

GENZalt

Tidsskrift fra Bioteknologinemnda

Nr. 1/2010 19. årgang

Helgenomanalyser

Helseregistre

Norske og islandske gener

Kjendisgenomer

GMO-vurderinger

PGD-prosessen

Y-kromosomet

Innhold

Leder.....	3
Nytt fra Bioteknologinemnda	
GM-plantar frå 1993 til i dag – kva meiner Bioteknologinemnda?.....	4
Hjerte- og karregistret og andre registre burde vært vurdert samlet	8
Mogleg å betre prosessen for par som vil genteste befrukta egg.....	10
Gentesting av befrukta egg dersom foreldra ikkje vil vite	12
Ny medarbeider	12
20 år med preimplantasjonsdiagnostikk.....	13
Informasjonsmateriell om preimplantasjonsdiagnostikk	13
Norske gener?	14
En ny æra for DNA-sekvensering	
– nye muligheter og nye utfordringer i humanmedisin.....	16
Det skjer mykje i Y-kromosomet.....	19
DeCODE Genetics gjenoppstår	20
«Gamle» genomer sekvensert.....	22
Åpne møter, Twitter og biotekquiz.....	24
Ekstra artikkel på nett, www.bion.no :	
Kreftstamcellene – den virkelig store utfordringen i kreftbehandling	



Forsidefoto: DNA-sekvenser kan inneholde informasjon om sykdomsrisiko. Foto: iStockphoto.

GENi^{alt} Nr. 1/2010 – 19. årgang

Redaksjonen avsluttet: 25. mars 2010

Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne

Redaktør: Norunn K. Torheim

Redaksjonsmedarbeidere: Audrun Utskarpen og Grethe S. Foss

Utgiver: Bioteknologinemnda

Opplag: 8400

GENi^{alt} utkommer fire ganger i året og sendes gratis til alle interesserte.

Postadresse: Postboks 522 Sentrum, 0105 OSLO

Besøksadresse: Rosenkrantz' gate II, Oslo

Internett: www.bion.no

E-post: bion@bion.no

Produksjon: Spekter Reklamebyrå AS
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 sju departementer. Bioteknologinemndas sekretariat er lokalisert i Oslo sentrum.

Bioteknologinemnda har et budsjett på 8,1 millioner kroner for 2010.

Sikkert som banken?

Lars Ødegård

Som mange andre mener Bioteknologinemnda at helseregistre som kan bidra til bedre helse i befolkningen, er en god ting, men verden er mer komplisert enn som så. Det oppdaget vi da vi jobbet med utredningen «Gode helseregistre – bedre helse», som vi nå har gitt vår høringsuttalelse til.

Den økende bruken av helgenomanalyser innenfor forskning på sykdomsårsaker, genererer store mengder informasjon om deltakernes sykdomsdisposisjon. Informasjon fra blodprøver kobles mot helseregistre, og «anonym» gen- og helseinformasjon utveksles i utstrakt grad mellom forskningsmiljøer i ulike land. Sentrale helseaktører mener at Norge har dårlig tid på seg for å bygge opp store biobanker og helseregistre til forskning. Hensikten er blant annet å hente inn internasjonale midler slik at «vi» kan bidra til næringsutvikling basert på nordmenns gendata og sykdomshistorie.

«Prøvekluten» for alle de store nye sykdomsregistrene, det nye hjerte- og karregistret som Stortinget nå har vedtatt å etablere, har sider ved seg som ikke er forenelig med å verne om sensitiv informasjon om enkeltmennesker. Regjeringen ønsket at registret skal være personidentifiserbart med navn og personnummer. De som skal forvalte og bruke registret, ønsker navn på de registrerte for å kunne kontrollere opplysningene mot pasientjournaler, koble informasjonen mot gendata fra befolkningsbiobanker og invitere registrerte personer til forskningsprosjekter.

Da må vi spørre oss: Er vi som givere av blodprøver egentlig anonyme lenger? Er vi innforstått med at våre gen- og helsedata deles med forskere over hele verden? Hvilke konsekvenser kan dette få for oss? Hvordan skal vi være sikre på at slik informasjon ikke kommer på avveie og identifiserer oss, slik at andre får informasjon om våre mulige sykdomsdisposisjoner, som vi kanskje ikke kjenner til selv engang? Hva om vi selv blir oppsøkt av forskere eller helsevesenet som har funnet «noe» i genene våre? Og hva med undersøkelse av barns arveanlegg? Vil de senere synes det er greit at foreldrene har tatt slike valg for dem? Skal vi ha rett til å trekke oss ut av biobanker og helseregistre?

Vi tok opp noen av disse spørsmålene i brev til Helse- og omsorgskomiteen på Stortinget. Hvorfor skal vi la opplysninger som identifiserer oss som enkeltindivider være så lett tilgjengelige – spesielt når kostnaden både i tid og kroner ved å la en ekstern aktør pseudonymisere og erstatte navn og personnummer med en personentydig kode er så små? For oss er dette uforståelig. Også i ledende internasjonale forskermiljøer pågår det nå etiske diskusjoner om hvordan informasjon skal håndteres for å ivareta personvernet til deltakerne og beholde befolkningens tillit.

Vi hadde håpet at Stortinget ville ventet med å vedta hjerte- og karregistret til de også hadde sett høringssvarene til «Gode helseregistre – bedre helse», slik at de kunne behandle disse sakene samlet og helhet-



lig. Det er Stortinget som skal veie inngrep i enkeltpersoners privatliv mot nytten for samfunnet når et helseregister er foreslått å være personidentifiserbart, og dette skal gjøres i henhold til menneskerettighetene.

Bioteknologinemnda mener det er viktig at vi tar oss tid til å etablere gode systemer rundt helseregistrene, og at de best mulig ivaretar både forskernes, samfunnets og enkeltpersoners interesser. Skal biobanker og helseregistre ha verdi for forskning og samfunnet, er vi avhengige av at folk har tillit til og innsyn i hva som skjer med opplysningene som er lagret om dem selv. Først da får vi gode helseregistre som kan brukes til forskning, administrasjon og kvalitetssikring av helsetjenester.

GM-plantar frå 1993 til i dag – kva meiner Bioteknologinemnda?

Da dei første genmodifiserte (GM) plantane kom på marknaden tidleg på 1990-talet, var forventningane store, og mange meinte den nye teknologien kunne redde matforsyninga i verda. Men det er enno langt igjen. Noreg får søknader om lov til å dyrke GM-plantar eller bruke dei i mat og fôr, gjennom EU. Her får du ei oppsummering av eigenskapane til desse GM-vekstane, og du får vite korleis Bioteknologinemnda har uttalt seg sidan genteknologiloven kom i 1993.

Audrun Utscarpen

Da GM-plantar var noko nytt, såg ein for seg at bøndene skulle sleppe insektplager og slite mindre med ugras i åkeren. Deretter var meininga å lage plantar som kunne motstå tørke og frost, eller som inneheldt sunt feitt og vitamin. Men framleis rår GM-plantar som toler sprøytemiddel og/eller skadeinsekt, grunnen nærast åleine, og svært lite GM-plantar med andre eigenskapar blir dyrka i verda i dag. Nær 90 prosent av søknadene som Noreg har fått via EU, gjeld plantar som toler sprøyting, visse skadeinsekt eller begge delar. Nokre få plantar har fått endra næringsinnhaldet for å kunne brukast til fôr eller i industrien (sjå figur 1 og figur 2).

Sidan 1993 har Bioteknologinemnda uttalt seg om 72 ulike GM-plantar, 53 av dei etter at EU-moratoriet vart avslutta i 2003 (sjå tekstsaks s. 5). Vel 80 prosent av plantane er soya, mais, raps eller bomull (sjå figur 1). Det er dei same fire plantesortane som fyller størsteparten av dyrkingsarealet for GM-plantar i verda i dag. For kvar av vekstane nellik, potet, ris, sikori, sukkerbete, tobakk og tomat, har nemnda behandla éin til tre søknader sidan 1993. Tretti av GM-plantane nemnda har hatt til høyring, er no godkjende i EU, tre av dei til dyrking. Søknader for 17 GM-plantar har vore til sluttbehandling i Noreg sidan 2003 (sjå figur 3 og tekstsaks s. 5). Berre éin er ferdigbehandla. Denne søknaden gjaldt snittblomster av ein GM-nellik som no er godkjent for import til Noreg. Dette er òg den einaste søknaden nemnda ikkje rådde til å avslå.

Storindustri

Store, multinasjonale selskap dominerer

GMO-marknaden og sel både frø og sprøytemiddel. Størst er det amerikanske firmaet Monsanto, som står for ca. halvparten av søknadene til EU, medan tyske Bayer, det sveitsiske selskapet Syngenta og amerikanske Pioneer Hi-Bred/DuPont har hatt dei fleste andre. Berre 23 prosent av søknadene etter 2003 gjaldt dyrking i EU/EØS. Firma søker som oftast om løyve til å bruke GM-plantar som er dyrka andre stader, til mat eller fôr her.

Bioteknologinemnda si oppgåve

Bioteknologinemnda har til oppgåve å drøfte om GMO-ane i tillegg til å ikkje vere ein risiko for helse og miljø, er samfunnsnyttige, etisk forsvarlege og fremmar ei berekraftig utvikling. Fordi søknadene som regel ikkje legg vekt på dei tre siste krava, ber nemnda alltid om at firma gjer nærare greie for spørsmål som er viktige for å vurdere desse kriteria. Kvar enkelt søknad skal drøftast for seg, men mange av innvendingane og kommentarane som nemnda har, går igjen frå sak til sak.

Miljø og helse

Nemnda har gitt mange innspel til kva verknader GM-mat eller dyrking av GM-plantar kan ha for helse og miljø både i EU og i andre land. Dette er viktig både for å sjå på følgjene for helse og miljø i seg sjølv og for å kunne seie noko om berekraft, samfunnsnytte og etiske forhold. Kravet om samfunnsnytte gjeld berre for Noreg, medan spørsmål som gjeld etikk og berekraft, like gjerne dreier seg om helse- og miljøforhold i landa der GM-plantane blir dyrka. For søknader som gjeld import eller foredling til mat og fôr, spør nemnda derfor etter dokumentasjon om følgjer for

miljøet i dyrkingslanda, til dømes om det biologiske mangfaldet blir skadelidande.

Om naturmiljøet i Europa blir påverka, kjem an på kva slag plante det gjeld og om planten skal dyrkast eller berre importrast. Mais har til dømes ingen ville slektingar i Europa som han kan krysse seg med, og maisfrøa overlever ikkje den kalde vinteren. Ville slektingar av raps og betevaks derimot òg i Noreg, og det er derfor større fare for spreiding av genmateriale for desse plantane.

Vidare er nemnda oppteken av om avlingar med GMO og GMO-frie avlingar kan eksistere side om side (sameksistens), og korleis det i så fall kan gjerast. Dersom dette er vanskeleg, kan det bli dyrt for samfunnet og dermed reknast som ei ulempe.

Nemnda har ofte kommentert næringsinnhaldet i GM-planten, sett på føringsstudiane og vurdert forsøksoppsett, typen forsøksdyr (broiler, rotte) og lengda på studiane. Dette kan seie noko om helsefaren ved å ete GM-produkt både for menneske og dyr.

Nemnda er kritisk til at selskapa som søker om godkjenning av ein GMO, sjølve ofte utfører forsøka som viser om det er nokon risiko for helse og miljø.

Toler sprøytemiddel

Roundup Ready-soya frå Monsanto er den GM-planten som det blir dyrka mest av i verda i dag. Denne soyaplanten har fått sett inn genet *CP4 epsps*, som gjer at han toler sprøytemiddel som inneheld glyfosat, slik som Monsanto sin eigen Roundup.

