

## Vaksiner

Craig Venter i Norge  
Arvbarhet og miljø  
Konsekvenser ved forbedret ultralyd  
DNA-hacking



## Innhold

Leder.....	3
Nytt fra nemnda	
Bioteknologinemnda er betenkt over innføring av ny vaksine mot HPV nå .....	4
Åpent møte om HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet.....	6
Bioteknologinemndas vaksinekonferanse: "Genetic Vaccines – Benefits and Challenges" .....	9
Craig Venters "One Man Show" i Oslo .....	14
Arvbarheter og molekylærgenetikk på husdyr, planter og mennesker....	17
Forbedret informasjon fra ultralyd i uke 18 – hva fører det til? .....	20
Ei historie til ettertanke: DNA-hacking .....	22
Annonse for åpent fagseminar .....	24



Forsidefoto: Det er to HPV-vaksiner som er godkjent for salg i Norge: Gardasil fra Sanofi Pasteur MSD og Cervarix fra GSK. Det er når GENiAlt går i trykken ikke avklart hvilken vaksine som vil inngå i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Foto: <http://healthyliving.freedomblogging.com/tag/gardasil/>

**GENiAlt** Nr. 1/2009 – 18. årgang

Redaksjonen avsluttet: 30. april 2009

Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne

Redaktør: Casper Linnestad

Redaksjonsmedarbeider:

Marit S. Kise

Utgiver: Bioteknologinemnda

Opplag: 8400

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

Postadresse: Postboks 522 Sentrum, 0105 OSLO

Besøksadresse: Rosenkrantz' gate 11, 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 21 medlemmer og observatører fra seks departementer. Bioteknologinemndas sekretariat er lokalisert i Oslo sentrum.

Bioteknologinemnda har et budsjett på 8,0 millioner kroner for 2009.

# Utsett HPV-vaksinen!

Lars Ødegård

Myndighetene vil tilby vaksine mot humant papillomavirus (HPV) for alle 11-12 år gamle jenter fra høsten 2009. Nemnda mener at man bør utsette oppstart for å diskutere saken bedre.

Det finnes kanskje 12 HPV-typer som kan forårsake livmorhalskreft, og vaksinene som til nå er utviklet beskytter mot de vanligste, som er HPV 16 og 18. De fleste blir smittet av en eller flere HPV-typer i løpet av livet, men det er bare noen få som utvikler kreft, og det starter først 20-40 år etter infeksjon. I Norge får årlig omkring 300 kvinner påvist livmorhalskreft, og omkring 80 dør av sykdommen. Det er antatt at vaksinen på sikt vil forhindre 20-50 av disse dødsfallene dersom tilnærmet alle lar seg vaksinere.

Myndighetene, gynekologer og legemiddelfirmaene er flinke til å reklamere for vaksinens fordeler. Det som ikke kommer tydelig frem i debatten, er at vi i dag ikke kjenner hyppigheten av de forskjellige HPV-variantene i forstadiene til kreft. Og det vil ta 30 år før vi ser en reduksjon i kreftutvikling som følge av vaksineringen av dagens 11-12 år gamle jenter. Dette skyldes det enkle faktum at færre enn 5 % av dem som får livmorhalskreft er under 40 år, og at gjennomsnittsalderen er rundt 50 år. I Norge vil vi med andre ord vaksinere en hel generasjon jenter før vi ser en reduksjon i livmorhalskrefttilfeller som følge av vaksinen. Hvorfor er det slik hast med å innføre vaksinen når det er så mye som er ukjent og uklart?

Det sies av myndighetene at innføringen

av vaksinen er et kostnadseffektivt tiltak. De analysene som ligger til grunn for å hevde dette, bygger i hovedsak på hvor mange som i dag får sykdommen og hva det koster å behandle disse. Man har derimot ikke vurdert hva situasjonen vil være om 30 år! At man på hele tre tiår ikke har gjort et eneste fremskritt med hensyn på diagnostisering og behandling av livmorhalskreft er usannsynlig. Eksempelvis dør det i dag halvparten så mange av livmorhalskreft som for 30 år siden. Hvis vi estimerer en tilsvarende positiv utvikling de neste 30 årene, vil "bare" 40 dø av sykdommen i året, og vaksinen vil da i beste fall kunne redde 10-25 liv årlig. For å oppnå dette, må samfunnet betale vaksinasjon for omkring 3 milliarder kroner (100 millioner hvert år i 30 år).

Antall tilfeller av livmorhalskreft har de siste årene gått markant ned som et resultat av livmorhalscreeningen som 75 % av alle kvinner i alderen 25-69 år deltar i. De 25 % av kvinnene som ikke undersøkes står for hele 65 % av krefttilfellene. Hvis vi alternativt til vaksinering brukte 100 millioner kroner årlig for å øke oppslutningen i screeningprogrammet fra 75 % til 90 %, ville vi fått en umiddelbar og betydelig reduksjon i dødelighet av livmorhalskreft.

Det er en berettiget frykt for at en vaccine som så massivt markedsføres som en kreftvaccine vil redusere oppmøtet til screening. Folk vil glemme at vaksinen bare er rettet mot to HPV-varianter. Dersom vaksinasjonen fører til en reduksjon i antallet som går til screening skal det ikke mye til for at vinninga går opp i spinninga.



Vi mener at det ikke har vært en tilstrekkelig åpenhet rundt beslutningen om å ta inn HPV-vaksinen i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Det er heller ikke beroligende at flere sentrale personer gjentatte ganger under nemndas åpne møte om HPV-vaksine 1. april (se egen artikkel s. 6) beskriver hvorledes sentrale spørsmål hadde vært drøftet i ekspertgruppene, uten at det er beskrevet i de ulike rapportene. Dette gjelder for eksempel diskusjonen om risiko og bivirkninger, hvorledes barnets og foresattes informerte samtykke skal innhentes, hvordan man diskuterer seksualvaner og HPV-infeksjon med 11-12 år gamle jenter, og ikke minst om hvordan balansert og forståelig informasjon skal gis i et flerkulturelt samfunn.

# Bioteknologinemnda er betenkt over innføring av ny vaksine mot HPV nå

Humant papillomavirus (HPV) kan i sjeldne tilfeller føre til livmorhalskreft. Regjeringen har nylig vedtatt å innføre en vaksine mot utvalgte typer humant papillomavirus (HPV) i det nasjonale barnevaksinasjonsprogrammet. Alle jenter i 7. klassetrinn (11-12 år) vil fra høsten trolig få tilbud om vaksinen. Bioteknologinemnda er kritisk til at det ikke har vært en bred og åpen høringsprosess hvor tiltaket har vært drøftet i sin fulle bredde forut for beslutningen i Stortinget. Nemnda ba derfor Helse- og omsorgsdepartementet i et brev av 14. mars i år om å utsette oppstart av vaksineringsen i ett år for å få mer tid til å diskutere tiltaket.

Ole Johan Borge

Det norske barnevaksinasjonsprogrammet har stor oppslutning i befolkningen, og det har bidratt til å redusere utbrudd av en rekke sykdommer. Vaksinene beskytter generelt mot bakterier eller virus som man kan bli smittet eller bli syke av som barn eller tidlig i voksenlivet. Forholdene knyttet til HPV-vaksinen er annerledes.

Det finnes godt over 100 ulike HPV-typer, hvor omkring 12 typer kan føre til kreft mange år etter infeksjon. De fleste blir smittet via seksuell omgang i løpet av livet, men det er også andre måter å bli smittet på, for eksempel kan HPV overføres fra mor til barn ved fødsel. Hvis vi smittes er det vanligvis med flere HPV-varianter. Årlig får omkring 300 kvinner livmorhalskreft i Norge, og ca. 80 dør som følge av sykdommen.

## Under sterkt press

Det er to legemiddelfirmaer som har godkjente HPV-vaksiner i Norge. Den ene vaksinen er rettet mot HPV-variantene 16 og 18, og den andre mot typene 6 og 11 i tillegg til 16 og 18. Det er antatt at typene 16 og 18 finnes i omtrent 70 % av alle livmorhalskrefttilfellene, og variantene 6 og 11 gir kjønnsvorter, men ikke kreft. Omtrent 10 % er plaget av kjønnsvorter i løpet av livet.

I forbindelse med markedsføringstillatelsen til en av vaksinene (Gardasil) i USA, forpliktet det ene firmaet seg til å samarbeide med Norge for å evaluere langtids-

virkningene av vaksinen. Dette under forutsetning om at norske myndigheter godkjenner vaksinen, og i praksis innfører den i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet. USA er verdens største legemiddelmarked. Kravet fra amerikanske myndigheter har ført til at det ene legemiddelfirmaet sterkt ønsker at deres vaksine skal tas i bruk i Norge ut fra konsekvensene for godkjenning i USA. Bioteknologinemnda mener at dette er en såpass spesiell situasjon at dette burde vært drøftet i dokumentene av hensyn til prosessen og oppfølgingen.

## Effekt av vaksinen

På grunn av den lange tiden det går fra infeksjon med HPV til eventuell utvikling av kreft, finnes det foreløpig ingen studier som viser en effekt av vaksinen på livmorhalskreft. Det man imidlertid har sett, er en klar beskyttelse mot forstadier til kreft forårsaket av HPV 16 og 18. Det er derfor overveiende sannsynlig at den også beskytter mot kreft forårsaket av de samme HPV-typerne.

De dataene vi har som viser at ca. 70 % av alle tilfellene av livmorhalskreft i Norge skyldes HPV-typerne 16 og/eller 18, bygger på gamle resultater fra Oslo-området. Dataene viser hvordan utbredelsen var av disse typene for flere tiår siden. Det tar trolig omkring 10-30 år fra infeksjon til det utvikles kreft, og de kreftprøvene som er analysert og ligger til grunn for anslaget på 70 % ble samlet inn for mange år siden. Dagens fordeling av de ulike kreft-

fremkallende HPV-typerne er dermed ikke godt nok kjent.

## Bivirkninger

Nemnda finner det høyst betenkelig at det ikke er foretatt noen risikovurdering av HPV-vaksinen i noen av dokumentene under utredningen i Norge. Det vises til at vaksinene er vurdert i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Bioteknologinemnda mener at man imidlertid burde ha trukket inn og drøftet erfaringene fra andre vaksinasjoner, spesielt de vaksinene som ikke ga de positive resultatene som var antatt på forhånd.

Av bivirkninger fremheves som regel bare lokale reaksjoner som hevelser og smerter, og det poengteres at vaksinen er trygg. Selv om det i Folkehelseinstituttets samlede vurdering er skrevet at det foreløpig finnes for få data til å utelukke sjeldne, alvorlige vaksineresaksjoner, står det at det ikke er rapportert livstruende eller varige hendelser som sikkert kan tilskrives vaksinene. Det blir derfor viktig å få frem informasjon om at vaksiner alltid representerer en liten risiko for alvorlige bivirkninger på lik linje med alle legemidler. HPV-vaksinen skal beskytte mot kreftfremkallende virus og markedsføres som en kreftvaksine, men her har man ikke tidligere erfaring.

Nemnda vil i denne sammenheng fremheve at det ikke er gjort noen grundig drøfting om det er nødvendig å ta en boos-

terdose (ny injeksjon av vaksinen) etter noen år for å sikre livslang beskyttelse. Om det er behov for en slik boosterdose aktualiserer spørsmålet om når den skal gis, hvem som skal betale for den, bivirkninger av booster-dosen osv.

### Uavhengighet og tillit

Flere av de personene som har deltatt i de ulike ekspertgruppene har også vært involvert som eksperter og utprøvere for legemiddelprodusentene. Som vanlig er det legemiddelindustrien som finansierer omtrent all forskning, også i denne saken. Derfor bør det stilles spørsmål knyttet til forskernes og forskningssentrene uavhengighet. Bioteknologinemnda mener ikke å kritisere legemiddelindustrien, men på grunn av dette bør myndighetene være ekstra grundig i drøftingene av de ulike ekspertenes objektivitet siden ekspertgruppens anbefalinger har så stor betydning.

### Informasjon og samtykke

Vaksinasjonsprogrammet presenteres i dag på en slik måte at det forventes at barnet deltar. Vaksinasjon gjennom barnevaksinasjonsprogrammet er imidlertid frivillig. Derfor må samtykke til å delta også være frivillig, og det må være basert på tilstrekkelig informasjon om effekt og risiko dersom det skal være reelt.

12 år gamle barn kan ikke gi et samtykke til vaksinasjon alene. Det er foreldrene som skal samtykke, men barnet skal tas med på råd frem til det er 16 år og myndig i helserettlig forstand.

