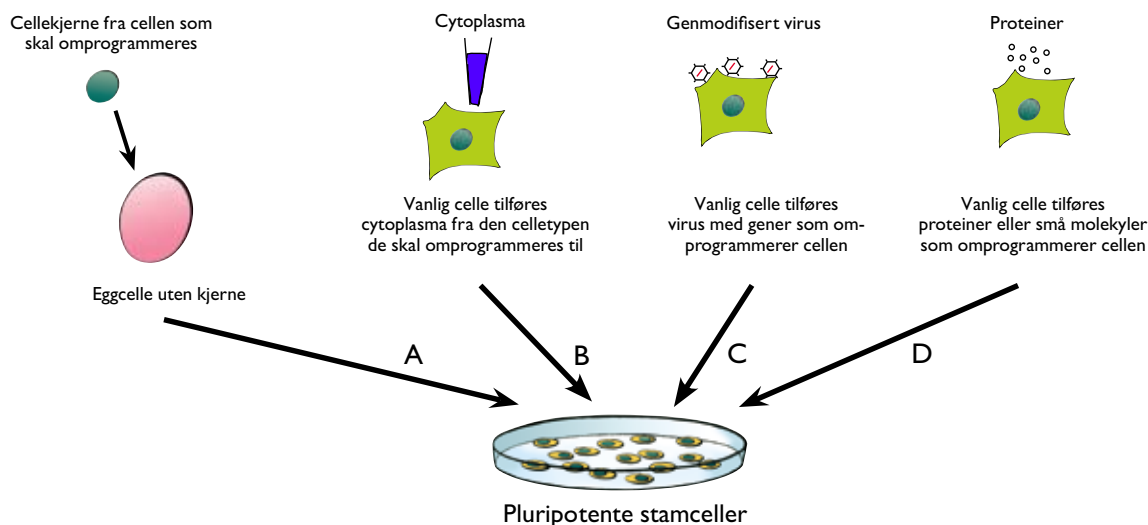
Stamcelleforskningen har ikke bare vært meget omdiskutert, men også på enkelte områder vært strengt regulert. De nye forskningsresultatene representerer ikke bare et forskningsmessig kunnskapsgjen-

nombrudd, men det blir også enklere og mindre etisk problematisk å forske på stamceller hvis de kan lages ved å omprogrammere vanlige kroppsceller direkte.

## Omprogrammering

På mange måter er resultatene som ble presentert fra gruppen i Japan, ledet av Shinya Yamanaka, de mest





Ulike måter å omprogrammere celler på. A) Arvematerialet i eggceller fjernes og erstattes med arvematerialet fra vanlige celler (metoden er også kalt "terapeutisk kloning"). B) Vanlige celler får cytoplasma (innholdet i celler der arvematerialet er fjernet) fra den celletypen de ønskes omprogrammert til (se foto s. 13). C) Genmodifiserte virus overfører utvalgte gener til cellene som skal omprogrammeres. D) Celler tilsettes spesifikke proteiner/molekyler som regulerer gener i celler (for eksempel vekstfaktorer eller transkripsjonsfaktorer) og omprogrammerer med dette cellene.

interessante, men resultatene fra James Thomsons gruppe i USA er også viktige fordi de bekrefter resultatene til Yamanaka. Begge forskergruppene har lenge vært internasjonalt ledende innen studier av hvilke gener eller faktorer som er viktige for stamcellenes egenskaper og regulering av disse.

Det er særlig 24 gener som har vært mye studert. Forskerne har gjennom systematiske studier satt inn kombinasjoner av disse 24 menneskegenene i retrovirus. Virus med et utvalg av genene i alle kombinasjoner ble så brukt til å infisere hudceller (figur 1 C) og genene endte opp i cellenes arvestoff. Denne genmodifiseringen gjør at man dermed kan studere hvorledes bestemte gener påvirker egenskapene i cellene.

Forskergruppene undersøkte og brukte litt forskjellige sett av gener og fant at fire gener utgjorde nøkkelen til omprogrammering. Disse genene koder alle for såkalte transkripsjonsfaktorer som aktiverer og inaktiverer en rekke andre gener og setter i gang en kaskade av reaksjoner som til sammen medfører så store endringer at cellene blir omprogram-

mert fra hudceller til stamceller. Stamcellene kan så utvikle seg til eksempelvis brusk-, hjertemuskel-, fett- eller nerveceller.

Det andre viktige resultatet er at forskerne viste at det er helt vanlige og spesialiserte hudceller som kan omprogrammeres, celler vi har så mange av. Forskerne i Yamanakas gruppe tok hudceller fra en 36 år gammel kvinne og bruskceller fra en 69 år gammel mann og dyrket disse cellene (fibroblastene) i laboratoriet. Thomson benyttet hudceller fra en nyfødt gutt. Dette viser at alder er ingen hindring for omprogrammeringen.

#### Usikkerhet

De to forskergruppene brukte som sagt retrovirus for å få genene inn i cellene. Det spesielle med disse retrovirusene er at de er modifisert slik at de ikke kan formere seg i vanlige celler, men de har beholdt den spesielle egenskapen at deres DNA settes inn i arvematerialet til cellen de infiserer. Dermed blir virusets arvemateriale pluss de genene som er satt inn der en del av menneskecellens arvemateriale, og man får satt inn nye gener i hudcellene. Denne metoden hadde

forskerne tidligere benyttet på mus. Både i forsøkene med muse- og menneskehudcellene ble fire spesielt utvalgte gener benyttet. Men selv om bruken av retrovirus er en relativt effektiv måte å få satt inn genene i cellene på, innebærer dette også en risiko for utvikling av kreft. Krefttrisikoen skyldes blant annet at retrovirusets arvemateriale når det innsettes også blir en del av cellens eget arvestoff. Dermed kan det innsatte DNA-et aktivere eller ødelegge gener som finnes i arvestoffet fra før.

Det at genkonstruksjonen som ble benyttet er tildels den samme i to forskergrupper, og at den ga de samme resultatene i mus (se GENiALT 2/2007) som nå i mennesker, er en bekreftelse på at resultatene er reelle og ikke skyldes tilfeldige effekter av viruset. Det er imidlertid viktig å være klar over at dette er grunnforskning der målet foreløpig er å identifisere gener som er viktige for stamcellers egenskaper, og ikke for utvikling av ny medisinsk behandling (se nedenfor) der høy fare for kreft vil være uakseptabelt.