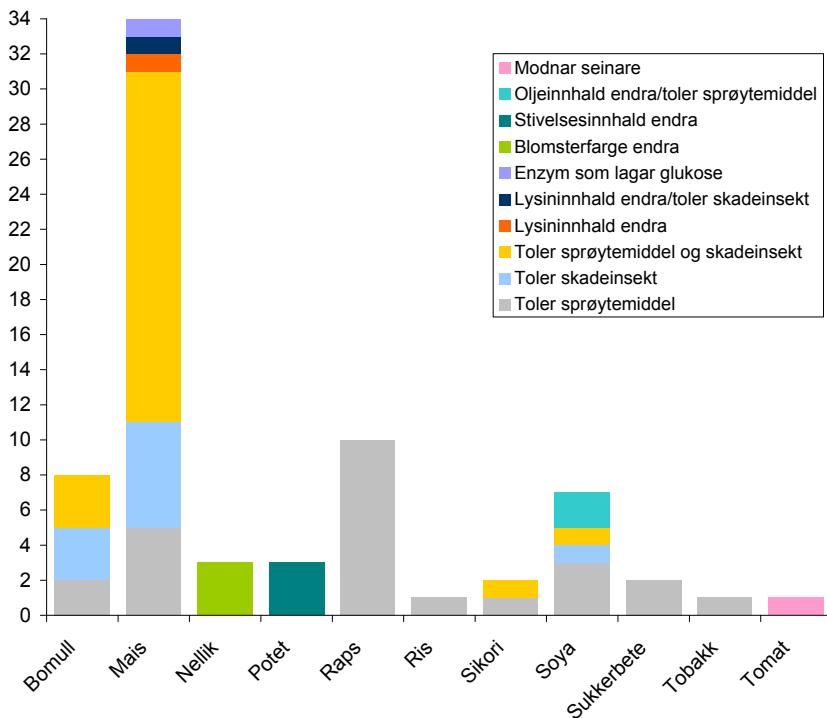
FAKTABOKS

Behandling av GMO-søknader i Noreg og EU

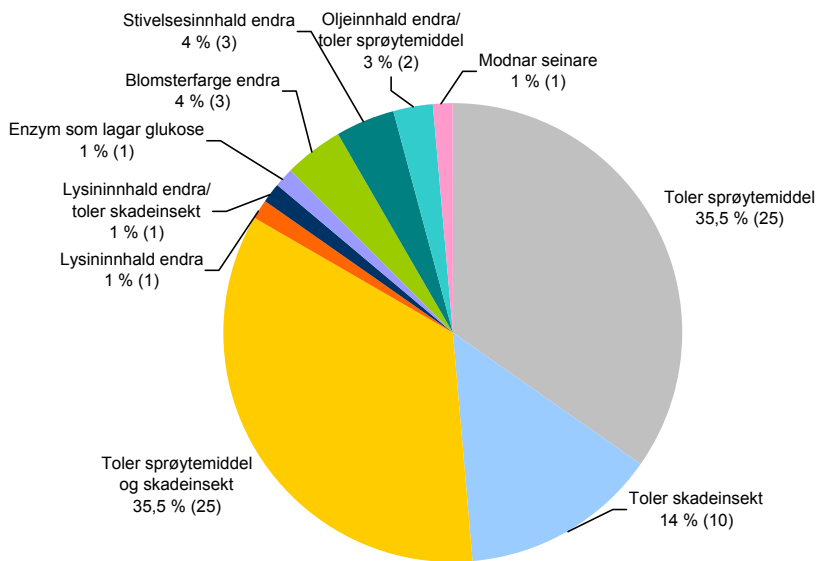
Genteknologiloven frå 1993 regulerer framstilling og bruk av genmodifiserte plantar, dyr og mikroorganismar her i landet, medan GM-produkt (genmodifiserte produkt) som er foredda til mat og fôr (ikkje levande), er regulert av matloven. Gjennom EØS-avtalen har Noreg knytt seg til godkjenningssystemet i EU, som krev at GMO-ar ikkje skal vere skadelege for helse og miljø. I tillegg stiller Noreg krav om at GMO-ar òg skal vere samfunnsnyttige, etisk forsvarlege og bidra til ei berekraftig utvikling. Frå 1998 til 2003 hadde EU i praksis eit moratorium (forbod) mot GMO, og ingen søknader vart behandla i dette tidsrommet, fordi ein venta på dei nye reguleringane som tok til å gjelde hausten 2002.

No søker dei fleste firma om løyve til både dyrking og import, foredling, mat og fôr under EU-forordning 1829/2003, men dei kan òg søkje om dyrking under utsetningsdirektivet 2001/18. Direktiv 2001/18 gir retningslinjer for å vurdere miljørisikoen i alle tilfelle. Alle EU/EØS-landa får søknadene på høyring. I første omgang samlar ein inn spørsmål og innvendingar til søkjarane, som deretter får høve til å svare. Dersom EU meiner alle vilkår er oppfylte, kan EU godkjenne søknaden. Deretter blir han sendt på ny høyring i Noreg (sluttbehandling).

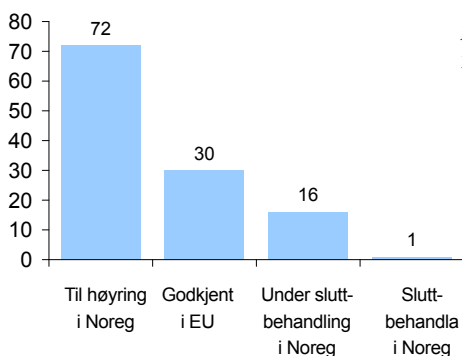
I Noreg er det Miljøverndepartementet som godkjenner eller avslår søknadene, medan Direktoratet for naturforvaltning (DN) organiserer offentlege høyringar og sender ei innstilling til departementet. Vitskapskomiteen for mattryggleik (VKM) vurderer om GMO-ane kan vere farlege for helse og miljø, og Mattilsynet og DN ser på korleis ein eventuell risiko bør handterast. Bioteknologinemnda tek omsyn til desse vurderingane når dei drøftar etikk, berekraft og samfunnsnytte.



Figur 1. GM-plantar som Bioteknologinemnda har uttalt seg om, fordelt på art og eigenskap, 1993–2010. Det er 72 ulike plantar.



Figur 2. GM-plantar som Bioteknologinemnda har uttalt seg om, fordelt på eigenskap, 1993–2010. Det er 72 ulike plantar.



Figur 3. Talet på GM-plantar til høyring i Noreg 1993–2010.

FAKTABOKS

Gen som gir resistens mot antibiotika

Som regel rår Bioteknologinemnda styresmaktene til å avslå søknader for GM-plantar med gen som gjer plantane motstandsdyktige (resistente) mot antibiotika. Å selje mat og fôrvarer med innsette og intakte gen for antibiotikaresistens er ikkje lov i Noreg, og Stortinget har dessutan oppmoda til internasjonale forbod mot slike GMO-ar. Det ein er redd for, er at gena skal bli spreidde i naturen og bli overførte til bakteriar i tarmen til menneske og dyr, slik at desse bakteriane òg blir resistente. Da kan det bli vanskelegare å behandle sjukdommar med antibiotika.

Genet for antibiotikaresistens blir sett

inn i planten saman med genet for den nye eigenskapen ein ønskjer. Dermed kan ein bruke antibiotika til å velje ut planteceller som er blitt genmodifiserte. Antibiotikaresistensgenet blir verande i planten sjølv om det ikkje lenger trengst. Ein kan òg setje inn genelement som gjer det mogleg å fjerne genet undervegs når ein utviklar planten på laboratoriet.

Det mest brukte genet for antibiotikaresistens er *nptII*, som kodar for eit protein som bryt ned antibiotika som neomycin og kanamycin. Begge desse antibiotika er i bruk i veterinærmedisin, og Bioteknologinemnda viser gjerne til at både WHO (Verdshelseorganisasjonen) og EMA (Det europeiske legemiddelkontoret) meiner dei er særskilte viktige. Trass i dette har EU opna for å bruke *nptII* i GMO-ar.

Eit anna mykje brukt gen er *aadA*, som gir resistens mot streptomycin og spectinomycin, som òg blir brukte på menneske. EU har rådd til at GMO-ar med dette genet berre skal brukast i forskning og feltforsøk.

Medan halvparten av søknadene frå 1990-talet dreier seg om plantar med gen for antibiotikaresistens, gjeld dette under ein fjerdedel av dei nye søknadene etter 2003. Både forbrukarar og styresmakter i EU har lagt press på industrien for å få dei til å finne andre utveljingsmetodar, og alternativa er mange. Ofte set ein inn gen som gjer at cellene toler stoff som elles ville vore giftige. Til dømes kan ein få uttrykt enzymet PMI (fosfomannoseisomerase), som gjer at berre genmodifiserte celler overlever når dei blir dyrka på sukkeret mannose.

Dermed kan bøndene få bukt med ugraset, medan soyaplantane blir ståande att i åkeren. Om glyfosat er farleg for helsa, er framleis omstridt. Eit anna vanleg verkestoff i sprøytemiddel er glufosinat-ammonium, som blant anna finst i sprøytemidla Basta, Finale og Liberty. Genet *pat/bar* kodar for eit protein som hemmar glufosinat, og er mykje brukt i GM-plantar frå Bayer, Syngenta og Pioneer Hi-Bred. Glufosinat er helsefarleg både for dyr og menneske, det er forbode i Noreg og blir fasa ut i EU. Derfor ser nemnda det som uetisk å importere GM-plantar som er dyrka på stader der dette sprøytemidlet er brukt. Sett i ein større målestokk meiner nemnda det heller ikkje er berekraftig å sprøyte med glufosinat. Dei siste åra er det laga nye GM-plantar som toler både glyfosat og glufosinat, slik at ein kan veksle mellom dei to sprøytemidla og unngå at ugraset blir motstandsdyktig (resistent) like fort som det elles ville ha blitt.

I 2008 og 2009 har EU òg fått søknader for plantar som toler sprøytemiddel som inneheld imidazolinon eller som inaktiverer enzymet ALS (acetolaktatsyntase), som inngår i syntesen av aminosyrer hos plantar. Nemnda spør som regel etter kva for endringar i bruken av sprøytemiddel firma ventar og om korleis dei skal hindre at ugraset blir motstandsdyktig.

Tek livet av skadeinsekt

Sommarfugllarvar og ulike billeartar gjer stor skade på avlingane over heile verda, og mengder med sprøytemiddel går med til å halde dei unna. For å lage GM-plantar som er motstandsdyktige mot skadeinsekt, set ein inn gen som kodar for cry-protein frå jordbakterien *Bacillus thuringiensis* (Bt). Dette er giftige protein som bind seg til slimhinna i tarmen til insektlarvane eller billene, slik at dei døyr. Syngenta har laga ei maislinje som uttrykkjer eit liknande protein, Vip. Fleire typar protein gjer at ein kan drepe fleire sortar skadeinsekt, og i teorien kan ein hindre at skadeinsekta blir så fort resistente. Bøndene kan bruke mindre sprøytemiddel, men må likevel sprøyte mot skadeinsekt som desse proteina ikkje verkar mot. Samstundes kan giftstoffa utilsikta ta livet av andre organismar. Her har nemnda særleg vore oppteken av sommarfugllar som er truga av utrydding.

Forskarar har vist at cry1Ac-proteinet kan fungere som eit hjelpestoff (adjuvant) som forsterkar ein allergisk reaksjon eller immunreaksjon. Selskapa bør etter nemnda si meining diskutere om dei andre cry-proteina som er i bruk, òg kan verke på same måten. Dessutan er det strid om korleis cry-proteina blir tekne opp i tarmen hos menneske og dyr og om dei kan gi kronisk irritasjon i tarmen. Derfor etterlyser nemnda opplysningar om kva som skjer med cry-

proteina etter at maten er fordøydd.

Mais som er skadd av insekt, blir lettare angripen av sopp, og eit mindretal i nemnda har peika på at insektresistente maislinjer ikkje inneheld like mykje soppgifter som annan mais. Såleis kan mat og fôr frå denne GM-maisen vere betre for helsa, noko som kan seiast å vere nyttig for samfunnet.

Ja til lilla nellik

Det australske selskapet Florigene søkte i 2005 om å få importere snittblomster frå den genmodifiserte nelliken Moonlite, som hadde fått eit ekstra gen som gjorde blomstrane blålilla. Dette er einaste gongen nemnda har fått svar frå ein produsent på spørsmåla om etikk, berekraft og samfunnsnytte. Selskapet meddelte at dei lokale dyrkarane i Colombia og Ecuador sjølv hadde sett seg inn i genteknologien og investert i ny infrastruktur. Dessutan hadde eksporten skaffa nye arbeidsplassar og inntekter i landa der nelliken vart dyrka.

Eit fleirtal i nemnda sa ja til den lilla nelliken under sluttbehandlinga i Noreg. Sjølv om dei ikkje kunne seie at nelliken var spesielt samfunnsnyttig, kunne fleirtalet heller ikkje sjå noka særleg ulempe ved han. Mindretalet gjekk imot godkjenning fordi dei meinte at kravet til samfunnsnytte måtte tolkast som eit absolutt krav.

Tomat som ikkje rotnar

Den amerikanske Flavr Savr-tomaten har fått eit ekstra gen som utset modninga. Det nye genet gjer at det blir laga mindre av modningsenzymet polygalakturonase, slik at tomaten ikkje blir så fort mjuk. Da eit spansk firma søkte om å få importere tomaten til EU i 1998, var nemnda negativ fordi han hadde eit gen for antibiotikaresistens (sjå tekstboks s. 6). Produksjonen i USA vart lagt ned etter få år av di avlingane var for små.