Det har etter nemndas mening ikke blitt problematisert i stor nok grad hvilken informasjon som skal gis til jentene og deres foresatte. Eksempelvis kan en grundig informasjon om bivirkninger føre til dårligere oppslutning om vaksinasjonen og dermed skade HPV-vaksinasjonsprogrammet. Informasjonen må forklare tydelig at vaksinen bare virker mot to av de omkring 12 kjente kreftfremkallende HPV-typene, at utbredelsen av de ulike typene i den norske befolkningen i dag ikke er kjent, og at det tar nærmere 30 år før man vet med sikkerhet om vaksinen beskytter effektivt mot kreft. Til nå har vi sett at det refereres til at vaksinen er nær 100 % effektiv, at innføring av vaksinen på lang sikt vil kunne halvere antall årlige sykdomstilfeller, og at færre kvinner må gjennomgå operative inngrep med økt risiko for senaborter og



Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge har lange tradisjoner og står sterkt. Her ser vi den første vaksineringen mot polio som fant sted i 1956. Først ut var elever ved Framtun skole, Nes på Romerike. Foto: NTB / Scanpix

premature fødsler. Hvordan informasjonen utformes er avgjørende for at foreldrene og barna kan ta velinformerte valg.

Når det er vanskelig å informere etniske norske foreldre og barn, sier det seg selv at det generelt vil være enda vanskeligere å informere personer fra andre kulturer og dem som snakker dårlig norsk eller engelsk. Det er viktig å ta hensyn til at omtrent 30 % av barna som fødes i Oslo, har foreldre fra andre kulturer. Dette synes det ikke å ha vært tatt tilstrekkelig hensyn til ved planleggingen av informasjonen om HPV-vaksinasjonen.

### Screeningsprogrammet

Screeningsprogrammet for livmorhalskreft tilbyr undersøkelse til alle kvinner mellom 25 og 69 år. Det er 25 % som ikke deltar i programmet. De kvinnene som ikke går til screening står for hele 65 % av dem som får livmorhalskreft. Bioteknologinemnda frykter at vaksinen vil kunne føre til større utfordringer med å få flest mulig kvinner til å møte til screeningsprogrammet fordi de oppfatter seg som beskyttet. Dette kan

i verste fall føre til en økning i antall tilfeller av livmorhalskreft.

### Nye HPV-vaksiner

Dagens vaksiner skal beskytte mot kreftfremkallende typer HPV-virus. Om få år vil det finnes vaksiner som beskytter mot flere av de 12 farligste HPV-typene. Bioteknologinemnda mener at det både er et etisk og et vaksinasjonsstrategisk spørsmål om man bør vente på disse. Dette må selvsagt ses opp mot hva vi vet om effekten av eksisterende vaksiner.

### Åpenhet

Bioteknologinemnda mener det er viktig med en offentlig diskusjon om hvilke vaksiner som bør inn i det norske vaksinasjonsprogrammet. Derfor er nemnda kritisk til at det foretas endringer i barnevaksinasjonsprogrammet (HPV-vaksine inn og BCG-vaksinen mot tuberkulose ut) uten en forutgående bred offentlig debatt og høringsprosess.

Brevet til Helse- og omsorgsdepartementet kan leses i sin helhet på [www.bion.no](http://www.bion.no)

## Åpent møte om HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

Bioteknologinemnda inviterte 1. april til åpent møte om HPV-vaksine. Vaksinen er vedtatt inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet fra og med høsten 2009. Nemnda har i et brev til Helseministeren bedt om at oppstart utsettes med ett år for å få diskutert saken grundigere. Dette brevet vakte umiddelbart reaksjoner både hos myndighetene og legemiddelfirmaene. På møtet var alle ulike syn representert, og det ble en livlig debatt om HPV-vaksinen. (Nemndas syn og brev til departementet er omtalt i egen artikkel på s. 4.)

Ole Johan Borge



Det er to HPV-vaksiner som er godkjent for salg i Norge: Gardasil fra Sanofi Pasteur MSD og Cervarix fra GSK. Det er når GENialt går i trykken ikke avklart hvilken vaksine som vil inngå i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Foto: <http://healthyliving.freedomblogging.com/tag/gardasil/>

**Lars Ødegård**, leder i Bioteknologinemnda, åpnet møtet med å tydeliggjøre at Bioteknologinemnda ikke har uttalt seg for eller i mot HPV-vaksinen, men har pekt på flere uavklarte spørsmål som etter nemndas syn trenger en grundigere drøfting, noe som behøver mer tid. Ødegård nevnte blant annet et ønske om større involvering fra flere berørte parter, mer fokus på barns rett til sikkerhet og trygghet for

egen helse, og en bedre avklaring av hvordan foreldrene og jentene skal sikres et best mulig beslutningsgrunnlag før vaksinen tilbys alle jenter i 11-12-årsalderen. Nemnda har blitt kritisert for å komme med sine kommentarer for sent. Til det sa Ødegård "[...] toget fortsatt står ved perrongen, rett nok har noen blåst i fløyta, men toget står der fortsatt, - og det er fremdeles tid til å sjekke om skinnegangen er klar."

**Geir Stene-Larsen**, direktør i Nasjonalt folkehelseinstitutt, beskrev innledningsvis det norske barnevaksinasjonsprogrammet og hvordan endringer vedtas. I praksis er det Folkehelseinstituttet som gir råd til Helse- og omsorgsdepartementet om hvilke vaksiner som bør inngå i programmet. Departementet har det øverste ansvaret for programmet. Kommunehelsetjenesten er ansvarlig for den praktiske gjennomføringen av vaksinasjonsprogrammet, og vaksinasjoner blir vanligvis utført av helsesøstre. Stene-Larsen gjorde det helt klart at alle vaksiner er frivillige – også HPV-vaksinen. For å vurdere om en vaksine skal inn i programmet, vurderes blant annet sykdomsbyrde og alvorlighet, effekt og sikkerhet og økonomiske forhold. For å gjøre disse vurderingene setter Folkehelseinstituttet ned en eller flere ekspertgrupper for å vurdere den enkelte vaksinen.

Stene-Larsen sa at i tilfellet med HPV-vaksinen, ble det satt ned en bredt sammensatt

ekspertgruppe med et mandat der en rekke ulike spørsmål knyttet til vaksinen var listet opp. Blant annet skulle de vurdere hvor mange krefttilfeller som kan forebygges, hvilke(t) alderstrinn som bør få vaksinen, om vaksinen burde gis til bare jenter eller også til gutter, varighet av effekt, behov for gjentatte doser ("boosterdosser") og mulige bivirkninger. Ekspertgruppen konkluderte med at sykdomsbyrden er stor og at vaksinen er effektiv, trygg og har et akseptabelt kost/nyttetall.

Prosessen videre er nå i henhold til Stene-Larsen at alle jenter i syvende klasse fra høsten av skal få et tilbud om HPV-vaksine. Det må gis et aktivt informert samtykke før vaksiner, og det lages nå informasjonsmateriell. Langtidsoppfølgingen er også under planlegging. Stene-Larsen presiserte at det ikke er viktig at alle lar seg vaksinere, men at alle skal få en likeverdig mulighet til å bli vaksinert.

**Geir Natland** fra Sanofi Pasteur MSD og **Olav Flaten** fra GSK presenterte henholdsvis HPV-vaksinene Gardasil og Cervarix. Natland fortalte at deres vaksine er godkjent i 109 land og gitt i over 40 millioner doser (tre doser per person for full vaksineeffekt). Han fortalte også at 15 land i Europa har tatt vaksinen inn i sine vaksinasjonsprogram, og at både FDA i USA, EMEA i Europa og WHO har konkludert med at vaksinen er trygg.



Positive til innføring av HPV-vaksine nå: (f.v.) direktør Geir Stene-Larsen, Nasjonalt folkehelseinstitutt; professor Ole-Erik Iversen, Haukeland universitetssykehus og Geir Natland, Sanofi Pasteur MSD. Alle foto: Casper Linnestad

Flaten vektla i sitt innlegg at 80 000 kvinner har deltatt i forskningsstudier og at de allerede har blitt fulgt i over 6 år. Flaten sa videre at flere av usikkerhetsfaktorene som nylig har kommet frem i debatten er ”udokumenterte og hypotetiske”, og at prosessen forut for vedtaket om å ta vaksinen med i barnevaksinasjonsprogrammet har vært både grundig og habil.

**Ole-Erik Iversen**, professor ved Haukeland Universitetssykehus, sa at 10 % av alle kvinner i løpet av livet får fjernet en del av livmorhalsen (konisering), 10 % får kjønnsvorter og 1 % får livmorhalskreft. Iversen trakk også frem at konisering kan føre til for tidlig fødsel, som er et alvorlig helseproblem for dem som rammes. Iversen har arbeidet som gynekolog i en årrekke og beskrev at han daglig ser det store medisinske behovet for en vaksine mot HPV. Iversen har ledet deler av arbeidet med uttesting av HPV-vaksinene i Norge og har således arbeidet sammen med begge de to legemiddelfirmaene. Iversen er meget positiv til HPV-vaksinen og sa at vaksinene er svært effektive i forebygging av forstadier til kreft (beskyttelse hos 93 %) som skyldes HPV-typene 16 og 18. Iversen sa videre at vaksinene er testet på barn fra helt ned i 9-årsalderen og er funnet trygge.

**Hans Petter Aarseth**, divisjonsdirektør i Helsedirektoratet, beskrev i sitt innlegg hvordan spørsmålet om innføring av HPV-vaksinen har vært behandlet i prioriteringsrådet (Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten), og at flertallet av medlemmene støttet innføringen av vaksinen. Videre gikk Aarseth ut mot dem

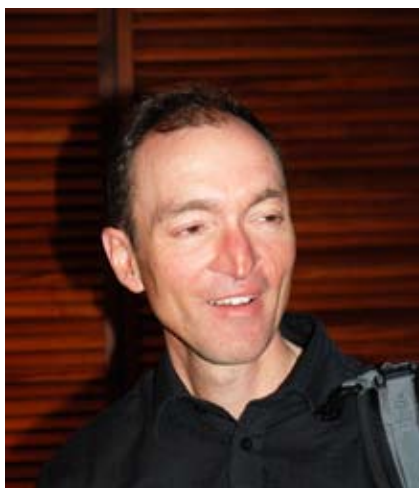
som har stilt spørsmål ved vaksinenes sikkerhet og effekt, og prosessen forut for beslutningen om å ta vaksinen inn i vaksineprogrammet. Spesielt gjaldt dette en nylig offentliggjort masteroppgave ved UMB (av Meryl Sønderby Lillenes), brevet fra Bioteknologinemnda og en kronikk av Njål Høstmælingen i Tidsskriftet for den norske legeförening. Aarseth sa at ingen av disse tre brakte frem nye argumenter som ikke tidligere har vært vurdert. Han avsluttet med å si at det har vært en bred og åpen prosess på over to år, at ingen motforestillinger eller argumenter er forsøkt holdt utenfor prosessen, men de er bare ikke drøftet i utredningene. Fortsatt debatt om risiko og effekt mente han var usaklig og kan bidra til å skape frykt som kan redusere effekten av programmet.

**Froydis Langmark**, direktør i Kreftregisteret, poengterte behovet for oppfølging av dem som eventuelt blir vaksinert. Hun mente at det bør gjøres som en storskala forskningsstudie med en omfattende overvåking og oppfølging av dem som blir vaksinert. Langmark sa videre at det etisk sett ville være bedre å sette i gang vaksinering som et forskningsprosjekt og ikke la det inngå som en del av barnevaksineprogrammet. Hun tok også til orde for at det offentlige bør betale kostnadene av å drive overvåking i minst 20 år framover. Langmark sa at til nå har industrien kommet med protokoller for oppfølging i 16 år og at Kreftregisteret foreløpig har inngått kontrakt med ett av de to firmaene. Kreftregisteret hadde ikke hørt noe fra myndighetene om hva som bør gjøres eller en beregning på hva en oppfølging/forskning vil koste.

Hun mente at industrien var langt mer ofensiv og profesjonell enn myndighetene på dette området. Langmark avsluttet med å si at hun i dag ikke vil anbefale sitt 11 år gamle barnebarn å ta vaksinen.

**Lucy Smith**, pensjonert jusprofessor ved Universitet i Oslo, tok opp spørsmål knyttet til samtykke. I praksis skal myndighetene innhente skriftlig samtykke fra jentenes foreldre/foresatte. Vaksinering av 12-åringene krever etter norsk lov at jentenes syn høres før foreldrene eventuelt gir samtykke. Smith reiste spørsmål om hvordan dette skal kunne foregå på en korrekt måte og hvordan man skal innhente et informert samtykke når det er så mange usikkerheter knyttet til vaksinenes effekt så langt frem i tid. Konkret stilte Smith spørsmål om foreldrene i denne situasjonen er samtykkekompetente, og om samtykket vil være gyldig.

