

GENialt

Tidsskrift fra Bioteknologinemnda // 5-2012// 21. årgang

Nye tester:

Alle dine gener

Side 4

Genterapi

godkjent

Side 12

Aids-optimisme

Side 14

Genmodifiserte

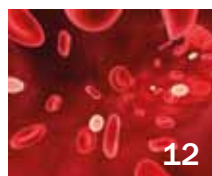
mygg på frifot

Side 18

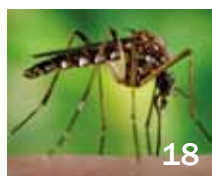
Leder	3
De nye gentestene: Genetisk veiledning i en ny epoke	4
De nye gentestene: Genfeil samles i database	7
De nye gentestene: Foreslår kjøreregler	8
Stamceller fra mus ble til eggceller	10
Vil påta seg etisk vurdering av patenter	11
Genterapi godkjent	12
Optimistiske aids-forskere	14
Grisegener kartlagt	16
Vil ikke straffe foreldre	17
Nei til merking i California	17
Genmodifiserte mygg på frifot	18
Lærerkonferanse og åpne møter	20



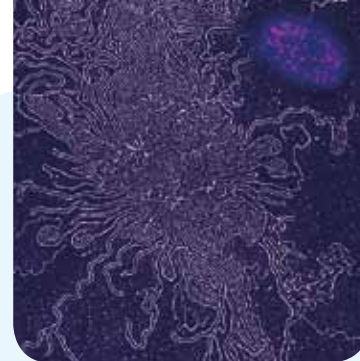
4



12



18



Forsidefoto: Arvestoffet (DNA) fra en menneskecelle. Les om de nye gentestene på side 4-9. Foto: Science Photo Library / NTB Scanpix

GENjalt 5-2012 // 21. årgang

Redaksjonen avsluttet: 22. november 2012

Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne
Redaktør: Andreas Tjernshaugen
Redaksjonsmedarbeider: Audrun Utskarpen
Opplag: 7900
Utgiver: Bioteknologinemnda

Kommer normalt ut fire ganger i året og sendes gratis til alle interesserte.

Adresse: Stortingsgata 10, 0161 Oslo
Internett: www.bion.no
E-post: bion@bion.no

Design: Dugg design
Trykk: RK Grafisk AS



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 konsekvensene ved bruk av moderne bioteknologi.

Bioteknologinemnda har 21 medlemmer. I tillegg deltar åtte departementer som observatører. Bioteknologinemndas sekretariat er lokalisert i Oslo sentrum.

Bioteknologinemnda har et budsjett på 8,5 millioner kroner for 2012.



FERSKE FAKTA

og frisk debatt

Av Lars Ødegård, leder for Bioteknologinemnda

Hvis du aldri har fått med deg et av Bioteknologinemndas åpne møter, anbefaler jeg å prøve. Disse arrangementene byr både på oppdatert kunnskap og frisk diskusjon.

Ta for eksempel det åpne møtet om arv og miljø i Oslo 8. november, som vi arrangerte sammen med *Oslo Epigenetics Symposium* ved Universitetet i Oslo og organisasjonene NBS Biokjemisk Interessegruppe og Polyteknisk forening. Her fikk vi et interessant foredrag av britiske Tim Spector, som studerer tvillingpar for å forstå hvordan arv og miljø virker sammen når hver enkelt av oss formes som individer.

» Vårt kosthold, levesett og livsmiljø helt fra vi er barn av kan påvirke våre etterkommeres medfødte egenskaper.

Foredraget ga innsikt i det spennende og forholdsvis nye feltet epigenetikk. Det dreier seg litt forenklet sagt om at vårt kosthold, levesett og livsmiljø helt fra vi er barn av kan påvirke våre etterkommeres medfødte egenskaper. Det er mulig fordi miljøfaktorene påvirker hvilke av genene våre som slås av eller på, og denne genreguleringen går i noen tilfeller i arv.

Møtet bød også på en interessant debatt hvor flere sentrale, norske fagfolk kommenterte Sectors foredrag. Biologen Dag O. Hessen advarte for eksempel mot å overdrive betydningen av epigenetisk arv, slik at man glemmer betydningen av selve genene som vi jo vet er av stor betydning. Dette er åpenbart et forskningsfelt det blir spennende å følge også i årene som kommer.

De andre møtene vi har holdt hittil i høst avspeiler bredden i Bioteknologinemndas

arbeidsfelt og i vårt valg av samarbeidspartnere.

Sammen med Direktoratet for naturforvaltning holdt vi 10. september møte om genmodifiserte planter og bærekraftig utvikling. Her fikk vi innlegg av eksperter på saksfeltet både fra industrien, fra frivillige organisasjoner og fra norsk forvaltning. Møtet ga innspill til en ekspertgruppe som skal foreslå kriterier myndighetene kan bruke til å vurdere om genmodifiserte plantevarianter kan bidra til bærekraftig utvikling. Arbeidet er et samarbeidsprosjekt mellom Direktoratet for naturforvaltning og Bioteknologinemnda.

Senere samme måned slo vi oss sammen med Forbrukerrådet, Norsk selskap for farmakologi og toksikologi og Polyteknisk forening og arrangerte åpent møte om sprøytemidler i landbruket og sprøytemiddelrester i mat. For oss er temaet relevant fordi de aller fleste av de genmodifiserte landbruksplantene som i dag er på markedet enten er laget for å brukes sammen med bestemte sprøytemidler, eller de er genmodifisert for å produsere egen insektgift.

Den 28. november var temaet noen av de spennende mulighetene som moderne bioteknologi skaper for helsevesenet. Samarbeidspartnerne var Norsk forening for medisinsk genetikk – Den norske legeförening og Norsk Selskap for Humangenetikk, og vi diskuterte særlig hvilke muligheter nye testmetoder gir for mer personlig tilpassede behandlingsopplegg. Med ny sekvenseringsteknologi kan man nemlig undersøke alle de genetiske variantene til et menneske – hele genomet. Utviklingen går mot å bruke screeningteknikker som gir store mengder data, enten det gjelder genetiske varianter, proteiner eller epigenetikk. På møtet la noen av verdens fremste forskere og klinikere fram sine konkrete erfaringer så langt med ny sekvenseringsteknologi og sine tanker om hvordan teknologien vil påvirke fremtidens



medisin. En av utfordringene som følger med de nye mulighetene, er at det i tiden som kommer kan bli enda mer krevende å avgjøre hvilke pasienter og behandlingsformer som skal prioriteres.

Som sagt anbefaler jeg å få med seg Bioteknologinemndas åpne møter. De fleste holdes i Oslo, men fra tid til annen har vi møter i andre deler av landet. For alle dem som ikke har mulighet til å stille personlig, filmes dessuten møtene og opptakene legges ut på våre nettsider. Selv så jeg hele det åpne møtet om arv og miljø hjemmefra. Selv om man går glipp av muligheten til å stille spørsmål og å treffe folk ansikt til ansikt, er det en fin mulighet til å høre foredragene og debatten.

Genetisk veiledning i en ny epoke

Nye gentester gir informasjon om alle pasientens gener.
Hvordan skal helsevesenet veilede dem som blir testet?

Av Anniken Hamang

PASIENTER som gtestes for risiko for fremtidig sykdom har rett til genetisk veiledning. Det fastslår bioteknologiloven. Nå blir en ny type gentester stadig mer aktuell, nemlig såkalt genomsekvensering hvor man leser av hele genomet (DNA-koden) eller store deler av det. Denne nye test-teknologien gjør det nødvendig å tenke gjennom innholdet i den genetiske veiledningen på nytt.

Genetisk veiledning i dag

Genetisk veiledning har til hensikt å hjelpe mennesker med å forstå og tilpasse seg konsekvensene det har å leve med genetisk sykdom eller med genetisk risiko for sykdom. Når det gjelder gentesting av friske mennesker blir genetisk veiledning stort sett utført av personer som har spesiell kompetanse til dette ved sykehusenes medisinsk-genetiske avdelinger. I første rekke vil dette være spesialister i medisinsk genetikk og spesielt utdannede genetiske veiledere. Ved diagnostikk av sykdom kan også andre helseprofesjoner være involvert i den genetiske veiledningen.

Ved medisinsk-genetiske avdelinger har genetisk veiledning frem til i dag stort sett vært utført i forbindelse med sykdommer og tilstander som er forårsaket av enkeltge-

ner og kromosomfeil. Konsekvensene av genetisk sykdom kan være av medisinsk, psykologisk og familiemessig art for de som er rammet. Veiledningsprosessen starter

man forklare hva testresultatene betyr, bearbeide følelser og reaksjoner som kan oppstå hos den enkelte, sørge for adekvat oppfølging, og følge pasienten og familien

» Pasienten bør på forhånd få vite at resultatet kan vise at han eller hun kan ha en klart forhøyet risiko for en eller flere alvorlige sykdommer

ofte med å forsøke å sortere hva som er skjedd, det vil si å utrede familiehistorien. Spørsmålet mange stiller seg og har behov for å få besvart er: "Hvorfor skjedde dette meg og min familie?". Informasjonen som blir gitt i en genetisk veiledning kan hjelpe til med å besvare dette spørsmålet.

Individer og familier som er rammet av genetisk sykdom har ofte stort informasjonsbehov og stiller spørsmålene: "Hva innebærer dette? Har jeg også risiko? Har barna mine risiko? Hva kan gjøres?" De må også ta stilling til om de i det hele tatt vil ha genetisk informasjon om seg og sine. Personlige behov må veies opp mot familiens behov. I den genetiske veiledningen kan

gjennom prosessen med å ta avgjørelse om hver og en av de ulike familiemedlemmene ønsker gentest. Den genetiske veilederens kompetanse er spesielt rettet mot å håndtere dette i et familieperspektiv.

