

Tidsskrift fra Biotechnologinemnda

[illegible]

Kreftgenomprosjektet
Genetikk og høyt blodtrykk
Norsk Rødt Fe og genomisk seleksjon

Innhold

Leder	3
Nytt fra nemnda	
Mat fra klonede dyr	4
Samstemt for utvikling?	5
Endring av system for vaksinasjonskontroll (SYSVAK-register)	6
Høringsprosess i strid med god forvaltningsskikk	7
Det internasjonale kreftgenomprosjektet	8
Blir vi mennesker stadig likere, eller bare mer forskjellige?	10
Virus og evolusjon: Hva kom først?	12
Hvilken vei første til rask og blomstrende suksess?	15
Fruktbar og frisk, det er Norsk Rødt Fe!	18
Er høgt blodtrykk arveleg?	20
Nye temaark	24



Fylogenetisk tre som viser slektskapsforhold mellom arter på bakgrunn av genomsammenlikninger. Sentrum i sirkelen er det siste felles opphav for alt liv på jorda. De ulike fargene representerer ulike livsformer; lilla er eukaryoter som sopp, protister, planter og dyr, hvit er arkebakterier og grønn er bakterier. Bakgrunnsfotoet er av en reptil i en tropisk regnskog.
Figur/foto: Wikimedia.org/Istockphoto

GENialt Nr. 2/2009 – 18. årgang

Redaksjonen avsluttet: 10. juli 2009

Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne

Redaktør: Casper Linnestad

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

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 seks departementer. Bioteknologinemndas sekretariat er lokalisert i Oslo sentrum.

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

Evolusjonsteori og praksis

Lars Ødegård

I år feires 200-årsdagen til Charles Darwin (1809-1882) og det er i tillegg 150 år siden utgivelsen av hans hovedverk *"Om artenes opprinnelse"*. Den sentrale teorien til Darwin er evolusjon ved naturlig utvelgelse. Darwin så utviklingsbiologiske sammenhenger mellom livsformer på jorda, og støttet seg på fossile funn hvor han fant overgangsformer som bekreftet hypotesen. Han hadde likevel ikke grunnlag for å forstå hvilke mekanismer som forårsaket endringene som evolusjonen kunne innvirke på.

I dag går forskere i dybden, studerer gener og genomer og bekrefter Darwins hypotese gang på gang. Dagens arter *har* utviklet seg fra tidligere livsformer. En enkelt baseforandring i ett gen kan føre til flere prikker på en insektvinge, som igjen gjør den til en mer attraktiv parringspartner. På den annen side – blir insektet da også lettere observert, og dermed oftere spist, av fugler? Over tid er slike små endringer og naturlig utvelgelse hovedmekanismen for utviklingen av arter, hver med nye tilpasninger.

I evolusjonsmessig sammenheng har menneskeheten bare vært på jorda noen få øyeblikk. Vi har lagt bak oss rundt 25 000 generasjoner siden vi skilte lag med sjimpansene. En bakterieart kan på sin side gjennomgå like mange generasjoner på et par år, og en HIV-infisert person kan produsere 10 milliarder nye viruspartikler på en dag. Med andre ord; vi utsettes hele ti-

den for nye sykdomsfremkallende bakterier og virus. Noen blir syke, andre ikke, men til sammen gir de oss en praktisk leksjon i de darwinistiske prinsipper.

Til tross for stadig mer omfattende dokumentasjon, er det fortsatt mange som ikke kan forene naturvitenskapelige bevis med religiøse syn. Hvordan skal et samfunn forholde seg til dette? I USA tror fortsatt over halvparten av befolkningen at mennesket ikke stammer fra tidligere dyrearter, og avviser med det evolusjonsteorien. I Norge står det noe bedre til, om lag 20 % er kreasjonister.

Hva så med beslutningsprosessene? Forutsetningen for de aller fleste av oss er at våre beslutningsprosesser baserer seg på naturvitenskapelige prinsipper. Strategier for bekjempelse av fugleinfluensavirus H5N1, svartrustsopp på korn eller en fornuftig forvaltning av våre marine ressurser er alle basert på evolusjonsteorien til Darwin.