**Charlotte Haug**, redaktør i Tidsskrift for Den norske legeförening, sa at for å få svar på spørsmål om effekt og bivirkninger må dette være et forskningsprosjekt. Haug minnet også om at forsøkspersoner har langt bedre rettigheter og beskyttelse enn vanlige brukere av et legemiddel. Haug presiserte at mangel på dokumenterte bivirkninger ikke er det samme som at det ikke er bivirkninger. Hun sa at hvis vaksinen innføres nå, vil vi miste muligheten til å sammenlikne med en kontrollgruppe og med det finne ut om vaksinen faktisk virker og hvilke bivirkninger den gir. Haug korrigerer helseministeren som i Stortingets spørretime 25. mars sa at en beslutning om å utsette vaksinen i 10-20 år vil



Blant dem som hadde kritiske argumenter mot innføring av HPV-vaksine nå: (f.v.) professor Bjørn Hofmann, Høgskolen i Gjøvik og Seksjon for medisinsk etikk, UiO; professor Lucy Smith, Universitet i Oslo og professor Per Brandtzæg, Patologiklinikken, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Alle foto: Casper Linnestad

komte 500-1000 kvinner livet. Om 10-20 år vil de 12 år gamle jentene være 22-32 år gamle og tilnærmet ingen av dem vil ha utviklet livmorhalskreft fram til da. Haug brukte det som er eksempel på at vi har god tid til å vente og at vi heller bør bidra til å fremskaffe flere og sikrere resultater.

**Bioteknologinemnda hadde også invitert flere til å holde korte innlegg til debatt:**

**Loveleen Brenna**, leder i Foreldretvalget for grunnopplæringen (FUG), var først ut og presiserte at dette handler om våre barn. Brenna satte ord på den vanskelige situasjonen foreldrene kommer i når de blir bedt om å samtykke til vaksinen. Foreldre har sine barns helse som høyeste prioritet, og de ønsker å treffe rette valg på sine barns vegne. Kreft gir negative assosiasjoner og bidrar til engstelse samtidig som at ønsket om å forebygge er stort. Brenna sa videre at foreldre søker på Internett etter informasjon om bivirkninger ved vaksinen, og mangel på god informasjon om bivirkninger skaper usikkerhet. Brenna trakk frem den vanskelige dialogen som forutsettes mellom foreldre og dem som eventuelt skal vaksineres. Det er ikke alle som ønsker å snakke om seksualitet med sine 11-12 år gamle jenter. Brenna avsluttet med å si at FUG anbefaler utsettelse for å få tid til å lage god informasjon som er tilpasset det store mangfold av foreldre som må ta stilling til denne vaksinen.

**Kjerstin Møllebakken**, Landsgruppen av helsesøstre, sa at det har vært usikkerhet og et stort informasjonsbehov hos helse-

søstrene angående HPV-vaksinen. Møllebakken opplyste at helsesøstrene vil følge rådene fra myndighetene og at informasjonsmateriell nå snart er på vei til alle husstander. Helsepersonell får nærmere informasjon både muntlig og skriftlig.

**Gro Ramsten Wesenberg**, direktør Statens legemiddelverk, beskrev kortfattet prosedyren for legemiddelgodkjenninger. Hun sa at myndighetene har fått mer dokumentasjon enn det som er offentlig publisert. Wesenberg presiserte at vi i dag ikke vet alt, men tilstrekkelig til at myndighetene har innvilget markedsføringsgodkjenning. Når det gjelder bivirkninger så overvåkes de kontinuerlig, og det finnes en sentral europeisk database som følges opp minimum hver 4. uke. Wesenberg understreket også at HPV-vaksinene ikke er en kreftvaksiner, men vaksiner mot HPV-infeksjon som kan forårsake kreft. Avslutningsvis sa Wesenberg at vi får svært lite ny informasjon om vaksinsens sikkerhet eller effekt ved å vente ett eller fem år – til det må vi vente mye lengre.

**Per Brandtzæg**, professor ved Patologiklinikken på Rikshospitalet, tok opp at vi vet alt for lite om hvordan en HPV-vaksine som gis som et stikk i armen virker på immunitet mot HPV i slimhinnene i livmorhalsen. Dette er kunnskap man bør ha før man starter med storstilt vaksinerings av hele årskull med jenter. Brandtzæg var spesielt bekymret for mulige negative bivirkninger når vaksinsens effekt mot HPV etter flere år begynner å minske, og at det burde vært mer kompetanse på slimhinneimmunologi i de ulike ekspertgruppene

som har vært nedsatt. Brandtzæg anbefalte at oppstart av vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet utsettes og at vaksineringsprogrammet eventuelt gjennomføres som et forskningsprosjekt.

**Frank Karlsen**, fagsjef i Norchip og professor ved Høgskolen i Vestfold, sa at man med å ta i bruk diagnostikk kan oppdage flere krefttilfeller enn ved å se på celleprøver alene. Han mente at man med diagnostikk kan redde kvinner fra første dag og ikke om 20-30 år som vaksinen antas gjøre. Karlsen avsluttet retorisk med "Regjeringen har besluttet å redde 2906 kvinner 20-50 år inn i framtiden. Hvem vil redde de 3000 som unødig får livmorhalskreft fram til da?"

**Bjørn Hofmann**, professor ved Høgskolen i Gjøvik og Seksjon for medisinsk etikk ved UiO, stilte flere kritiske spørsmål som han ikke kunne se var besvart i de dokumentene som er offentliggjort til nå. Hofmann spurte blant annet om myndighetenes ansvar for eventuelle bivirkninger, hvordan det skulle gis god informasjon og hvordan samtykket håndteres. Hofmann undret seg også på hvorfor man er så redd for kritiske spørsmål all den tid "gode argumenter tåler motargumenter!" Hofmann avsluttet med å reise flere spørsmål om hvordan man prioriterer et tiltak som ikke får full virkning før om over 50 år foran tiltak som gir virkning umiddelbart.

*Etter innleggene ble det en livlig debatt som tok opp igjen flere av momentene som er nevnt over. På [www.bion.no](http://www.bion.no) kan du finne presentasjonene som ble gitt og se videoopptak.*



## Bioteknologinemndas vaksinekonferanse:

# ”Genetic Vaccines – Benefits and Challenges”

Bioteknologinemnda har tidligere arbeidet med regulering av DNA-vaksiner og genterapi til dyr og grensegangen mot genmodifisering. Nå utvikles i stor grad forebyggende og terapeutiske DNA-vaksiner også til bruk for mennesker. Samtidig skjer det en stadig utvikling av vaksiner basert på levende, genmodifiserte virusvaksiner, og enkelte av disse er godkjent for bruk på dyr i Norge.

Grethe S. Foss

Nemnda mener det er behov for å se disse vaksinene og bruksområdene i sammenheng. Dette illustreres godt ved følgende eksempel: DNA-vaksinerte dyr har etter myndighetenes tolkning av den norske genteknologiloven status som genmodifiserte, mens levende, genmodifiserte virusvaksiner blir betraktet kun som et legemiddel. Slik er det til tross for at verken vaksinen eller det vaksinerte dyret blir vurdert som en genmodifisert organisme i henhold til genteknologiloven.

### Internasjonal konferanse

Bioteknologinemnda arrangerte derfor 24.–25. november i fjor en internasjonal konferanse i Oslo der både det siste innen utvikling av genbaserte vaksiner til mennesker og dyr, og reguleringen av disse nasjonalt og internasjonalt, ble belyst. Konferansen, som vi kalte ”Genetic Vaccines – Benefits and Challenges”, var støttet finansielt av Norges Forskningsråd. Samarbeidspartnere om programmet var Legemiddelverket, Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet, Direktoratet for Naturforvaltning, FHL Havbruk og Inovio AS. Disse spilte også en aktiv rolle under selve konferansen med møteledelse, innlegg og debatt. Det var satt av god tid til debatt etter hver sesjon for å diskutere de ulike problemstillingene som ble reist i foredragene.

Konferansen ble åpnet av Sissel Rogne, direktør i Bioteknologinemnda, som beskrev



DNA-vaksinepioneren David Weiner fra Universitet i Pennsylvania holdt innledningsforedraget.  
Foto: Casper Linnestad

Bioteknologinemndas arbeid med vaksiner basert på genteknologi. Hun ble etterfulgt av Kårstein Måseide fra Forskningsrådet, som presenterte GLOBVAC-programmet som konferansen fikk støtte fra.

### Vaksiner basert på gener

Scenen ble videre satt av David Weiner fra Universitet i Pennsylvania som var sentral i å utvikle DNA-vaksiner helt fra fagfeltets begynnelse tidlig på nittitallet. Weiner la vekt på at det største problemet med DNA-

vaksiner så langt ikke er reguleringsspørsmål, men mangel på god nok effekt. Så langt har forsøkene vist at vaksinene har hatt bedre effekt på dyr enn på mennesker. En viktig del av arbeidet er derfor å få DNA-vaksinene til å virke mer effektivt på mennesker.

DNA-vaksiner er basert på at man benytter cellene i kroppen til selv å lage det proteinet man ønsker en immunreaksjon mot. Cellene må først tilføres utvalgte deler av

arvestoffet fra den sykdomsfremkallende organismen. Genene kan overføres som nakent eller innpakket DNA. Virusvaksiner – og også vanlige virus – virker ved at cellene i kroppen får overført nye gener som de leser av og produserer proteiner etter. Vaksiner kan derfor også lages ved at gener fra den sykdomsfremkallende organismen leveres med levende genmodifiserte virusvaksiner.

Dr. V.A. Srinivasan fra Indian Immunological ga oss et eksempel på en DNA-vaksine mot rabies som er under utvikling i India. Der smitter rabies fra hunder til mennesker, og en god vaksine mot rabies til hundene kan begrense omfanget av smitte betraktelig. Vaksinen er prøvd ut og måtte gis i en kombinasjon med en virusvaksine for å bli effektiv nok til å beskytte mot rabies.

#### Levende virus som vaksiner

Elena Angulo fra Doñana Biological Station i Spania og Ben Gilna fra Universitet i Hull, Storbritannia og Australian National University ga oss et innblikk i hvordan bruk av levende virus til vaksiner kan by på store problemer dersom de spres til andre land med andre strategier og mål. Myxoma-virus ble funnet i Uruguay på 1800-tallet der de fantes naturlig hos harer og forårsaket myxomatose og død hos en stamme ville kaniner. Sykdommen ble stu-

dert som en mulig strategi for å begrense kaniner, og ble innført i Australia på 1950-tallet for å begrense kaninpopulasjonen. Noen år senere ble viruset ulovlig satt ut av en bonde i Frankrike. Sykdommen spredte seg siden til resten av Europa, inkludert Spania.

Genmodifiserte Myxoma-virus har nå blitt brukt i Spania som en vaksine for å beskytte ville kaniner mot sykdommer som truer populasjonen og dermed rovdirene som lever av den, blant annet gauper. Den levende virusvaksinen er laget for å beskytte mot de to sykdommene Myxo og RHD, den sprer seg fra kanin til kanin, og på den måten blir alle kaninene vaksinert.

I Australia derimot, hvor kaniner ble innført av mennesker, er kaninene blitt et stort skadedyrproblem. Det samme Myxoma-virus er derfor endret ved genmodifisering og forsøkt brukt i en strategi for å bekjempe kaninenes forplantning. Viruset i Australia fikk satt inn et gen som er essensielt for forplantning. Viruset skulle på denne måten skape en immunrespons mot genproduktet og dermed blokkere forplantningen. Også dette viruset var ment å spre seg fra kanin til kanin. Fordelen med at viruset kan spre seg på egen hånd er at kaninene ikke må vaksineres en for en. Men samtidig innebærer dette at viruset er ute av kontroll. Det kan spres naturlig eller

kunstig, lovlig eller ulovlig, altså på ønsket og uønsket måte.

Sykdommen RHD (rabbit haemorrhagic disease) ble oppdaget i Kina i 1986 og kom til Europa på 1990-tallet. I Australia ble den prøvd ut på en isolert øy som en mulig metode for å begrense kaninplagen, men den spredte seg da raskt til hele landet. I New Zealand vedtok myndighetene at virus sykdommen ikke skulle innføres, men dette forhindret ikke at den likevel kom inn allerede samme måned.