«Lysinmais» til dyrefôr

Lysin er ei av dei tjue viktige aminosyrene som alle protein er sett saman av. Korn inneheld lite lysin, og derfor set ein ofte til industrielt framstilt lysin i fôret til høns og gris for å gi dei meir næring. «Lysinmais» LY038 frå Renessen/Monsanto har fått eit ekstra gen som gjer at syntesen av lysin ikkje blir skrudd av, og han inneheld derfor meir lysin enn vanleg mais. For å vurdere nytten av å ta i bruk denne maisen, ønskte nemnda å vite meir om kva samfunnet totalt kunne spare av pengar og ressursar. Produsenten trekte søknaden i november 2009 etter at EU hadde stilt spørsmål ved om det var trygt å bruke «lysinmais» som menneskeføde.

«Etanolmais» til biodrivstoff

For å lage etanol til biodrivstoff frå mais, set ein til enzymet alfa-amylase ved høg temperatur, slik at stivelsen i planten blir omdanna til glukose. Glukosen kan så fermenterast til etanol. «Etanolmais» 3272 frå Syngenta har fått eit nytt gen som gjer at han produserer alfa-amylasen sjølv, og ein slepp såleis å framstille alfa-amylase industrielt i bakteriar. Etter Nemnda si meining er det feil å bruke ein matplante som mais til biodrivstoff, av di det kan skape matmangel og gjere at matprisane stig.

Meir oljesyre i soya

Pinoer Hi-Bred søkte i 2008 om å få godkjent ein genmodifisert soyaplante som inneheldt meir einumetta oljesyre enn vanleg soya. Dette skulle gjere soyaoljen meir haldbar og derfor gjere han betre eigna til bruk i visse industriprodukt og til fritering av mat. Frå oljesyra i soya blir det danna linolsyre og frå linolsyre linolensyre, begge fleiurumetta fettsyrer. Det innsette genet kodar for eit genprodukt som skrur av syntesen av linolsyre og gjer at meir oljesyre hopar seg opp i planten. Nemnda meinte at Pioneer Hi-Bred ikkje hadde vist at soyaen ga nokon



Fører bruk av GM-planter eigentleg til mindre bruk av sprøytemiddel? Foto: iStockphoto.

fordel for helse eller var til nytte for samfunnet, og at andre oljar frå solsikke og raps kan vere like gode alternativ.

Industripotet godkjent i EU

I mars 2010 godkjente EU GM-poteten Amflora, og sa dermed ja til dyrking av ein GMO for første gong på tolv år. Poteten skal brukast til å lage stivelse for industrien, medan restane kan gå til dyrefôr. Vanleg potetstivelse er sett saman av 80 prosent amylopektin og 20 prosent amylose. I Amflorapoteten er genet som sørgjer for produksjon av amylose, skrudd av. Dermed inneheld stivelsen berre amylopektin, som er seigare enn amylose og i følgje produsenten eignar seg betre til papir, lim og tekstilindustrien. Poteten vart utvikla av firmaet Amylogene i Sverige, men tyske BASF har no teke over teknologien. Nemnda uttalte seg negativt om Amflora i første høyringsrunde i 2005 av di poteten inneheld eit gen for antibiotikaresistens (sjå tekstboks s. 6).

Kryssingar av fleire GM-planter

Det blir stadig vanlegare å krysse både to og fleire genmodifiserte plantelinjer med kvarandre for å lage ei linje med såkalla stabla eller adderte eigenskapar. Ein kan òg setje inn ekstra gen i ein GM-plante som allereie er laga. Slik kan plantane tole fleire typar sprøytemiddel og motstå fleire sortar skadeinsekt. Mest brukt er mais eller

soya som toler både glyfosat og glufosinat, gjerne med gen for insektdrepende protein i tillegg. Nemnda har peika på at selskapa må dokumentere kva for verknader linjer med adderte eigenskapar har på helse og miljø, sjølv om dei har studert foreldrelinjene kvar for seg tidlegare. Det er òg eit spørsmål kor stabilt dei nye proteina blir uttrykte i planten når fleire linjer er kryssa.

Nye eigenskapar

Det viser seg at GM-vekstar som toler sprøytemiddel eller produserer insektgift i mange tilfelle ikkje har gitt større avlingar eller har ført til mindre bruk av sprøytemiddel. Industrien har lenge lova GM-planter med nye, meir «nyttige» eigenskapar, men få av desse plantane er komne i handelen. No har Monsanto for første gong søkt EU om å få marknadsføre ein mais dei hevdar skal tole tørke og ein soyaplante med meir av dei sunne omega-3-fettsyrene. Det blir interessant å sjå kva som skjer med haldningane til GMO dersom slike vekstar kjem på marknaden. Les meir om dette i neste GENiAlt.

Kjelder:

Høyringsvar frå Bioteknologinemnda 1993–2010 www.bion.no/uttalelser.shtml

Database med GMO-søknader i EU <http://www.gmo-compass.org/eng/gmo/db/>

Takk til Trine Johansen Meza for hjelp med å samle informasjon.

Hjerte- og karregistret og andre registre burde vært vurdert samlet

Stortinget har nå vedtatt å etablere et personidentifiserbart hjerte- og karregister. Dette skjer til tross for alvorlige advarsler fra flere om at en slik registerform svekker enkeltindividers mulighet til å skjerme sensitive helseopplysninger om seg selv.

Norunn K. Torheim og Grethe S. Foss

Bioteknologinemnda har ikke vært imot at det skal etableres et hjerte- og karregister, men har vært imot at det skal være personidentifiserbart uten reservasjonsrett og at flere nå kan få tilgang til taushetsbelagt helseinformasjon.

Unntak fra taushetsplikten

Det er foreslått å endre helsepersonelloven slik at Helse- og omsorgsdepartementet får myndighet til å bestemme at taushetsbelagte opplysninger kan, eller skal, gis til bruk ved kvalitetssikring, administrasjon, planlegging eller styring av helsetjenesten, og at dette kan skje uten hensyn til taushetsplikten. Dispensasjon fra taushetsplikt skal kun gis dersom formålet med utlevering av opplysningene antas å være til det

beste for pasienten, og når samfunnets interesse i at utlevering finner sted, klart overstiger ulempene det kan medføre for den enkelte pasient. Departementet vil kunne sette vilkår for utleveringen.

Innvendinger fra Bioteknologinemnda

Nemnda sendte brev til Stortingets helse- og omsorgskomiteé 5. februar der vi pekte på at:

- Stortinget ville binde opp en rekke pågående prosesser dersom de vedtok et personidentifiserbart nasjonalt register for hjerte- og karlidelser før innspillene til «Gode helseregistre – bedre helse» med høringsfrist 22. mars (se tekstboks s. 9) var kommet inn og sammenstilt. I denne høringen er det foreslått en rekke andre obligatoriske, personidentifiserbare helseregistre som skal inneholde opplysninger om blant annet infeksjonssykdommer, psykiske lidelser (inkludert rusmisbruk) og nevrologiske sykdommer samt ulykker, vold, traumer og intensivbehandling.

- Det er fullt mulig å utføre planlagte arbeidsoppgaver med et pseudonymt register der navn og personnummer er erstattet av en personentydig kode. Pseudonymisering av helseregistre i kombinasjon med reservasjonsrett bør innføres for å balansere hensynet til forskningen og hensynet til deltakerne slik som på Island (se artikkel s. 20). I høringsuttalelsen til «Gode helseregistre – bedre helse» går nemnda inn for at man skal ha uavhengig pseudonymforvalter. Dersom man har behov for å komme i kontakt

med dem som står i registret, må man gå via forvalteren.

- Økt bruk av helgenomanalyser innen forskning og klinikk vil gjøre det lettere å reidentifisere personer. Det er en alvorlig mangel at ikke kartlegging av deltakeres arvestoff er drøftet i proposisjonen for hjerte- og karregistret, nå som dette brukes for fullt i nasjonal og internasjonal forskning på årsaker til sykdommer. Det er allerede etablert internasjonale avtaler om helgenomanalyser og deling av helseinformasjon fra nordmenn som deltar i store norske befolkningsundersøkelser. Det forhandles om kommersialisering av arvestoffinformasjon fra forsøksdeltakere. Det pågår nå etiske diskusjoner i ledende internasjonale forskermiljøer om hvordan informasjonen skal håndteres for å ivareta personvernet til deltakerne og beholde befolkningens tillit.

- Investeringene som gjøres i disse registrene nå, må være robuste personvernmessig, juridisk og teknologisk. Personvernkommisjonen har i sin utredning (NOU 2009:1) anbefalt at det vedtas et moratorium mot etablering av nye helseregistre før dagens helseregistre er gjennomgått.

Nemndsmedlem og forsker Njål Høstmælingen ved Senter for menneskerettigheter ved Universitet i Oslo har påpekt overfor komiteen at regjeringens forslag kan innebære et brudd på menneskerettighetslovens bestemmelser om vern av privatlivet.

FAKTABOKS

Hjerte- og karregistret

Formålet det nye hjerte- og karregistret er at det skal bidra til god kvalitet i behandlingen av personer med hjerte- og karsykdommer, forskning på årsaker til sykdom, vurdere resultat av behandling, overvåking av nye tilfeller og forekomst i befolkningen og styring av helsetjenesten med sikte på å kunne foreta gode, kunnskapsbaserte prioriteringer innen helsepolitikk, drive forebyggende arbeid og forskning.

FAKTABOKS

Nemndas innspill til høringen «Gode helseregistre – bedre helse»

Bioteknologinemnda mener det er store mangler i forprosjektets rapport og støtter ikke opprettelsen av Nasjonalt helseregisterprosjekt for å iverksette forprosjektets handlingsplan. Nemnda mener i stedet at et bredt sammensatt offentlig utvalg bør få mandat til å utrede den videre utviklingen av helseregistre i form av en NOU.

Bioteknologinemnda har følgende alvorlige innvendinger til strategien:

- Det er ikke drøftet hvordan strategien for helseregistre passer inn med forslagene i Forskningsrådets rapport

«Gode biobanker – bedre helse» om en langsiktig nasjonal plattform for biobanker og helsedata til bruk i forskning og til mulig kommersialisering.

- Personvernet må ivaretas på en langt bedre måte, både ved bruk av teknologi og ved valg av organisering, for eksempel ved bruk av pseudonyme helseregistre og samtykke eller reservasjonsrett for de registrerte.
- Det må drøftes solide og transparente kontrollsystemer for helseregistre. Det bør også være en oversikt over hvem som til en hver tid har tilgang til opplysningene.
- Tiltak for å fremme personvern og kontrollsystemer er spesielt viktig siden helseregistrene skal brukes til så mange ulike formål.
- Vi må ha en gjennomgang av rolleblanding både i saksbehandling knyttet til helseregistre, til forvaltning og til bruk av dem.
- Nemnda stiller spørsmål ved den store tiltroen til taushetsplikten som alle aktører skal ha. Informasjon kan benyttes på så mange måter uten at man rører den direkte til en annen part på en måte som gjør at man kan avsløres og straffes for brudd på taushetsplikt.

Gentesting

Bioteknologinemnda har også spurt om registret skal inneholde genetiske opplysninger og om bioteknologilovens krav om samtykke for bruk av genetiske opplysninger i så fall kan ivaretas. Her har helse- og omsorgsministeren svart at hjerte- og karregistret kun vil inneholde opplysninger fra undersøkelser som er tatt for å stille en diagnose. Med den økende bruken av helgenomanalyser man ser nå, kan man stille spørsmål ved om ikke også disse undersøkelsene vil gi informasjon om risiko for utvikling av andre sykdommer. Departementet har her tatt til orde for å se på forhold mellom lov og praksis i den løpende evalueringen av bioteknologiloven for å sikre at personvernet på dette feltet ivaretas godt nok.

Stortingets behandling av saken

Helse- og omsorgskomiteen valgte å stille ministeren noen spørsmål etter nemndas innspill før den fortsatte behandlingen av saken i februar, men kom med innstilling i saken etter at komiteen hadde fått svar fra ministeren. Flertallet bestående av regjeringspartiene stemte da for departementets forslag. Regjeringspartiene støttet også regjeringens forslag da saken ble behandlet i Stortinget 22. mars, samme dag som høringsfristen for «Gode helseregistre – bedre helse» gikk ut. Mindretallet, bestående av opposisjonspartiene, ønsket et pseudonymisert register med reservasjonsrett.

Bioteknologinemndas høringsuttalelse og brev som er omtalt her kan lastes ned fra www.bion.no.



Bioteknologinemnda er ikke imot et hjerte- og karregister som kan føre til bedre behandling, men mener det svekker personvernet at registeret skal være personidentifiserbart uten reservasjonsrett. Foto: Scanpix.

Mogleg å betre prosessen for par som vil genteste befrukta egg

Bioteknologinemnda sende i mai i fjor brev til Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) for å be det ta stilling til tiltak for å betre prosessen for par som på grunn av alvorleg, arveleg sjukdom ønskjer å genteste dei befrukta eggja når dei skal ha barn. Departementet sende saka over til Helsedirektoratet, som har vurdert forslaga. HOD har no bedt direktoratet sjå nærmare på fleire av forslaga.