Fra undersøkelse av enkeltgener til genomsekvensering

I dag står vi overfor et paradigmeskifte der genetiske undersøkelser går fra enkeltgener til genomsekvensering. Ny teknologi gjør genomdata tilgjengelig for både forskere og privatpersoner, og etter hvert som den nye teknologien blir billigere, blir det mulig å benytte den på flere pasienter og forskningsdeltagere. Det vil også være



» Generelt kan en si at det er lite kunnskap om genetisk sykdom i samfunnet, også blant helsepersonell



Foto: Christina Yvonne Olsen

Anniken Hamang

Artikkelforfatteren er genetisk veileder ved St. Olavs Hospital. I mars 2012 ble hun tildelt phd-graden ved Universitetet i Bergen for en avhandling om å leve med alvorlig, arvelig hjertesykdom. Hamang er tidligere utdannet sykepleier. I 2003 tok hun mastergraden i genetisk veiledning ved Universitetet i Bergen, som del av det første studentkullet som ble utdannet til genetiske veiledere i Norge.

større muligheter for privatpersoner til å bestille selvtesting som kommersielle aktører tilbyr. "Sammenlignet med dagens kliniske gentesting, utvider genomtesting bredden av testing fra gener assosiert med en bestemt sykdom, til hele genomet og, potensielt, all informasjon om assosiasjoner med sykdommer og egenskaper", skriver Ormond og medarbeidere (2010). Genomsekvensering kan derfor produsere store mengder informasjon som gjør det mulig å vurdere sannsynlig nåværende helse-tilstand eller fremtidig risiko for pasienten, og vedkommendes barn og slektninger. Familieperspektivet er derfor fortsatt svært relevant.

Hvilken informasjon trenger pasienten?

Det er lett å se at mengden av informasjon fra genomsekvensering kan skape etiske utfordringer, som hvordan man skal håndtere uforutsett informasjon, usikker informasjon, sensitiv informasjon, og informasjon hvis betydning endrer seg over tid ettersom man får mer kunnskap og personens situasjon endrer seg.

Hvilken informasjon er det nødvendig å gi i en "genomveiledning"? Ett av kjernepunktene i genetisk veiledning er å sette pasienten i stand til å ta valg basert på et

informert samtykke. Noen argumenterer for at dette nærmest vil være umulig å oppnå i forbindelse med genomsekvensering, på grunn av mengden av informasjon den kan tenkes å generere. Dette kan imidlertid ikke bety at personen som skal testes ikke trenger noe informasjon i det hele tatt. Men det kan bety at en del av informasjonen man gir vil være tilpasset den medisinske hensikten med utredningen og at en del av informasjonen vil være av en noe mer overordnet og hypotetisk art.

Ved genomsekvensering kan man få kunnskap om at man har risiko for en alvorlig sykdom. En person kan for eksempel få vite at han eller hun har en genetisk risiko for plutselig død på grunn av arvelig hjertesykdom. En slik risiko kan allerede være mistenkt på grunn av familiehistorie, eller komme som lyn fra klar himmel hos en intetanende person. Pasienten bør på forhånd få vite at resultatet kan vise at han eller hun kan ha en klart forhøyet risiko for en eller flere alvorlige sykdommer.

Ved genomsekvensering kan man også få kunnskap om at man har en noe forhøyet risiko for vanlige folkesykdommer som diabetes, kreft eller hjerte-/karsykdommer. Påvisning av genetisk risiko for slike syk-

De nye gentestene

Tradisjonelle gentester undersøker bare utvalgte steder på DNA-molekylet. Man leser av DNA-koden på ett eller flere steder hvor man vet at det forekommer variasjon som kan ha betydning for sykdomsrisiko eller andre interessante egenskaper.

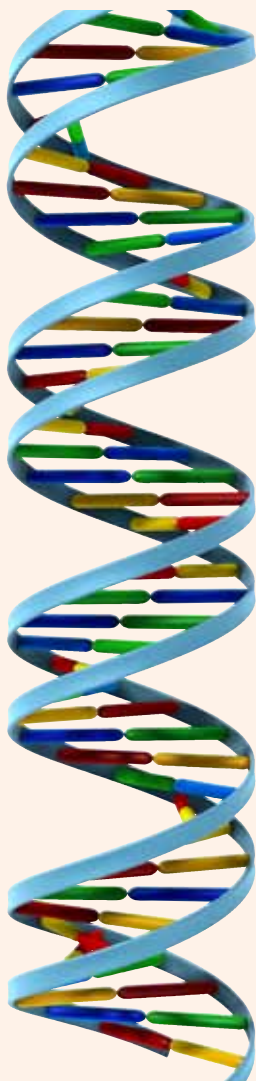
De nye gentestene som er på vei inn i helsevesenet og forskningen kan derimot lese av (sekvensere) hele genomet, altså hele DNA-koden, til enkeltpersoner.

I mange sammenhenger er det tilstrekkelig å lese av de delene av DNA-molekylet som inneholder oppskrifter på proteiner. Denne delen av genomet kalles samlet for eksomet og utgjør rundt 1 prosent av genomet.

Både avlesning av hele genomet og avlesning av eksomet omtales som genomsekvensering eller genomundersøkelser.



Tre generasjoner. Fordi genene går i arv, handler genetisk veiledning blant annet om familien. Illustrasjonsfoto: Scanstockphoto



dommer hvor mange faktorer spiller inn sammen med de genetiske, kan føre til unødvendig medisinsk behandling og sykeiggjøring av friske mennesker. Det finnes ikke nødvendigvis hensiktsmessige behandlingsalternativer eller muligheter for forebygging. En genetisk veiledning kan sette en slik forhøyet risiko inn i en kontekst sammen med andre risikoer vi lever med og dermed gi et mer balansert perspektiv. Pasientene bør på forhånd få vite at genomsekvensering kan avsløre annen sensitiv informasjon, som for eksempel risikoinformasjon om psykiatriske tilstander eller atferdsmessige tendenser (Ormond m.fl., 2010).

Videre bør man få vite at kjennskap til at genetisk risiko noen ganger kan føre til negative sosiale konsekvenser, slik som diskriminering eller stigmatisering. I dagens lovverk er det ikke lov til å be om, motta, besitte, eller bruke opplysninger om en annen person som er fremkommet ved genetiske undersøkelser som gir informasjon om fremtidig sykdomsrisiko. Likevel skjer det at slik genetisk informasjon kommer i gale hender. Man bør få vite at ved genomsekvensering er det vanskeligere å overskue hvilken informasjon som ligger i resultatene og hvordan disse eventuelt kan misbrukes.

Ved genomsekvensering vil det også kunne komme frem at man kan være bærer av én eller flere alvorlige eller til og med dødelige tilstander som vil slå ut dersom ens barn arver genvarianten fra begge foreldre. Denne informasjonen kan tenkes å

påvirke for eksempel partnervalg og barneønske, og det kan være spesielt viktig at personen har kontakt med noen som kan gi nyansert og korrekt informasjon.

Mens dagens gentester ofte kan gi pasienten meningsfull informasjon om risiko for en bestemt sykdom, vil man for meste parten av genomdataene ennå ikke kjenne betydningen. Dette kan imidlertid endre seg over tid. Personen må få ta stilling til om hun eller han ønsker noen form for tilbakemelding i fremtiden etter hvert som man får mer kunnskap om genomdataene, hvis dette er en reell mulighet.

Personer som eventuelt skal testes, bør få nok innsikt i mulighetene, begrensningene og risikoen ved genomsekvensering til at de kan ta stilling til om det er ønskelig å "genomteste" seg, og om det eventuelt er noen typer genetisk informasjon de ikke ønsker å motta selv om de velger å teste seg. Innsikten bør også være tilstrekkelig til at de kan ha et realistisk forhold til den genetiske informasjonen de mottar.

Genomveiledning i fremtiden

Generelt kan en si at det er lite kunnskap om genetisk sykdom i samfunnet, også blant helsepersonell, og de valgene individer tar baseres på informasjonen de får. Det vil derfor være et økende behov for personell med kompetanse for å kunne ivareta genetisk veiledning ved genomsekvensering (Berg, Khoury og Evans, 2011). Det vil også være nødvendig med et kunnskapsløft blant annet helsepersonell for at de på en forsvarlig måte skal kunne ivareta personer



som oppsøker helsetjenester i forbindelse med genomsekvensering (Skirton, Lewis, Kent og Coviello, 2010). Spesialister i medisinsk genetikk og genetiske veiledere har unike ferdigheter når det gjelder å gi informasjon, tolke og kommunisere risiko, legge grunnlaget for informert samtykke og valg, og evaluere både nytte og konsekvenser av genetisk testing. De kan derfor både kommunisere med pasienter om genominformasjon, og bidra til at annet helsepersonell får nødvendig kompetanse.

I Norge, og i verden for øvrig, finnes bare et begrenset antall spesialister i medisinsk genetikk. Genetiske veiledere er en yrkesgruppe som er spesialutdannet til å kommunisere genetisk risikoinformasjon, men er i Norge ikke godkjent som en egen profesjon. Kvalifisert personell er helt nødvendig for å kunne ta i bruk genomsekvensering i pasientbehandling (Berg m.fl., 2011), så vel som i forskning. Sertifisering av genetiske veiledere som egen yrkesgruppe vil derfor kunne være et viktig steg for å møte et voksende behov for genomveiledning i fremtiden. ♦

Kilder:

Berg, J.S., Khoury, M.J., og Evans, J.P. (2011). Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet.Med.*, 13(6), 499-504.

Ormond, K.E., Wheeler, M.T., Hudgins, L., Klein, T.E., Butte, A.J., Altman, R.B., Ashley, E.A., og Greely, H.T. (2010). Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet*, 375(9727), 1749-1751.

PHG Foundation. Next steps in the sequence www.phgfoundation.org/pages/wgs.htm

Skirton, H., Lewis, C., Kent, A., og Coviello, D.A. (2010). Genetic education and the challenge of genomic medicine: development of core competences to support preparation of health professionals in Europe. *Eur.J.Hum.Genet.*, 18(9), 972-977.

Genfeil samles i database

Genetisk informasjon om pasienter begynner å bli viktig for helse-tjenesten, men hvordan skal legen vite hva en uvanlig genvariant betyr? Den nye databasen ClinVar kan gi svaret.

Av Olve Moldestad

MENNESKETS GENOM inneholder 3 milliarder basepar (byggesteinene i DNA-molekylet) og hver enkelt av oss er født med mange unike variasjoner DNA-koden. Når en pasient har gjennomført en gentest, enten den er målrettet mot et enkelt gen eller inkluderer hele genomet, blir derfor behandlende lege stilt over for et viktig spørsmål: er de genetiske variantene som er avdekket relevante for å forstå pasientens sykdom?