Virusvaksinen som brukes i Spania behandles nå for godkjenning for utsetting i andre EU-land. Det australske genmodifiserte viruset er godkjent kun for inneslutet bruk, men prosjektet med utsetting av virus er stoppet. Ikke på grunn av mulig miljørisiko ved spredning av viruset, men fordi det ikke spredte seg godt nok fra kanin til kanin.

Ben Gilna viste hvordan genmodifiserte virus begrepsmessig er knyttet til områder som genmodifisert mat, sykdommer, bevaring av truede arter og nord-sørspørsmål og derfor ikke befinner seg i et politisk vakuum. Han viste hvordan genmodifiserte virus til beskyttelse av truede arter kan splitte miljøbevegelsen og gi ubehagelige verdikonflikter som det er komplisert å løse. Gilna mente at viten-



Kaniner som er innført i Australia utgjør nå et skadedyrproblem. En bekjempelsesstrategi er å bruke genmodifiserte virus som vaksiner for å hemme forplantningen. Foto: [www.wikimedia.org](http://www.wikimedia.org)



Blant bidragsyterne på konferansen (øverste rekke f.v.): David Weiner, USA; James Robertson, Storbritannia; Grethe S. Foss, Norge; Ben Gilna, Storbritannia/Australia; Elena Angulo, Spania og Nathalie C. Simard, Canada. Alle foto: Casper Linnestad

skapelige argumenter ikke nødvendigvis ville bli de avgjørende i framtidige debatter og beslutninger.

Angulo og Gilna illustrerte med sine foredrag at målet med utsetninger av genmodifiserte virus kan være helt motsatt i ulike land. De belyste også hvordan virus sprer seg over landegrenser både med og uten menneskers hjelp og etterlyste derfor internasjonal regulering av genmodifiserte virus.

### Regulering

I neste sesjon om regulering, utdypet James Robertson, National Institute for Biological Standards and Control i Storbritannia, EUs regulatoriske tilnærming til DNA-vaksiner og levende genmodifiserte virusvaksiner. Robertson kommenterte først konferansens tittel og bruken av betegnelsen "Genetic Vaccines". Han mente det var en uheldig betegnelse fordi det

kunne oppfattes slik at vaksinene modifiserer eller påvirker genene til mottakeren, noe som ikke er hensikten. Han mente det var riktigere å referere til DNA-vaksiner og levende rekombinante virusvaksiner hver for seg. Robertson viste deretter hvordan disse to vaksinetypene reguleres i EU og hvordan regelverket for genmodifiserte organismer gjelder for de levende rekombinante virusvaksinene, mens det ikke gjelder for DNA-vaksiner, som ikke i seg selv er levende. Det finnes detaljerte retningslinjer for utvikling og vurdering av begge typer vaksiner utviklet blant annet av legemiddelmyndigheter i EU og USA og av Verdens helseorganisasjon (WHO).

### Godkjente vaksiner

Nathalie C. Simard fra legemiddelfirmaet Novartis i Canada fortalte på konferansen om utviklingen og godkjenningen av DNA-vaksinen Apex-IHN for laksesykdommen IHN (Infectious Haematopoie-

tic Necrosis) i Canada. I tiden 2001–2003 forårsaket denne sykdommen store tap i kanadisk lakseoppdrett. Novartis utviklet en DNA-vaksine mot sykdommen som ble godkjent for salg på markedet i 2005. I god tid før kommersialiseringen gjennomførte Novartis et kommunikasjonsarbeid for å foregripe eventuelle spørsmål og reaksjoner. Et kommunikasjonsteam ble satt sammen med spesialister innen PR, regulering og markedsføring, veterinærer, vitenskapsmenn, forbrukere samt eksterne konsulenter. Teamet identifiserte grupper som ville bli berørt av vaksinen, og laget en strategisk kommunikasjonsplan som ble satt i verk. Resultatet er at det i Canada ikke har vært noen negative reaksjoner til vaksinen verken blant brukere eller forbrukere.

I Europa er det foreløpig ingen DNA-vaksiner som er godkjent. Men flere genmodifiserte virusvaksiner er godkjent for markedsføring. Anja Holm fra det danske



Paneldebatt med (f.v.) Terje Traavik, Norge; Fernando Goldbaum, Argentina; Anja Holm, Danmark; Niels Lorenzen, Danmark; Roy Dalmo, Norge og Jihong Liu Clarke, Norge. Foto: Casper Linnestad

legemiddelverket redegjorde for disse. I EU skal genmodifiserte viruslegemidler få samme miljørisikovurdering som andre genmodifiserte organismer. Terje Traavik, som er forskningssjef ved GenØk Senter for biosikkerhet og medlem av Bioteknologinemnda, ga en innføring i den krevende øvelsen det er å gjøre en miljørisikovurdering av genmodifiserte virusvaksiner og DNA-vaksiner. De forsøkene man kan gjøre i laboratoriet før en DNA- eller virusvaksine søkes godkjent, er svært begrensede sammenliknet med den biologiske variasjonen vaksinen vil møte når den tas i bruk. Blant annet kan det tenkes at vaksine-DNA kan rekombinere seg med virus som er tilstede i cellen samtidig.

### Vaksiner til produksjonsdyr

Også i utviklingsland er det lovende forsøk med DNA-vaksiner mot sykdommer som så langt har vært vanskelige å bekjempe. Fernando Goldbaum fra Instituto Leloir i Buenos Aires introduserte oss for forsøk med DNA-vaksine i Argentina mot brucellose, en sykdom som forårsakes av flere bakterier av arten *Brucella*. Bakterien smitter først og fremst ved inntak av ikke-pasteuriserte melkeprodukter, men den kan også smitte ved direkte eller indirekte kontakt med kveg, geit, sau eller svin. Smitte fra menneske til menneske forekommer i praksis ikke. Dette utgjør et alvorlig problem for produksjon av storfe, småfe og griser i Sør-Amerika, også fordi bakterien smitter videre til mennesker som har kontakt med dyrene. Sykdommen er en særlig utfordring for land som Brasil og Argentina som er blant verdens største eksportører av storfekjøtt.

Som vi hørte for laksevaksinen i Canada, er det flere hensyn som må tas når man utvikler genbaserte vaksiner for dyr som skal bli til mat. Anja Holm presenterte i sitt andre foredrag en rapport hun har skrevet og som går grundig gjennom de ulike problemstillingene for DNA-vaksiner til produksjonsdyr. Disse ble diskutert videre av Niels Lorenzen fra det danske Veterinærinstituttet. Han redegjorde for de forhåndsregler han måtte ta når DNA-vaksiner skulle prøves ut på ørret i danske dambruk. Ett av de viktige spørsmålene er hvor lenge DNA-et fra vaksinen blir værende i dyret etter vaksinasjon. Dette belyste Roy Dalmo fra Norges fiskerihøgskole. Han presenterte forskning som viste at DNA de hadde tilsatt, ble værende minst opp mot to år i fisken. I diskusjonen som fulgte, kom det frem at DNA som gir en sterk immunrespons muligens forsvinner raskere fordi cellene fjernes av immunsystemet. Dette er et sentralt spørsmål, for i henhold til det norske regelverket i dag er dyret genmodifiserte så lenge det tilsatte DNA-et er tilstede.

### Kommer det HIV-vaksine?

For mennesker er HIV/AIDS en av de viktigste sykdommene å utvikle en vaksine mot. Både DNA-vaksiner og genmodifiserte virusvaksiner har vært prøvd i ulike varianter for å finne frem til en vaksine mot HIV. Hansi Dean fra International AIDS Vaccine Initiative gikk i sitt foredrag gjennom ulike strategier som har vært prøvd og hva resultatet har vært så langt. Det har også vært forsøkt kombinasjoner av DNA-vaksiner og virusvaksiner. Én av vaksinene

som ble brukt i kliniske forsøk, fikk et særlig dramatisk resultat: De som fikk vaksinen, hadde større risiko for å få HIV enn dem som fikk vaksine uten noe virkestoff! Dette satte DNA-vaksinefeltet et godt stykke tilbake, noe som også David Weiner viste til i innledningsforedraget sitt.

Målet med de fleste HIV-vaksinene er å angripe HIV-infiserte celler etter at viruset har slått til og blitt integrert i arvematerialet. Tiden fra HIV infiserer kroppen til det har integrert i cellene er nemlig for kort til at en vaksine kan forventes å virke. Det synes nå som om en effektiv HIV-vaksine mest sannsynlig vil være et modifisert og svekket virusvektor som har en viss evne til å mangfoldiggjøre seg. Men dette innebærer også en større risiko for bivirkninger. Hansi Dean mente at avveiningen mellom risiko for bivirkninger hos enkeltpersoner og nytten for de fleste ville bli en stor utfordring ved en fremtidig HIV-vaksine. Nye typer levende virusvektorer som basis for vaksiner må prøves ut både i dyr og mennesker, og de innebærer også nye usikkerheter i form av risiko for miljøet. Britta Wahren fra Karolinska Institutet og Smittskyddsinstitutet i Sverige ga oss innblikk i hennes arbeide med å utvikle en HIV-vaksine, med utprøvinger på forsøkspersoner både i Sverige og i Tanzania.

### Terapeutiske vaksiner

I tillegg til å forebygge sykdom, kan vaksiner stimulere immunsystemet til å bekjempe allerede tilstedeværende sykdommer. Dette kalles terapeutiske vaksiner eller immunterapi. På konferansen snak-

ket Matti Sällberg fra det svenske Karolinska Institutet om utviklingen av en terapeutisk DNA-vaksine mot hepatitt C. Han fortalte hvordan forsøk med mus har vist at et lite elektrisk støt gitt som elektroponering av muskelen sammen med injeksjonen, øker antall celler som tar opp DNA-vaksinen og etterpå uttrykker genproduktet. En terapeutisk vaksine forsøkes nå på en gruppe bestående av tolv pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon. Formålet er å undersøke sikkerhet, immunrespons og se om den har effekt på virusmengden.

Fordi man er bekymret for blant annet tilfeldig integrering av vaksine-DNA i cellens DNA, er terskelen lavere for å forsøke nye vaksiner på dyr enn på mennesker. Lege-middelfirmaet Merial gjør forsøk med en DNA-vaksine mot hudkreft, men har allerede oppnådd midlertidig godkjenning for den samme vaksinen til hunder. Laurent Fischer fra Merial i Lyon, Frankrike, fortalte hvordan vaksinen ble utviklet og hvordan hundepasientene som nå får den, følges opp med studier som skal føre frem til endelig godkjenning av vaksinen. (Les også om hundevaksinen i GENialt nr. 3/2007.)

### Norsk regulering

Etter den internasjonale delen av konferansen arrangerte vi en norsk sesjon der vi satte søkelyset på den norske reguleringen av DNA-vaksiner og genmodifiserte virusvaksiner. Det var spesielt to regulatoriske utfordringer som ble diskutert i den norske delen av konferansen:

- 1) Genbaserte vaksiner til dyr blir etter genteknologiloven ansett å gjøre dyret genmodifisert. Bør det være slik?
- 2) Genbaserte vaksiner til mennesker blir etter bioteknologiloven ansett å være genterapi. Bør det være slik?

Eirik Biering fra Direktoratet for naturforvaltning beskrev i sitt innlegg hvordan inaktiverte rekombinante (genmodifiserte) virusvaksiner, levende rekombinante virusvaksiner og DNA-vaksiner reguleres på forskjellig måte i Norge. Han påpekte hvordan vaksiner bestående av inaktiverede genmodifisert virus likner DNA-vaksiner i sine bestanddeler og virkemåte. Likevel er det bare DNA-vaksinerte dyr, som etter regelverket defineres som GMO. Dette har vært og er praksis fordi det ikke er krav om arvbarhet i genteknologiloven. Dersom dette blir praktisert, må man derfor søke

om tillatelse til GMO-markedsføring for å holde og selge DNA-vaksinerte dyr.

Heller ikke for mennesker er dagens regulering uproblematisk. I bioteknologiloven er det en bestemmelse om genterapi som vil gjelde dersom DNA-vaksiner skal bli gitt til mennesker. Rolf Dalseg fra Helse-direktoratet viste i sitt innlegg hvordan genterapibestemmelsen også strengt tatt ser ut til å kunne omfatte vanlige levende virusvaksiner som er i bruk i Norge i dag.

Bakgrunnen for Bioteknologinemndas arbeid med disse genbaserte vaksinerne, er den reguleringsmessige situasjonen som oppsto i 2001 da dyr som har fått DNA-vaksiner, etter norsk regelverk ble ansett å være genmodifisert (se GENialt nr. 1/2003).