Norunn K. Torheim

I forbindelse med utarbeidinga av informasjonsmaterieil om gentesting av befrukta egg (preimplantasjonsdiagnostikk – PGD, sjå s. 13), fekk sekretariatet i Bioteknologinemnda god innsikt i korleis prosessen for å søkje om og gjennomføre PGD fungerer i praksis. Ein såg då at det var behov for å forbetre prosessen på fleire område. Forbettringsforlaga frå Bioteknologinemnda er laga slik at dei skal kunne gjennomførast utan at ein må endre bioteknologilova.

Helsedirektoratet, som fekk i oppdrag av departementet å vurdere forlaga, skriv i sitt brev til HOD at det ser eit klart behov for tiltak som kan forbetre prosessen rundt PGD, og at Bioteknologinemnda har gitt eit viktig innspel til dette. Direktoratet anbefaler at problemstillingane blir følgde opp vidare. Det tek òg med seg innspela inn i arbeidet med evalueringa av bioteknologilova. Nokre av problemstillingane er relevante å løfte fram i forbindelse med undersøkingar i fagmiljøa, for eksempel spørsmål om rapportering og om eventuell etablering av eit tilbod i Noreg.

Betre rapportering

Rapportane til Preimplantasjonsdiagnostikknemnda (PGD-nemnda), som vurderer søknader om PGD, seier ikkje noko om resultatet av PGD-behandlinga, heller ikkje kor mange behandlingforsøk det enkelte paret har trengt for å få barn. Bio-

teknologinemnda har foreslått at Medisinsk fødselsregister sitt skjema for registrering av assistert befruktning skal innehalde informasjon om PGD. Data om PGD kan då registrerast dersom paret ikkje motset seg det, eventuelt kan paret gi spesifikt samtykke. Par som får utført PGD må samtykkje til at behandlingstaden rapporterer aidentifiserte opplysningar om utfallet av behandlinga til HOD eller ein annan instans. Rapporten bør innehalde opplysningar om for eksempel kor mange modne egg som vart henta ut, talet på befrukta egg som er blitt gentesta og sette inn i livmora, talet på påviste svangerskap og fødte barn, samt informasjon om avtale om oppfølging av barna.

Direktoratet anbefaler at det blir sett i verk tiltak for å betre rapporteringsrutinane ved PGD. Rapporteringsplikta må gå fram av avtale mellom norske myndigheiter og behandlingstaden i utlandet. Rapporteringa må skje i samsvar med det lovverket som regulerer behandlinga av helseoplysningar og teieplikta til helsepersonell.

Variasjon i tilbodet

Både tilbod og rutinar i forbindelse med PGD varierer mellom ulike behandlingstader i utlandet. Nokre verksemder har tilbod som ikkje er tillatne etter norsk lov, for eksempel undersøking av kor mange kromosom det befrukta egget har. Nokre verksemder informerer paret om berarsta-

tus (sjå tekstboks s. 12) dersom paret sjølv spør, medan andre ikkje gjer det. Bioteknologinemnda meiner norske myndigheiter bør ha kontraktar med behandlingstaden som sikrar at tilbodet er likt uavhengig av kva land tenesta blir gitt i, og at tenesta må vere i samsvar med norsk lov. Dersom det ikkje er mogleg å regulere tilbodet gjennom ein slik kontrakt, har nemnda bedt HOD vurdere om tilbodet berre bør gjerast ved éin behandlingstid i utlandet eller om tilbodet bør etablerast i Noreg.

Direktoratet meiner at så lenge behandling med PGD skjer i utlandet, bør behandlingstaden veljast på basis av kompetanse på den aktuelle tilstanden. Det må stillast krav til korleis behandlinga blir organisert og gjennomført, kva undersøkingar som skal utførast og krav om at pasientane skal få informasjon om berarstatus hos befrukta egg dersom dei ønskjer det. Direktoratet meiner det er relevant å vurdere om det skal etablerast eit tilbod i Noreg.

Regional variasjon i talet på PGD-søknader

Lik tilgang på helsetenester uavhengig av kjønn, alder og bustad er eit viktig prinsipp og ligg som basis i helselovene våre. I PGD-nemnda sin årsrapport for 2008 kom det fram at det er store geografiske variasjonar mellom helseregionane. PGD-nemnda skriv at forskjellen i talet på søk-



Par som søker om PGD er i kontakt med mange instansar undervegs. Korleis kan ein betre prosessen for para? Foto: iStockphoto.

nader kjem av ulikt folketal i regionane (i 2008 kom det seksten søknader frå Helse Sør-Øst, sju frå Helse Vest, éin frå Helse Nord og éin frå Helse Midt-Norge). Bioteknologinemnda stilte spørsmål ved denne forklaringa, blant anna fordi den ikkje tek omsyn til alders- og kjønnsfordelingar i regionane. Bioteknologinemnda bad derfor departementet vurdere om det er ein uønska variasjon mellom regionane, og i så tilfelle vurdere tiltak for å redusere denne.

Direktoratet meiner problemstillinga er relevant, men trur det er klokt å vente med nærmare undersøkingar av årsakene til regional variasjon til vi ser om dette blir påverka av informasjonstiltaka som blir sette i verk i desse dagar. Direktoratet viser her til PGD-heftet og PGD-brosjyren frå Bioteknologinemnda, sjå s. 13). (Til orientering kan vi nemne at variasjonen var mindre i 2009 med tolv søknader frå Helse Sør-Øst, fire frå Helse Nord, tre frå Helse Midt-Norge og to frå Helse Vest).

Overordna medisinsk ansvar?

Bioteknologinemnda ser behov for å presisere kven som har ansvar for personar som går gjennom PGD-prosessen. Bioteknologinemnda bad departementet vurdere korleis kvart par kan få ein medisinsk ansvarleg person som følgjer dei gjennom heile PGD-prosessen uavhengig av kvar tenesta blir gitt. Nemnda meiner det kanskje er mest naturleg at det overordna ansvaret

ligg hos medisinsk-genetiske avdelingar sidan dei etablerer eit forhold til par som søker om PGD. Det er her para har fått genetiske rettleiing der òg dei psykososiale aspekta har blitt tekne opp. Det er òg her par som ønskjer oppfølging med fosterdiagnostikk etter PGD vil ta kontakt for ny rettleiing og oppfølging.

Direktoratet meiner dette innspilet bør følgjast opp. Det meiner at para kan ha behov for oppfølging av tverrfagleg spesialistkompetanse, men at hovudansvaret gjerne kan leggjast til medisinsk-genetisk avdeling. Ansvarleg avdeling bør få ansvar for å innhente og rapportere data til norske myndigheiter, og bør ha kontakt med behandlingstaden i utlandet.

Sensitiv informasjon

Bioteknologinemnda bad departementet vurdere kva for instansar som treng all eller delar av informasjonen under PGD-prosessen. Ei mogleg forbetring kan vere at sekretariatet til PGD-nemnda får inn søknadene og sikrar tilstrekkeleg informasjon for å få saka godt belyst, og at saka deretter blir anonymisert før behandling i PGD-nemnda.

Direktoratet skriv at det ser at det kan vere behov for å sjå nærmare på kva for informasjon dei ulike aktørane i prosessen har bruk for og meiner at dette bør gjerast i samarbeid med fagmiljøa som er invol-

verte i prosessen. Ved offentliggjerung av vedtaka i PGD-nemnda må ein vere varsam med å publisere informasjon om diagnoser og andre forhold som kan identifisere para.

Konkrete oppdrag frå departementet til direktoratet

På bakgrunn av innspela frå Bioteknologinemnda og Helsedirektoratet, har Helse- og omsorgsdepartementet no bedt direktoratet vurdere om det er medisinsk forsvarleg å etablere tilbod i Noreg basert på det pasientgrunnlaget ein har i dag og informasjon frå dei største pasientforeiningane. Departementet meiner det er naturleg å diskutere fleire av dei andre tiltaka når ei slik vurdering er gjort. Nokre forslag, slik som å innlemme PGD i rapporteringa til Medisinsk fødselsregister, meiner departementet kan vurderast uavhengig av diskusjonen om å etablere tilbod i Noreg. Departementet er òg einig med nemnda i at ein må sjå nærmare på kva slags type informasjon ulike aktørar i PGD-prosessen har bruk for, og har derfor bedt direktoratet ta med seg ulike fagmiljø for diskutere å dette.

For å lese meir om vurderingane som ligg til grunn for direktoratet sine konklusjonar, kan du sjå www.bion.no/uttalelser.shtml under 7. mai 2009. Der finn du òg nemnda sitt brev til departementet og svarbrevet frå departementet til direktoratet.

FAKTABOKS

Kort om preimplantasjonsdiagnostikk – PGD

PGD er ei forkorting for det engelske uttrykket «Preimplantation Genetic Diagnosis».

Ved PGD blir eggceller som er tekne ut frå kvinna sine eggstokkar, befrukta med kvar si sædcelle i laboratoriet. Når eit befrukta egg har delt seg i 8–10 celler, blir 1–2 celler tekne forsiktig ut for gentesting. Eit befrukta egg som ikkje har arveanlegg for sjukdommen det blir testa for, blir sett inn i livmora til kvinna.

PGD kan vere aktuelt for par som:

- veit at det er ein arveleg sjukdom i familien og ønskjer å få eit barn utan arveanlegg for denne sjukdommen
- har fått barn med ein alvorleg, arveleg sjukdom
- har hatt fleire spontanabortar som skuldast kromosomavvik hos ein av dei

PGD kan etter norsk lov brukast til å genteste befrukta egg for å velje bort egg som har arveanlegg for ein alvorleg, arveleg sjukdom. Søknader om PGD skal sendast Preimplantasjonsdiagnostikknemnda (PGD-nemnda). Sjølve PGD-behandlinga blir utført i utlandet.

Berarstatus

For nokre sjukdommar må ein arvegenvarianten som gir sjukdom frå både mor og far for at ein skal bli sjuk. Dette blir kalla recessive sjukdommar.

Dersom ein arvar genvarianten som gir sjukdom frå berre ein av foreldra, utviklar ein ikkje sjukdommen, men ein er då berar, fordi ein likevel kan overføre sjukdommen til komande barn dersom ein får barn med ein annan som har, eller er berar, av sjukdommen.

Gentesting av befrukta egg dersom foreldra ikkje vil vite

Både Bioteknologinemnda og Helse- og omsorgsdepartementet meiner at ein må ha påvist alvorleg, arveleg sjukdom hos minst ein av foreldra for å kunne tilby gentesting av befrukta egg (PGD).

Norunn K. Torheim

Bioteknologinemnda bad i november 2009 Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) klargjere kva som er riktig forståing av bioteknologilova i situasjonar der par ønskjer gentesting av befrukta egg (preimplantasjonsdiagnostikk – PGD) utan at dei sjølv ønskjer å vite om dei kjem til å få sjukdommen (sjå omtale av nemnda sitt brev i GENzalt 4/2009). Bakgrunnen for brevet var at Preimplantasjonsdiagnostikknemnda (PGD-nemnda) har gitt løyve til PGD i eit slikt tilfelle.

I brevet i november trekte nemnda blant anna fram følgjande som punkt ein bør vurdere før ein vel å tilby PGD i slike tilfelle:

- kvinna må gå gjennom assistert befruktning med hormonkur, noko som kan vere ei fysisk belastning
- det blir laga overtalige befrukta egg utan grunn i halvparten av tilfella
- ressursbruk utan at det er nødvendig

- det er viktig for det komande barnet å vite om ein av foreldra vil bli sjuk
- med denne metoden kan ein ta omsyn til paret sitt ønske om ikkje å vite om sjukdomsanlegga

Bioteknologinemnda uttalte i 2006 at det ikkje bør bli gitt tilbod om PGD i slike situasjonar.

HOD har no svart på brevet. Departementet skriv at det er av den oppfatning at det etter gjeldande rett er eit vilkår for PGD at det er påvist at begge eller ein av partane er berarar av ein alvorleg, arveleg sjukdom, og at det såleis ikkje er tilstrekkeleg å konstatere at det er sannsynleg at ein eller begge er berarar av alvorleg, arveleg sjukdom.

Bioteknologinemnda sitt brev til departementet og svaret frå departementet kan lastast ned frå www.bion.no/uttalelser.shtml under 9. november 2009.