Et annet viktig poeng er at mens kroppens stamceller har spesielt godt

utbygde beskyttelsesmekanismer for skade på arvestoffet, inneholder antakelig hudceller mange flere mutasjoner som kan gi opphav til kreft i omprogrammerte celler som er fremstilt på denne måten.

Nøyaktig hvilken funksjon de ulike genene som koder for transkripsjonsfaktorer har i omprogrammeringsprosessen, er foreløpig ikke helt klart, men noe er kjent. Minst ett av genene (*c-Myc*) er et såkalt kreftgen, et onkogen. Da forskerne transplanterte de omprogrammerte hudcellene til musene, fikk 20 % av musene kreft. Derfor er det positivt at den amerikanske forskergruppen viste at det er mulig å omprogrammere cellene også uten å bruke *c-Myc*. Helt nylig publiserte også den japanske gruppen at de har omprogrammert hudceller hos mus og menneske uten *c-Myc*.

### Reaksjoner

Bruk av stamceller fra menneskeembryoer er som sagt ikke bare etisk omstridt, men disse cellene er vanskelige å dyrke under standardiserte betingelser og kan lett danne farlig kreft når de transplanteres til mus (dette er forskning som ikke kan gjøres på mennesker). Disse cellene har derfor vært ansett for lite egnet for bruk i pasienter selv om de er nyttige i laboratoriet. Et viktig tilleggsmål med denne forskningen har derfor vært å finne kilder for stamceller som ikke er etisk omstridte og som eventuelt senere kan brukes i klinikk.

Omprogrammering av celler fra voksne individer til pluripotente eller multipotente stamceller gir en lang rekke nye muligheter uten å bruke etisk omstridte kilder. Stamceller har lenge vært oppdelt i klasser avhengig av om de kan danne absolutt alle slags typer vev, da kalles de totipotente, slik som et befruktet egg som skal kunne gi opphav til et helt nytt individ, eller pluripotente stamceller (som kan danne de fleste celletyper), eller multipotente stamceller (som kan danne flere ulike celler og vev).

En av de første positive reaksjonene på forskningen fra gruppene i Japan og USA kom fra Ian Wilmut – "far" til sauen Dolly. Han har alle-

rede annonsert at han vil benytte denne metoden med omprogrammering av hudceller istedenfor en etisk kontroversiell kloningsteknikk (såkalt "terapeutisk kloning", figur 1 A), som han har søkt om å få tillatelse til å ta i bruk i Storbritannia. ("Terapeutisk kloning" er omstridt både fordi det fører til klonede embryoer og fordi metoden krever et stort antall ubefruktede egg som det med dagens teknologi er vanskelig å få tak på.)

Nyheten om de omprogrammerte cellene har også fått mange av motstanderne av forskning på stamceller fra humane embryo til å juble. De nye cellene har allerede fått lovende omtale fra president George W. Bush i USA og en lang rekke kirkeledere verden over. Dette fordi det verken brukes egg, sæd, embryo eller celler fra foster i disse forsøkene. Imidlertid er det ennå uvisst i hvilken grad slike kunstig omprogrammerte stamceller kan erstatte stamceller fra naturlige kilder også innen forskningen.

### Individuell behandling?

Forskerne hadde altså etablert stamcellelinjer fra tre forskjellige personer med forskjellig alder. Effektiviteten på omprogrammeringen var ikke høy, men heller ikke dårlig (mellom 1 av 5000 og 1 av 10 000 hudceller ble omprogrammert). Metoden var dermed såpass effektiv at det ikke er utopisk at man faktisk kan begynne å tenke på å utvikle cellelinjer fra den enkelte pasient eller pasientgrupper. Det er imidlertid helt andre faktorer som vil være vel så betydningsfulle, kontrollen av de omprogrammerte cellelinjene fra pasientene er et langt mer omfattende arbeid enn selve omprogrammeringen. Cellene skal jo "oppføre seg pent" resten av pasientens liv.

### Langt frem til ny behandling

Om en celle har muligheter til å bli til svært mange forskjellige celletyper, er kanskje ikke så viktig for behandling av sykdom som at den stabilt beholder sine bestemte og ønskede egenskaper. Kanskje er det faktisk en ulempe at cellene kan utvikle seg til en rekke forskjellige celletyper dersom man bare ønsker seg nerveceller, som for eksempel ved reparasjon av

skade på nervecellene i ryggmargen.

De omtalte resultatene viser at identifiserte gener i kombinasjon kan styre cellene til en tilstand der de har evnen til å danne mange forskjellige celletyper, men vi vet foreløpig ikke hvilke gener som har spesielle funksjoner for spesialisering og utvikling av bestemte celletyper og vev. Med slik kunnskap kan man se for seg at man fremfor å genmodifisere cellene, kan finne frem til relativt kortvarige behandlinger av celler med stoffer som styrer de aktuelle genene (figur 1 D). Man kan eksempelvis tenke seg at hudceller fra pasienter kan dyrkes i laboratorier og behandles med spesielle vekstfaktorer, eller ekstrakter fra celler (se figur 1 B) i tilstrekkelig tid til at hudcellene blir til stamceller. Disse stamcellene går så gjennom en ny behandling og blir til verdifulle andre celletyper, som nerveceller, som så kan settes tilbake i pasienten. Det gjenstår derfor svært mye arbeid i karakteriseringen av de omprogrammerte stamcellene. Blant annet må de sammenlignes med andre stamceller som normalt finnes så vel i fostre som i fødte individer slik at man kjenner mest mulig til reguleringen av disse cellenes egenskaper og om det er andre forskjeller av betydning.

Gjennombruddet med omprogrammering av vanlige kroppsceller fra mennesker har brakt oss et langt skritt videre, men det er viktig å presisere at det gjenstår en lang rekke utfordringer og kompliserte kontrollforsøk før vi kan begynne å drømme om nye behandlinger. Det er derfor ingen grunn til å tro at slike omprogrammerte celler vil erstatte forskernes behov for naturlige stamceller eller cellelinjer fra overtallige befruktede egg eller fostre i overskuelig fremtid. For det skal vel ikke veldig stor fantasi til å se at dette er meget komplekse prosesser der det kan gå fryktelig galt om man setter i gang for tidlig med behandling av pasienter.