Til nå har medisinske genetikere brukt mange forskjellige databaser for å tolke funnene fra gentester, men i begynnelsen av november lanserte amerikanske National Institutes of Health (NIH) en ny internasjonal database som skal samle informasjon om alle genetiske varianter knyttet til sykdom. Databasen ClinVar integrerer data fra dusinvis av eksisterende genetiske databaser.

Forskere og medisinske genetikere erfarer at det er så mange forskjellige genetiske variasjoner som kan ha betydning for sykdommer at en bestemt variasjon kanskje bare dukker opp hos en klinikk én eneste gang. Det blir derfor viktig å høste erfaring fra andre behandlingssteder som har tilsvarende pasienter.

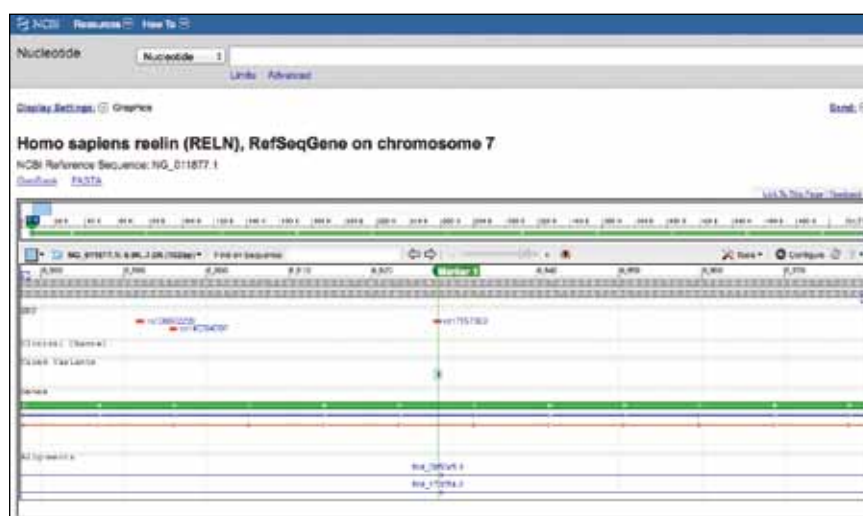
Den amerikanske legen Heidi Rehm sier til *Nature* at den medisinsk-genetiske klinikken hun arbeider ved har analysert data fra mer enn 5000 pasienter. Likevel er mer enn 65 prosent av de potensielt klinisk relevante genvariantene som de oppdager hos pasienter, varianter som de aldri tidligere har sett. Ofte må de derfor si til pasienten at deres genvarianter ikke kan tolkes.

Databasen ClinVar inneholder allerede mer enn 30 000 rapporterte klinisk relevante genvariasjoner og databasen er ventet å vokse raskt. De nye sekvenseringsteknologiene som kan kartlegge hele pasientenes genom er forventet å avdekke langt flere genetiske varianter som aldri er blitt sett tidligere. For å vite om slike nye varianter er assosiert med sykdom vil forskere og leger ha behov for å samarbeide og dele informasjon. ♦

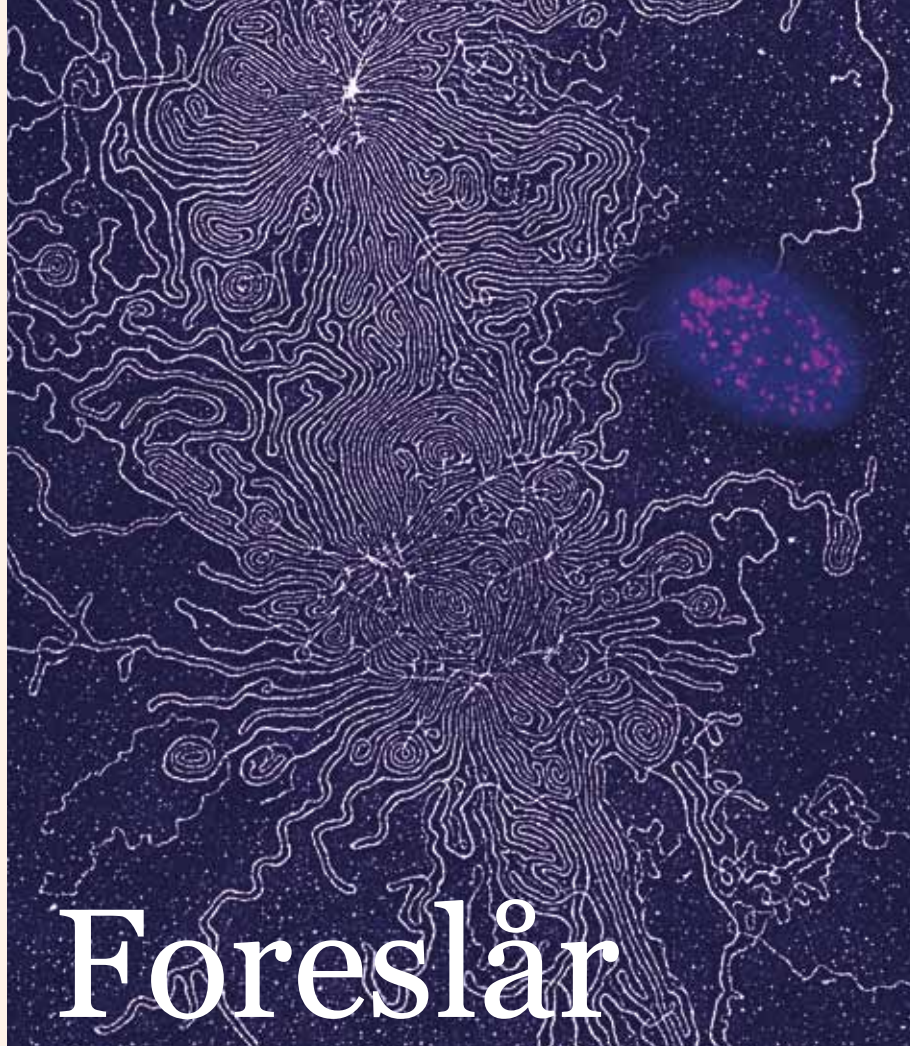
Kilder:

Baker, M. One-stop shop for disease genes. *Nature* 491,171 (08 November 2012)
doi:10.1038/491171a

ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)



Figur 1. Skjerm bilde fra NIHs ClinVar variasjonsrapportering. Her sees informasjon om en klinisk relevant variasjon (merket med en turkis firkant) i genet reelin (RELN) som er assosiert med utviklingsavvik i hjernen og flere nevrologiske og psykiatriske sykdommer.



Foreslår kjøreregler

Kjøreregler skal hjelpe leger og forskere til å behandle genetisk informasjon om pasienter og forskningsdeltakere på en ryddig og enhetlig måte.

Grethe S. Foss

HVIS EN FORSKER eller lege tilfeldigvis oppdager at du er arvelig disponert for en alvorlig sykdom – skal du selv ha beskjed? Eller er det riktigst å la deg slippe å få informasjon du ikke har bedt om? Debatten går for tiden høyt blant etikere, leger og forskere både i Norge og andre land.

Nye muligheter

Bakgrunnen er at en ny type gentest – såkalt genomsekvensering – har blitt tilgjengelig for forskere og leger. Nå kan analyse av en blod- eller celleprøve gi informasjon om hele arvematerialet (genomet) på én gang – inklusive alle kjente gener. Dette gir unike muligheter for medisinsk diagnostikk og for forskning på arvelige årsaker til sykdom og menneskets egenska-

per. I større grad enn ved målrettet undersøkelse av enkeltgener, skaper dette også etiske utfordringer fordi man utilsikt kan finne informasjon om genetisk risiko for sykdommer som ikke henger sammen med problemstillingen man ville undersøke.

I Norge er genomundersøkelser tatt i bruk både i diagnostikk og i forskning. Men i mangel av klare retningslinjer, kan det være opp til den enkelte lege eller forsker om funn av genetisk risikoinformasjon meldes tilbake til pasienten/deltakeren eller ikke.

Nå har en arbeidsgruppe utarbeidet et forslag til veileder for bruk av genomsekvensering til klinikere, forskere og regionale etiske komiteer i Norge. Arbeidsgruppen ble nedsett etter initiativ fra Bioteknologinemnda og nemndas medlem Torunn Fiskerstrand, som

Arvestoffet (DNA) fra en menneskecelle. Dette fargelagte elektronmikroskop-bildet viser DNA-tråden spredt utover. Den er omtrent like lang som et voksent menneske, men så tynn at den likevel får plass inne i cellekjernen når den kveiles tett sammen. Foto: Science Photo Library / NTB Scanpix

» Når legen også er forsker, eller når forskeren også er lege, kan det oppstå et dilemma

har ledet gruppen. Gruppens medlemmer har representert ulike interessentgrupper, som forskere, leger og etikere, men har ikke formelt representert sine egne institusjoner. Gruppen har hatt som mål å utarbeide praktiske kjøreregler for som ivaretar etiske utfordringer ved bruk av genomsekvensering og som kan fungere innenfor dagens norske lovgivning. Gruppen mener genomsekvensering reiser viktige problemstillinger, og at det bør være lik praksis ved de ulike helseforetakene i håndteringen av dette.

Overskuddsinformasjon og tilfeldige funn i medisinsk diagnostikk og forskning, er ikke et nytt fenomen. Men det som gjør genetisk risikoinformasjon spesiell, er at folk har veldig forskjellig innstilling til om de ønsker denne informasjonen eller ikke. Selv om legen/forskeren kjenner den helsemessige betydningen av informasjonen, er det personen selv som best vet om det er ønskelig å få informasjonen ut fra vedkommendes egen livssituasjon og livsinnstilling, eller om informasjonen tvert imot er uønsket. Begrepet "retten til å ikke vite" har stått sentralt i diskusjonen om gentesting for fremtidig sykdom. Det er blant annet derfor det gis genetisk veiledning i forbindelse med målrettede gentester for risiko for fremtidig sykdom (se artikkel på s. 3). Det er også spesielt ved gentester at funnene ofte kan ha stor betydning for slektninger av de undersøkte.

Lege og forsker

En av de største etiske utfordringene er i overgangen mellom helsehjelp og forskning, fordi forholdet mellom lege og pasient er forskjellig fra forholdet mellom forsker og deltaker.