Ny medarbeider



Olve Moldestad er ny seniorrådgiver i sekretariatet til Bioteknologinemnda. Han er utdannet innen biologisk psykologi ved NTNU. Moldestad har jobbet ved Institutt for medisinske basalfag og Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap på Universitetet i Oslo. Der har han forsket på sentralnervesystemets utvikling og funksjon ved bruk av atferdstesting, molekylærbiologiske og elektrofysiologiske metoder. Spesielt har han undersøkt hvilken rolle en familie kaliumkanaler har i læring, angst og rytmisk hjerneaktivitet. Kaliumkanaler er proteiner som danner kanaler gjennom cellemembranen i nerveceller, og som selektivt slipper kaliumioner inn eller ut av cellen. De elektriske strømmene som genereres når kalium og andre ioner forflytter seg over cellemembranene danner grunnlaget for hjernens elektriske aktivitet og kognisjon. Olve Moldestad har også en bred bakgrunn i filosofi.

vesystemets utvikling og funksjon ved bruk av atferdstesting, molekylærbiologiske og elektrofysiologiske metoder. Spesielt har han undersøkt hvilken rolle en familie kaliumkanaler har i læring, angst og rytmisk hjerneaktivitet. Kaliumkanaler er proteiner som danner kanaler gjennom cellemembranen i nerveceller, og som selektivt slipper kaliumioner inn eller ut av cellen. De elektriske strømmene som genereres når kalium og andre ioner forflytter seg over cellemembranene danner grunnlaget for hjernens elektriske aktivitet og kognisjon. Olve Moldestad har også en bred bakgrunn i filosofi.

20 år med preimplantasjonsdiagnostikk

I april 2010 er det 20 år sidan det første gong vart rapportert om vellykka svangerskap etter bruk av PGD.

Norunn K. Torheim

I 1990 vart to britiske kvinner gravide med tvillingar etter å ha fått sett inn befrukta egg som var testa på DNA-nivå for å velje befrukta egg som ville gi opphav til jenter. Foreldra hadde nemleg arveanlegg for ein såkalla X-bunden sjukdom (adrenoleukodystrofi – ALD) som rammar berre gutar. Jenter har to X-kromosom og har då vanlegvis eitt X-kromosom utan arveanlegg for sjukdommen. Kvinnelege berarar kan likevel få symptom på sjukdommen, og dei kan overføre sjukdommen til sønene sine.

Sidan den gong har metoden utvikla seg vidare, og i dag brukar ein PGD til å undersøkje enkeltgen uavhengig av kjønn.

Ein har heile vegen diskutert dei etiske problemstillingane knytte til bruk av metoden og om det er auka risiko for misdanningar for barna som blir fødte etter PGD.

Nye studiar tyder på at PGD ikkje gir høgare risiko for medfødde misdanningar. Det er stilt spørsmål ved om metoden som blir brukt for å føre ei enkelt sædcelle inn i ei eggcelle (intracytoplasmatiske spermieinjeksjon – ICSI (mikroinjeksjon)), som òg blir brukt ved vanleg prøverørsbefruktning, gir noko høgare risiko for medfødde misdanningar. Men her treng ein meir forskning for å kunne seie noko sikkert. Ein trur at det kan vere årsaka til infertiliteten til dei som treng assistert befruktning med bruk av ICSI, og ikkje metoden i seg sjølv, som gir denne noko auka risikoen.

Professor Lord Robert Winston, ein av PGD-pionérane, sa, då han var i Noreg i januar, at han meiner ein må følgje barna i



PGD-pionéren professor Lord Robert Winston.

Foto: gettyimages.

fleire generasjonar fordi ein òg bør sjå på moglege effektar på genuttrykk (korleis gena blir aktiverte) hos barna og etterkomarane deira før ein kan konkludere.

Kjelder:

- Handyside, A. H., Kontogianni, E. H., Hardy, K., **Winston, R. M.** (1990). *Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification.* *Nature* 344(6268), 768–70.
- Simpson, J.L. (2010). *Children born after preimplantation genetic diagnosis show no increase in congenital anomalies.* *Hum. Reprod.* 25(1), 6–8.
- Professor Lord Robert Winston, Imperial College, Storbritannia, foredraget «Was Darwin right? The future for human beings» på seminar i regi av Universitet i Oslo, Polyteknisk Forening og Den Britiske Ambassade i Oslo 27. januar 2010.

Informasjonsmateriell om preimplantasjonsdiagnostikk

Bioteknologinemnda har laga eit hefte og ein brosjyre om gentesting av befrukta egg. Informasjonsmateriellet er utarbeidd som følgje av at Stortinget bad Regjeringa sørgje for at det vart laga objektivt informasjonsmateriell for befolkninga om dette temaet som òg beskriv dei etiske sidene ved bruk av PGD. Bioteknologinemnda har òg fått støtte frå Forskringsrådet til dette prosjektet.

Heftet (36 sider, A4) og brosjyren (4 sider, A5) inneheld informasjon om kva PGD er, korleis det blir utført, når metoden kan brukast og kva for etiske problemstillingar som er knytte til bruk av metoden. Heftet rettar seg mot par som PGD er aktuelt for, i tillegg til helsepersonell. Brosjyren er retta mot befolkninga generelt.

Materiellet er sendt ut til legekontor, helsestasjonar, prøverørsklinikkar og medisinsk-genetiske avdelingar. Det kan òg bestillast og lastast ned frå www.bion.no/tema/pgd_informasjonsmateriell.shtml. Der ligg òg nynorsk og engelsk versjon av brosjyren.



Norske gener?

Er det noe som kan kalles norske gener, og hva er i så fall spesielt med dem? Hvordan har inn- og utflytting påvirket genene, og følger gener og dialekter samme geografiske mønster? Analyse av genetisk materiale fra de aller eldste nordmennene kan bli viktig for fremtidig medisinsk behandling av ulike «folkegrupper».

Eivind Hovig

Norges befolkning har stort sett alltid vært i endring. Samtidig er det slik at takten disse endringene har foregått med, har variert til dels kraftig opp gjennom historien.

Stabil befolkningsutvikling etter svartedauden

I nyere tid har det både vært utvandring til Amerika, og innvandring til Norge fra land både innenfor og utenfor Europa. Går vi lenger tilbake i tid, representerer svartedauden på midten av 1300-tallet et svært dramatisk vendepunkt for befolkningen. Da døde kanskje mer enn halvparten av befolkningen, og mangt et dalføre ble lagt mer eller mindre øde. Men svartedauden representerer også begynnelsen på en lang periode med stabil, men ganske langsom, befolkningsutvikling. Denne stabile situasjonen varte fram til slutten av 1800-tallet. Mange steder fant folk partnere lokalt blant de få gjenlevende, og dannet mange slektsledd med etterkommere.

Hvert dalføre har sin særegne genetiske variasjon

Det er vanlig å oppfatte Norge som en genetisk homogen befolkning, men det er en sannhet med store modifikasjoner. Det forekom store variasjoner mellom de ulike lokalsamfunnene, der hvert dalføre kunne utvikle særegen genetisk variasjon. Noen steder var svært innelukket, andre hadde kontakt med andre gjennom sjøfart eller andre handelsruter. Dette ga seg mange utslag, ikke minst genetisk sett.

For eksempel er det trolig større variasjon i hårfarge i Norge enn i de andre skandinaviske landene. Det er større sannsynlighet for at et menneske er rødhåret i Bergen eller Haugesund, enn noe annet sted i lan-

det. Stor nasjonal variasjon gjør seg også gjeldende for medisinsk viktige egenskaper, som blodgrupper, og mange arvelige sykdommer. Et kjent eksempel på en meget lokal sykdom er «Setesdalsrykkja», som var det lokale navnet på Huntingtons sykdom. Et annet eksempel er arvelig brystkreft, som er vist å opptre i lokale forekomster. En mutasjon som oppsto i Rogaland, har ført til at det senere har vært mange tilfeller av arvelig brystkreft i denne regionen. Rogalendingers deltakelse på Lofotfisket førte til at noen barn med disse egenskapene ble født i Lofoten. En annen brystkreftmutasjon tok «Trondheimsveien» nordover fra Oslo. Slik kunnskap har hittil kommet som følge av undersøkelser knyttet til sykdom, og ikke som følge av et systematisk arbeid for å kartlegge variasjon.

Følger dialektgrensene?

Norske dialekter ble til dels utviklet i perioden etter svartedauden, og det er lett å høre at det er store variasjoner mellom de lokale dialektene. Er det et samsvar mellom dialektgrenser og lokal genetisk variasjon i Norge, slik en har funnet sammenheng mellom språkgrupper og gener i Afrika?

Dette er bare ett av mange spørsmål som kanskje kan besvares med kunnskap om genetikken. På mange områder, både historisk og kulturelt, ville det være av meget stor interesse å kartlegge denne variasjonen i arvematerialet systematisk. Dette kan imidlertid bare gjøres så lenge arvematerialet er noenlunde bevart i befolkningen.

Mot slutten av 1800-tallet kom den nevnte store utvandringen til Amerika, og med en mer utviklet kapitalisme ble det vanlig at folk i stor utstrekning måtte flytte rundt i

landet på jakt etter industriarbeid, og de store byene ble utviklet. Dermed endret forplantningsmønsteret seg. I dag er det fortsatt få av dem som er bosatt i Oslo-området, som kan skilte med besteforeldre som alle kommer fra Oslo – «alle har et søskenbarn på Gjøvik». I et internasjonalt perspektiv kan en hevde at informasjon om den norske befolkningens genetikk ikke har vesentlig interesse utover det nasjonale perspektivet. For nordmenn er det imidlertid opplagt av stor betydning å opparbeide kunnskap om sammenhengen mellom helse og genvariasjon i vår befolkning. Tilsvarende vil det heller ikke ta så lang tid før også innvandrede nordmenn vil ha interesse av kunnskap om den norske genetiske variasjonen, etter hvert som «smeltedigelen» får tid til å virke.

Viktig å analysere den eldre generasjon

De som ble født før 1920 kan sies å være det siste leddet i perioden med jevn utvikling av befolkningen i mange hundre år, der lokale giftemål var normen. Nå blir arvematerialet altså stokket kraftig om, og informasjonen om sammensetningen slik den har vært, vil relativt raskt bli uttynnet. Siden generasjonen født før 1920 forsiktig sagt nå begynner å bli gammel, haster det med å sikre et representativt utvalg av arvematerialet fra denne gruppen. En annen mulighet kan være å rekonstruere den lokale genetiske variasjon gjennom informasjon som hentes etter at omstokking har funnet sted. Dette forutsetter imidlertid kunnskap om arvegangen som er meget vanskelig å innhente.

I Norge kan en hente inn noe kunnskap om arvegangen ved å se på folketellinger, i den grad disse inneholder informasjon om slektsledd, eller basere seg på slektskunn-

skap innsamlet på annen måte. På Island finnes databasen Íslendingabók (www.islendingabok.is, den er oppkalt etter en bok fra 1100-tallet om islandsk historie), som inneholder slektsinformasjon om nesten alle islendinger tilbake til 1700-tallet i tillegg til eldre slektsinformasjon. Firmaet deCODE fikk anledning til å undersøke denne befolkningen genetisk, og dermed har islendingene sikret seg en helt annen grad av innsikt i sin genetikk enn det som er tilfelle i Norge (se egen artikkel om deCODE s. 20). Å kunne samle inn prøver fra eldre norske personer som bor der de har vokst opp, vil kunne representere en verdifull kilde for å dokumentere vår befolkningsspesifikke genetiske struktur. Det vil ikke bare være av stor verdi for etnografi og kulturhistorie, men også for medisinsk forskning knyttet til den norske befolkningen.

Større forståelse av kulturelle endringer

Om en løfter blikket utover det norske perspektivet, er det etter hvert mye som begynner å bli kjent av genetisk informasjon, og som for så vidt også aktualiserer ny forståelse av menneskehetens utvikling (se også artikkel s. 22). Det er etter hvert gjort meget interessante undersøkelser av afrikanske befolkninger, som viser hvordan folkeslagene har vandret på kontinentet, og også hvilke egenskaper som raskest er i forandring. I Europa er en av de raskeste endringene knyttet til evnen til å tolerere kumelk, som man antar er et resultat av overgang til landbruk. Det er en meget skarp økning av evnen til å tåle kumelk jo lenger nord i Europa en kommer, og dette henger sammen med varianter av genet laktase, som gjør at mennesket kan fordøye kumelka.

Betydning for medisinalvalg

Det aller viktigste området er kanskje helse. Vi får en stadig bedre forståelse for at respons på legemidler vil variere mellom personer, avhengig av hvilke varianter av gener en har for å kunne omsette legemidlene i kroppen. Det betyr at enkelte personer ikke bør behandles med visse legemidler. Om vi hadde god innsikt i hvordan variasjonen i arvestoffet i Norge var satt sammen, ville vi i større grad kunne skreddersy legemidler til den enkelte. Skreddersydd medisin er et begrep som i stigende grad vil være aktuelt, i alt fra kreftbehandling til sukkersyke.