Videre innsats og forskning vil gi oss stadig mer kunnskap om sammenhengene i naturen. Samtidig må vi være ydmyke for hvor stor kompleksiteten er, og hvor lite vi tross alt vet. Med muligheter for en egenskap, mer eller mindre styrt utvikling, ligger det også store etiske utfordringer i å finne ut hvorledes vi skal forholde oss til både ervervet og manglende kunnskap. La oss alle bruke litt av sommeren til refleksjon!



Mat fra klonede dyr

Fagmyndigheter både i USA og Europa har konkludert med at kjøtt og melk fra klonede kuer, griser og geiter er like trygt å spise som kjøtt fra ikke-klonede dyr. Bør vi da tillate import av kjøtt fra klonede dyr til Norge? Bioteknologinemnda mener nei.

Ole Johan Borge



Foto: ScandinavianStockPhoto.

I USA og enkelte andre land har man nå begynt å bruke kloning for å lage "kopier" av de beste avlsdyrene. USA ønsker å eksportere kjøtt fra klonede dyr til Europa. Som en følge av det, kan det komme klonet, amerikansk kjøtt også i norske matbutikker. EU-kommisjonen har diskutert denne saken, men har forløpig ikke fattet et endelig vedtak.

Enklere å kloner

Det er i dag teknisk mulig å kloner en lang rekke dyrearter. Metodene har blitt enklere, og de økonomiske kostnadene har sunket mye de siste årene. For eksempel er det i dag bedrifter som tilbyr privatpersoner å kloner kjæledyrene deres, og det er klonet flere sportshester. En fordel med kloning er at individet som skal klones ikke behøver å være fertilt. Dette er spesielt nyttig ved kloning av vallaker (kastrede hingster).

Matvaretrygghet

Presidenten for EU-kommisjonen har anmodet både EFSA (European Food and Safety Agency) og EGE (European Group on Ethics in Science and New Technologies) om å avgi uttalelser knyttet til bruk av matprodukter fra klonede dyr. Det er i hovedsak kjøtt og melk fra klonede dyr som vurderes solgt som mat til mennesker.

EFSA har vurdert hensyn knyttet til matvaresikkerhet, dyrehelse, dyrevelferd og miljøkonsekvenser i forbindelse med bruk av klonede dyr. Selv om EFSA mener at det er et tynt faktagrunnlag på dette området, konkluderer de likevel med at det ikke er noe som tyder på at det er noen fare forbundet med å spise matprodukter verken fra klonede dyr eller fra deres avkom. EFSA mener også at det ikke er grunn til å tro at miljøkonsekvensene for klonede dyr skiller

seg vesentlig fra dyr som er unnfanget på vanlig måte.

Både europeiske og amerikanske myndigheter har konkludert med at produktene fra klonede dyr trolig ikke er forskjellig fra de tilsvarende produktene fra ikke-klonede dyr. Men, hvilke andre faktorer teller i tillegg til matvaretrygghet?

Etikk og dyrehelse

En høy andel av klonene overlever ikke frem til fødsel. Hos storfe dør omkring 20 % av de levende fødte klonene innen 24 timer. Ytterligere 15 % dør i løpet av de første månedene. Årsaken til dødsfallene er i hovedsak LOS (large offspring syndrome). LOS skyldes feil i genreguleringen, og kjennetegnes ved at hele dyret eller enkeltorganer er større enn normalt. LOS er også hovedårsaken til at de fleste klonede dyrene forløses med keisersnitt for å unngå komplikasjoner under fødselen. Enkelte varianter av LOS kan i noen grad kan gå over av seg selv eller behandles, men nemnda mener at disse dyreetiske forholdene er så viktige at den ikke vil anbefale bruk av klonede dyr i matproduksjonen.

Norsk lov

Det er i Norge i forbudt å kloner virveldyr og krepsdyr til matproduksjon.

Bioteknologinemndas anbefaling

Bioteknologinemnda mener at det ikke bør åpnes for import av matvarer fra klonede dyr. Nemnda begrunner dette blant annet med at både de klonede dyrene selv og dyrene som føder dem, blir utsatt for smerte og lidelse som ikke kan rettferdiggjøres i matproduksjon. Avkom fra klone-

de dyr utsettes i liten grad selv for økt lidelse, men nemnda vil også anmode om at matvarer fra disse dyrene blir forbudt å importere på grunn av dyrevelferdshensynene tidligere i matkjeden.