Når legen også er forsker, eller når forskeren også er lege, kan det oppstå et dilemma hvis forskningen avdekker at pasienten/deltakeren er disponert for en arvelig sykdom som ikke var målet for forskningen, men som det til en viss grad er



mulig å forebygge. Arbeidsgruppen mener det er en viktig oppgave for lege/forsker å sikre at pasienten/deltakeren forstår når man primært er pasient til behandling, når man er både pasient og forskningsdeltaker, og når man primært er deltaker i et forskningsprosjekt for utvikling av kunnskap til fellesskapets beste.

Skillene mellom diagnostikk og forskning er ikke alltid helt klare når det gjelder genomsekvensering. Den enorme datamengden som oppstår ved genomsekvensering, gir økte muligheter til å benytte genetiske opplysninger generert gjennom helsehjelp til forskning. Samtidig blir det større muligheter for å benytte genetiske opplysninger generert i forskning til helsehjelp.

Arbeidsgruppen har laget retningslinjer for tre ulike situasjoner:

- 1) Diagnostikk og utredning av sjeldne, arvelige tilstander for å hjelpe en pasient
- 2) Klinikknær forskning som grenser til helsehjelp
- 3) Genetisk grunnforskning og befolkningsforskning uten helseansvar

I tillegg har gruppen laget egne retningslinjer for genomsekvensering av barn siden bioteknologiloven har egne begrensninger for når genetisk risikoinformasjon kan avdekkes hos barn.

Arbeidsgruppen mener at det er viktig at både deltakere og forskere på forhånd har en felles forståelse av om slike tilfeldige og utilsiktede funn av genetisk risikoinformasjon skal meldes tilbake eller ikke. Man kan gjøre skade både ved å gi for mye risikoinformasjon tilbake og ved å holde tilbake risikoinformasjon.

Gruppen åpner for at ulike forskningsprosjekter kan legge opp til ulike løsninger. I noen prosjekter kan deltakerne tilbys tilbakemelding som en del av deltakelsen. I andre prosjekter kan det legges opp til ingen tilbakemelding utover det gruppen har kalt allmenn hjelpeplikt.

Arbeidsgruppen mener at forskere og leger alltid bør ha plikt til å informere deltakeren der det er allmenn enighet om at de aller fleste vil ønske å få vite om risikoen, der sammenhengen mellom varianten som er funnet og alvorlig sykdom er helt sikker, der det er høy risiko for sykdom, og der sykdommen kan behandles eller forebygges. Det er få slike genetiske tilstander i dag, men dette kan endre seg med bedre kunnskap om arvelige sykdommer.

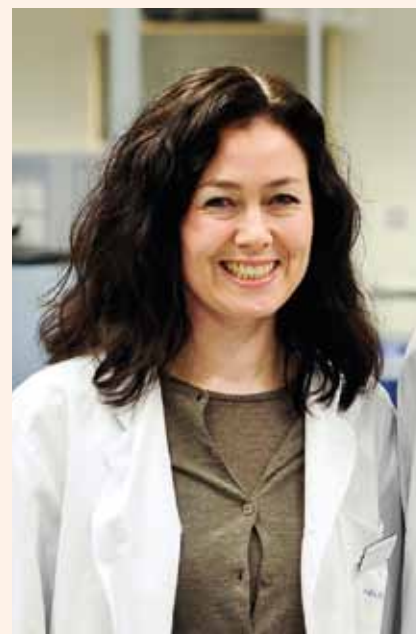
Fagråd

Arbeidsgruppen mener at det kan være hensiktsmessig å etablere medisinsk-genetiske fagråd ved de regionale medisinsk-genetiske avdelingene som kan vurdere de enkelte tilfeller før det gis tilbakemelding om tilfeldig funn av genetisk risikoinformasjon til den opplysningene gjelder.

I tillegg til spørsmålet om utilsiktede funn, har arbeidsgruppen foreslått retningslinjer for blant annet informasjon og veiledning ved genomsekvensering, lagring og gjenbruk av genomdata, innsyn i egne gendata og genomsekvensering av barn.

Arbeidsgruppen har sendt sitt forslag til Helse- og omsorgsdepartementet og oppfordret til at veilederen sendes på en bred kommentarrunde med tanke på å utarbeide offisielle retningslinjer for bruk av genomsekvensering i klinikk og forskning. Bioteknologinemnda behandlet arbeidsgruppens forslag til veileder og retningslinjer på sitt møte i oktober og støtter at det sendes på en bred kommentarrunde.

Grethe S. Foss er seniorrådgiver ved Bioteknologinemnda og har vært medlem av arbeidsgruppen.



Torunn Fiskerstrand ledet arbeidsgruppen

Les arbeidsgruppens "Forslag til veileder og retningslinjer for bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning" og Bioteknologinemndas brev på www.bion.no. ♦

» Det som gjør genetisk risikoinformasjon spesiell, er at folk har veldig forskjellig innstilling til om de ønsker denne informasjonen eller ikke

Det danske etiske rådet vil at retten til genetisk veiledning lovfestes

I begynnelsen av november la det danske Etisk Råd frem sine anbefalinger for bruk av genomundersøkelser. Rapporten heter "Genom-undersøgelser. Etiske dilemmaer i diagnostik, i forskning og direkte til forbrukeren".

Etisk Råd i Danmark tilsvarer den norske Bioteknologinemnda. Etisk Råd har spesielt tatt for seg de etiske utfordringene som skapes av de mange usikre funnene i en genomundersøkelse.

For bruk av genomundersøkelser til å stille medisinsk diagnose legger Etisk Råd vekt på at pasienten må få genetisk veiledning både før og etter undersøkelsen, og at dette bør lovfestes (slik man har gjort i Norge). Før undersøkelsen gjøres, må legen sammen med pasienten finne ut hvordan eventuelle funn av arvelig risiko

for andre sykdommer skal håndteres – ønsker pasienten å få beskjed eller ikke?

Når det gjelder forskning, mener Etisk Råd at det som hovedregel ikke bør tilbys tilbakemelding om funn av genetiske risikofaktorer, fordi forskning bør være forskning og ikke benyttes av deltakerne til diagnostikk og helsehjelp.

Etisk Råd foreslår også regler for genomundersøkelser som forbrukerne selv bestiller på internett, selv om rådet innser at det vil være vanskelig å kreve dette av selskaper i andre land. Rådet mener at personer som har blitt bekymret som følge av slike tester, bør ha adgang til rådgivning selv om dette kan innebære en ekstra belastning på det offentlige helsevesenet.

Stamceller fra mus ble til eggceller

Japanske forskere har nylig klart å dyrke fram eggceller fra stamceller. En avgjørende del av prosessen skjedde i laboratorieskåler. Resultatet ble levedyktige mus, rapporterte de i tidsskriftet *Science* 4. oktober i år. Av Andreas Tjernshaugen

ALLEREDE I FJOR meldte den samme forskergruppen ved Kyoto Universitet at de hadde lyktes i å dyrke fram sædceller fra mus med en tilsvarende metode, og å få fram friske mus fra eggceller befruktet med disse sædcellene.

I framtiden kan funnene tenkes å bane veien for helt nye behandlinger for ufrivillig barnløshet. Det vil samtidig skape en rekke nye etiske og juridiske utfordringer, noe blant andre lederen av forskergruppen, Mitinori Saitou, peker på i intervjuer. I første omgang legger forskerne størst vekt på betydningen for forskning på pattedyrs reproduksjonsbiologi.

Overvakt hindre

Inntil nylig klarte ikke forskere å få stamceller til å utvikle seg til såkalte primordiale kjønnseller, de cellene hos fostre som med tiden gir opphav til egg- og sædceller. Forskerne ved Kyoto Universitet overvakt dette hinderet ved å dyrke muse-stamcellene i en spesiell proteinblanding. Dette lyktes både med embryonale stamceller (opprinnelig hentet fra embryoer på et tidlig stadium i utviklingen), og såkalte induserte pluripotente stamceller. De sistnevnte er vanlige kroppsceller som er omprogrammert slik at de ligner embryonale stamceller. Årets Nobelpris i medisin går for øvrig til forskere som har bidratt til oppdagelsen av at det går an å lage stamceller fra vanlige kroppsceller (se neste side).

Neste skritt på veien mot en moden eggcelle var å blande de primordiale kjønnsellene man hadde dyrket fram, med eggstokkceller hentet fra et musefoster. Disse eggstokkcellene la seg rundt kjønnsellene og formet dermed nye eggstokker i laboratorieskålen. Disse kunstige eggstokkene ble podet på de eksisterende eggstokkene til levende hunn-mus. Etter vel en måned ble de hentet



En av de voksne musene som er blitt til fra en eggcelle dyrket fra en stamcelle. Ungekullet hennes er derimot blitt til på normalt vis. Foto: AP Photo/Science, Katsuhiko Hayashi

ut igjen, og da hadde de primordiale kjønnsellene vokst til eggceller.

Forskerne befruktet eggene med sædceller i en laboratorieskål, og satte dem inn i en hunnmus som fungerte som surrogatmor. Tre uker senere ble det født normale museunger. Som bildet viser, har disse musene nå vokst opp og blitt foreldre på normalt vis.

Hva kan metoden brukes til?

I første omgang vil forskerne bruke metoden til å vinne ny innsikt i pattedyrs reproduksjon. Hvis tilsvarende metoder virker på mennesker, kan det med tiden bli mulig å danne kjønnseller i laboratoriet med utgangspunkt i kroppscellene til personer som mangler egne egg- eller sædceller. På den måten kan flere enn i dag kanskje få barn som bærer deres egne arveanlegg videre. Blant spørsmålene som må avklares før slike metoder kan prøves på mennesker, er om det er betydelig risiko for at barnet får skader som følge av måten det er blitt til på. Det vil ventelig også være ulike syn på

om det er etisk riktig å tillate slike inngrep i menneskets reproduksjon.

Når det også viser seg mulig å dyrke kjønnseller fra stamcellelinjer som kommer fra vanlige kroppsceller, betyr det at det kan bli teknisk mulig å lage barn ut fra celleprøver som er hentet fra barn, avdøde personer eller voksne som ikke samtykker til å bli foreldre. Dette er åpenbart etisk problematisk. Det vil være behov for å gjennomgå lovverket både for å sikre barns rettigheter, og dessuten å sikre personer mot å bli foreldre mot sin vilje. ♦

Les mer:

Katsuhiko Hayashi m.fl., Offspring from Oocytes Derived from in Vitro Primordial Germ Cell-Like Cells in Mice, *Science*, Published Online October 4, 2012.