Fra én til millioner av genvarianter

Den teknologiske utviklingen har nå gjort



Hva slags genetisk variasjon finner vi i norske fjorder og daler? Foto: Scanpix.

det mulig å analysere den genetiske variasjonen meget grundig. Dette kan gjøres på flere måter, der den enkleste er å undersøke for én enkelt kjent genvariant i et stort materiale. Det er dette som gjøres for enkelte kjente sykdomsvarianter – for eksempel testes alle nyfødte for fenyylketonuri (også kalt Føllings sykdom). Ved å se på proteinvarianter i blodet ser man om det er forandring i genet. I de siste få år har det blitt mulig å undersøke variasjon i én million posisjoner i arvestoffet med én undersøkelse. Det er slike undersøkelser som gjøres for å forsøke å finne genvarianter som har betydning for egenskaper og sykdommer der det er mange gener som samvirker om én egenskap.

Et eksempel på en slik egenskap er et menneskes kroppshøyde. Ved hjelp av slik screening av mange tusen individer har en funnet ut at det er mer enn 40 gener som bidrar til variasjonen, og at hvert gen vanligvis bare bidrar med en relativt liten del av variasjonen (se også artikkel i GENiAlt 3/2009). Undersøkelser av genvariasjon for en rekke sykdommer har blitt utført de siste fem årene, og har resultert i helt nye angrepspunkter. En slik undersøkelse krever at en sammenlikner en kontrollgruppe

med en sykdomsgruppe, og for å finne effekten av gener med begrenset innflytelse kreves helst flere tusen individer i hver gruppe. Metodene for å undersøke variasjonen har med andre ord nå modnet, slik at det er både mulig og realistisk å undersøke et stort antall norske individer – man kan se på et vell av spennende problemstillinger innen mange felter, og finne ut hvem som kan tjene som kontrollgruppe for sykdomsorienterte undersøkelser.

Den norske folkesjela synes i stigende grad å være tett koblet til idrett. Det er nok ikke gener som styrer dette, men selv uten ressurser på Holmenkollbakke-nivå, har en i hvert fall mulighet til både å ta vare på den genetiske arven, og kunne besvare viktige spørsmål knyttet til helse og kultur. Kanskje en skulle ta sats og satse på et langt hopp framover i nasjonens kunnskap?

Eivind Hovig er professor og forsker ved Radiumhospitalet og Institutt for informatikk ved Universitetet i Oslo (UiO). Han leder i tillegg to Helse Sør-Øst-/UiO-kjernefasiliteter, én for genotyping og én for bioinformatikk, og er med i ledelsen for den FUGE-finansierte nasjonale bioinformatikk-plattformen.

En ny æra for DNA-sekvensering – nye muligheter og nye utfordringer i humanmedisin

I løpet av få år er teknikkene og maskinene man bruker for å lese innholdet i våre DNA-molekyler, betydelig forbedret. Genetikere som ønsker å finne genetiske årsaker til sykdom eller andre egenskaper, får nå oppfylt drømmen om å kartlegge hele genomet til enkeltindivider. Med nye teknologier kommer også nye utfordringer. Hvordan håndterer man utilsiktede funn?

Dag Undlien



Genvarianter kan være koblet til sykdom. Ønsker pasientene å vite hva man finner i genene deres? Foto: iStockphoto.

Teknologien for sekvensering av DNA er i rivende utvikling (se tekstboks s. 18). Med økt effektivitet og lavere priser åpner den for at enkeltpersoner kan få kartlagt hele sitt genom som ledd i sykdomsdiagnostikk eller for å kartlegge mulighetene for forebyggende behandling.

Fra hypotesebasert genetisk forskning ...

Å kartlegge hele genomet til enkeltindivider har lenge vært en drøm for genetikere som ønsker å finne genetiske årsaker til sykdom eller andre egenskaper. Hittil har ikke dette vært praktisk mulig å gjennomføre, og man har derfor vært nødt til å lete målrettet i spesifikke, mindre deler av genomet. Dette fordrer at man har en hypotese om hvilke deler av genomet man vil undersøke. Slike hypoteser kan ha sin basis i studier av nedarving av genetiske markører i familier (genetiske koblingsanalyser) eller konkrete mistanker om hvilke gener som er involvert (gjærne kalt kandidatgentilnærming). Også såkalte helgenomassosiasjonsanalyser, som det har vært

gjort mange av de seneste år, er basert på hypoteser som for eksempel den såkalte «vanlige sykdommer-hypotesen = vanlige genvarianter-hypotesen».

... til en «hypotesefri» genetikk

Når vi nå har en reell mulighet til å kartlegge hele genomet til enkeltindivider, innebærer det at man kan forske på en helt annen måte. Man kan simpelthen lete etter variasjon og se om denne/disse variasjonene kan ha noen sammenheng med forskjellige sykdommer eller egenskaper. Et opplagt eksempel på sykdommer som nå i større grad kan angripes, er sjeldne sykdommer som man ikke kjenner årsaken til, men som man ser følger recessiv arvegang (det vil si at man må arve genvarianten som gir sykdom fra både mor og far). Slike sykdommer er vanskelige å studere med vanlige familieanalyser (koblingsanalyser). Ved å studere den lille andelen av genomet som utgjør de proteinkodende delene (det vil si alle eksonene, også kalt eksomet) til et lite antall pasienter med noen slike sykdommer, har man identifisert den genetiske årsaken til sykdommer i tilfeller hvor tradisjonell metodikk tidligere ikke har ført til målet. Et eksempel er Miller syndrom, hvor man nylig identifiserte den genetiske årsaken med denne tilnærmingen.

Sårbarhetsgener

Høykapasitets-DNA-sekvensering ventes også å få stor betydning for den videre kartlegging av sårbarhetsgener eller risikogener for spesielle sykdommer, og for sykdommer som skyldes mange faktorer. Ved

å kartlegge hele genomet med genetiske markører og sammenligne med forskjellige egenskaper (helgenomassosiasjonsanalyser) er det påvist et stort antall genetiske varianter som er assosiert med ulike multifaktorielle sykdommer. Det å identifisere hvilke av disse mange genetiske variantene som er den egentlige årsaken (kausal rolle), har imidlertid vist seg svært vanskelig i mange tilfeller. Det er ventet at systematisk sekvensering av områder som viser assosiasjon hos flere pasientgrupper, vil gjøre dette vesentlig lettere.

Nye diagnoseverktøy

Høykapasitets-DNA-sekvensering er per i dag først og fremst et forskningsverktøy, men det er også på full fart inn i medisinsk genetisk diagnostikk og vil gjøre det mulig å diagnostisere mange pasienter som per i dag ikke har noen diagnose. For det første vil man kunne forsøke å stille diagnose i tilfeller hvor vi hittil har ansett det for umulig å finne den genetiske årsaken. I tillegg vil den nye teknologien etter hvert gjøre det mulig å sekvensere mye mer kostnadseffektivt, noe som vil være med på å utvide repertoaret av genetiske tester og gjøre det mulig å gjøre slike tester raskere og mer effektivt enn i dag.

Andre bruksområder

Bruken av høykapasitets-DNA-sekvensering går langt utover det å identifisere arvelige årsaker til sykdom. Også ikke-arvelige mutasjoner, som for eksempel de som oppstår i kreftceller, vil i økende grad kunne identifiseres med denne teknologien. Andre forskningsfelt, som epigenetikk



Høykapasitets-DNA-sekvensering gjør det blant annet mulig å finne årsaken til sykdommer hos barn med sjeldne sykdommer. Foto: iStockphoto.

(blant annet kjemisk modifisering av basene i DNA-tråden, såkalt DNA-metylering), studier av hvilke gener som er aktive (genekspresjon) og så videre, vil ha stor nytte av høykapasitets-DNA-sekvensering. Det er i det hele tatt ventet at det meste av forskning på genomer vil benytte nettopp høykapasitetssekvensering.

Utsiktede funn

Med de nye maskinene som sekvenserer «alt» DNA som puttes inn i maskinen effektivt og rimelig, kommer nye muligheter og utfordringer. Denne metoden øker muligheten for at man finner ting man i utgangspunktet ikke tok sikte på å finne. Hvordan skal man håndtere denne typen overskuddsinformasjon? Det er i mange tilfeller informasjon det kan være vanskelig å vite på forhånd om man virkelig ønsker kunnskap om. Hvordan skal man håndtere det dersom man gjør funn som sier noe om risikoen for fremtidig sykdom hos den som sekvenseres? Mange vil vel mene at dersom en sykdom kan forebygges, vil man ønske beskjed om det, mens menningene gjerne vil være mer delte hvis det ikke er mulig å gjøre noe for å forebygge. Dette er utfordrende problemstillinger som de medisinske miljøer vil bli nødt til å finne gode løsninger for, løsninger som ivaretar pasienters og forsøkspersoners rett til å ta egne valg i kjølvannet av denne nye teknologien. Dette momentet bør også tas med i

betraktning når man i disse dager skal revidere bioteknologiloven.

Analytiske utfordringer – bioinformatikk
Sekvensering av hele genomer genererer store datamengder. En kjøring med disse nye sekvensatorene kan generere datamengder på flere terabyte (10^{12}). Dette representerer utfordringer både hva gjelder datalagringskapasitet og analyse. Når det gjelder sekvensering av humane genomer, må man også ta hensyn til personvern, noe som krever ekstra sikker datalagring.

Analysen av så store datamengder setter store krav til bioinformatisk kompetanse. Når man sekvenserer et individs genom, vil man kunne finne flere tusen genetiske varianter som aldri før er observert. Hvis formålet med sekvenseringen er å identifisere den arvelige årsaken til en sjelden sykdom, innebærer dette at man må lete blant alle disse variantene, og det er ikke opplagt hvordan man skal plukke ut den riktige. En rekke dataprogrammer er utviklet for å hjelpe til i denne form for analyser. Å gå nærmere inn på disse ligger utenfor temaet for denne artikkelen. Det som er det viktige å være klar over i denne sammenheng, er at med høykapasitets-DNA-sekvensering er de største utfordringene ikke knyttet til de molekylærbiologiske metodene, men derimot til den bioinformatiske analysen.

FAKTABOKS

Arvestoffet – DNA

Alle levende organismer har et arvestoff – et **genom** – som består av DNA. DNA er lange, trådformede molekyler. Et DNA-molekyl består av to DNA-tråder som er tvunnet om hverandre og danner en dobbelspiral, en DNA-dobbelheliks. Trådene er bygget opp av fire byggesteiner: Basene adenin (A), cytosin (C), guanin (G) og tymin (T). Hver av basene på den ene tråden er koblet til en base på den andre tråden og danner et basepar (se bilde i tekstboks s. 18). Det er alltid slik at C og G danner basepar sammen og A og T danner basepar sammen.

Et **gen** er en del av arvestoffet (DNA) som forenklet sagt inneholder informasjon om hvordan et bestemt protein skal bygges opp. Genene til en organisme utgjør **eksomet** til organismen, og dette er bare en liten andel av hele genomet.

DNA-sekvensering er en metode som brukes for å bestemme rekkefølgen av byggesteinene (A, T, C og G) i DNA-molekyler.

FAKTABOKS



DNA-dobbelheliks. Foto: YAY MICRO.

Utvikling av DNA-sekvenseringsmetoder

Dagens maskiner for høykapasitets-DNA-sekvensering er flere millioner ganger mer effektive enn dem vi hadde for kun få år siden. Måten disse maskinene fungerer på, gjør at de ikke bare kan brukes til å kartlegge genomer mer effektivt, men også til å studere kvantitative og dynamiske aspekter ved genomet, som for eksempel genuttrykk (genekspresjon) og kopitallsvariasjon (antall kopier av genene). Det er mye som tyder på at mange av teknikkene som i dag brukes til å studere genomer, vil bli erstattet av høykapasitets-DNA-sekvensering, som gir en oppløselighet på enkeltbasenivå og kan gi svar på mange aspekter i ett og samme eksperiment.

Pris og effektivitet for DNA-sekvenseringen er i ferd med å endre seg. Mens kartleggingen av det humane genom i det humane genomprosjektet tok 13 år og kostet 2,8 milliarder dollar, brukte man kun 4,5 måneder på kartleggingen av genomet til genforskningspionéren James Watson i 2008, og kostnadene var falt til 1,5 millioner dollar. Utviklingen har ikke stoppet med det: Kommerielle aktører tilbyr helgenomsekvensering for 50 000 dollar og varsler at vi i løpet av 2010 kanskje vil være under 5 000 dollar. Man nærmer seg med stormskritt

DNA-sekvenseringssuperstjernen Craig Venters gamle visjon om «the 1000 dollar genome». Venters visjon går ut på at dersom man får en pris som er så lav som dette, ser man for seg at et stort antall individer kan få kartlagt sine genomer og nyttiggjøre seg informasjonen til å få individuelt tilpasset medisinsk behandling og forebyggende tiltak, såkalt skreddersydd medisin.