Bioteknologinemnda anbefalte i 2003 en annen og mer nyansert tolkning (se boks). Miljøverndepartementet har arbeidet videre med problemstillingen i form av en interdepartemental arbeidsgruppe, men har så langt ikke valgt å endre tolkningen av genteknologiloven. Det har i denne perioden heller ikke vært utviklet DNA-vaksiner som er aktuelle for det norske markedet. Men det kan komme.

*Bioteknologinemnda vil følge opp konferansen ved å bidra med innspill til myndighetene om hvordan regelverket kan tilpasses for utvikling av trygge og gode genbaserte vaksiner til både dyr og mennesker.*

*Presentasjonene til foredragene på konferansen finner du på Bioteknologinemndas hjemmesider.*

## Faktaboks:

### Bioteknologinemndas syn på DNA-vaksinerte dyr

”Bioteknologinemnda ønsker at begrepet ”genmodifisert organisme” ikke skal utvannes, og går derfor inn for at anvendelse av DNA-vaksiner og genterapi på dyr som hovedregel ikke skal regnes som genmodifisering. Nemnda ønsker imidlertid å beholde muligheten for at det kan utøves skjønn i en sak-til-sak-vurdering, og vil derfor anbefale at det ikke stilles et absolutt krav til arvbarhet for at dyret skal kunne kalles genmodifisert.

Hvis det kan sannsynliggjøres enten 1) at det tilsatte genmaterialet vil komme til å gå i arv, 2) at genmaterialet, hvis det skulle bli integrert og gå i arv, kan innebære risiko for helse eller miljø, 3) at genmaterialet, gjennom rekombinasjon, kan gi organismer med nye, uheldige egenskaper eller 4) at genmaterialet vil gi organismen egenskaper som kan vekke allmenne etiske reaksjoner, anbefaler nemnda at det åpnes for å definere



organismen som genmodifisert, med tilhørende utløsning av merkekrav. Med disse kriteriene vil de fleste DNA-vaksine-plasmider ikke gjøre dyr genmodifisert, mens en del former for genterapi vil dekkes av kriteriene. Samtidig blir DNA-behandling slik det inngår i fremstillingen av en genmodifisert organisme, ikke unntatt fra de regler som gjelder i dag.”

*(Utdrag fra Bioteknologinemndas uttalelse 26.02.2003.)*

## Craig Venters "One Man Show" i Oslo

Craig Venter ble utpekt av TIME Magazine som en av verdens "10 People Who Mattered" i 2008. De to foregående årene har han vært på Times' liste over verdens 100 mest innflytelsesrike personer. Venters interessefelt spenner fra sekvensering av enkeltpersoners arvemateriale, kartlegging av arter i havområdene til syntetisering av nytt liv i form av nye mikroorganismer. I januar var han i Oslo etter invitasjon fra Bioteknologinemnda og i samarbeid med UNESCO-kommisjonen. Etter å ha hørt ham er vi enige om at han ikke bare har hatt stor betydning; han vil komme til å få enda større betydning.

Nils Christian Tømmeraas



Bioteknologinemndas direktør Sissel Rogne introduserer Craig Venter for H.M. Kong Harald.  
Foto: Casper Linnestad

Det var fullsatt sal i Edderkoppen teater og lang venteliste da professor Terje Traavik ønsket den verdenskjente genforskeren Dr. Craig Venter velkommen. H.M. Kong Harald var til stede, og møtet ble åpnet av forskningsminister Tora Aasland.

Verden ble først virkelig kjent med Craig

Venter i forbindelse med kappløpet om kartleggingen av det menneskelige genomet, hvor han sekvenserte sitt eget arvemateriale. Hans laboratorier har utviklet sekvenseringsteknikkene til å bli supereffektive, og dette har de nå benyttet i forbindelse med andre store forskningsprosjekter. Venter imponerte. Han løftet fram

mange av de spørsmålene som han og hans kollegaer har stilt, og han ga oss glimt inn i områder og muligheter som for mange er ukjent land. På mange måter ga han oss et "One Man Show".

### Kan vi skape liv fra digitale data?

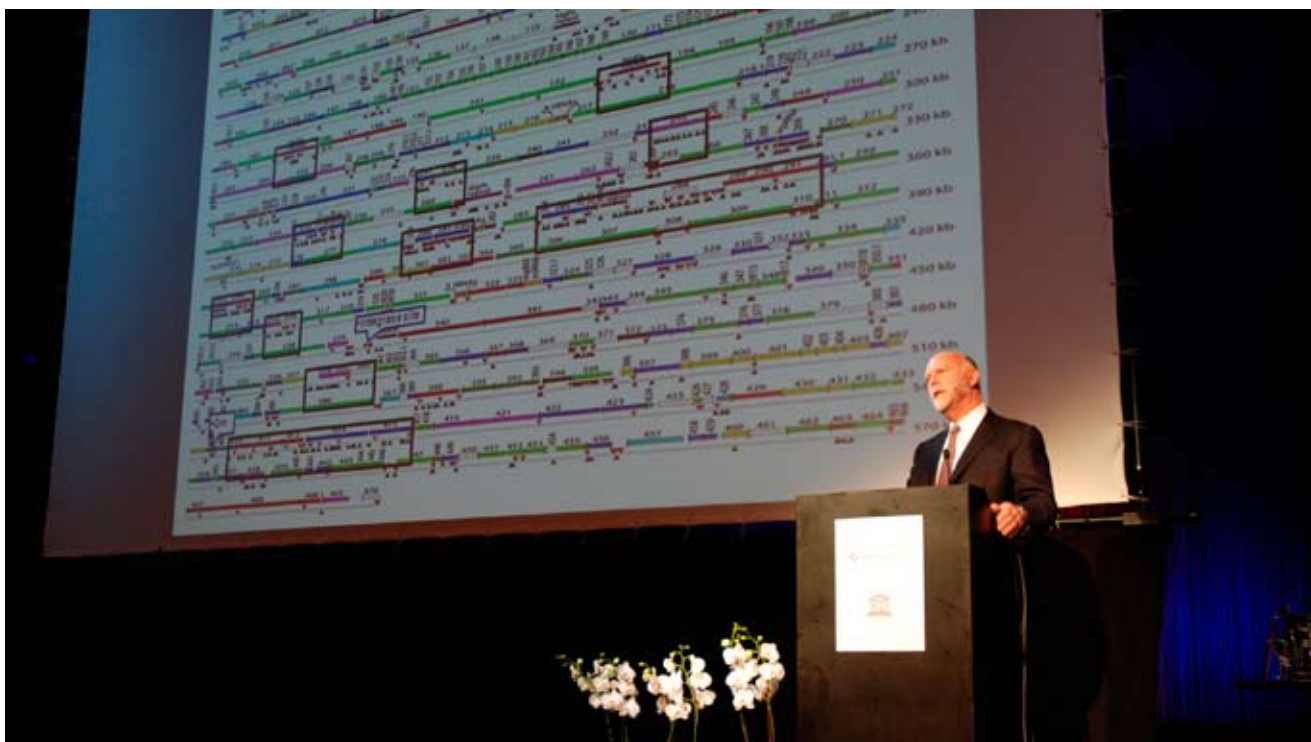
I genteknologien står vi overfor noen store spørsmål, sa Venter:

- Hva er liv?
- Kan vi digitalisere det?
- Hvor omfattende er det?
- Kan vi dele det opp til sine minste grunnelementer?
- Kan vi gjenskape liv eller skape nytt liv ut fra digitale data?

Vi har lært oss å kartlegge arvematerialet og lagre informasjonen i digital form. Kan vi bruke denne informasjonen til å gjenskape liv? Venter viste hvordan man kan bygge opp syntetisk arvemateriale ved å lage korte strenger som deretter skjøtes sammen til en ny helhet.

Det store spørsmålet er om det arvematerialet vi lager ut fra digitale data virkelig kan bli til liv. Venter fortalte at det første forsøket var å gjenskape et virus som angriper bakterien E. coli. "Det var vellykket", sa Venter.

Neste forsøk var å skifte ut hele bakterie-



Craig Venter presenterte spennende forskningsresultater og fremtidsvyer. Foto: Casper Linnestad

kromosomet i en celle. Dette forsøket viste at cellen nå oppførte seg i samsvar med det nye arvematerialet. Cellen hadde skiftet fra å høre til én art til å bli en annen. Disse forsøkene viser at vi kan beskrive liv ved bruk av digitale data, og at det er mulig å gjenskape liv ved å bygge syntetisk arvemateriale.

### Enorme databaser over liv

Vi har beskrevet over seks millioner nye gener, og våre databaser rommer mer enn 20 millioner gener. Hva kan vi bruke dette materialet til, hva kan vi få til med alle de byggesteinene vi nå har til rådighet, spurte Venter. Han ga eksempler på hvordan genteknologi kan bidra til å skaffe tilgang på mat, erstatte fossilt brensel, skaffe elektrisk energi og rent vann. I løpet av en menneskealder har det blitt tre ganger så mange mennesker på jorda, og veksten fortsetter. Venter pekte på at utfordringene menneskeheten står overfor med befolkningsvekst, fattigdom, ressursknapphet og klimatrussler er enorme. Genteknologi kan bidra til å løse slike problemer.

Det fantes nesten ikke et problem som ikke Venter mente ville kunne løses ved hjelp av genteknologien. Løsningene bygger på 3,5 millioner års evolusjon og studier om hvordan vi kan modifisere organismer. Det var kun noen få antydninger til problemer eller områder der han ikke ville anvende sine

teknologier fordi han vurderte at det forbundet med for stor risiko.

### Drivstoff fra CO<sub>2</sub> og sollys?

En av de store utfordringene vår verden strever med i dag er å finne drivstoff som kan erstatte bensin og dieselolje. Det dreier seg både om å minske avhengigheten av petroleum, og å redusere utslipp av CO<sub>2</sub>. Etanol, altså vanlig alkohol som er fremstilt ved gjæring av sukker, er en dårlig løsning. Det skyldes både at produksjonen av etanol konkurrerer med matproduksjon, og fordi etanol er blandbar med vann og har lavt energiinnhold. Det er forholdsvis lett å endre organismer til å lage alternative og bedre drivstoffkvaliteter som butanol, propan, propanol fra sukker, poengterte Venter.

Det finnes bakterier som lever under høyt trykk og høye temperaturer nær varme kilder på havbunnen. Disse mikroorganismene omdanner CO<sub>2</sub> til metan. Det ga Venter og hans kolleger ideen til å modifisere alger som kan bruke sollys som energikilde, og som kan omdanne karbondioksid ikke bare til metan, men også biopolymerer, sukker og proteiner. Hvis vi ser på alle planter, er oljeplantene ikke dem som gir høyest utbytte per arealenheter, men makroalger, prokaryoter og eukaryoter, som gir mer enn én størrelseorden høyere utbytte. Venter tror det viktige grepet er å

forlate "høstingsbruket" og lage ulike former for produksjonsmaskineri der et bredt spekter av stoffer pumpes kontinuerlig ut av cellene i ren form.

### Fra kull til metan

Venter har lett etter og sekvensert nye organismer som holder til dypt nede i jorda. Noen av disse mikroorganismene «spiser» kull og slipper ut en rekke organiske stoffer som det kan produseres metan fra. Her ligger – i alle fall i teorien – en mulighet til å omdanne kull til naturgass, også i kulleier som ligger dypt. Selv om det fortsatt dreier seg om å bruke kull som energikilde, vil man på denne måten kunne tidoble brennverdien. Venter tror at hvis vi kombinerer prosessen med å lage metan fra kull og så leder avgassen inn til modifiserte alger, vil vi kunne få en ekstremt god utnyttelse av kull. Igjen ser vi en grenseprengende tro på at ny teknologi kan løse dagens problemer; det var lett å bli revet med av mulighetene.

### Medisinske anvendelser

J Craig Venter Institute har også sett på medisinske anvendelser av sine genteknologiske nyvinninger. En mulighet, fortalte han, er å utvikle bakterier som kan vokse på kreftceller og som slipper ut giftstoffer som dreper kreftcellen. Instituttet arbeider med å modifisere organismer som på denne måten kan erstatte kjemoterapi. Videre



Direktør i Bioteknologinemnda Sissel Rogne ledet en av paneldebattene, her med (f.v.) Terje Traavik, professor i genøkologi, Universitetet i Tromsø; Bjørn Fuglaas, viseadministrerende direktør GE Healthcare; Nils Christian Stenseth, professor i biologi ved Universitetet i Oslo; Craig Venter; Kathrine Aspaas, Kathrine Aspaas Media. Foto: Casper Limmestad

har de laget en vaksine som er under utprøving og som er virksom overfor et bredt spektrum av bakterier som forårsaker hjernehinnebetennelse (meningitt). Venter hevdet at det er mulig å lage en enkelt "celle" som produserer alle slags vaksiner, og at den skal kunne tilpasse seg hele tiden slik at vi kan ligge i forkant av utviklingen av nye sykdomsfremkallende varianter.