Hovedårsaken til økt sykkelighet hos klonede dyr er som nevnt feil i genreguleringen. Ett av de viktige spørsmålene knyttet til matvaresikkerhet, er om de samme feilene også bidrar til å endre den ernæringsmessige sammensetningen, eller på annen måte endrer produktene fra klonede dyr slik at de ikke lenger er lik de tilsvarende produktene fra vanlige dyr ("substantially equivalent"). For å avklare om endringer i genreguleringen påvirker matproduktene fra disse dyrene, bør det gjennomføres av-

anserte molekylærbiologiske undersøkelser. Det er ikke tilstrekkelig å vurdere kjøttet visuelt eller måle innholdet av de vanligste næringskomponentene, mener Bioteknologinemnda.

For Bioteknologinemnda er det også viktig at man bidrar til et konsistent regelverk. Det ville være et paradoks om Norge tillater import av produkter som det er forbudt å produsere i Norge. Nemnda mener også at kloning av avlsdyr er en utvikling i feil retning. Genetisk variasjon er avgjørende for en robust matvareproduksjon både i dag og i morgen.

Skulle import av matvarer fra klonede dyr likevel bli en realitet, bør det vurderes nær-

mere hvilke krav som skal stilles til dokumentasjonen og eventuelt merkingen av produktene.

Hvis kloningsteknologien en gang i fremtiden ikke medfører økt lidelse for dyrene, mener nemnda at denne saken bør diskuteres på nytt. Uttalelsen kan leses på www.bion.no

Les mer:

- *Opinion nr. 23 fra EGE av 16.01.2008 kan leses på http://ec.europa.eu/european_group_ethics/activities/docs/opinion23_en.pdf.*

- *EFSA-rapport av 15.07.2008 kan leses på http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902019540.htm.*

Samstemt for utvikling?

Utviklingsutvalget har i utredningen NOU 2008:14 *Samstemt for utvikling?* sett på hvordan norsk politikk på ulike områder virker inn på utviklingen i fattige land. Bioteknologinemnda har kommentert utredningen, og peker spesielt på en manglende diskusjon om bruk av genmodifiserte planter i forhold til utviklingsland.

Ole Johan Borge

Utviklingsutvalget beskriver i utredningen en rekke områder der internasjonal handel er viktig. Utvalget nevner imidlertid ikke handel med genmodifiserte organismer (GMO) eller produkter fra slike. Bioteknologinemnda pekte derfor på at handel med GM-produkter (hovedsakelig soya, bomull, mais og raps) utgjør en stor del av verdenshandelen, og at andelen har vokst jevnt fra introduksjonen på midten av 90-tallet. Handel med GM-produkter er politisk omstridt blant annet fordi bare fem land står for ca. 90 % av produksjonen, og fordi motstanden mot GM-produkter er sterk i mange land og regioner.

Utvalget foreslår flere kunnskapspolitiske tiltak overfor utviklingsland. Bioteknologinemnda er generelt positiv til de foreslåtte tiltakene. Nemnda trekker frem vik-

tigheten av at utviklingslandene selv blir i stand til å hevde sine egne interesser i møte med kapitalsterke industriland eller bedrifter. Nemnda mener spesielt at Norge kan bistå utviklingsland ved utarbeidelse av eget lovverk på områdene knyttet til bioteknologi og patenter. Som eksempel vil Bioteknologinemnda trekke frem kursene om biosikkerhet som arrangeres av Genøk i Tromsø. Dette er kurs som har et stort antall deltakere fra utviklingsland. Genøk og Norad gir også støtte til å utvikle nasjonal kompetanse på biosikkerhet i blant annet Zambia og Kina.

Utvalget foreslår at norske myndigheter bør pålegge mottakere av offentlige forskningsmidler om å publisere artikler i fritt tilgjengelige elektroniske journaler. Dette er viktig fordi mange utviklingsland ikke

har råd til å betale for dyre tidsskriftabonnementer. Eksempelvis brukte Universitetet i Oslo 50 millioner på slike abonnementer i 2005. Selv om Bioteknologinemnda er positiv til forslaget, peker den på at det vil koste penger å gjennomføre tiltaket, og at det er uheldig dersom kostnadene ved publisering i fritt tilgjengelige tidsskrifter må dekkes av forskerne selv.

Bioteknologinemnda støtter utvalgets anbefaling om at Norge bør arbeide for å redusere de utilsiktede, negative konsekvensene som patenter og andre immaterielle rettigheter kan ha på forskning og utvikling i utviklingsland.