Katsuhiko Hayashi m.fl., Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell*. 2011 Aug 19;146(4):519-32.

Dennis Normile, Sperm and Eggs Created in Dish Produce Mouse Pups, *Science NOW*



Nobelpris til stamcelleforskere

Nobelprisen i medisin går i år til to forskere som har bidratt til oppdagelsen av at kroppens celler kan omprogrammeres så de blir uspesialiserte stamceller.

Stamceller er celler som kan gi opphav til kroppens ulike celletyper. I kroppen vår finnes det stamceller som har spesialisert seg på å produsere visse typer celler. Kort etter befruktningen er cellene i embryoet derimot så lite spesialiserte at man kan hente ut stamceller som i prinsippet kan gi opphav til alle kroppens celletyper. Disse såkalte embryonale stamcellene kan dyrkes og formeres videre i laboratoriet.

De siste årene har forskere oppdaget at det også er mulig å omprogrammere kroppsceller fra pattedyr så de blir til uspesialiserte stamceller. Slike induerte pluripotente stamceller har lignende egenskaper som embryonale stamceller. Årets Nobelpris i medisin blir tildelt to forskere som har bidratt til denne oppdagelsen. ♦



Sir John B. Gurdon.
Foto: Nobelprize.org



Shinya Yamanaka.
Foto: Nobelprize.org

Vil påta seg etisk vurdering av patenter

Bioteknologinemnda bør ta over ansvaret for å gi Patentstyret råd om etiske spørsmål ved bioteknologiske patentsøknader. Det foreslår Bioteknologinemnda selv. Av Andreas Tjernshaugen



Ingvild Riisberg, medlem av Bioteknologinemnda.
Foto: Klima- og forurensningsdirektoratet

I dag finnes en egen etisk nemnd for patentsaker. Den skal, når Patentstyret selv er i tvil, vurdere om bioteknologiske patentsøknader strider mot grunnleggende etiske normer i det norske samfunnet. Men i de åtte årene den har eksistert har Den etiske nemnda for patentsaker bare blitt rådspurt av Patentstyret om én eneste sak. Justisdepartementet lufter i et høringsnotat flere forslag for å involvere Den etiske nemnda for patentsaker mer i diskusjonen om omstridte patenter.

Bioteknologinemnda støtter i sitt hørings svar et forslag om at alle som ønsker det, kan kreve at bioteknologiske patentsøknader framlegges for en etisk vurdering. Det kan føre til at noen flere saker havner på den ansvarlige nemndas bord. Bioteknologinemnda mener dessuten at det rådgivende organet må ha rett til å ta opp saker på eget initiativ, og at etikkvurderingene må kunne omfatte selve patent-systemet i tillegg til enkeltpatenter.

– Har kompetansen

Samtidig tilbyr altså Bioteknologinemnda seg å ta over oppgavene til Den etiske nemnda for patentsaker. Det vil være en enkel og kostnadseffektiv måte å innhente etiske råd i de relativt få sakene dette gjelder, skriver Bioteknologinemnda.

– Bioteknologinemnda har den kompetansen og bredden som trengs for å gi slike etiske råd, sier Ingvild Riisberg. Hun er medlem av Bioteknologinemnda og har vært med på å utforme forslaget.

Bakgrunnen for diskusjonen er at patentloven sier at man ikke kan få patent hvis kommersiell utnyttelse av oppfinnelsen ikke er forenlig med offentlig orden eller moral, altså grunnleggende etiske normer i det norske samfunnet. Ordningen med en etisk patentnemnd ble innført i 2004 da patentloven ble endret for å gjennomføre et EU-direktiv om rettslig vern av bioteknologiske oppfinnelser (direktiv 98/44/EF, ofte omtalt som «biodirektivet» eller «patentdirektivet»). Den etiske nemnda for patentsaker var ett av flere tiltak Stortinget vedtok med sikte på å unngå at det ble gitt etisk problematiske patenter på bioteknologiområdet.

Nå har Justisdepartementet sendt ut et høringsnotat hvor de ber om vurderinger av hvordan disse tiltakene har fungert. Ved siden av spørsmålet om etisk nemnd, tar Bioteknologinemndas hørings svar opp en rekke andre spørsmål om regelverket for bioteknologiske patenter. ♦

Les mer:

Bioteknologinemndas høringsuttalelse

Genterapi godkjent

For første gang har et kommersielt genterapi-produkt blitt godkjent for bruk i Europa.

Av Olve Moldestad

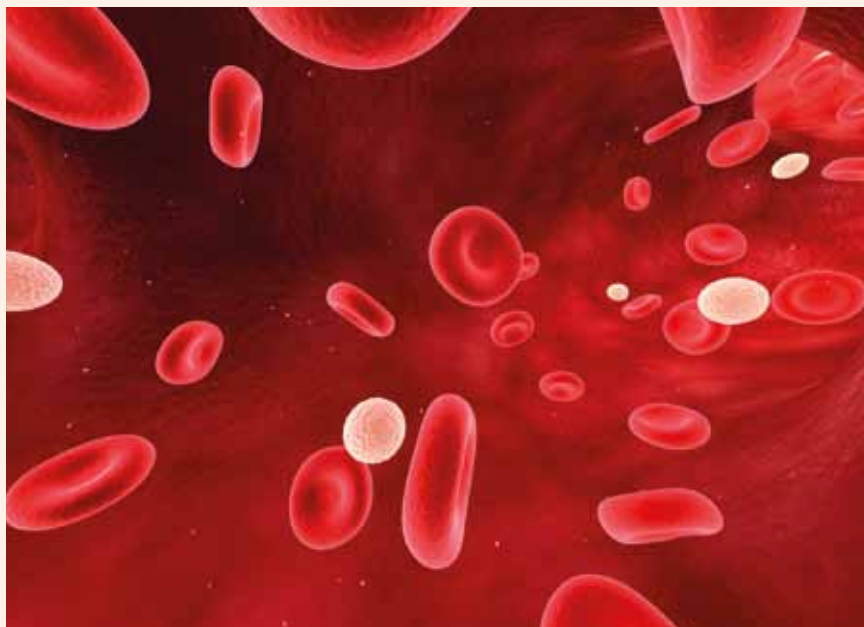
GENTERAPIEN som markedsføres under navnet Glybera er aktuell for pasienter med en svært sjelden sykdom som gjør at de ikke tåler fett i maten. Godkjenningen fra EU-kommisjonen er samtidig et gjennombrudd som kan gi fornyet optimisme i selskaper som arbeider med å utvikle genterapi for andre sykdommer.

Markedsføringstillatelsen for genterapien Glybera gjelder også i Norge, siden Norge er tilsluttet den sentrale europeiske godkjenningsordningen for legemidler. Det opplyser Rune Kjekken ved Statens legemiddelverk. Det er første gang vestlige land godkjenner et genterapiprodukt. Kinesiske myndigheter har fra før godkjent et par former for genterapi.

Tåler ikke fett

Glybera skal benyttes til å behandle pasienter med den arvelige sykdommen lipoprotein-lipase-underskudd (LPLU). Dette er en svært sjelden sykdom som rammer ett til to individer per million og som gjør at man ikke tåler fett i maten. Sykdommen skyldes feil i genet som koder for det fett-nedbrytende stoffet lipoprotein-lipase (LPL). Dette enzymet er nødvendig for å bryte ned fettpartikler i blodstrømmen etter hvert måltid. Hvis disse fettpartiklene ikke brytes ned, samles de opp i blodet og kan gi små blodpropper og alvorlig betennelse i bukspyttkjertelen. Betennelse i bukspyttkjertelen er smertefullt og kan være dødelig. Pasientene med LPLU har hittil ikke hatt noe behandlingstilbud som kurerer sykdommen, men har vært avhengig av en diett med svært lite fett.

Genterapi innebærer overføring av genetisk materiale til menneskeceller for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner. Overføringen kan gjøres på forskjellige måter, blant annet ved spesi-



Blodceller. Genterapien Glybera skal hjelpe pasienter som ikke får brutt ned fettpartikler i blodet. Illustrasjon: iStockphoto

elt tilpassede virus. Slike modifiserte virus, eller virusvektorer, har fått fjernet de elementene i arvestoffet som gjør at de kan framkalle sykdom og reproducere seg på egen hånd. De virusvektorene som er mest brukt er i stand til å komme seg inn i forskjellige typer kroppsceller og avlevere sin gen-last. Forskere og leger kan bruke virusvektorer til å bære menneskelige gener og overføre disse til pasientens kroppsceller. Når virusvektorene har levert sin gen-last til kroppscellene kan de overføre genene enten fungere alene som små kromosomer i cellene, eller de kan tas opp i de eksisterende kromosomene.

Sprøytes inn i musklene

Pasienter som behandles med Glybera må få så mye som 50 injeksjoner av preparatet i musklene. Viruset som injiseres i muskelvevet tar med seg genet for lipoprotein-lipase inn i muskelcellene. Der setter genet i gang produksjon av dette viktige fett-nedbrytende stoffet.

Sikkerhetsrisikoen ved Glybera er først og fremst knyttet til immunsystemets reaksjon på behandlingen, opplyser Kjekken. Pasienten får gjerne immunreaksjoner mot viruset som brukes til å levere LPL-genet. Dette er i seg selv ikke farlig, men gjør det

problematisk å behandle pasienten på nytt om det skulle bli nødvendig. Videre er det en teoretisk risiko ved Glybera som gjelder pasienter som i utgangspunktet greier å bryte ned noe fett ved hjelp av kroppens eget LPL. Det er dokumentert omlag 100 ulike mutasjoner i genet for LPL-enzymet hos mennesker, og ikke alle disse mutasjonene har like stor innvirkning på enzymaktiviteten til LPL. De fleste pasienter har ingen enzymaktivitet, mens enkelte har noe gjenværende enzymaktivitet. Hvis immunsystemet til pasienten reagerer på det overførte genet, kan det gjøre at immunforsvaret også angriper og ødelegger pasientens eget LPL. Pasienter kan da risikere å gå fra liten enzymaktivitet til ingen, slik at sykdommen forverres. ♦

Les mer:

Genterapi for flere?, artikkel av Olve Moldestad i tidsskriftet GENiAlt nr. 4-2012
uniQure. First Gene Therapy Approved by European Commission. Pressemelding Nov 2, 2012.