En av de første anvendelsene av syntetisk biologi var å gjenskape influensaviruset fra 1918. Ved å ta RNA fra to individer som døde av dette viruset og som ble begravet i permafrost, kunne forskerne kartlegge hvilke detaljer ved genomet som ga influensaviruset sine dødelige egenskaper. Dette la de til grunn ved utvikling av nye vaksiner. For det jakes hele tiden etter nye vaksiner og nye medisiner mot både bakterier, sopp og virus.

### Hvor stor risiko innebærer de nye mulighetene?

Etter foredraget var det duket for paneldebatt med professorene Nils Christian Stenseth fra Universitetet i Oslo, Terje Traavik fra Universitetet i Tromsø, journalist Kathrine Aspaas og visekonsernsjef Bjørn Fuglaas fra GE Healthcare. På spørsmål om risiko svarte Venter at et hovedmoment

ved fremstilling av nye organismer er sikkerhet. Venter fremholdt at det på verdensbasis sannsynligvis er gjennomført mer enn ti millioner biologiske forsøk i løpet av de siste tiårene, hvor gener fra alle tenkelige organismer er brakt inn i *E. coli* uten at det har oppstått en eneste uheldig hendelse. Hvorfor, spurte Venter retorisk, jo fordi *E. coli* var designet slik at den ikke ville overleve utenfor laboratoriet. Han hevdet at det er lett å bygge inn slike beskyttelsesmekanismer i syntetiske organismer, og for å skaffe ekstra sikkerhet kan vi også legge inn såkalte selvmordsgener.

Myndighetene må imidlertid lage regelverk og rammer. Problemet er at offentlig administrasjon har så få vitenskapsmenn. Dette berører all ny teknologi. Venter trodde at vi spiller et langt farligere spill i klimapolitikken enn ved utvikling av syntetisk liv og utprøving av nye energiformer. Terje Traavik spurte om vi vet nok om de såkalte søppelgenene; de 99 % av arvematerialet som vi ennå ikke kjenner betydningen av. Traaviks utgangspunkt var at vi må regne med at hele genomet er i bruk og har verdi, selv om vi pr i dag ikke kjenner til betydningen av store deler av vårt arvemateriale. Derfor skremte det ham at Venter sa at "Vi kjenner detaljene og vet hva de

er til for. Det er bare å sette det sammen så fungerer det." Traavik ville ikke at det skulle legges begrensninger på Venters forskning, men han ønsket sterkt at samfunnet parallelt kunne satse en brøkdel av det som bevilges til produksjonsorientert forskning til biosikkerhetsarbeid.

### Kunne Venter lykkes i Norge?

USAs historie handler om mennesker som har tatt modige sprang og oppnådd suksess, sa Venter. Kapitalmarkedet i USA bygger mindre på offentlig støtte enn det norske, og det finnes mennesker som har skapt seg en formue og som ønsker å gi tilbake deler av den til samfunnet. Mye av Venters arbeid er bygd på støtte fra private fond, slik som Gordon og Betty Moore foundation og Bill og Melinda Gates fond for å utvikle medisiner for Den tredje verden. Hva som er mulig handler også om oppfatning av risiko og om utdanningssystemet. "Nei, jeg tror ikke jeg kunne ha lykkes over alt", sa Venter på et direkte spørsmål.

*Nils Christian Tømmeraaas er tidligere generalsekretær i Polyteknisk Forening. Bioteknologinemnda arrangerte møtet sammen med Den norske UNESCO-kommisjonen og i samarbeid med Polyteknisk forening, Universitetet i Oslo og Universitetet for miljø og biovitenskap.*



# Arvbarheter og molekylærgenetikk på husdyr, planter og mennesker

”Designerbabies” og supermennesker, er det science fiction eller en realitet i dag? Egenskaper som utseende og intelligens er resultat av kompliserte samspill mellom arv, oppdragelse, erfaring og andre miljøfaktorer. Husdyravl og plantefordling har gitt unik innsikt i dette samspillet, og nå begynner de første gode artiklene i kvantitativ genetikk for mennesker også å komme.

## Odd Vangen

I tidsskriftet Nature var det i november 2008 en interessant artikkel om den manglende arvbarheten. Artikkelen tar for seg de genetiske variantene som er kartlagt i genomstudiene og som er relatert til egenskapen menneskers høyde. Mer enn 30 000 personer er inkludert i studien, og mer enn 40 genetiske varianter har i molekylærgenetiske studier blitt identifisert til å påvirke høyde. Likevel kunne summen av disse genetiske variantene bare forklare 5 % av variasjonen i menneskers høyde. Samtidig har den vanlige oppfatningen av arvbarhetstallet for høyde hos mennesker vært mellom 80-90 %. Spørsmålet er så selvsagt hvorfor er det så stor forskjell? Hva er sammenhengen mellom den kvantitative genetikkens såkalte ”arvbarhet”, og resultatene fra kartleggingen av det humane genomet? Eller hva med hestens eller kuas genom, hvor forskningen har brukt enorme ressurser på å kartlegge for å kunne drive et godt og effektivt avlsarbeid?

I denne artikkelen skal vi se litt på den delen av genetikken som studerer kontinuerlige egenskaper der det finnes stor variasjon som eksempelvis antall hår på hodet, vekt eller høyde. Så diskuterer vi de underliggende mekanismene for disse egenskapene, den såkalte kvantitative genetikken, som er et viktig redskap i fordelings- og avlsarbeid sammen med mer ”moderne” molekylærgenetikk.

## Egenskaper

Når vi skal se på egenskapers genetikk, er det vanlig å skille mellom kvalitative og kvantitative egenskaper. Dette er fordi miljøkomponenten er så forskjellig for disse to typene egenskaper. De kvalitative egenskapene er bestemt av ett eller få gen-

par som er lite påvirket av miljøet, såkalte enten/eller-egenskaper med enkel nedarving. Arvelige sykdommer kan ha slik nedarving, slik det er ved en recessiv egenskap hvor man må ha sykdomsgenet på begge kromosomene for å utvikle sykdom. Når slike egenskaper kan identifiseres, er det lett å ”luke ut” bærerne gjennom genetiske tester eller et operativt avlsarbeid.

De kvantitative egenskapene er derimot bestemt av mange genpar og miljøpåvirkninger. Derfor viser de en kontinuerlig variasjon, de kan ha ”alle” verdier og viser

komplekse nedarvingsmønstre. Utfordringen er at disse kvantitative egenskapene samtidig utgjør de økonomisk viktige egenskapene i for eksempel husdyrbruket.

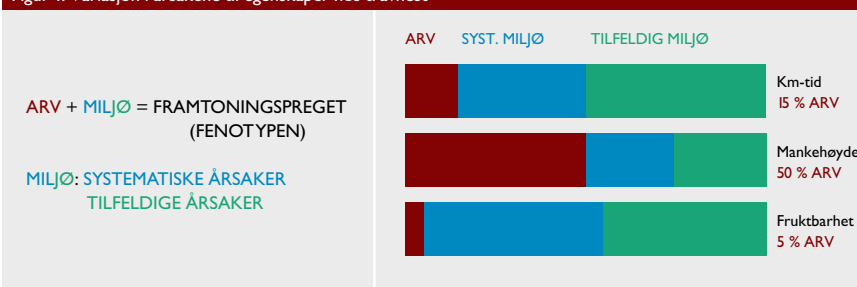
I figur 1 nedenfor er det vist noen av de faktorene som påvirker en kvantitativ egenskap.

Noen egenskaper viser litt forskjellige arvbarhetstall i forskjellige miljøer (se tab. 1 neste side). Dette skyldes at miljøvariasjonen kan være forskjellig for samme egenskap i ulike miljø. Likevel kan vi trygt



Foto: YAYMicro

Figur 1. Variasjon i årsakene til egenskaper hos travhest



Dyreart	Egenskap	Arvbarhet
Storfe	Mjølkekemengde	0,10-0,30
	Fett- og proteinprosent	0,25-0,60
	Jurform, objektive mål	0,20-0,50
	Jurform, subjektive poeng	0,10-0,30
	Kroppsmål	0,30-0,60
	Tilvekst	0,20-0,60
	Hunndyrfruktbarhet	0,01-0,05
Sau	Lammevekt	0,10-0,35
	Antall døde lam	0,05-0,15
	Pelskvalitetsegenskaper	0,05-0,25
	Ullkvalitetsmål	0,40-0,60
Gris	Tilvekst	0,02-0,30
	Slaktesammensetning	0,30-0,55
	Kullstørrelse	0,05-0,15
	Kullvekter	0,05-0,25
	Alder ved første kull	0,10-0,20
Fjørfe	Alder ved kjønnsmodning	0,10-0,30
	Antall egg pr. høne	0,05-0,10
	Eggform	0,10-0,50
	Kvalitetsegenskaper, egg	0,10-0,60
	Tilvekst	0,30-0,60
	Livskraft	0,00-0,10

Tabell 1. Gjennomsnittlige arvbarhetstall for en del egenskaper i husdyravlen. Arvbarhetstallet 0,20 angir eksempelvis at den arvelige komponenten for en egenskap utgjør 20 %. (Vangen og med-arb. 1996 "Avlslere").

snakke om små, middels og høye arvbarheter. Utseende som skulderhøyde hos hest og hund har høye arvbarheter (ca 50 % eller mer), mens for eksempel fruktbarhet viser lav arvbarhet for alle dyrearter.

Det kan lett beregnes for høye arvbarheter fordi en del av likheten mellom slektninger ofte tolkes som genetikk, mens det i virkeligheten skyldes miljø. For mennesker er det vanlig å studere likheten mellom eneggede tvillinger, noe som også gir for høye arvbarheter fordi vi ikke klarer å ta bort alle de felles miljøfaktorene hos disse – selv når de vokser opp i ulike miljø.

Den vanligste metoden for å beregne arvbarheter på husdyr er basert på likheter mellom halv søsken, fordi vi kan studere mange avkom fra forskjellige mødre som har samme far. En god avlsokse kan bli far til alt fra 50 000 til en million kalver. Disse kalvene vil leve i ulike miljøer, men har altså stor grad av lik genetisk utrustning. Beregner vi arvbarhet bare basert på likhet mellom mor og datter, blir arvbarhetene

ofte sterkt overestimert, fordi mødre/døtre ofte har de samme miljøforhold og eksempelvis står i samme besetning i motsetning til far og døtre.

### Avlsprogrammer

For de fleste husdyrslag har det vært drevet et systematisk avlsarbeid over lang tid. De eldste husdyrrasene i Norge er mellom 50 og 150 år gamle. La oss ta et eksempel fra ku. Egenskaper som man ønsker å forbedre, blir i dagens avlsarbeid registrert gjennom helsekort hos den enkelte ku. Produksjon blir registrert i kukontrollen, og enkelte tilleggsegenskaper måles på spesielle testingsstasjoner. På basis av slik informasjon blir avlsdyrene så rangert ut fra deres positive egenskaper (fenotype). Statistiske beregningsmetoder gir stor økning i sikkerheten ved utvalg av avlsdyr. De fleste avlsorganisasjoner har datamaskiner som kontinuerlig beregner oppdaterte avlsverdier for enkelt dyr etter hvert som testresultater, melkeveiinger, sykdomsutbrudd, kalvinger og så videre legges inn i basen. Disse avlsverdiene har da mye større sikkerhet enn egenskapens arvbarhet skulle tilsi. Fotografiene på neste side gir eksempler på hva en har oppnådd i moderne svineavl.

For å forstå husdyravlens utvikling og lage funksjonelle dyr også framover, er det nødvendig å ha et bredt perspektiv på husdyravl, dvs at man må avle på flere viktige egenskaper samtidig. Hva som er viktig vil variere fra helse til produksjonsegenskaper. Dette vil involvere et stort mangfold av gener. La oss også se litt på forholdet mellom husdyr og planters seleksjon og genetikk.

For kulturplanter handler foredlingen om å lage mange sorter eller linjer, hvor det innenfor hver sort/linje er minimal genetisk variasjon. Deretter krysser man disse linjene og får avkom med nye egenskaper.