### Kilder:

- Cell nr. 131, 2007
  - Science, 20. november 2007
  - Nature Biotechnology 30. november 2007
- (Se også GENiALT 2/2007 s. 14)

# Nobelprisen for målrettet genmodifisering av mus

Årets nobelpris i fysiologi og medisin ble tildelt Mario R. Capecchi, Martin J. Evans og Oliver Smithies for deres oppdagelser som har gjort det mulig å lage spesifikke genetiske endringer i mus.

Ole Johan Borge

Det å studere hva hvert enkelt av de omkring 22 000 genene som finnes i mus og mennesker, gjør, er i utgangspunktet svært vanskelig. Årets nobelprisvinnere har æren for at det i dag er mulig å gjøre presise endringer i dyrs arvestoff. Teknikken de har utviklet, kan blant annet brukes til å slå ut ("knock out") funksjonen til enkeltgener i forsøksdyr. Hele eller deler av genet blir da fysisk fjernet. Teknikken kan også brukes til å sette inn nye gener.

## Å studere geners rolle

Mus der et enkeltgen er slått ut, kan ofte gi svært god informasjon om hva dette genet gjør normalt ved at man ser på hva som er borte eller endret. Funksjonen et gen har i mus, likner ofte på den funksjonen det tilsvarende genet har i mennesker eller andre pattedyr. Slike genmodifiserte mus brukes derfor som modelldyr blant annet for å studere sykdommer hos menneske. Det er i dag utviklet metoder for å slå ut gener i alle musens celler eller bare i enkelte celletyper, som for eksempel nerveceller, blodceller, muskelceller osv. Metoden for å gjøre slike målrettede genmodifiseringer har revolusjonert hvordan vi i dag studerer geners funksjoner i pattedyr.

Ved å bruke en lang rekke forsøksdyr er så langt hvert av omkring 10

000 gener i mus allerede slått ut ved hjelp av denne teknologien. Det arbeides med at også de resterende 12 000 genene én etter én skal bli slått ut og undersøkt i løpet av nær fremtid. Dette arbeidet koordineres av flere store internasjonale konsortier.

## Embryonale stamceller

For å endre genene i en hel mus, genmodifiserer man stamceller fra museembryoer og setter dem inn i nye museembryoer. Prisvinneren Martin J. Evans var først ute med å isolere embryonale stamceller fra museembryoer og publiserte dette arbeidet sammen med Matthew H. Kaufman allerede i 1981. Dette er stamceller som kan gi opphav til alle celletyper i et voksent individ.

Evans og Kaufman klarte å dyrke de embryonale stamcellene i laboratoriet og deretter endre dem genetisk ved hjelp av retrovirus. De genmodifiserte stamcellene ble deretter ført inn i et embryo (på blastocyststadiet), som igjen ble satt inn i en surrogatmus (se figurer). Embryoet fikk utvikle seg og ble til et nytt individ med en andel genmodifiserte celler. Mus med genmodifiserte celler som kjønnsceller ble så paret videre for å lage fullstendig genmodifiserte mus. Med retrovirus vil imidlertid de nye gensekvensene bli plassert på tilfeldige steder i arvestoffet, og det er

ikke mulig å styre de nye gensekvensene til forutbestemte steder

## Homolog rekombinasjon

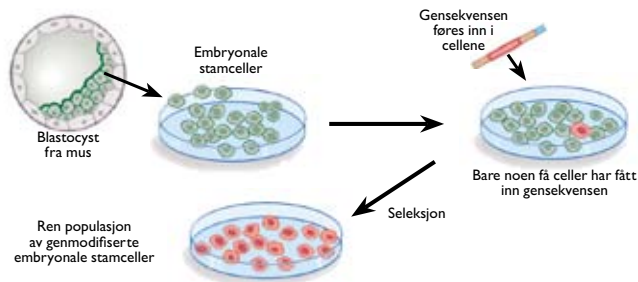
Mario Capecchi og Oliver Smithies utviklet, uavhengig av hverandre, teknikker for målrettet innsetting av arvemateriale i celler. De utnyttet et fenomen som var gjort kjent mange år tidligere av nobelprisvinner Joshua Lederberg. Han beskrev den utveksling av genetisk informasjon som kan skje mellom to DNA-tråder som i utgangspunktet er svært like – dette kalles homolog rekombinasjon.

Homolog rekombinasjon foregår naturlig under dannelse av kjønns-celler (meiosen). Under kjønns-celledannelsen til et individ utveksles arvemateriale mellom kromosomparene. På den måten blir kromosomene som finnes i et individs kjønns-celler ikke like kromosomene personen selv har i sine vanlige celler – men en blanding (rekombinasjon) av dem. Dette bidrar til stor genetisk variasjon i avkommet.

Ved å utnytte cellens maskineri for homolog rekombinasjon kan man få satt inn spesifikke gensekvenser på forutbestemte steder i arvestoffet. Dette gjør man ved å lage DNA-molekyler som inneholder de gensekvensene man ønsker å få satt inn og i tillegg gensekvenser som er identiske med arvestoffet på den plassen man



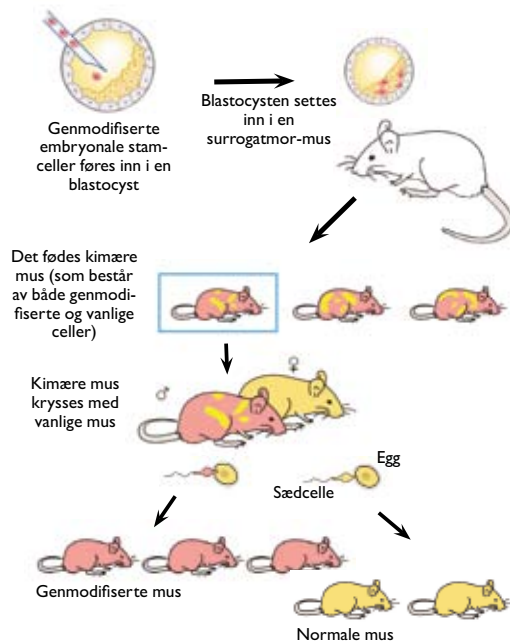
## Genmodifisering av embryonale stamceller



Figur 1. Genmodifisering av embryonale stamceller

Figur 2. For lettere å se om de genmodifiserte cellene har klart å bidra med noen av cellene i de fødte individene, brukes ofte embryonale stamceller fra en musetype med annen pelsfarge. For eksempel vil musene bli brune dersom de bare består av normale celler, mens de vil få en varierende grad av hvit pels om også de genmodifiserte cellene har bidratt til utvikling av individet. (Omarbeidet figur fra Nobelstiftelsen).