Ylä-Herttua, S. Endgame: Glybera Finally Recommended for Approval as the First Gene Therapy Drug in the European Union. Molecular Therapy (2012); 20 10, 1831-1832.
doi:10.1038/mt.2012.194.

Lang vei til godkjenning

Spesielle ordninger skal stimulere industrien til å utvikle behandling mot ultra-sjeldne sykdommer. Men veien til godkjenning kan være lang og kronglete, viser erfaringen med genterapien Glybera. Av Olve Moldestad

GENTERAPIEN GLYBERA ble godkjent av EU-kommisjonen 25. oktober, etter anbefaling fra det europeiske legemiddelverket (EMA). Før det hadde Glybera en kronglete og tidvis kontroversiell gang gjennom godkjenningsorganene.

Få pasienter

Amsterdam Molecular Therapeutics, firmaet som utviklet Glybera, søkte EMA om markedsføringstillatelse i januar 2010. Rune Kjekken, som representerer Norge i Komiteen for avanserte terapier (CAT) i EMA, sier at Glybera har vært grundig diskutert i komiteen. I utgangspunktet anbefalte ikke komiteen godkjenning. Et lite flertall mente at det ikke var tilstrekkelig dokumentert effekt av produktet og at for få pasienter hadde deltatt i den kliniske utprøvingen. I søknaden om godkjenning går det fram at bare 27 LPLU-pasienter har deltatt i de kliniske studiene. Normalt blir det ikke gitt markedsføringstillatelse for produkter som har vært testet på så få pasienter, opplyser Kjekken. En annen spesialistkomité i EMA, Komiteen for humanmedisinske produkter (CHMP), anbefalte også at godkjenning ble holdt tilbake.

Amsterdam Molecular Therapeutics søkte i 2011 om at EMA revurderte søknadene om markedsføringstillatelse, og CAT endret etter en ny vurdering sin anbefaling og tilrådet godkjenning av Glybera. CHMP, derimot, opprettholdt sin anbefaling av å holde tilbake markedsføringstillatelse. Kjekken understreker at nytte og risiko ble grundig analysert i begge komiteene. At Glybera ble vurdert å ha en nytteverdi for pasientene som veier opp for risikoen ved et nytt behandlingstilbud i CAT men ikke i CHMP reflekterer den usikkerheten som

ligger i å vurdere svært komplekse produkter ut fra et meget begrenset datagrunnlag.

Politisk press

Etter EMAs andre anbefaling om ikke å godkjenne Glybera, ble organisasjonen utsatt for sterkt politisk press fra europeiske politikere og næringsinteresser. EU-kommisjonen, som står for den formelle godkjenningen, ba EMA om å gjøre en ny vurdering av Glybera begrenset til LPLU-pasienter som har hatt gjentatte betennelser i bukspyttkjertelen. Dette fordi resultatene fra de kliniske studiene viste nedgang i betennelser i bukspyttkjertelen hos pasienter behandlet med Glybera. Den opprinnelige søkeren, Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT), hadde på dette tidspunktet gått konkurs på grunn av den negative tilrådnin-gen fra EMA. Den nye eieren av Glybera, uniQure, ble oppfordret til å søke om markedsføringstillatelse til disse pasientene. I

denne tredje vurderingsrunden stemte CHMP 16 medlemmer for, og 15 mot, å gi Glybera markedsføringstillatelse. Det var én stemme for lite på grunn av avstemningsreglene i komiteen.

Ett av de store problemene som møter bedrifter som utvikler behandlinger for ultra-sjeldne sykdommer er at det er umulig å rekruttere tilstrekkelig mange pasienter til kliniske utprøvinger. Forståelse for dette problemet var et viktig argument da Komiteen for humanmedisinske produkter (CHMP) i juli 2012 snudde og anbefalte at Glybera skulle få markedsføringstillatelse. EMA og EU-kommisjonen har også satt som betingelse at uniQure oppretter et overvåkingsprogram, men slik overvåking er normalt for alle medisinske produkter.

Ultra-sjeldne sykdommer

Fordi det er så få pasienter med sykdommen LPLU er det ikke kommersielt interessant å utvikle legemidler mot tilstanden. Slike sjeldne sykdommer får internasjonalt betegnelsen «orphan», eller foreldreløs, fordi så få vil jobbe med disse sykdommene. For å stimulere industrien til å utvikle behandlingsalternativer for slike ultra-sjeldne sykdommer bruker myndighetene spesielle virkemidler som for eksempel betydelige rabatter i godkjenningsprosessene.

Glyberas kronglete ferd fram til godkjenning viser at en tydeligere og mer forutsigbar godkjenningsprosess for avanserte terapier kan bidra til raskere utvikling av flere genterapier. Mange små og mellomstore utviklere av behandlinger mot en rekke sykdommer vil kunne få problemer med å finne investorer hvis godkjenningsprosessen blir for uforutsigbar og krevende. ♦



Det var EU-kommisjonen i Brussel som godkjente Glybera 25. oktober i år. Foto: Scanstockphoto

Optimistiske aids-forskere



Dr. Wayne Koff – Direktør for forskning i IAVI. Foto: © International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)

– Spørsmålet er ikke om vi får en effektiv vaksine mot aids. Spørsmålet er når, sier Wayne Koff.

Av Nyonga Rugumayo Amundsen

UTVIKLINGEN AV en effektiv aidsvaksine er en av vår tids største vitenskapelige utfordringer. I dette intervjuet forteller dr. Wayne Koff, direktør for forskning i det internasjonale aidsvaksine-initiativet (IAVI), om de siste gjennombruddene på feltet. Samtalen fant sted under den sjuende Globale helse- og vaksinasjonskonferansen (GlobVac) som ble holdt i Trondheim 26.-27. september i år.

– *Hvor langt har forskere kommet i å utvikle en forebyggende aidsvaksine?*

– Etter 25 år med forskning er ikke spørsmålet om, men når vi får en effektiv vaksine mot aids. Letingen har vært utfordrende, særlig fordi hiv-viruset er så variabelt. Det er et av det mest variable virus forskere kjenner til. Viruset har evne til å omgå immunresponsen, slik at det å finne de rette antigenene er krevende oppgave.

– Flere gjennombrudd de siste årene har gjort oss optimistiske. Resultatene fra en vaksineutprøving fra Thailand som ble publisert i 2009 viste oss for første gang at det var mulig å forhindre hivsmitte med vaksiner. Vaksinene ga beskyttelse til rundt 31 prosent av de som ble vaksinert. Det er beskjedent, men forskere over hele verden jobber for å forstå mekanismene bak beskyttelsen, så de kan bygge videre på forsøkene i Thailand. Vi er også oppmuntret av oppdagelsen av sjeldne antistoffer, såkalte *broadly neutralizing antibodies*

IAVI

Det internasjonale aidsvaksine-initiativet (IAVI) er en global, ikke-kommersiell organisasjon som arbeider for å sikre utviklingen av trygge, effektive og forebyggende aidsvaksiner globalt. IAVI er et offentlig-privat partnerskap som arbeider med produktutvikling enten direkte eller gjennom partnerorganisasjoner. IAVI mottar finansiering fra flere lands myndigheter og fra private givere. Norge er et av landene som støtter IAVIs arbeid.

(BNabs). Disse antistoffene finnes kun hos noen hiv-positive flere år etter smitte. Laboratoriestudier viser at de nyoppdagede antistoffene forhindrer de fleste hiv-varianter i å binde seg til vertscellen.

– *Hvordan kan denne oppdagelsen bidra til vaksineutvikling?*

– Disse antistoffene gir ledetråder til spesifikk mål på viruset som forskere kan bruke til å stimulere en sterk antistoffrespons. En slik antistoffrespons vil kunne hindre de fleste hiv-varianter i å infisere mennesker.

– *Hvilke andre strategier er mest lovende?*

– Antigenene i aidsvaksiner føres ofte inn i kroppen ved hjelp av modifiserte utgaver av relativt harmløse virus som for eksempel adenovirus, som er i slekt med influensavirus. De modifiseres slik at de ikke er i stand til å formere seg i kroppen. IAVI og partnere utvikler slike virusvektorer og tester disse i kombinasjon med lovende vaksine kandidater. IAVI prøver ut nye adjuvanter (hjelpestoffer) og nye teknologier for levering av vaksiner som er i stand til å forbedre kroppens immunrespons på de antigenene som brukes.

– Replikerende virusvektorer, altså virus som fortsatt kan formere seg, er dessuten svært spennende. Man har alltid hatt en idé om at dersom virusvektorene er laget slik at de trygt kan brukes i vaksiner samtidig som de beholder evnen til å formere seg, kan man muligens utløse en kraftig beskyttende immunrespons mot hiv-antigener. IAVI har en slik repliserende vektor i utvikling, men arbeidet er ikke kommet langt nok til klinisk utprøving. Vektoren er interessant fordi den kan tas som nesespray. Den infiserer slimhinnene, der hiv-viruset også etablerer seg. Tanken er at det er fornuftig å forsøke å oppnå immunresponser mot hiv i slike vev for å forhindre smitte.

– *Hvorfor er det så viktig å utvikle en vaksine mot aids?*

– Statistikken fra FN-organet UNAIDS viser at verden over smittes omkring 7000 mennesker av hiv hver dag. Land i Afrika sør for Sahara er hardest rammet. Takket være en rekke gjennombrudd i hiv-forebyggende tiltak, har mange eksperter tro på at det er mulig å bremse ned denne pandemien. Men vi kan ikke stoppe aidspandemien uten at vi samtidig utvikler trygge og effektive vaksiner mot hiv.

– *Vil en vaksine i praksis nå ut også til fattige mennesker?*

– IAVI har et sterk engasjement i utviklingen av en trygg og forebyggende aidsvaksine som vil være rimelig og raskt tilgjengelig til de som trenger det mest både. I samarbeidsavtalene med vaksineut-

viklingspartnerne, er dette kontraktfestet.

Nyonga Rugumayo Amundsen er rådgiver for Det internasjonale aidsvaksine-initiativet (IAVI) og daglig leder i Global Consultancy.