Tabell 2 viser hvor forskjellig foredlings- og avlsarbeid er innenfor kulturplanter, husdyr og skogstrær. Hos husdyr selekteres det sterkt innen en rase basert på den genetiske variasjonen for å få frem de mest ønskede egenskapene. Kryssing brukes noe, men ikke som hovedavlsmetode. I plante-foredling er det utpreget kryssing av linjer, og en er mindre opptatt av den genetiske variasjonen innen linjer.

### Molekylærgenetiske teknikker og utviklingen av disse

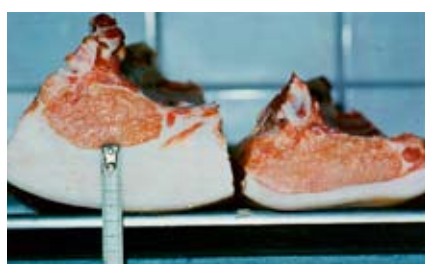
Utviklingen innen DNA-teknologien har gjort det praktisk og økonomisk mulig å sekvensere hele genomet hos mennesket og en rekke husdyrarter. Dette har økt muligheten for å kartlegge både kvalitative (monogene) og kvantitative (polygene) egenskaper. Fram til utgangen av 2008, er blant annet genomene til mennesket, hund, kylling, storfe, mus og hest kartlagt. Genetisk variasjon oppdages i form av millioner av enkeltbase-mutasjoner, de såkalte SNP-er (single nucleotide polymorphisms). En analyseteknikk med 54000 markører (SNP-er) koster nå ca 280 dollar/dyr.

Ved genomseleksjon selekterer man dyr basert på en stor mengde SNP-er, altså tett i tett med markører en ikke kjenner enkelt effektene av, men som virker som merkelapper på områder i genomet som er nedarvet fra far eller mor (genotyper). Basert på SNP-genotyper og fenotyper (registreringer av de enkelte egenskaper) kan en etablere sammenhengene til fenotypene. Deretter beregner en avlsverdier basert på SNP-er alene, uten å måtte registrere egenskapene (fenotypene). Dette kan spare mye testing og registrering på dyr. Flere avlsorganisasjoner har tatt metoden i bruk, inkludert Norsk Rødt fe.

De mest optimistiske analyser sier at en

	Kulturplanter	Husdyr	Skogstrær
Kjønnlig formering	x	xxx	xx
Vegetativ formering	xxx	-	xx
Reproduksjonseffektive metoder	-	xxx	xx
Utvalg basert på	linjer	individer	individer
Seleksjonsintensitet	x	xxx	x
Kryssing linjer (raser)	xxx	x	x
Diversitet innen linjer (ønsket)	minimum	maksimum	medium
Virkning ved innavl	liten	stor	liten

Tabell 2. Strategiene er forskjellige i avls- og foredlingsarbeid (x = mindre viktig, xxx = svært viktig). Kilde: De tre nordiske genressursorgan.



Systematisk avlsarbeid på gris (som den avbildet øverst) har gitt oss moderne griser (nede t.v.) med tynnere spekklag enn tidligere. Foto (lthv): YAYMicro, Norsvoin, Odd Vangen

kan øke nøyaktigheten i avlsvalget for melk med ca 18 %, og enda mer for lite arvelige egenskaper ved å benytte SNP-er i avlsarbeidet. Men det må hele tiden være en kontinuerlig kvalitetsikring av estimeringen av SNP-effektene mot fenotyper, noe som gjør det nødvendig å fortsette med registrering av egenskapene i felten. Framtida vil vise om dette kan forenkle avlsoppleggene for husdyra våre, eventuelt spare kostnader gjennom å slippe registreringen av så mange fenotyper.

### Husdyravl og human genetik

Så tilbake til den nevnte Nature-artikkelen. Der slås det fast at høyde hos menneske er 80-90 % arvelig (arvbarhet 0,8-0,9). Dette er altså et svært høyt arvbarhetstall, mens summen av de molekylærgenetiske markørene så langt ikke ser ut til å kunne forklare mer enn 5 % av variasjonen i høyde. Det er sannsynlig at de aller fleste klassiske beregninger av arvbarheter på mennesket er overvurdert på samme måte – både fordi så mange studier baserer seg på beregninger fra identiske tvillinger og/eller likhet mellom foreldre og barn. Alle skjønner jo at det er nesten umulig å skille genetikken fra miljøet hos slike nære slektninger fordi de lever i samme miljø. Men viktige studier er gjort på

eneggede tvillinger som er vokst opp i ulike familier. Her må man imidlertid huske at disse har hatt det samme viktige miljøet i svangerskapet og dermed deler en del av de samme miljøeffektene.

Det er bare for husdyr vi har hundrevis/tusenvis av avkom etter samme fedre i ulike miljø hvor vi kan beregne mer korrekte arvbarheter. Det bør være et tankekor for oss dersom en har overvurdert genetikens betydning for viktige egenskaper hos mennesket pga for mange feilkilder i studiene. For mennesker er det selvsagt sykdomsegenskaper det er forsket mest på. Ved å forstå årsaken til de arvelige sykdommene kan man få en mulighet for å forklare og etterhvert også avhjelpe en del av plagene. Det er for eksempel identifisert mer enn 4000 genvarianter som bidrar til en rekke egenskaper og sykdommer hos mennesket. Men selv om mange gener har blitt koblet til egenskaper, er man likevel ikke i nærheten av å forklare sammenhengen mellom arv og miljø for de mest studerte sykdommene og egenskaper hos mennesker. "This is the big topic in the genetics of common disease right now" sier tidligere leder av The National Human Genome Research Institute i USA (Francis Collins) ifølge Nature-artikkelen. "Scree-

ning for common variation has delivered less than we hoped" sier professor i genetik ved Duke University, USA om resultatene av mange GWAS-studier (Genome-wide association studies).

I den kvantitative genetikken kjenner en ikke til genene/genvariantenes individuelle effekter, Det selekteres derfor på summer av den genetiske variasjon målt opp mot effektene eller egenskapene. Man har også statistisk metodikk som har vist seg å fungere i seleksjonssammenheng. Dette verktøyet er også godt egnet til å skille ut eller korrigere miljøeffektens påvirkning på kvantitative egenskaper.

### Langsiktighet og resultater

Hele den kvantitative genetikken og statistikken, sammen med den norske organiseringen av avlsarbeidet, har vært grunnlaget for den genetiske framgangen vi har hatt på våre husdyr og som nå delvis også har blitt en eksportartikkel. Den norske kua melket 2500 kg per år i 1959, mens den nå melker 7000 kg samtidig som helsa er mye bedre. Det norske landsvinet har i samme periode økt tilveksten fra 550 gram/dag i 1959 til ca 1100 gram/dag i 2008. I samme periode har spekktykkelsen blitt redusert fra 30 millimeter til 10 millimeter. En har beregnet at ca halvparten av forbedringene skyldes avlsarbeidet og halvparten miljø, foring, stell etc.

Men også innen humangenetikken har man stor glede av kunnskapen fra husdyravl om samspill mellom miljø og arv. Selv om ikke seleksjon er poenget, vil økt kunnskap om gener/genvarianters samspill med miljøfaktorene også være avgjørende for å forstå menneskelige egenskers arvbarhet. Det er derfor denne grunnleggende kunnskapen om hva som har høy og lav arvbarhet er viktig for å få riktige forhåpninger til gentester og for å forstå hva som er science fiction angående for eksempel "designerbabies". Men vel så viktig, er at det viser at det vi gjør med miljøet vårt er helt avgjørende for hvordan livet vårt blir. Dette er en trøst siden vi ikke kan gjøre noe med genene våre, i alle fall ikke fram til nå. Nyere genteknologi vil kanskje også gjøre det mulig å endre våre egne gener gjennom genterapi, men det blir en annen historie!

*Odd Vangen er professor i husdyrfag ved Universitetet for Biovitenskap, Ås og medlem av Bioteknologinemnda.*

# Forbedret informasjon fra ultralyd i uke 18 – hva fører det til?

I 1986 ble ultralydsundersøkelse av fostre i svangerskapets 18. uke innført som en del av den ordinære svangerskapsomsorgen. Den brukes for bestemmelse av termin, påvisning av morkakens leie, bestemmelse av antall foster, samt en grundig undersøkelse av fosterets kropp. Dersom det oppdages avvik i fosterets utvikling, kan det gi konsekvenser for oppfølging og behandling av både foster, svangerskap og den nyfødte. Fordi nesten alle gravide er til ultralydundersøkelse, er det viktig å evaluere hvor godt egnet metoden er til å avdekke avvik hos fosteret. Det har vært mange debatter om hva funnene fører til, ikke minst om det fører til flere provoserte aborter. Et nylig utført doktorgradsarbeid ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet i Trondheim viste at til tross for at oppdagelsesraten av foster med utviklingsavvik økte i perioden 1987 til 2004, så var det samtidig en svak, men statistisk sikker nedgang i antall svangerskapsavbrudd. Over tid ble det ikke funnet endring i fosterdiagnosenes alvorlighetsgrad i de tilfellene hvor svangerskapene ble avbrutt.

Kristin Offerdal og Marit S. Kise



Foto: YAYMicro

Kristin Offerdal har nylig disputert ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU). I sitt doktorgradsarbeid undersøkte hun antall svangerskapsavbrudd i forhold til funn ved rutineultralyd i 18. svangerskapsuke. Hun undersøkte også i hvor stor grad Downs syndrom og mindre utviklingsavvik som klumpfot og leppe-kjeve-ganespalte ble oppdaget ved denne ultralydundersøkelsen.

### Stor studie i Trøndelag

Studien ble gjennomført i tidsrommet 1987 til 2004 for å kunne følge utviklingen av funn ved rutineultralyd i uke 18.

Alle gravide kvinner i de ni kommunene som sogner til Nasjonalt Senter for Fostermedisin (NSFM) i Trondheim ble invitert til å delta. Til sammen 49 314 fødsler ble studert. Dette ga et svært godt materiale for sammenligning og oppfølging, fordi 97 % av kvinnene fikk ultralydundersøkelsen ved den samme kvinneklinikken som barnet ble født.

Dersom det ved ultralydundersøkelsen ble funnet tegn til klumpfot, leppe-kjeve-ganespalte eller Downs syndrom, ble diagnosene etterprøvd ved å sammenholde ultralydfunnene med undersøkelse av den nyfødte før utreise fra kvinneklinikken. Dette ga tilleggsinformasjon om eventuelle medfødte avvik (anomalier) som ikke var avdekket ved ultralydundersøkelsen.

Studieperioden på 18 år ble delt i tre mindre tidsperioder for å se om oppdagelsesrater av avvik og alvorlighetsgraden for årsaken til abortene forandret seg over tid. Samtidig ble det også studert forekomster av andre utviklingsavvik fordi mindre avvik som klumpfot og leppe-kjeve-ganespalte kan være alvorlige hvis de opptrer i forbindelse med kromosomfeil, eller andre alvorlige sykdommer eller syndromer.

### Forbedrede oppdagelsesrater for klumpfot og leppe-kjeve-ganespalte

I en del av studien ble alle 113 fostre/nyfødte med diagnosen klumpfot som var registrert i løpet av atten år undersøkt. Det var en signifikant forbedret oppdagelsesrate av klumpfot i tidsrommet. Studien viste blant annet at det i noen tilfeller der ultralyden bare viste klumpfot, hadde barnet også kromosomfeil eller alvorlige syndromer som først ble oppdaget etter fødselen.

Offerdal studerte også 101 fostre/nyfødte med leppe-kjeve-ganespalte. I studieperioden var det en økt oppdagelsesrate av både leppespalte og leppe-kjeve-ganespalte. 43 % av fostre/barn med leppe-kjeve-ganespalte og 58 % av barn med ganespalte hadde utviklingsavvik i tillegg.

### Uforandret påvisningsrate i uke 18 for Downs syndrom

I en annen del av doktorgradsarbeidet studerte Offerdal og medarbeidere 88 barn som var registrert med Downs syndrom i perioden. Av disse var 43 % oppdaget før fødsel, nærmere bestemt 29 % påvist ved ultralyd, mens 14 % ble påvist ved foster vannsprøve pga. mors alder. I tillegg til ultralydundersøkelse ved 18 uker, tilbys

fostervannsprøve til alle norske kvinner dersom mor er 38 år eller eldre ved fødsel.

Det fødes årlig ca. 55-65 barn med Downs syndrom i Norge. Tallene har vært uforandret i mange år. Det er derfor riktig å si at ultralyd ved 18 uker og tilbud om fostervannsprøve til kvinner over 38 år er «dårlige» screeningtester (lav sensitivitet) hvis hensikten er å oppdage flest mulig fostre med Downs syndrom.