Hele uttalelsen kan leses på www.bion.no

Endring av system for vaksinasjonskontroll (SYSVAK-register)

Hovedformålet med SYSVAK-registeret er å samle inn og holde oversikt over vaksinasjonsstatus og bivirkninger hos barn som får vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet. Alle barna blir i dag automatisk registrert. Personer over 18 år registreres ikke i SYSVAK-registeret. Helse- og omsorgsdepartementet ønsker nå å utvide SYSVAK slik at også alle andre som tar vaksine kan bli registrert om de selv ønsker det. Bioteknologinemnda støtter departementet i at alle bør kunne registreres. Bioteknologinemnda er imidlertid bekymret for at registreringen av bivirkninger ikke er god nok.

Ole Johan Borge

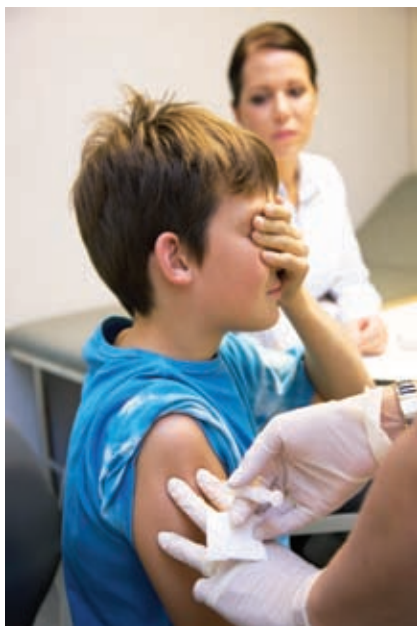


Foto: YAYMicro

Endringene for registrering i SYSVAK kommer som følge av innføringen av HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet fra høsten 2009. Folkehelseinstituttet fikk i desember 2006 en tidsbegrenset konsesjon fra Datatilsynet til å kunne registrere personer over 18 år som får HPV-vaksine (vaksine mot humant papillomavirus) i SYSVAK. For å kunne registrere dem som

i dag tar HPV-vaksine på privat initiativ, må hver enkelt spørres og samtykke til slik registrering. Helsepersonell har imidlertid i dag ikke en plikt til å informere personen om denne muligheten for registrering i SYSVAK. I tillegg til alle som får en vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, får også dem under 18 år som tar annen vaksine (for eksempel reisevaksine) tilbud om registrering i SYSVAK. Departementet foreslår nå at den HPV-vaksinerte skal gis informasjon om at hun/han blir registrert i SYSVAK-registeret, men at det er mulighet for å reservere seg mot slik registrering.

En annen begrunnelse for utvidelsen av SYSVAK-registeret er at det hadde vært ønskelig å registrere hvem som tar vaksiner (for eksempel reisevaksiner) utenfor barnevaksinasjonsprogrammet og hva slags vaksine de tar. I dag er det ikke noe sentralt register over reisevaksiner og man er avhengig av at hver enkelt selv holder oversikt over hvilke vaksiner man har fått utenfor barnevaksinasjonsprogrammet. Departementet foreslår at det skal være en plikt for helsepersonell å informere om muligheten for registrering, men det må gis et aktivt samtykke til registrering.

Bioteknologinemndas kommentarer
Nemnda er generelt positiv til oppfølging

etter vaksiner. Spesielt mener nemnda det er viktig at det gjennomføres gode oppfølgingsstudier av HPV-vaksinerte, for å få informasjon om effekt og bivirkninger av vaksinen. En enstemmig Bioteknologinemnd støtter departementet i en forskjellsbehandling av vaksiner som inngår i barnevaksinasjonsprogrammet og andre typer vaksiner.

For vaksiner som inngår i barnevaksinasjonsprogrammet bør det være automatisk registrering av barna som i dag, men med en reservasjonsrett for dem som tar disse vaksinene utenfor det ordinære vaksinasjonsopplegget som normalt gjennomføres på skolene. Dette vil for eksempel gjelde HPV-vaksinen dersom den tas av personer over 18 år, selv om vaksinen inngår i barnevaksinasjonsprogrammet.

For andre typer vaksiner mener Bioteknologinemnda at det bør være adgang til å bli registrert i SYSVAK, men at en eventuell registrering skal baseres på et aktivt samtykke etter at helsepersonell har spurt om adgangen til registrering.