## Fremstilling av genmodifiserte mus



ønsker å få satt gensekvensen inn.

**Kombinere kunnskapen**

Ved å bruke homolog rekombinasjon i embryonale stamceller viste både Capecchi og Smithies, med hjelp fra Evans, at det var mulig å utvikle mus som har fått endret sitt arvestoff på en helt spesifikk måte.

Selv om metoden nå er godt etablert er det mye jobb som ligger bak enhver spesifikk, genetisk endret mus og dens avkom (en muselinje). For det første må genet man ønsker å slå ut, karakteriseres, det må lages et DNA-molekyl som inneholder de nødven-

dige sekvensen, og man må sette DNA-molekylet inn i de embryonale stamcellene. Etter at man har fått satt inn genet, må cellene kontrolleres. Selv om man i teorien bare skal ha fått satt in én kopi, så skjer det ofte at det kommer inn flere og det skjer andre endringer enn dem man har planlagt. Videre kan det være vanskelig å få de genmodifiserte cellene til å ende opp i den delen av musen som lager kjønnsceller, som er nødvendig for å kunne få frem avkom som har genmodifiseringen i alle cellene.

Kilde: [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)

## Ny nordisk stamcellerapport

Nordisk komité for bioetikk har nylig gitt ut en rapport om etikk og stamcelleforskning i Norden. Her er det gjort en analytisk studie av etiske, juridiske og sosiale aspekter ved stamcelleforskning. Rapporten tar også for seg lovgivningen i de nordiske landene og i Europa for øvrig.

Medlem av Bioteknologinemnda, Ulla Schmidt, har vært med i arbeidsgruppen som har utarbeidet rapporten. Jakob Elster har vært sekretær for gruppen.



Rapporten "Stem Cell Research in the Nordic Countries" kan lastes ned fra nett [http://www.ncbi.org/pb2\\_web.pdf](http://www.ncbi.org/pb2_web.pdf) eller bestilles gratis fra [www.nordforsk.org](http://www.nordforsk.org).



CO<sub>2</sub> og bioenergi:

# Genomstudier av skadesopp kan gi uventede muligheter

Rotkjuke er den soppen som volder størst skade i skogen. Dersom man kan forstå hvordan rotkjuka bryter ned ligninet og cellulosen i ved, kan sannsynligvis denne kunnskapen brukes til å lage bioetanol av cellulosen i celleveggene fra trær og andre planter. Svaret kan ligge i arvematerialet til denne soppen, som nå er i ferd med å bli fullstendig sekvensert.

Carl Gunnar Fossdal



*Rotkjuke er en hvitråtesopp som angriper gran og andre trær. Rundt 20 prosent av alle grantrær er i gjennomsnitt infisert av denne soppen. Rotkjuka angriper grana som oftest gjennom røttene og kan ødelegge veden hele ti meter opp langs stammen, noe som gir tap på over 3 milliarder kroner for skogprodusentene i Europa hvert år. Kunnskap om rotkjukas evne til å bryte ned ved, og særlig ligninet i veden, kan utnyttes i produksjonen av bioetanol. Foto: Carl Gunnar Fossdal*

Hvitråtesopper inkluderer både spiselige sopp og planteskadegjørere som rotkjuke og rustsopper. Rotkjuka (*Heterobasidion annosum s.l.*) er et stort problem i de europeiske skogene. Omtrent tjue prosent av alle grantrær er angrepet. Ikke bare reduserer denne hvitråtesoppen kraftig kvaliteten på trevirket og dermed verdien på tømmeret, men den frigjør også store mengder karbondioksid (CO<sub>2</sub>) som ellers ville vært bundet i skog.

## Spesiell sopp

Det vanlige er at rotkjuka angriper grana via røtter og sår og ødelegger stammen opp til ti meter fra angrepspunktet. Det spesielle med rotkjuka er at den kan velge om den skal nyttiggjøre seg cellulosen og/eller ligninet i et tre. Soppen kan altså la områder med ren cellulose bli stående urørt etter at ligninet er fjernet. Dette åpner for muligheten av å bruke enzymer fra rotkjuke til å løse opp

og fjerne ligninet slik at cellulosen blir lettere tilgjengelig for produksjon av bioetanol (se faktabokser).

## Mer bærekraftig biodrivstoff

Første generasjons bioetanol er basert på råstoffer som særlig er dyrket frem i landbruksområder som alternativt kunne produsere mat. Bruken av en matplante som mais til bioetanolfremstilling er derfor kontroversiell. Annen generasjons bioetanolproduksjon tar derimot utgangspunkt i lignin- og celluloseholdig materiale slik som ved, strå og rester fra landbruksprodukter. Fordelen med slik fremstilling er at den ikke konkurrerer direkte med matproduksjon og samtidig kan redusere utslippene av CO<sub>2</sub>. Skogsområder i tempererte strøk som Norge er et godt eksempel på bruk av utmark til fremstilling av biodrivstoff som ellers er lite egnet til matproduksjon. Skogbasert bioproduksjon er heller ikke avhengig av den massive bruken av energikrevende gjødsel man ser i industrielt landbruk.

## Lignin må bort

Lignin binder sammen cellulosen og andre polysakkarider i en lignocellulosematriks som gir plantecellevegger deres rigiditet (gjør at treet står oppreist) og dessuten en evne til

å motstå en del skadesopp og andre sykdomsfremkallende organismer. Hovedutfordringen med annen generasjons bioetanol er at ligninet må fjernes eller løses opp for å frigjøre og komme til cellulose og andre sukkerarter forut for gjæringen. Foreløpig er det også enkelte vanskeligheter knyttet til gjæringsprosessen fordi flere av de forskjellige typene suktermolekyler som frigjøres fra ved ikke kan nyttiggjøres av de gjærstammene man bruker i dag.

### Nye muligheter

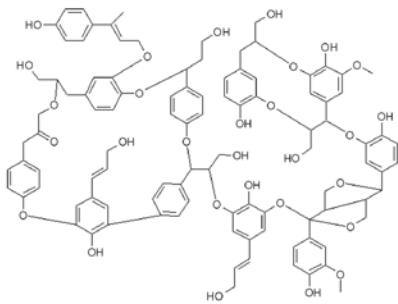
Tanken er at dersom man forstår virkemåten til soppen og dens enzy-

mer, kan man styre nedbrytningsprosessen enten via bruk av sopp direkte eller ved bruk av isolerte soppzymer. Dermed kan rotkjuka bli et virkemiddel for å løse utfordringen verden har med å produsere nok bærekraftig biodrivstoff.