Parallellsekvensering

Per i dag er det en håndfull firmaer som har teknologier for høykapasitets-DNA-sekvensering. Teknologiene bygger på litt ulike prinsipper og har ulike styrker og svakheter. Felles for dem alle er at de, til forskjell fra tradisjonell sekvensering, sekvenserer mange DNA-molekyler (eller egentlig fragmenter av DNA-molekyler) samtidig i en og samme reaksjon. I tradisjonell sekvensering sekvenserer man ett og ett molekyl som normalt ikke er større enn cirka 500–1000 basepar. I typiske tilfeller isolerer man den delen av et genom som man er interessert i å studere (ved hjelp av polymerasekjederaksjon (PCR) eller kloning). De tradisjonelle sekvensatorene sekvenserer derfor ett slikt fragment på 500–1000 basepar om gangen. Skal man sekvensere flere slike DNA-fragmenter, må man kjøre maskinen flere ganger.

Det de nye sekvensatorene har til felles, er at de behandler hundretusener til millioner DNA-fragmenter samtidig i en og samme kjøring på maskinene. Selv om maskinene har noen ulikheter i måten de fungerer på, er prinsippet om parallell sekvensering felles og avgjørende for disse maskinenes effektivitet.

En typisk sekvensering på en av disse maskinene fungerer slik: DNA-molekylene deles opp i mange millioner små fragmenter (på for eksempel noen hundre basepar) som festes på en glassplate. Deretter gjøres alle de kjemiske reaksjonene (amplifisering – oppkopiering – og sekvensering) på denne glassplaten på alle fragmentene som er festet der samtidig. Kjemikaliene som brukes i sekvenseringsreaksjonen er merket, gjerne med en form for fargemerking. Sekvensa-

torene har avanserte lasere som bruker dette til å lese baserekkefølgen i sekvenseringsreaksjonen. Hovedforskjellen i forhold til «gammeldags» sekvensering er altså at dette gjøres på millioner av fragmenter samtidig.

Mikromatrisebasert seleksjon

Det er sjelden man har behov for å sekvensere hele genomet til individer. Man har derfor sett et behov for metoder som kan brukes til å velge ut de delene av genomet man er interessert i å studere. For eksempel vil det i noen sammenhenger være et bestemt kromosom man er interessert i å studere, mens det andre ganger kun er de proteinkodende delene av genomet («eksomet»). Mens PCR-reaksjonen er vel egnet til å selektere enkeltgener og små DNA-fragmenter, har det inntil nylig vært en mangel på metoder til å selektere større deler av genomet for målrettede analyser. Med den nye sekvenseringsteknologien har vi parallelt sett en utvikling av slike metoder. En av de mest suksessfulle metodene har vært det som på engelsk går under betegnelsen «capture arrays». Denne metoden innebærer at man lager en mikromatrise (liten plate med tusenvis av punkter) hvor de deler av genomet man er interessert i å studere, er festet på mikromatrisen. For eksempel kan man feste DNA fra alle proteinkodende deler av genomet (eksone) på mikromatrisen. DNA fra genomet til personen som skal undersøkes festes (hybridiseres) til mikromatrisen, og DNA som ikke bindes til mikromatrisen vaskes bort. Til slutt løsner man DNA-et som er bundet til mikromatrisen, og dette DNA-et brukes i den videre analysen.

Dag Undlien er professor ved Institutt for medisinsk genetik, Universitetet i Oslo, og avdelingsleder ved Avdeling for medisinsk genetik, Oslo universitetssykehus. I samarbeid med Institutt for biologi, Universitetet i Oslo, driver hans gruppe den nasjonale sekvenseringsplattformen «Norwegian high-throughput Sequencing Centre».

Det skjer mykje i Y-kromosomet

Ved å samanlikne Y-kromosomet til menneske og sjimpansar har ein funne ut at det, i motsetning til det ein har trudd tidlegare, har skjedd store endringar i dei to kromosoma etter at vi skilde lag for 6 millionar år sidan.

Norunn K. Torheim

Menneske og sjimpansar deler 98 prosent av DNA-et, og ein har trudd at òg Y-kromosoma er relativt like i dei to artane. Men no viser det seg at Y-kromosoma har gått gjennom ei rivande utvikling dei siste 6 millionar åra, og at det faktisk er 30 prosent forskjell mellom Y-kromosoma til menneske og sjimpansar i det området som bestemmer kjønn.

Tidlegare oppfatningar

Kjønnskromosoma våre, X- og Y-kromosoma, utvikla seg frå eit vanleg kromosompar for 200 millionar år sidan. Sidan den gong har Y-kromosomet mista stadig fleire gen saman med evna til å rekombinere og bytte gen med X-kromosomet. Ein har trudd at Y-kromosomet hadde mista mesteparten av gena då mennesket og sjimpansen skilde lag, og at Y-kromosoma etter den tid har vore nokså like. Ein har sett for seg at den «einaste» rolla til Y-kromosomet er å sørge for at det blir laga sædceller og å bestemme kjønn på avkommet.

Nye funn

David Page ved Massachusetts Institute of Technology i Cambridge og forskargruppa hans har sekvensert dei delane av Y-kromosomet i menneske og sjimpansar som er hannspesifikke (dei kallar det for MSY, for «male-specific region of the Y chromosome»).

Dei fann ut at sjimpansen hadde att berre to tredjedelar av dei gena ein finn hos menneske. Ein fann òg ut at desse områda hos sjimpansar hadde dobbelt så mange palindrom (område som er snudde bak fram og er spegelbilete av andre sekvensar). Nye slike palindrom gir moglegheit for store strukturelle endringar i Y-kromosomet til begge artar.



Studiar av sjimpansar og menneske gir viktig informasjon om vår utvikling. Foto: iStockphoto.

Forklaringar

Kva er så årsaka til desse store endringane? Ein av mekanismane som kan liggje bak, er det konkurransefortrinnet det er å lage nye gen for sædproduksjon. Spesielt hos sjimpansen favoriserer naturleg seleksjon dei som produserer mykje sædceller. Det er fordi hannane parar seg med same fertile hoe i same syklus så hannar som har meir eller betre sæd får fleire avkom. Ein trur òg at det at Y-kromosomet ikkje utvekslar gen med X-kromosomet, gjer at Y-kromosomet har funne andre måtar å endre DNA-

et sitt på, slik som å rekombinere med seg sjølv og leggje til nye delar med likt DNA eller palindrom inn i genomet.

Kjelder:

- Hughes, J. F. (2010). Chimpanzee and human Y chromosomes are remarkably divergent in structure and gene content. *Nature*. 463(7280), 536–9.
- Gibbons, A. (2010). Y Chromosome Evolving Rapidly. *ScienceNOW* 13. januar, news.sciencemag.org/sciencenow/2010/01/13-03.html.

DeCODE Genetics gjenoppstår

Det islandske bioteknologiselskapet deCODE Genetics har hatt stor vitenskapelig suksess, men har samtidig slitt økonomisk i flere år. Nå er selskapet solgt, og de nye eierne satser på utvikling av nye diagnostiske produkter. Ett av spørsmålene i denne prosessen har vært om islendingenes gendata med sensitive personopplysninger kunne selges ut av landet.

Olve Moldestad



Foto: Scanpix.

Kári Stefánsson er lege utdannet ved Universitetet på Island (Háskóla Íslands). Han fikk sin spesialistutdanning i nevrologi ved Universitetet i Chicago før han ble professor ved Harvard-universitetet. Sammen med Jeffrey Gulcher dannet han deCODE Genetics i Reykjavik fordi Island har en homogen populasjon og slektsopplysninger som går tilbake til vikingtiden. Til tross for at han har vært daglig leder av deCODE i over ti år, og fortsetter som forskningssjef for det restrukturerte selskapet, har han ingen planer om å få sitt eget genom sekvensert. Begge foreldrene hans døde da de var i midten av sekstiåra, og broren hans har schizofreni. Han har derfor vært påpasselig med ikke å få vite noe om sitt eget arvestoff og sykdomsdisposisjoner. Han sier han helst vil dø uten å vite noe om sine egne genetiske «svakheter».

I november 2009 var det slutt, og deCODE ble trukket fra Nasdaq-børsen. I januar i år oppstod deCODE igjen med Saga Investments LLC som nye eiere. DeCODE vil fortsette alle sine aktiviteter, inkludert forskning på sykdomsgener, diagnostiske tester, kontraktsforskning og deCODEme, som tilbyr personlige genetiske undersøkelser. Ambisjonene er å omsette deCODEs mange forskningsgjennombrudd til medisinske produkter og tjenester. Fokus skal skiftes fra utvikling av medisiner til nye diagnostiske produkter. Det vitenskapelige arbeidet skal fortsatt ledes av deCODEs medgrunnlegger Kári Stefánsson (se tekstboks), mens forretningsdriften skal ledes fra Boston i USA.

Kobling av slekts- og gendata

DeCODE fikk internasjonal oppmerksomhet i 1998–1999 da selskapets islandske datterselskap, Íslensk erfðagreining ehf., fikk lisens til å etablere og drive en sentral helsedatabase på vegne av den islandske stat. Lisensen åpnet for kobling av databasen til slekts- og genmarkørdatabaser. Denne ordningen ble senere opphevet av islandsk høyesterett fordi loven var for vag når det gjaldt datasikkerhet, kryptering, kobling til andre databaser og andre personvern hensyn.

Vellykket forskningsprogram

Under behandlingen av denne saken i rettsapparatet begynte deCODE å oppret-

te sin egen database med helseopplysninger, biologiske prøver og genomisk informasjon basert på informert samtykke. Denne databasen inneholder i dag opplysninger og biologiske prøver fra 140 000 islendinger (44 prosent av befolkningen) og fra omlag 350 000 personer fra andre land. Samarbeidende leger sender inn data fra de pasientene som samtykker til deltagelse i forskningen. Fra disse dataene finner forskerne ved deCODE fram til individer som er i slekt, og ber legene om å spørre de aktuelle pasientene om å avgi en blodprøve. Denne databasen har dannet grunnlaget for et svært vellykket forskningsprogram. DeCODE har et publiseringsvolum som ethvert medisinsk institutt ville vært stolt over, og har regelmessig publisert i de beste vitenskapelige tidsskriftene.

Forut for sin tid

Selv om grunnforskningsgjennombruddene har kommet på rekke og rad, har det ikke vært like enkelt å omsette kunnskapen til kommersielle tjenester og produkter. DeCODE var ikke i stand til å utvikle nye medisiner og andre produkter raskt nok til å få fornyet tillit og penger fra investorene da finanskrisen satte inn. Kári Stefánsson har også pekt på en annen årsak til finansieringsproblemene; han mener selskapet ble etablert noen år for tidlig. DeCODE begynte sin forskning og utvikling før billige og standardiserte teknologier for genomanalyser ble tilgjengelige.

DeCODE og Island har også vært forut for sin tid gjennom å ta de grunnleggende debattene knyttet til registerdata, biobanker, genetisk informasjon og personvern for andre nasjoner. Resultatet av disse debattene gjenspeiles i deCODEs virksomhet i dag. Helsedata/fenotypiske data (den egenskapen man observerer, for eksempel sykdom) blir kryptert av en tiltrodd tredjepart slik at personidentifiserbar informasjon blir erstattet med koder før deCODE mottar dataene. Deltagerne kan kontaktes via sin lege ved å reversere den samme prosessen. Dette og andre personvern fremmende tiltak som informert samtykke, har ikke vært til hinder for de imponerende vitenskapelige framskrittene som deCODE har produsert.

Hva skjer med sensitive gendata?

Interessen for å samle biologisk materiale øker, så antallet biobanker med humane prøver er også økende. Derfor er det stor interesse knyttet til håndteringen av salget av deCODE Genetics. I Norge er det foreslått at det skal opprettes flere nye sentrale helseregistre (se leder s. 3 og artikkel s. 8). Norge har også flere store befolkningsundersøkelser med tilhørende biobanker, der det er samlet inn biologiske prøver fra flere hundre tusen personer. Til sammen utgjør disse helseregistrene og biobankene en internasjonalt sett interessant forskningsressurs. Utlevering av norske helsedata og biologiske prøver er også en viktig del av internasjonalt forskningssamarbeid. Nylig ble for eksempel data fra Norge brukt sammen med deCODEs data i en «genomvid assosiasjonsstudie» (GWAS) til å identifisere flere vanlige genvarianter som regulerer hjertefrekvens.

I forbindelse med konkurransen til deCODE var en av problemstillingene for potensielle kjøpere om databasen og biobanken kunne flyttes fra Island. En klar forutsetning for at databasen kunne flyttes utenlands, var at alle personidentifiserende data ble slettet eller gjort anonyme. Kári Stefánsson gikk lengre og sa til tidsskriftet *Nature* at databasen aldri vil bli solgt ut av landet fordi den inneholder sensitiv informasjon om islendinger. De biologiske prøvene i biobanken til deCODE er også avgitt under forutsetning av at de blir returnert til givernes behandlende leger når deCODEs studier er avsluttet.