Registrering av bivirkninger

Bioteknologinemnda er bekymret over at man ikke får registrert alle bivirkninger som muligens skyldes vaksiner. Dette

kan delvis skyldes at det i Norge i dag bare er helsepersonell som kan melde inn bivirkninger. I USA har man et system der alle kan rapportere inn mulige bivirkninger etter vaksiner (http://vaers.hhs.gov). Bioteknologinemnda ber norske myndigheter om å vurdere et slikt system også i Norge.

Nemnda ønsker at man for nye vaksiner, som HPV-vaksinen, registrerer tilnærmet alle bivirkninger i en begrenset periode. Dette bør gjelde uavhengig av alvorlighetsgrad og om bivirkningene var tidligere kjent eller ikke. På den måten vil man kunne få en bedre oversikt over bivirkninger i den norske befolkningen etter innføringen av nye vaksiner.

Livmorhalscreeningprogrammet

Under kapittelet om "økonomiske og ad-

ministrative konsekvenser" skriver departementet at når en stor andel av unge kvinner er vaksinert mot HPV, vil man kunne modifisere livmorhalscreeningprogrammet med sjeldnere undersøkelser.

Bioteknologinemnda mener det er oppsiktsvekkende at departementet allerede nå begynner å drøfte en reduksjon av omfanget av screeningprogrammet – og de økonomiske innsparingene ved dette – på grunn av HPV-vaksinen. Dette fordi dagens vaksiner bare beskytter mot to av de omkring 12 kjente kreftfremkallende HPV-typene og at det fortsatt går mange år før man i beste fall kan forvente en reduksjon av antall forstadier til kreft. Nemnda mener at man eventuelt heller bør diskutere en utvidelse av programmet slik at også andre kreftsykdommer enn livmor-

halskreft kan oppdages. Dette kan for eksempel gjelde kreft i livmor og eggstokker.

Antall tilfeller av livmorhalskreft har de siste årene gått markant ned, dette skyldes hovedsakelig livmorhalscreeningen. Tre av fire norske kvinner deltar i screeningprogrammet og den siste fjerdedelen står for hele 2/3 av alle krefttilfellene. Om man brukte midler til å øke oppslutningen om screeningsprogrammet fra 75 % til 85 % ville vi oppnå en umiddelbar og betydelig reduksjon i dødelighet av livmorhalskreft. Det haster derfor å øke deltakelsen i screeningprogrammet.

Hele uttalelsen fra Bioteknologinemnda kan leses på www.bion.no.

Høringsprosess i strid med god forvaltningsskikk

Vaksine mot HPV (humant papillomavirus) skal tilbys alle jenter i 7. klasse fra høsten. Bioteknologinemnda har tidligere anbefalt norske myndigheter om å utsette oppstart av vaksinen for å få bedre tid til å forbrede vaksinestart og utarbeide god informasjon til dem som får tilbud om vaksine. Bioteknologinemnda er positiv til at Folkehelseinstituttet har sendt deler av informasjonsmateriellet på høring, men er så kritisk til informasjonsmateriellet og høringsprosessen at nemnda har sendt brev til FHI med spørsmål vedrørende måten denne høringen gjennomføres på.

Ole Johan Borge

Folkehelseinstituttet (FHI) sendte nylig på høring et utkast til informasjonsbrosjyre til jentene og deres foresatte, i praksis med én ukes svarfrist. Det er prisverdig at FHI sender brosjyren på høring, men Bioteknologinemnda stiller spørsmål ved hvorfor høringsfristen var så kort. Spesielt underlig blir den korte fristen da FHI samme dag som høringsfristen gikk ut, la en oppdatert versjon av informasjonsbrosjyren ut på FHIs hjemmeside med en oppfordring til leserne om å gi tilbakemelding på brosjyren, uten at det ble gitt en svarfrist.

Like viktig som informasjon til dem som skal ta vaksinen, er informasjonen til helsepersonellet som skal informere og gi vaksinen. Dette informasjonsmateriellet ble ikke sendt på høring.

Bioteknologinemnda har på grunn av dette blant annet stilt følgende spørsmål:

- Ønsker FHI med høringsprosessen å få innspill på utformingen av informasjonsbrosjyren som skal gis til jentene og deres foresatte, eller gjennomføres høringen bare få å gi dokumentet legitimitet?