Avslutningsvis må det nevnes at de enzymene og kunnskapen man får om rotkjuka og nedbrytning av ved, ikke bare kan nyttes i bioetanolproduksjon. For eksempel har en bedrift som Borregaard i dag en meget utstrakt bruk av lignin fra gran i sin fremstilling av vanillinprodukter (smaksstoffer i mat, drikke og legemidler) og ligninba-

serte bindemidler. Lignin kan dermed ha meget stor verdi i seg selv hvis det omformes på en gunstig måte. Drømmen er å kunne bruke sopp i et slags bioraffineri på en lignende måte som man i dag bruker mikroorganismer for å fremstille tallrike produkter gjennom biologiske prosesser.

*Carl Gunnar Fossdal er seniorforsker ved Norsk institutt for skog og landskap, Ås ([www.skogoglandskap.no](http://www.skogoglandskap.no)). På bioetanolprosjektet samarbeider Fossdal og kolleger med professor Vincent Eijsink, Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap, Universitetet for miljø- og biovitenskap (UMB).*



Strukturformel for lignin (eksempel)

## Ved – sopp – bioetanol

Ved i trær inneholder hovedsakelig cellulose (40 %), lignin (30 %) og andre polysakkarider (25 %). Lignin er en amorf og uløselig polymer uten regulær struktur som har en viktig rolle i karbonsyklusen. Ligninet former en beskyttende matriks rundt cellulosen i planteceller, men kan selv ikke brytes ned ved vanlig enzymatisk hydrolyse, som cellulose. Lignin er komplekse molekyler basert på et karbonskjelett av såkalte C6- og C3-enheter (se figur). Ligninet ligger sammen med cellulose og gjør celleveggene i planter sterke. Det er kjemiske bindinger mellom cellulose og lignin. For at en gjærsopp skal kunne bruke cellulosen og danne etanol ved gjæring, må ligninet først fjernes.

Det har vært kjent i over 100 år at visse sopparter (kollektivt kjent under navnet hvitråtesopper) kan bryte ned lignin og blottlegge hvit cellulose. Slike sopparter er de eneste organismene som man kjenner til at kan depolymerisere og bryte ned lignin helt ned til bestanddelene karbondioksid og vann.

Ved å benytte enzymer fra hvitråtesopp kan separasjon av lignin fra de andre komponentene i veden sannsynligvis gjøres enklere og rimeligere enn i dag. Dette gjør trevirke til et enda mer aktuelt råstoff for framstilling av bioetanol.



Foto: [www.chevrolet.com](http://www.chevrolet.com)

## Biodrivstoff

Med biodrivstoff menes fornybare energikilder som biodiesel og bioetanol. Mens biodiesel fremstilles av planteoljer eller dyrefett, produseres bioetanol ved hjelp av gjær med utgangspunkt i plantemateriale som inneholder sukker, cellulose eller stivelse, for eksempel fra mais, sukkerrør, poteter eller trevirke. Verdens største produsent av bioetanol er Brasil, som fremstiller 15 milliarder liter i året basert på sukkerrør. Bioetanol som er blandet med bensin i ulike forhold er i dag vanlig i mange land. E85 er en drivstofftype som er iblandet 85 prosent bioetanol.

Kilde: [www.zero.no](http://www.zero.no)



# Watsons genom, Venters genom

## – hva med kartlegging av deg og meg?

Hele Craig Venters genom (arvemateriale) ligger tilgjengelig på Internett i søkbar form. James Watsons genom er også sekvensert, men han vil ikke at vi skal vite om noen av hans genvarianter er assosiert med spesielle helse- eller adferdsendringer. Hvilke konsekvenser får det at stadig flere kan sekvensere hele eller deler av sitt arvemateriale til en overkommelig pris? Hva skal kalles normalt/unormalt?

Sissel Rogne

interessert i at vi skulle vite alt om arvematerialet hans, og følgelig også hans families, som om hvorvidt han var disponert for eksempelvis Alzheimers sykdom. Dette er det verdt å merke seg.

### Venters genom

Craig Venter derimot mener at all kunnskap er god kunnskap. Under kartleggingsprosessen hevdet Venters firma Celera Genomics at de tok utgangspunktet i arvemateriale fra flere individer som representerte forskjellige raser. Etter hvert konsentrerte de seg imidlertid mer og mer om sjefens arvemateriale slik at den publiserte sekvensen faktisk representerte 60 prosent av Craig Venters eget genom (se GENiALT 2/2002). Det har vært diskutert om dette var en klok og riktig beslutning. Dette gjorde imidlertid at arbeidet med den videre kartleggingen av hans arvemateriale selvfølgelig ble betydelig enklere.

### Sammenligninger

Én ting er å ha såkalte referansesekvenser som ikke representerer noen bestemt persons arvemateriale (se f.eks. [www.ebi.ac.uk/ensembl](http://www.ebi.ac.uk/ensembl)). Noe helt annet er det når man sekvenserer ett individs arvemateriale, analyserer forskjellige genvarianter og vurderer hvilken betydning dette kan ha for denne personens fremtidige



Nobelprisvinner James Watson, her delvis skjult bak DNA-molekylet som han sammen med Francis Crick publiserte strukturen til i 1953. Watson ønsker ikke at alle og enhver får detaljert innsyn i hans arvemateriale. Foto: Markus Schreiber / AP / Scanpix.

Nå er arvematerialet til genkartleggingens mest prominente menn, nobelprisvinner James Watson og Craig Venter, sekvensert. Disse var tidligere med i det store vitenskapelige kappløpet om å sekvensere menneskets arvemateriale, som ledere i henholdsvis The Human Genome Project og Celera Genomics. Teknologiu utviklingen vil gjøre det stadig vanligere og mulig for flere enn bare kjente geneti-

kere å sekvensere genomet sitt. Hvilken betydning har dette for oss?

### Watsons genom

I mai ble arvematerialet til nobelprisvinner James Watson ferdig sekvensert. Dermed var baserekkefølgen i arvestoffet til en av dem som oppdaget strukturen til DNA i 1953 kjent. Men til tross for at Watson ellers liker medias eksponering, var han ikke

helse. Ved at baserekkefølgen for Watson og Venters arvemateriale er kjent, kan deres og andres arvemateriale analyseres og benyttes til sammenligninger.