Biologiske prøver i deCODEs biobank. Foto: gettyimages.

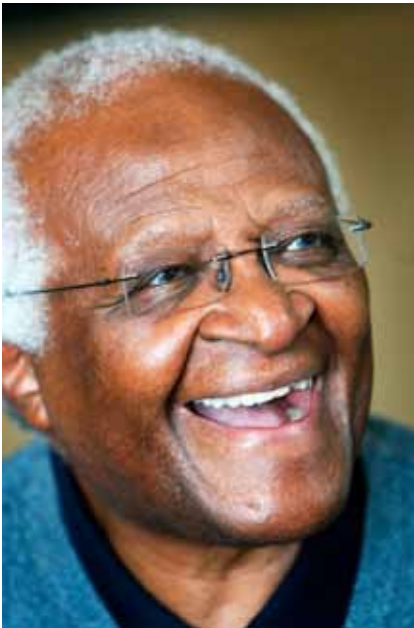
Kilder:

- Butcher, J. (2007). *Kári Stefánsson: a general of genetics. Lancet*, 369(9558), 267.
- Holm, H. et al. (2010). *Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration. Nat Genet*, 42(2), 117–22.
- Hayden, E. C. (2009). *Icelandic genomics firm goes bankrupt. Nature*, 462(7272) 401.
- Kaiser, J., (2009). *Cash-starved deCODE is looking for a rescuer for its biobank. Science*, 325 (5944), 1054.
- Pearson, H. (2003). *Kári Stefánsson. Nat Med*, 9(9), 1099.

«Gamle» genomer sekvensert

Sekvensering av genomene til både nålevende og døde gir oss verdifull innsikt i menneskets historie. Nå er representanter fra noen av Afrikas eldste samfunn sekvensert, og en av dem er biskop Desmond Tutu.

Olve Moldestad



Erkebiskop Desmond Tutu har fått sitt genom sekvensert. Foto: Scampix.

Hittil i 2010 har det blitt publisert to fulle sekvenser av genomer som er «gamle» på hver sin måte. Den ene sekvensen stammer fra en mann som levde på Grønland for om lag 4000 år siden. Den andre er fra en nålevende mann, med navnet !Gubi, fra Khoisan-samfunnet i Namibia. Khoisan-samfunnet er et av de eldste menneskesamfunn, og Khoisan-individene viderefører en eldgammel slektslinje. I denne studien er også erkebiskop Desmond Tutus genom sekvensert.

Afrikanske gener med store variasjoner

Mennesket oppstod i Afrika og har siden spredt seg utover hele kloden. Noen afrikanske folkeslag er derfor blant de eldste populasjonene i verden. Folk fra Khoisan-samfunnet er jegere og sankere. Sammenlignet med nyere populasjoner fra Vest-Afrika, Europa og Asia har de svært stor genetisk variasjon. Sammenligning mellom !Gubis genom fra den sørlige delen av Kalahariørkenen og eksomene (det vil si alle eksoneene – de delene av arvestoffet som koder for proteiner og som utgjør omtrent 1 prosent av DNA-et) til tre andre Khoisan-menn fra den nordlige delen av Kalahari, indikerer at de er mer genetisk forskjellig fra hverandre enn europeere er fra asiater, dette til tross for at noen av dem bare bor en dagsmarsj fra hverandre.

Forskergruppen som har sett på de afrikanske genomene, fant ut at både !Gubi og Tutu hadde litt over én million unike SNP-er (single nucleotide polymorphisms – enkelt nukleotidendringer) som de delte med hverandre eller noen av de andre fullstendig sekvenserte genomene. Dette er vesentlig flere forskjeller enn for de tilgjengelige vestafrikanske, europeiske og asiatiske genomene, og indikerer at det er større genetisk variasjon innad i Afrika enn i resten av verden.

Det ble også undersøkt om de nye unike SNP-variantene som ble funnet, er bevart fra «urgenomet» til moderne mennesker, eller om det store tilfanget av nye variasjo-

ner oppstod uavhengig i de afrikanske populasjonene etter utvandringene til Europa og Asia. Sammenligning med det humane referansegenomet (med navnet Build 36 [hg18], se www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/assembly/grc/index.shtml) og sjimpansegenomet viste at størstedelen av SNP-variasjonene er kommet til etter at Khoisan-folket skilte lag fra andre humane populasjoner.

De to nye helgenomsekvensene og de tre nye eksomene fra Afrika vil også bidra til å avklare noen av de store spørsmålene om menneskehetens opprinnelse og spredning: Hvor i Afrika oppstod de første moderne menneskene? Hvor lenge er det siden? Når begynte den opprinnelige folkevandringen ut av Afrika, og hvem var det som utvandret?

Genetiske særtrekk

Genene til Khoisan-mennene i studien viste også interessante tegn på tilpasning til ørkenforhold. Tre av mennene hadde en bestemt versjon av genet *ACTN3*, som er uttrykt i muskelceller og er knyttet til raske løpsevne. Alle Khoisan-mennene hadde en bestemt variant av smaksreseptorgenet *TAS2R38*, som gjør det lettere å unngå noen bitre og giftige planter. Mennene manglet imidlertid den Afrika-spesifikke-*DARC*-varianten som beskytter mot malarieinfeksjon. Flere andre genetisk særtrekk ble også observert.

Grønlandske gener

Fra et annet ekstremt sted på jorden, Ark-

tis, kommer den første helgenomsekvensen fra et steinaldermenneske som levde for om lag 4000 år siden. Arvematerialet stammer fra en klump med menneskehår funnet godt bevart i permafrosten ved Qeqertassuk i Diskobukta på Vest-Grønland. Forholdene på Grønland har gjort at arvematerialet var godt bevart og lite forurenset av bakterier, sopp og annet menneske-DNA. Forurensning fra annet DNA og generell nedbrytning er et stort problem i områder med høyere temperatur. Hele 84 prosent av det analyserte arvematerialet stammet antagelig fra mannens eget DNA.

Forskningsarbeidet, som ble ledet av danske forskere, viste at mannens forfedre kom fra Øst-Sibir og at mannen hørte til den tidlige Saqqaq-kulturen (datert med radiokarbondatering til 3900–3100 år før nåtid (satt til 1950)). Disse folkene var nært beslektet med andre arktiske befolkningsgrupper fra Asia. Dette var overraskende fordi de fleste teorier foreslår at Saqqaq-folket stammer fra nordamerikanske folkeslag. SNP-analysen som forskerne brukte, indikerer at Saqqaq-folket skilte lag med Chukchis-folket i Sibir for cirka 200 generasjoner (5400 år) siden, altså bare 1400 år før mannen levde på Grønland. Dette indikerer en relativ nylig folkevandring fra Asia, over Beringstredet og Nord-Amerika, til Grønland.

Analysen av mannens arvemateriale gir også detaljer om ham selv. Han hadde for eksempel blodtype A+, brune øyne, mørkere hud enn dagens europeere, tykt og mørkt hår, «asiatiske» tenner, tørr ørevoks, tendens til håravfall og metabolisme og kroppstype som passer til et liv i Arktis. Isotopanalyse av det biologiske materialet viste også at mannen i stor grad levde av mat høstet fra havet.

Dette er bare starten

Med det økende antall SNP-er som kan kobles til fysiologiske og anatomiske særtrekk har man et «rettsmedisinsk» verktøy av økende styrke, som gir oss muligheten til å «rekonstruere» utdødde folkeslag, eller å fortelle noe om døde folks sannsynlige helsetilstand.

De fallende kostnadene og den økte kapasiteten for helgenomsekvensering som vi ser i dag (se tekstboks s. 18), gjør at vi trolig snart får helgenomkunnskap om andre minoritetspopulasjoner.

FAKTABOKS

Kjendisgenetikk

Flere kjendiser er nå sekvensert. Fra før er hele genomene til de kjente genteknologene James Watson og Craig Venter sekvensert. Nå er skuespiller Glenn Close og erkebiskop Desmond Tutu de siste tilskuddene på den eksklusive listen over individer som har fått hele genomets sitt sekvensert, og de er de første ikke-vitenskapelige kjendisene. Identiteten til Close og Tutu er ikke av vesentlig vitenskapelig betydning, men vil trolig bidra til økt oppmerksomhet omkring helgenomsekvensering. Glenn Close er i tillegg den første kvinnelige navngitte person som har fått genomets sitt fullt ut sekvensert og publisert. En annen kvinne, genetikeren Marjolein Kriek, fikk sitt genom sekvensert i 2008, men det har ikke blitt publisert. Close, som kommer fra en familie med mentale lidelser og som var med å grunnlegge organisasjonen BringChange2Mind, håper at mer genetisk kunnskap skal gjøre mentale lidelser mindre stigmatiserende og resultere i bedre behandling.

Nobels fredsprisvinner erkebiskop Desmond Tutu er kjent for sin kamp for menneskerettighetene og mot apartheidregimet i Sør-Afrika. Hans genom ble valgt som representant for Sotho-Tswana- og Nguni-språkgruppene, som utgjør de to største Bantu-grupperingene i det sørlige Afrika. Bantuene utgjør majoritetsbefolkningen i det sørlige Afrika og fungerer derfor som en referanse for andre, mindre populasjoner i området. Overraskende viste helgenomsekvensen at Tutu hadde slektskap med jeger- og sankersamfunnet Khoisan gjennom sin mors slektslinje. Tutu er begeistret over funnene og sier til BBC at han føler seg privilegert og velsignet over å være i slekt med Khoisan-folket. Tutus helseopplys-

ninger er allerede offentlige og viser at han har hatt polio, tuberkulose og kreft. Sammen med hele genomets hans kan helseopplysningene bidra til vitenskapelig innsikt i disse sykdommene. Genteknologen Watson derimot, har av hensyn til sin egen familie holdt tilbake alle sekvensdata om apolipoprotein E (ApoE), som kan indikere sen Alzheimers sykdom, en sykdom som er uhelbredelig og som en av hans bestemødre led av. Da det ble vist at hans ApoE-status kunne estimeres med høy sannsynlighet fra omkringliggende DNA, valgte han å trekke ytterligere 2 millioner baser fra regionen der ApoE-genet ligger.



Skuespilleren Glenn Close ble den første kvinnen som fikk genomsekvensen sin publisert. Foto: Scanpix.

Kilde:

Nyholt, D. R. et al. (2009). On Jim Watson's APOE status: genetic information is hard to hide. *Eur J Hum Genet*, 17(2), 147–9.

Kilder:

- Rasmussen, M. et al. (2010). Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature*, 463(7282), 757–62.

- Schuster, S.C. et al. (2010). Complete Khoisan and Bantu genomes from southern Africa. *Nature*, 463(7283), 943–7.

Åpne møter våren 2010

Etisk skråblikk på assistert befruktning

Hvordan bruker vi assistert befruktning i dag? Har det gått fra å være et tilbud for dem som er infertile av medisinske årsaker til å en god reserveløsning for dem som venter for lenge med å få barn? Eggdonasjon og surrogatmorskap er ikke tillatt i Norge i dag. Par som ønsker denne typen tjenester drar i dag til utlandet for å unnfange barn. Hvilke argumenter har man for og imot eggdonasjon og surrogati?

Følg med på www.bion.no/moter/ for dato, tid og sted.

Norske gener?

Et tverrfaglig møte om genetikk i den norske befolkning. Vi legger vekt på de muligheter ny teknologi som helgenomanalyser nå bringer og ser dette i sammenheng med biobanker og helseregistre. Det legges opp til å belyse et bredt felt av problemstillinger som favner blant annet historie, evolusjon, sykdom, behandlingsmuligheter og språk. Hvilke etiske problemstillinger støter vi på?

Tid og sted: 27. og 28. mai i Auditoriet, Forskningsbygget, Radiumhospitalet.

Arrangementet er et samarrangement mellom genetikk-miljøer i Oslo og Trondheim, S. K. Thoresens legat og Bioteknologinemnda.

Følg oss på Twitter

www.twitter.com/bion_no



Biotekquiz

Spørsmål

1. Kor mange medlemmar har Bioteknologinemnda?
2. Kva står forkortinga PGD for?
3. Kva heiter nemnda som vurderer søknader om PGD?
4. Kva står forkortinga GMO for?
5. Kven er leiar for Bioteknologinemnda?
6. Kva er ein biobank?
7. Kva er eit helseregister?

Svar

1. 21
2. Preimplantasjonsdiagnostikk, engelsk «Preimplantation Genetic Diagnosis»
3. Preimplantasjonsdiagnostikknemnda (PGD-nemnda)
4. Genmodifiserte organismar
5. Lars Ødegård, til dagleg generalsekretær i Norges Håndikapforbund
6. Samling av biologisk materiale
7. Samling av helseopplysningar (kan òg vere genetisk informasjon)