Referanser:

- 1) UNAIDS website – <http://www.unaids.org>
- 2) IAVI website – <http://www.iavi.org>
- 3) Globvac website – http://www.forskningssradet.no/prognnett-globvac/Annual_Conference/1253954270899
- 4) Science 329, 856, 2010
- 5) IAVI Insights – May 2012
- 6) Dieffenbach, CW, and AS Fauci. 2011. "Thirty years of HIV and AIDS. Future challenges and opportunities". *Annals of Internal Medicine*. 2011,154

Hiv/aids og vaksiner

Aids (Acquired Immunodeficiency Syndrome) er en sykdom som systematisk kan ødelegge immunforsvaret. Hiv forårsaker aids. Det finnes ingen kur for hiv/aids, men det finnes medisiner som kan holde virusmengden i sjakk. Dette forlenger livet til hiv-positive personer med mange år.

Hiv (Human Immunodeficiency Virus) er et av de meste genetisk varierende virusene som hittil er oppdaget, og dette skaper store utfordringer for vaksineutvikling.

Vaksiner lærer kroppen å gjenkjenne et bestemt virus eller en bestemt bakterie, slik at immunforsvaret kan stanse viruset eller bakterien før de forårsaker en alvorlig sykdom.

En vaksine inneholder et **antigen**. Et antigen er et fremmedstoff som kroppens immunforsvar reagerer på. Antigenet i

vaksinen kan ligne på deler av bakterien eller viruset man vaksinerer mot, eller det kan være en del av en ødelagt bakterie eller virus.

En **vektor** er en bakterie eller et virus som brukes til å bringe antigenet i vaksinen inn i kroppens celler. Vektoren kan være en helt annen type bakterie eller virus enn det man vaksinerer mot.

Et **antistoff** er et protein som produseres av spesielle immunceller, som ledd i kroppens immunforsvar. Antistoffene kan binde seg til antigener (fremmedstoffer). Antistoffene kan for eksempel binde seg til antigener som finnes på skadelige bakterier eller virus, og dermed hindre infeksjoner.

Et **adjuvans** er et hjelpestoff som tilsettes vaksiner og som stimulerer dannelsen av antistoffer.

Grisegener kartlagt

Nå foreligger kartet over hele grisens arvemateriale, og det viser at villsvinet ble temmet på flere forskjellige steder gjennom historien.

Av Olve Moldestad

GENETISKE ANALYSER tyder på at grisen (*Sus scrofa*) utviklet seg i Sørøst-Asia for ca. 5,3 – 3,5 millioner år siden, og siden spredde seg over hele Eurasia. Vill-

svin fra Asia og Europa viser betydelig genetisk variasjon, med størst variasjon mellom forskjellige asiatiske villsvin. Den relativt mindre genetiske variasjonen blant

europiske svin – både ville og tamme – tyder på at europeiske villsvin var relativt isolert fra asiatiske villsvin, og at de europeiske svinestammene ble mer redusert i størrelse under siste istid enn de asiatiske.

For rundt 10 000 år siden hadde grisen blitt temmet gjentatte ganger på flere steder i Asia og Europa. Menneskets avlsmål har derfor formet grisens gener i flere tusen år. Samtidig har det vært stadige tilskudd av genetisk materiale fra villsvin fordi grisene ofte gikk fritt.



Villsvinunger. Foto: Péter Gudella / Scanstockphoto



Tamgris av europeisk avstamning. Foto: Mats Tooming / Scanstockphoto

Grisegener i det norske avlsarbeidet

I moderne systematisk avl er det først og fremst dyrenes uttrykte egenskaper som er grunnlaget for seleksjonen. Det kan komme til å endre seg etter som kunnskapen om hvilke gener og genvarianter som er viktige for spesielt interessante egenskaper bedrer seg. Professor i husdyravl ved Universitetet for miljø- og biovitenskap (UMB) på Ås, Odd Vangen, sier at det er spesielt i den første sorteringen (preseleksjon) av hvilke smågalter man skal undersøke videre at kunnskapen om grisens arvemateriale kan bli et viktig verktøy. Et annet område Vangen peker ut som viktig er arbeidet med å unngå arvelige defekter eller sårbarheter, for eksempel sårbarhet for å få brokk. Generelt mener professor Vangen at grise-genomet vil inngå som et supplement til det tradisjonelle avlsarbeidet, men på sikt kan det bidra til direkte seleksjon mot sykdomssårbarhet og genetiske defekter.

Grisen som medisinsk forsøksdyr

Kartleggingen av grisens gener kan få stor betydning for biomedisinsk forskning. I motsetning til vanlige forsøksdyr som mus og rotte, har grisen lengre liv, er omtrent like stor som mennesker, og har organer

som ligner menneskets. Disse egenskapene gjør grisen til et viktig forsøksdyr i blant annet kirurgisk forskning. Med et helhetlig kart over grisens gener vil det også bli enklere å studere genetiske sykdommer som naturlig rammer både mennesker og griser, og å lage genetiske grisemodeller av menneskelige sykdommer.

Kartet av grise-genomet inneholder blant annet 112 genetiske variasjoner som gir opphav til den samme endringen i et grise-protein som er kjent i menneskeprotein som forårsaker genetiske sykdommer. Sykdommene omfatter diabetes, Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom. Disse genetiske variantene er interessante fordi de kan gjøre det mulig å studere sykdomsforløpene inngående i en dyremodell som ligner mer på mennesket enn mus og rotter gjør.

Grisen som kilde til organer

Kartleggingen av grisens gener kan også bane vei for å bruke griseorganer til transplantasjon. Det er to store utfordringer ved xenotransplantasjon, altså transplantasjon av organer mellom arter.

Den ene er faren for å aktivere retrovirus som er integrert i grisens genom. Alle arter har slike såkalte endogene retrovirus i genomet sitt, også mennesker. Normalt er endogene retrovirus stabile og blir ikke aktivert for å lage viruspartikler. I tillegg finnes mindre rester av endogene retrovirus av forskjellige slag. Man frykter at interaksjon mellom arvemateriale fra to forskjellige arter i samme kropp kan reaktivere eller rekombinere disse virusene eller virusrestene og forårsake sykdom. Kartleggingen av grise-genomer, sammen med kartet av men-

neskegenomet, gir en bedre forståelse av risikoen for reaktivering av endogene retrovirus. Det viser seg at grisen har 24 endogene retrovirus, vesentlig færre enn mennesket og mange andre virveldyr. De fleste av grisens endogene retrovirus er også defekte, fordi gener som trengs for at viruset skal fungere mangler eller er ødelagte.

Den andre faren er at immunsystemet til pasienten støter vekk det transplanterte organet. Det er også et vanlig problem for organer transplantert mellom mennesker. Med bedre kunnskap om grisens genetikk kan man kanskje lage griser som bærer gener som lurar immunsystemet og som hindrer kroppen fra å utstøte transplanterte organer. Slike griser ble forsøkt utviklet allerede på begynnelsen av 2000-tallet.

Endret luktesans

Grisen er avhengig av en god luktesans for å finne mat i sitt naturlige habitat. Det er derfor ikke overraskende at grisen, genetisk sett, har en velutviklet luktesans. Analysene av grisens genom viser at klassen av gener som koder for luktreseptorer, proteiner som registrerer ulike luktmolekyler, har utviklet seg gjennom evolusjonen.

Grisen er, som mennesket, altetende. Analysen av grisens genom viser at genetiske forandringer trolig har påvirket smakssansen. Gener involvert i sansingen av forskjellige smaker har blitt endret. Dette gjelder salt, umami, søtt og bittert. Griser har for eksempel bare 17 TAS2R-bitterreseptorer, mot menneskets 25. Griser er derfor mindre følsomme for bitterhet i maten og kan spise mat som mennesker finner for bitter. ♦

Vil ikke straffe foreldre

Helse- og omsorgsdepartementet foreslår å endre bioteknologilovens straffebestemmelse, slik at det går klart fram at privatpersoner ikke kan straffes for å benytte seg av tilbud som er forbudt etter bioteknologiloven.

Av Andreas Tjernshaugen

DENNE PRESISERINGEN angår for eksempel personer som reiser utenlands for å benytte seg av surrogatmor eller av tilbud om assistert befruktning som ikke er tillatt i Norge. Tilbud om fosterdiagnostikk eller genetisk undersøkelse av befruktede egg (preimplantasjonsdiagnostikk) i utlandet nevnes også som aktuelle eksempler i departementets høringsnotat.

Departementet skriver at loven ikke har vært ment å skulle straffe privatpersoner som benytter seg av slike tilbud, og at det heller ikke er ønskelig å straffe dem. Departementets lovforslag slår fast at heller ikke sæd- og eggdonorer eller forskningsdeltakere skal kunne straffes for brudd på bioteknologiloven. Derimot vil privatpersoner som formidler ulovlige tjenester til andre kunne straffes, i likhet med helsepersonell.

Våren 2012 var det mye oppmerksomhet om kontroversielle gentester som tilbys norske borgere fra utenlandske selskaper. Spørsmål om eventuelt straffesvar for privatpersoner som bestiller slike gentester av andre enn seg selv, tas ikke spesielt opp i notatet.

Nei til merking i California

Flertallet av velgerne avviste et forslag om å merke genmodifisert mat i butikkhyllene.

Av Andreas Tjernshaugen

Samtidig med presidentvalget i USA, stemte innbyggerne i delstaten California over et forslag om på merke genmodifisert mat. Forslaget ble omtalt i GENialt nr. 4/2012.

Det endelige valgresultatet viser at 52 prosent stemte nei til forslaget, mens 48 prosent stemte for. Kampanjen for forslaget skriver på sin nettside at de vil kjempe videre for merking av genmodifisert mat.

Genmodifiserte mygg på frifot

Meir enn ti millionar genmodifiserte mygg er det siste året sleppte ut i byen Juazeiro i Brasil. Målet er å få bukt med virussjukdommen denguefeber.

Av Audrun Utskarpen

Myggen som blir sleppt ut, er hannmygg av arten *Aedes aegypti*, som spreier dengueviruset. Han er genmodifisert slik at avkommet døyr. Det britiske firmaet Oxitec, som har patent på myggen, hevdar at denne teknologien kan hjelpe til å halde myggbestanden nede så viruset ikkje spreier seg.

Frå 2009 har Oxitec i samarbeid med lokale styresmakter sett ut genmodifiserte mygg i testforsøk på Caymanøyane i Karibia og i Malaysia. Medan egg til desse forsøka vart frakta frå ein fabrikk i Oxford, har firmaet no bygd ein eigen fabrikk for å lage genmodifiserte mygg i Brasil. Det er òg snakk om å setje ut genmodifiserte mygg i Florida. I tillegg jobbar Oxitec med liknande teknologi på malariamygg og insekt som øydelegg jordbruksplantar.