### Analyseringen av enkeltpersoners genom

Craig Venter kartla ikke bare sin egen DNA-sekvens, men også hvilke av sine kromosomer som kom fra faren, som døde av hjerteinfarkt 59 år gammel, og hvilke som kom fra hans golfspillende 84 år gamle mor, som er med ham på jordomseiling. Her holdes ikke noe tilbake angående gener som man antar kan gi risiko for adferdsforstyrrelse, alkoholisme, Alzheimers eller andre sykdommer som hjerteinfarkt. Tvert imot mener Venter det er viktig at alle sekvensdata ligger tilgjengelig slik at man kan sammenligne og skaffe informasjon om hva som er normalt eller ikke og bidra til å forklare sykdom. En viktig problemstilling er at dette ikke bare angår enkeltpersoner, men faktisk hele slekten.

### Gentesting av ren nysgjerrighet

Sekvensering av hele genomer eller deler av genomer gir oss helt nye perspektiver. Vi ser at Craig Venter umiddelbart relaterer kunnskapen om sitt arvemateriale til både medisiner og livsstil. At voksne ressurssterke mennesker gjør det de kan for å finne ut årsak til egen sykdom ved sekvensering eller gentesting, er en naturlig prosess for mange selv om man kan ende opp med informasjon som man vil få det verre av, for eksempel dersom man får vite om sykdomsrisiko som man ikke kan gjøre noe med. Men hva med barn? I Norge er det forbudt å genteste friske barn med mindre det er av betydning for behandling eller forebygging av helseskade. Grunnen er at barn skal få lov til å være barn og utvikle seg etter sine egne interesser, og samtidig få anledning til å være "lykkelig uvitende" også som voksne om sykdom som kan vente på dem i fremtiden.

### Jakten på en diagnose

Men hva om det plutselig dukker opp en helt ny sykdom i familien,

kanskje til og med en med ukjent årsak, det vi kaller et syndrom som beskrives med sine forskjellige symptomer? Over en femsiders artikkel i tidsskriftet *Nature* i oktober i år beskrives en ressurssterk fars kamp om å finne ut av hva som feiler hans datter. Her benytter han seg systematisk av sekvensering for å teste sine hypoteser etter hvert som det gjenomføres kliniske vurderinger. Han har startet en egen nettside og legger ut all informasjon for å komme i kontakt med andre foreldre eller leger samtidig som han sprer informasjon for å kunne hjelpe andre i lignende situasjoner ([www.mydaughtersdna.org](http://www.mydaughtersdna.org)). I forbindelse med utarbeidelse av denne *Nature*-artikkelen ble noen av datterens leger løst fra taushetsløf-

tet for å kunne diskutere med journalisten. Under samtalen med noen av dem ble det satt spørsmålsteget ved når nok er nok for et barn i jakten på barnets sykdom; hvor mye skal det fokuseres på å finne ut av syndromet?

### Google-genom og personvern

Som følge av de store genomsekvenseringsprosjektene har det blitt en enorm utvikling av selve sekvenseringsprosessen; både en automatisering og en effektivisering som gjør at kostnadene har blitt betydelig redusert. Men for å få noen som helst glede eller nytte av sekvenseringsdata må man få hjelp til å analysere de enorme datamengdene. Her tilbyr Anne Wojcicki, kona til Google-

## Ny innsikt i arvematerialet

Hvorfor er vi så forskjellige, men samtidig så like? Det er mange måter vi kan bli forskjellige på selv innad i en familie. For det første kan forskjeller i baserekkefølgen i DNA-molekylet gi opphav til forskjellige proteiner. For et enzym kan for eksempel én enkelt baseforandring gi dramatiske effekt eller bortfall av en egenskap. Vi kan også ha enkeltbasemutasjoner (SNP-er, se tekstboks s. 23) i regulatoriske sekvenser, noe som kan medføre at det aktuelle proteinet ikke blir produsert til riktig tid eller i riktig mengde i kroppen.

Men også antall kopier av genene våre (copy number variants, CNV) varierer mellom enkeltindivider og bidrar til å gjøre oss forskjellige. At genkopiantallet har betydning, har vært kjent lenge, fra eksempelvis Downs syndrom der tre utgaver av kromosom 21 er årsaken. Men det er faktisk oppsiktsvekkende hvor mange av genene våre som ser ut til å finnes i flere eksemplarer enn de forventede to (én fra far og én fra mor). En studie har vist at det er langt flere gener enn man hittil har trodd, som har betydelig variasjon i kopiantallet mellom undersøkte individer, som

alle var friske. (Les mer om koptallsvariasjon på s. 22.) Ny kunnskap om strukturen eller organiseringen av arvematerialet vårt har også endret forståelsen av hvorledes genomet fungerer.

Størsteparten av genomet vårt koder ikke for proteiner. Det meste består av forskjellige sekvenser, fra bare noen baser til flere tusen baser lange, som igjen er repetert tusenvis av ganger. Den 300 basepar lange *Alu*-sekvensen utgjør for eksempel nesten 1 % av genomet vårt. (Betegnelsen kommer av at sekvensen i sin tid ble identifisert ved hjelp av restriksjonsenzymet *Alu*.) Hvilken betydning har så alt dette repeterte DNA-et? Én teori er at det har strukturell betydning ved å påvirke kveilingen av DNA-tråden på kromosomenes proteinpartikler. Dermed bidrar de til å regulere hvilke av genene som er aktive og som vi får laget proteiner fra. Like sekvenser ser dessuten ut til å legge til rette for rekombinasjon (homolog rekombinasjon) der like sekvenser bytter plass og med dette gir opphav til genetisk variasjon og eventuelt også utvikling av sykdom.



grunnleggeren Sergey Brin, gjennom sitt nystartede firma 23andMe, Google-basert verktøy for å forstå egen sekvens og dele informasjon og sekvensdata med andre i et slags nettverk. Med kunnskap om hvorledes de store søkemotorselskapene bruker informasjon om den enkeltes internetbruk og innhold i e-post til å designe riktig reklameprofil til den enkelte av oss, kan vi vel anta at dette blir et "helsetilbud" til dem som ikke bryr seg om verken privatliv eller datasikkerhet.

Et annet sekvenseringsfirma er Navigenics. Det baserer seg mer på å bidra til tolking av sekvensdata for å få frem risikoprofiler og rådgivning. Navigenics vil følge opp med forskning for å fortløpende kunne vurdere kvaliteten av de råd eller vurderinger de gir.