Offerdals studie påviste ikke noen forandring i oppdagelsesraten av Downs syndrom i løpet av denne 18-årsperioden. Den bekrefter at ultralydtilbud basert på mors alder for å påvise Downs syndrom har liten effekt, og at ultralyd rundt uke 18 er en dårlig metode for å påvise Downs syndrom. Andelen av aborter etter påvisning av Downs syndrom var uforandret og lå på ca 85 % i alle de tre undersøkte tidsperiodene.

Ultralydteknologien blir stadig bedre og oppløsningen på bildene øker. Dette gjør at ultralyd også kan benyttes til å undersøke fostre tidligere i svangerskapet. Ved ultralyd i uke 12, er oppdagelsesfrekvensen av Downs syndrom betydelig høyere enn de 29 % som ble funnet ved ultralyd i uke 18. Dette skyldes at fostre med Downs syndrom har økt hudtykkelse i nakke-regionen, såkalt nakkefold ved 11.-14. svangerskaps-uker. Ved å kombinere ulike tester i form av alder, blodprøver, nakkefold og nesebein ved 12 uker er det mulig å oppdage 92-98 % av alle fostre med Downs syndrom dersom 5 % av kvinnene sendes videre til fostervannsprøve eller morkakeprøve. Økt hudtykkelse er lett å se ved hjelp av ultralyd ved 11.-14. svangerskapsuke, men korrekt måling av nakkefolden krever kunnskap og trening. Ved 18. svangerskapsuke er fosteret større, og nakkefolden lar seg ikke lengre så lett se på ultralyd.

### Svak nedgang i svangerskapsavbrudd

Den fjerde delen av studien viste at det i tidsrommet fra 1987-2001 hadde vært utført 163 aborter pga utviklingsavvik hos fostre i en gruppe på 41 382 gravide. Mens oppdagelsesraten av fosteravvik økte i tidsrommet, så var det en svak, men statistisk sikker nedgang i antall svangerskapsavbrudd. Forskerne registrerte ikke noen forandring i alvorlighetsgrad av fosterdiagnosene der svangerskapet ble avbrutt. Andelen av svangerskapsavbrudd forårsaka-



Tenåringsjente skliir med sin lillebror som har Downs syndrom. Foto: Lars H Krempig / NN / Samfoto

ket av dødelige og svært alvorlige sykdomstilstander var i første periode 90 %, i andre periode 94 % og i tredje periode 84 %. Oppfølging av tallene fra 2001 fram til 2006 viser den samme tendensen.

Studien viser at det har vært mulig å opprettholde et tilbud til alle gravide om ultralydundersøkelse ved 18. uke uten at det har funnet sted en økning i svangerskapsavbrudd. En av grunnene til det er arbeidet som gjøres av tverrfaglige team i fagområdet fostermedisin og god rådgivning som er tilgjengelig for gravide som får påvist funn.

Veiledningen gir parene grunnlag for å forstå situasjonen, vurdere ulike valg og ta avgjørelser som er riktige for dem.

*Kristin Offerdal er overlege ved Kvinnekliniken, St. Olavs Universitetssykehus, Trondheim.*

*Kilde:*

*Offerdal K (2008) Improved ultrasound imaging of the fetus and its consequences for severe and less severe anomalies. Doktorgradsavhandling NTNU/St. Olavs Hospital, Trondheim.*

## Ei historie til ettertanke: DNA-hacking

Du stumpar røyken i askebeget, set frå deg glaset og går. Etter deg kjem ein person som ikkje vil deg vel. Han samlar inn glaset og askebeget, ikkje for å rydde, men for å finne ut "alt" om deg. Rimelege metodar for DNA-kartlegging kan takast i bruk på heilt nye felt, til dømes til informasjon og kriminell verksemd.

Endre J. Wågø



Foto: Foto: YAYMicro

Over Internett er det fleire og fleire firma og institusjonar som tilbyr analyser av enkeltpersonar sin sjukdomsrisiko, undersøking i farskapssaker og kriminaltekniske DNA-analyser. To reportarar frå tidsskriftet *New Scientist* har nyleg fortalt om korleis det gjekk då dei ville undersøke om det let seg gjere å stele andre sitt DNA slik at dei på uloveleg vis kunne skaffe seg genetisk informasjon om andre personar. Nokre av spørsmåla dei stilte seg i si undersøking var: Kan ein person utan tilgang til eit laboratorium skaffe seg DNA frå ein

annan person og få det analysert, utan løyve av DNA-eigaren, og endå til kunne bruke den informasjon desse prøvene gir?

### DNA -tjuveri

Peter Aldhous og Michael Reilly starta med at Michael skulle skaffe DNA frå eit glas som Peter hadde drukke av. Michael kontakta ei rekkje ulike firma som har spesialisert seg på å hente fram DNA frå diverse gjenstandar. Dette er laboratorier som til vanleg gir tilbud til privatpersonar om testing og til forskarar over Internett. Utan å seie noko om kva DNA-prøven skulle brukast til, tok det ikkje lang tid før han fann eit firma som tok jobben. Firmaet tok berre oppgava med å isolere DNA frå glaset. Dei analyserte ikkje Peters DNA. Det første steget var overvunne; DNA frå leppeavtrykket på glaset var isolert, og var klart for vidare analyse i eit laboratorium. Dei to hadde funne ut at det var mogeleg å skaffe prøvemateriale fra ein annan person for vidare undersøking. Men – ville dei så få tilgang til analysering av DNA-et?

### Kommersielle tilbod

Firma som driv med genomanalyser bruker gjerne DNA-"brikker" (chips) som kan teste for hundretusenvis av DNA-variasjonar. Dette er kjent som "single nucleotide polymorphisms" eller SNP-ar. Nokre av desse variasjonane er assosierte

med ei auka fare for å utvikle enkelte sjukdommar og lidingar. Sidan desse brikkene treng meir DNA enn dei to reportarane hadde fått frå glaset, vart neste oppgåve å få kopiere opp ei stor nok mengde DNA frå glaset til å kunne utføre analyser. Denne prosessen vert kalla "whole genome amplification". Gjennom prosessen vert det tatt kopi av DNA-et mange gonger, dette vert og kalla "oppformering." Reportarane fann raskt eit firma som tok på seg dette oppdraget utan å stille spørsmål om kvifor eller kva dei skulle bruke DNA-materialet til.

Det neste steget som dei måtte passera, var å finne eit firma som ville analysere prøva. For å få utført ei slik genomanalyse, gjekk dei gjennom krava frå fleire store firma, som deCODE på Island, 23andMe og Navigenics. Alle tilbyr tenestene over Internett til folk flest.

23andMe og Navigenics krevde 2 milliliter spytt til si analyse. Det oppformerte DNA var vanskeleg å endre til noko som likna spytt, men deCODE har eit tilbod som heiter deCODEme. Der sender ein inn ein bomullspinne som har vore gnidd mot innsida av kinnet. deCODE stiller krav om at dei som sendar inn prøven har rettane til materialet som vert sendt inn, og at prøva berre kjem frå innsida av kinnet. Reportarane vart samde om at dei

ville drype litt av det oppformerte DNA-et på deCODEme sine testspinnar, som om prøva var tatt frå kinnet, og sende dei inn i Michael sitt namn. Men her møtte dei eit problem. Dei fekk til svar at prøva ikkje kunne analyserast.

Som reserveplan ba dei same firma som hadde oppformert DNA-et om å analysere det som var rest frå den første jobben. Firmaet stilte same krav som deCODE om at innsendaren har rettane til prøva. Igjen ga dei opp falsk namn og sende prøven til analysering. Dei sende også ein ny testpinne med sæd fra Peter til deCODEme for å sjå kor lett det kan vera å få genetisk informasjon frå andre kjelder med "mista" DNA, som til dømes eit brukt kondom.

### Stor datamengd

Analyseresultatene begynte så å kome inn. Data frå det oppformerte DNA-materialet frå glaset ga om lag ein million av Peter sine SNP-ar. For å tolke den store datamengda brukte dei eit dataprogram som heiter Promethease. Dette kan lastast ned gratis frå nettsida [www.snpedia.com](http://www.snpedia.com). Programmet bruker rådata fra analysen, gjer samanlikningar og tydeleggjer dei SNP-ane som dei går ut i frå vil avdekkja det mest interessante om den personen det gjeld.

deCODE leverte sine eigne tolkingar av resultatene med ein venta livstidsrisiko for fleire sjukdommar. Det var noko samsvar mellom svarene frå dei to firmaene, men den største forskjellen var tolkingane av funna. Det eine firmaet viste til dømes at det var sannsynleg at Peter kunne få psoriasis, medan deCODE viste at det ikkje var sannsynleg at Peter skulle rammast av sjukdomen. Dei to var samde om at han var meir utsatt for å få sjukdomen Alzheimer enn dei fleste, men dei var ikkje samde om kor stor risiko han hadde for å utvikle sjukdommen.

### Må vi ta betre vare på DNA-materialet vårt?

Kva slags perspektiv kan ein sjå for seg når ein ser kva for røynsle journalistane har gjort i desse undersøkingane? Vil nokre prøve å skade andre ved å stjele DNA? Kva for motiv kan drive folk til å gjere slikt? Ein kan berre ha fantasier om korleis det vil bli dersom det er mogeleg å sende inn



Foto: ScandinavianStockPhoto

prøver av ein eks-ektefelle før ein rettsak, eller kanskje kan testing av ein framtidig presidentkandidat vere aktuelt?

### Kostnader

Kostnadane for deCODE si analyse var 985 dollar, medan det å få DNA frå glas, auka mengda DNA og deretter få analysert prøva kosta 1700 dollar. Dette er mykje pengar for folk flest, men utviklinga på dette området går raskt. Teknikk og utstyr blir meir tilgjengeleg, og fleire og fleire vil

tilby slike typer av tenester. Dermed blir nok og prisen eit mindre hinder...

*Endre J. Wågo er jusstudent og prosjektmedarbeidar i Bioteknologinemnda.*

### Kjelder:

- <http://www.newscientist.com/article/mg20127013.800-special-investigation-how-my>
- [http://www.bion.no/publikasjoner/DNA-registrering\\_2005\\_11\\_14\\_web.pdf](http://www.bion.no/publikasjoner/DNA-registrering_2005_11_14_web.pdf)
- GENialt 4/2007 s. 20-22

Bioteknologinemnda inviterer til åpent fagseminar:

# GMO-vurderingskriterier etter matloven / genteknologiloven

10. juni 2009 kl 12.30 – 15.30

Konferansesenteret Høyres Hus, Stortingst. 20, Oslo

I Norge reguleres all handel med genmodifiserte mat- og fôrvarer. Genteknologiloven kommer til anvendelse dersom maten består av levende materiale, for eksempel spiredyktige frø. Dersom det kun dreier seg om prosessert mat, som for eksempel maismel eller rapsolje, anvendes matloven.

Genteknologiloven slår fast at bidrag til bærekraft, samfunnsnytte og etiske forhold er selvstendige vurderingskriterier for en GMO – i tillegg til en vurdering av risiko for helse og miljø. Matloven har ingen direkte hjemmel for å ta inn vurderingskriteriene bærekraft, samfunnsnytte og etikk. Formålsparagrafen lyder imidlertid:

*”Formålet med loven er å sikre helsemessig trygge næringsmidler og fremme helse, kvalitet og forbrukerhensyn langs hele produksjonskjeden, samt ivareta miljøvennlig produksjon.”*

Bioteknologinemnda ønsker å få belyst hva som kan legges i uttrykkene ”forbrukerhensyn” og ”miljøvennlig produksjon” etter matloven og holde dette opp mot genteknologilovens bestemmelser.

Til fagseminaret har Bioteknologinemnda invitert innledere som holder korte innlegg før en avsluttende debatt. Av punkter som Bioteknologinemnda finner det relevant å diskutere er:

- Kan ”forbrukerhensyn” i matloven romme vurderinger av etikk, bærekraft og samfunnsnytte slik de er operasjonalisert i genteknologiloven?
- Kan bærekraftvurderingene som skal gjøres i henhold til genteknologiloven være relevante sett mot matlovens formål om å ”ivareta miljøvennlig produksjon”?
- Hva er lovgivers intensjon med at behandlingspraksis blir ulik alt etter hvilken form en GMO kommer inn til Norge på (frø eller mel)?
- Er denne forskjellen i norsk GMO-regelverk problematisk for norske myndigheter i arbeidet med å implementere EUs regelverk på området?

Møtet er gratis og åpent for alle.

For nærmere informasjon om program og påmelding, se våre hjemmesider. Velkommen!