Trugar folkehelsa

Denguefeber rammar 50 til 100 millionar menneske i året i tropiske strøk. Sjukdommen liknar i første omgang på influensa. Men andre gongen ein blir smitta, kan sjukdommen gå over i eit nytt stadium med indre blødingar, såkalla hemoragisk feber, som er ein av dei viktigaste årsakene til at barn blir sjuke og døyr i fleire land i Asia og Latin-Amerika. Derfor ser Verdshele-organisasjonen (WHO) på denguefeber som eit trugsmål mot folkehelsa. *Aedes*-mygg spreier òg andre tropesjukdommar.

Myggkontroll

Aedes aegypti-myggen treng varmt, tropisk klima, og trivst i små dammar av regnvatn, særleg i bøtter, boksar og bildekk, i område der menneske held til. Det blir stadig fleire slike mygg i takt med at byane veks. Blir det varmare i Europa på grunn av klimaendringar,

kan det tenkjast at myggen slår seg til her òg. Enno finst det ikkje nokon godkjent vaksine mot denguefeber, men ein vaksine frå Sanofi-Pasteur blir no prøvd ut på menneske. Det finst heller ingen medisin verken for å førebygge eller kurere sjukdommen. I dag er derfor den einaste måten å kontrollere spreinga på å bruke myggnett eller myggmiddel for ikkje å bli stukken, eller å fjerne myggen. Mest vanleg er det å sprøyte med insektgift, gjerne over store område. Drenering har òg vore prøvd, og å lære folk å fjerne tomme boksar, bildekk og søppel har gitt gode resultat i nokre land.

Insekt mot insekt

Sidan 1950-talet har sterile insekt vore brukt for å utrydde insektartar. Til å gjere insekta sterile bruker ein ultrafiolett stråling. Sterile hannar parar seg med hoer, men får ikkje avkom. I andre tilfelle lever ikkje avkomma opp. Denne teknologien vart brukt til å utrydde flugearten *Cochliomyia hominivorax* i Nord- og Mellom-Amerika. Trass i at det har fungert med nokre insektartar, har det ikkje lykkast å bruke steril mygg på denne måten.

Andre forskarar arbeider òg med å infisere mygg med mikrobar som gjer at dei ikkje formeirer seg.

Myggfabrikk

Etter at dei genmodifiserte eggja er klekte på fabrikken til Oxitec, blir larvane føra opp til dei forvandlar seg til mygg. Når myggen når ein viss alder, kan hannmyggen skiljast frå homyggen fordi han er mindre. Det er berre homyggen som stikk og overfører dengueviruset, så derfor slepp dei ut berre hannmygg. Myggen lever i bur til han blir sterk nok til å

greie seg ute i naturen og konkurrere med ville mygg om hoene.

Verkemåten

Det nye genet som er sett inn i DNA-et til myggen, får cellene til å lage proteinet tTA, som hindrar produksjonen av viktige protein, slik at myggen etter kvart døyr.

Så lenge myggen er i kontakt med antibiotikumet tetracyclin på laboratoriet, lagar han ikkje tTA-protein. Han har nok tetracyclin i kroppen til at han rekk å pare seg ute i det fri. Avkomma arvar det nye genet som gjer at dei lagar tTA, og fordi dei ikkje har tilgang til tetracyclin, døyr dei ifølgje Oxitec på larve- eller puppestadiet.

Teknologien er bygd på at det ikkje finst tetracyclin i naturen. Men tetracyclin blir mykje brukt både i landbruket og i medisin til menneske, og det finst gjerne tetracyclinrestar i kloakken. Om lag tre prosent av myggen vil alltid overleve, men i laboratorieforsøk overlevde opp til 15 prosent av myggen når han kom i kontakt med fôr som inneheldt restar av tetracyclin. Derfor er det viktig å måle kor mykje tetracyclin som finst i området der myggen skal sleppast ut.

Mindre mygg

Myggbestanden i områda der det er sett ut genmodifiserte mygg, er ifølgje Oxitec og samarbeidspartnarane redusert med over åtti prosent. Oxitec medgir at teknologien deira ikkje er god nok til å utrydde *Aedes*-myggen, berre til å halde bestanden nede saman med andre tiltak. For at den genmodifiserte hannmyggen skal utkonkurrere vill mygg, må ein med jamne mellomrom setje ut fleire genmodifiserte mygg enn det finst vill mygg.



Homygg av arten *Aedes aegypti* som syg blod av eit menneske. Det er slik myggen spreier smitte. Foto: Centers for Disease Control and Prevention / James Gathany



Her ser vi den raude fargen på menneskeblodet gjennom mageskinnet til *Aedes*-myggen. Det er òg blodet som fargar stikkensnabelen oransje. Foto: Centers for Disease Control and Prevention / James Gathany

I naturen

Oxitec held fram at genmodifiserte mygg gjer at ein slepp å bruke skadelege sprøytemiddel, og hevdar at ein kan ta livet av den arten ein ønskjer, utan å skade andre insekt, dyr eller fuglar.

Likevel er det svært mykje vi ikkje veit om konsekvensane av å sleppe ut slik mygg i naturen, blant anna korleis det vil påverke balansen i økosystemet. Insektforskarar meiner ein på førehand må undersøke om den genmodifiserte myggen kan krysse seg med andre myggartar slik at dei nye gena spreier seg. Dessutan er det ein fare for at når

vi undertrykker éin art, kan andre myggartar, som spreier andre sjukdommar, blomstre opp. Til dømes kan *Aedes albipictus* rykke inn dersom *Aedes aegypti* forsvinn. *Albipictus* er ein annan type *Aedes*-mygg som held til i meir landlege omgavnader, og som òg kan spreie dengue-feber.

Ein del av befolkninga kan dessutan vere heilt eller delvis immun mot dengue-feber. Om ein ikkje lykkast i å halde bestanden nede, og mygg som ber dengue-viruset etter ei tid kjem tilbake, kan immuniteten i befolkninga i mellomtida vere svekt.

Informasjon

Firmaet Oxitec og styresmaktene i Brasil, Caymanøyane og Malaysia har fått mykje kritikk for forsøka med å setje ut genmodifiserte mygg. Kritkarane reagerer på at lokalbefolkninga og verda elles ikkje fekk vite om forsøka på Caymanøyane før etter at dei var gjorde. Genteknologar som forskar på liknande teknologi, meiner det kan ødeleggje tilliten til teknologi som kan vise seg å vere nyttig. Caymanøyane hadde heller ingen lov om biosikkerheit.

I Malaysia var den genmodifiserte myggen den første saka som vart handsama under den nye loven om biosikkerheit, som blant anna seier at det skal haldast offentlege høyringar før genmodifiserte organismar blir sette ut i naturen, og at dei som bur i området, må samtykke først.

Lim Li Ching, seniorforskar i organisasjonen Third World Network (TWN) og rådgivar ved GenØk – Senter for biosikkerheit, er oppteken av at folk må kunne få informasjon. TWN meiner at prosessen til no ikkje har vore open nok.

Noko som òg kan skape vanskar, er at Oxitec har patent på teknologien.

– Vi må få vite kva avtalar regjeringa har gjort med Oxitec, og om landet no blir fanga i ein situasjon der vi stadig må betale pengar til firmaet, seier Lim.



Lim Li Ching. Foto: Audrun Utskarpen

Lim held fram at denguefeber er ein svært alvorleg sjukdom, og at teknologien derfor kan vere nyttig.

– Men før vi eventuelt vel å satse på genteknologi, må vi ha ei grundig og uavhengig risikovurdering og deretter vurdere risikoen opp mot fordelane, samstundes som vi ser på andre alternativ, seier ho. ♦

Kjelder:

Harris A. F. et. al. (2012) Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes, *Nature Biotechnology* 30(9), 828–830.

Wimmer E. A. (2005) Eco-friendly insect management, *Nature Biotechnology* 23(4), 432–433.

www.oxitec.com

www.genewatch.org

www.who.int/denguecontrol

Returadresse:
Bioteknologinemnda
Stortingsgata 10
0161 Oslo



ÅPNE MØTER

11. desember:

DNA-vaksiner til fisk

Bioteknologinemnda og MareLife inviterer til lunsjseminar om DNA-vaksiner til fisk. Her får du blant annet høre om bruken av DNA-vaksiner i dagens oppdrettsnæring, nytt fra forskningsfronten, og regelverket for slike vaksiner.

Tid: 11. desember 2012, kl. 11.00–14.00

Sted: Rica Victoria Hotel, Rosenkrantz´gate 13, Oslo

12. desember:

Norges beredskap mot bioterror

Bioteknologinemnda og Forsvarets forskningsinstitutt (FFI) arrangerer et møte om norsk beredskap mot bioterror. Møtet belyser både trusselbildet, norsk beredskap og hvordan vi best beskytter oss mot terrorhandlinger med biologiske metoder.

Tittel: Preparedness and actions against bioterrorism in Norway

Tid: 12. desember 2012, kl. 11.00–15.30

Sted: Grand Hotel, Karl Johans gate, Oslo

Program og påmelding til begge møtene: www.bion.no

Skolelaboratoriet for biologi og Bioteknologinemnda inviterer til: Lærerkonferansen i bioteknologi og etikk 2013



Årets konferanse vil omhandle et bredt spekter av emner innen bioteknologi som er relevante for læreplanene i Naturfag og Biologi 2. Foredragene holdes av forskere ved Universitetet i Oslo og Bioteknologinemnda og tar blant annet opp hvordan genmodifiserte organismer framstilles, hvordan molekylærbiologi gir oss kunnskap om opphavet til arter, og tema som rettsmedisin, DNA-skader og epigenetikk. Vi vil i år legge spesielt stor vekt på bioetikk, slik at konferansen også kan være relevant for lærere som underviser i faget Religion og etikk. Konferansen inneholder også en valgfri laboratoriedel.

Sted: Universitet i Oslo, Kristine Bonnevis hus,
Blindernveien 31, Auditorium 2

Dato: 24.-25. januar 2013

Antall plasser: 75

Pris: 1100,- uten laboratoriedel.

1500,- med laboratoriedel.

Program og påmelding (innen 16. januar): skolelab.no

www.bion.no

twitter.com/bioteknemnda
facebook.com/bioteknemnda



Bioteknologinemnda