### "Anonyme" biologiske prøver?

Når vi vet at det skal ca. 100 spesielle og sjeldne enkeltbaseparvariasjoner, de såkalte singel nukleotid polymorfismene, SNP (se tekstboks s. 23) til for å identifisere hver enkelt av oss, blir dette også en inngang til å spørre om hvor sikker vi kan være på at de såkalte anonyme prøver vi avgir til forskningsprosjekter eller DNA-sekvensdata fra DNA-registre vil forbli anonyme. Det er allerede hundretusener av personer som har betalt for sekvenseringsdata for å finne ut av hvor de stammer fra. I hvilken grad er vi i stand til å takle all den informasjon vi kan finne i vår DNA-sekvens? Hvordan skal legene holdes oppdaterte for å rådgi sine syke, eller for den saks skyld friske, pasienter i forhold til informasjon de har fått om arvestoffet sitt? Hvordan kan vi sikre at gentestene som brukes, er gode og gir nyttig informasjon? Hvordan sikre at genetisk informasjon benyttes på ønsket vis? En ting er i alle fall klart: Dersom begrepet "informert samtykke" skal ha noe verdi innefor helsevesenet, har det offentlige et stort ansvar for informasjon til allmennheten.

#### Kilder:

Nature 18.oktober 2007

<http://www.nature.com/nature/journal/v449/n7164>

# Talet på genkopiar påverkar helsa vår

Det er ikkje berre kva variantar vi er fødte med av eit gen eller mutasjonar som oppstår i arvematerialet vårt, DNA, som kan gje sjukdom. For mange eller for få kopier av gen eller DNA-område kan nemlig og gjere oss sjuke.

Norunn K. Torheim

Normalt sett har vi to kopier av kvart gen. Vi har arva ein kopi frå mor og ein frå far. Men det er ikkje alltid slik. Nokre har arva fleire enn to kopier av gen eller DNA-område, og nokre færre. Delar av kromosom som er for små til at ein kan å sjå dei i mikroskop, kan bryte av, feste seg på feil plass eller blir kopiert og lage strukturelle variasjonar på alt frå eit par basepar til eit par millionar basepar. Delar av gen, heile gen eller grupper av gen kan hamne i desse omarrangeringane, som skjer når DNA-et blir kopiert før celledeling.

### Proteinnivå kan bli endra

Kopitalsvariasjonar eller CNV-ar (frå engelsk copy number variation, sjå tekstboks) vart først oppdaga i 1991 av forskaren James Lupski. Han viste at ekstra kopiar av eit bestemt gen førte til Charcot-Marie-Tooth syndrom. Dette er ein nevrologisk sjukdom som påverkar armar og føter fordi nervecellene som driv med signaloverføring mellom hjernen og desse lemmene, blir øydelagde.

Dersom ein manglar éin kopi av eit gen, kan proteinnivået bli lågare enn normalt, og dersom ein for eksempel manglar genet heilt, har ein sjølvsagt ikkje proteinet i det heile teke. Det å ha for mange kopiar av eit gen, alt frå éin ekstra kopi til eit dusin kopiar, kan gje høgare nivå av proteinet enn normalt. Eit eksempel på dette er

mengda av enzymet amylase i spyttet vårt. Det er avhengig av kor mange kopiar vi har av amylasegenet i cellene i spyttkjertlane (sjå under).

I andre tilfelle, for eksempel når ein har drive på med genmodifisering av plantar og dyr, har ein sett at for mange kopiar av eit gen faktisk kan føre til at ein ikkje får danna protein frå genet, ein får såkalla sovande gen eller gene silencing (les meir om dette i GENialt 3/2006).

### Vanleg

I dag har ein funne fleire tusen CNV-ar i mennesket sitt arvestoff. Kvar og ein av oss har truleg eitt dusin CNV-ar. Dei er ein av dei faktorane som er med på å gjere oss unike og påverkar utsjånad og personlegdom. Men dei har og blitt kopla til sjukdomar og tilstandar som Alzheimers, Parkinsons, autisme, fargeblindheit og anatomiske misdanningar. I nokre familiar som får Alzheimers tidleg lagar dei for eksempel for mykje av eit protein, noko som gir problem i hjernen. Det same gjeld ved Parkinsons der ein har overproduksjon av eit anna protein.

CNV-ar kan og påverke risikoen for å utvikle sjukdomar som aids og påverke om ein får biverknader av medisinar. Ein veit for eksempel at kreftpasientar med ekstra kopiar av genet som gir Charcot-Marie-Tooth syndrom, ikkje bør ha ei bestemt type behandling.

### Like viktige som mutasjonar?

Mens ein CNV består av eit lengre DNA-område, finn vi mutasjonar, eller enkeltbaseendingar i gen, såkalla SNP-ar (frå engelsk single nucleotide polymorphism, sjå tekstboks), for kvar hundrede base gjennom genomet vårt. Det er desse ein tradisjonelt har leita etter når ein skal finne genvariantar som bidreg til utvikling av sjukdom. Nokre meiner at CNV-ar er like viktige som SNP-ar, og at CNV-ar står for opp mot tjue prosent av variasjonar i genaktivitet, mens SNP-ar står for resten. Ein bør derfor og sjå etter CNV-ar når ein leitar etter genetiske årsaker til sjukdom.

### Utviklar betre analysemetodar

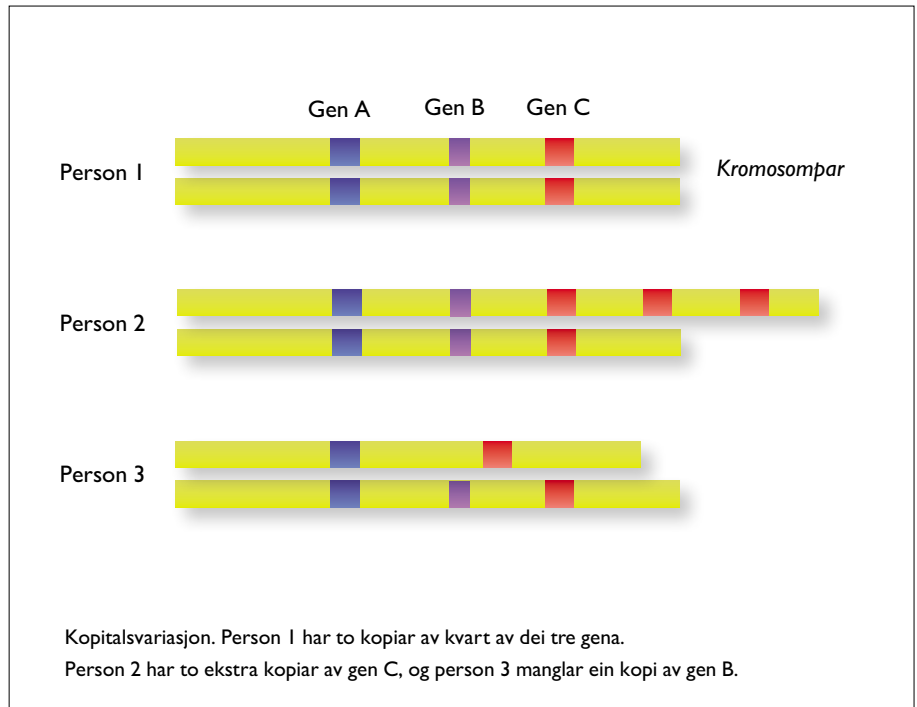
Andre meiner at CNV-ar har fått for mykje merksemd, og at ikkje alle CNV-ane det er rapportert om, verkeleg er CNV-ar, fordi metodane ein brukar for å finne dei, ikkje er nøyaktige nok. Ein brukar nemleg metodar som er utvikla for kreftforskning, såkalla komparativ genomhybridisering, der ein ser kor sterkt DNA-et ein undersøker festar seg til ei DNA-prøve samanlikne med referanse DNA. Ein kan og kople fargestoff til genkopiane slik at ein kan sjå i mikroskop at dei farga kopiane ligg etter kvarandre på kromosoma.

Det blir satsa mykje på å prøve å betre analysemetodane. Blant anna har islandske deCODE Genetics, som har DNA-prøver frå 100 000 islingar i sin biobank og til no har studert SNP-ar, inngått eit samarbeid med eit amerikansk firma som lagar analysemetodar. Så no skal dei og studere CNV-ar.

Ideelt sett burde sjølve DNA-sekvensen samanliknast med eit referansegenom. Ei gruppe forskarar har derfor planar om å gere dette for 50 personar sjølv om det kostar mykje å gjere dette.

### Nye behandlingar?

Nokre gongar kan éin av genkopiane ha ein SNP som ein ikkje finn i dei normale kopiane. Dette gjer analyse av samanhengar mellom genetiske faktorar og sjukdom ekstra vanskelege. Då er det nemleg mogleg at det



er SNP-en og ikkje dei mange kopi-ane som er problemet. Det kan ta lang tid å vise at ein CNV verkeleg er årsaka til sjukdomen, og sjølv sagt enda lengre tid før det kjem pasientane til gode. Når det gjeld Charcot-Marie-Tooth syndrom, har ein vist at mus som har auka proteinproduksjon frå genet som fører til sjukdom, blir betre av vitamin C. Vitamin C reduserer uttrykket av genet, som det er for

mykje av, og gjer at nervecellene får tilbake normal funksjon. No prøver ein ut vitamin C på menneske med denne sjukdomen, og resultatet er venta i 2010.

#### Kjelder:

*DNA-Duplications and Deletions Help Determine Health, Science 2007, 317, s. 1315–317.*

*Adaptive drool in the gene pool, Nature Genetics 2007, 39 (10), s. 1188–1190.*

## Variasjonar og mutasjonar

Variasjonar – eller polymorfismar – er arvelege genetiske forskjellar som finst hos minst ein prosent av befolkninga. Polymorfismar er ein del av den genetiske variasjonen. Dei fleste gen finst det fleire ulike variantar av – allel – som er vanlege i befolkninga og som skil seg frå kvarandre ved at dei for eksempel har ulike SNP-ar. Vi arvar ulike allel/genvariantar frå foreldra våre og har derfor ha to ulike variantar av dei to kopi-ane vi vanlegvis har av kvart gen.

Mutasjonar er endringar i arvestoffet som finst hos mindre enn ein prosent av befolkninga. Det kan vere endringar som har oppstått i kjønncellene til forfedrane våre for ikkje alt for lang tid tilbake, eller det kan vere endringar som har oppstått i cellene våre i løpet av livet.

## CNV

### Copy number variation

#### Kopitallsvariasjon

CNVs i fleirtal på engelsk, CNV-ar på nynorsk. Definert som eit DNA-område på 500 basar eller meir som er forskjellig frå den humane referansesekvensen.

## SNP

### Single nucleotide polymorphism

Enkeltnukleotidpolymorfisme/enkeltnukleotidendringar. SNPs (uttalast snips) i fleirtal på engelsk, SNP-ar (snippar) på nynorsk





Redaktør Casper Linnestad

## TIPS GENzalt

[bion@bion.no](mailto:bion@bion.no)

### Åpne møter vinteren 2008:

## Gentesting i forskning

Tidspunkt: 24. januar 2008

Sted: Hotell Scandic KNA, Parkveien 68, Oslo

I samarbeid med Nasjonal forskningsetisk komité for medisin (NEM) vil Bioteknologinemnda belyse etiske prinsipper og relevant regelverk for gentesting av barn og voksne i forskning.

Hvor informert bør samtykket være? Hvordan håndterer man risikoinformasjon om seg og sine? Hvor går grensene for innsynsretten? Hvem bestemmer over det biologiske materialet som er gitt til forskning? Hvor går grensen mellom forskning og klinikk? Hva innebærer forslaget til ny helseforskningslov?

Mer informasjon og et detaljert program vil bli lagt ut på våre hjemmesider [www.bion.no](http://www.bion.no).

## Bioteknologi i et Nord/Sør-perspektiv

Nemnda ønsker å sette søkelys på bruk av bioteknologi innenfor helse, landbruk og handel og hvilken rolle moderne bioteknologi kan tenkes å spille i Norges fremtidige bistands- og utviklingsarbeid.

Gen- og bioteknologi vil bli drøftet blant annet i forbindelse med internasjonale avtaler, kunnskapsoverføring og industri/næringsliv.

Informasjon om tid, sted og program vil bli lagt ut på våre hjemmesider [www.bion.no](http://www.bion.no).



Bioteknologinemnda  
Postboks 522 Sentrum  
0105 Oslo  
Telefon: 24 15 60 20  
Faks: 24 15 60 29  
E-post: [bion@bion.no](mailto:bion@bion.no)  
[www.bion.no](http://www.bion.no)