- Hvorfor omtaler faktaheftet vaksinen Cervarix uten at det tydelig kommer frem at Gardasil er valgt for barnevaksinasjonsprogrammet?
- Nemnda ber også om en begrunnelse på hvorfor den to-årige avtalen med leverandøren av Gardasil ikke er offentlig tilgjengelig slik at alle kan se hva norske myndigheter skal betale for vaksinen og hva denne avtalen innebærer.

Brevet kan i sin helhet leses på www.bion.no.

Det internasjonale kreftgenomprosjektet

Nye sekvenseringsmetoder blir såpass rimelige og raske at helt nye kliniske undersøkelser blir mulige. Ikke bare kan man nå sekvensere enkeltpersoners arvestoff, men også pasienters svulster. Ved å se etter hva som er forskjellen på genomet i en kreftcelle og en normal celle fra en og samme person kan man avdekke mutasjoner i kreftcellene. Men slike forskningsprosjekter og diagnostiske metoder reiser også helt nye utfordringer. Hva er sensitiv informasjon, og hvorledes skal pasientene informeres for å kunne avgi et reelt samtykke?

Ola Myklebost



Foto: Istockphoto

Selv om prisene på sekvensering stadig faller, koster det fortsatt mellom hundre og to hundre tusen kroner for hvert genom. Muligheten til å bestemme individuelle genomsekvenser er fascinerende, og enkelte høyprofilerte forskere, deriblant Craig Venter, James Watson og George Church, har gått i bresjen ved å legge ut sin egen genomsekvens på nettet, dog med noen grad av sensur på sensitive områder (se blant annet GENalt 4/2007). De poengterer hvor verdifullt det er å "kjenne sitt genom" for å forvalte både sin egen og etterkommernes helse (se <http://www.personalgenomes.org/>).

Andre hevder at dette er den ultimale ekshibisjonisme, eller en utrolig naiv tilnærming siden vi ikke er i nærheten av å forstå genomets kompleksitet, og enda mindre hvordan denne kunnskapen skal bidra til å forhindre sykdom eller hvordan vi skal få et langt og godt liv. Men sekvensering av eget genom er en ting. Noe helt annet er å legge det ut på Internett. Da røpes også en stor del av arveegenskapene til dine nærmeste familiemedlemmer og konsekvensene er vanskelige å overskue.

Sangerinstituttet i nytt storprosjekt

Den britiske veldedighetsorganisasjonen Wellcome Foundation finansierer store deler av Storbritannias medisinske forskning

og har satset mye på genomforskning. De har blant annet etablert det svært avanserte Sangerinstituttet i Cambridge (oppkalt etter sekvenseringsguru Frederick Sanger som har fått to nobelpriser i kjemi; i 1958 for proteinsekvensering og i 1980 for DNA-sekvensering). Sangerinstituttet er et av verdens fremste genomsentre og stod sentralt i det humane genomprosjektet. De er nå sterkt involvert i et nytt satsingsområde, Det internasjonale kreftgenomprosjektet (International Cancer Genome Project, se icgc.org). Dette prosjektet har som mål å sekvensere i detalj arvematerialet i 50 kreftsvulster av 50 forskjellige slag, deriblant bryst- og benkreft (osteosarkom) i samarbeid med Radiumhospitalet. Takket være et fremsynt tverrfaglig lag av klinikere, patologer og forskere i Norge har vi altså materiale av så høy kvalitet at det åpner dører til avanserte internasjonale prosjekter og utviklingsarbeid.

Hver svulst representerer et eget genomprosjekt, eller egentlig to, for man må også sekvensere en normalprøve, som for eksempel blod, for å være sikker på å identifisere alle ervervede mutasjoner i svulsten. På denne måten avdekkes forskjeller slik at man får kan se nærmere på endringene i DNA fra pasientens normale vev og vedkommendes kreftsvulst.

Hva er en genetisk forskjell?

Fordi man må være helt sikker på at alle mutasjonene er reelle DNA-forandringer i kreftsvulsten og ikke skyldes sekvenseringsfeil, må man sekvensere hvert DNA-fragment mange ganger. Det hele kompliseres av at mange gener og fragmenter opptrer normalt i mange kopier, samtidig som viktige kreftgener kan få et endret kopitall i svulster. Derfor satser man gjerne på 10-30 ganger "overlapp" i sekvenseringsdataene når baserekkefølgen skal bestemmes. Sekvensen for hver svulst sammenliknes så med normalprøven for å fastslå hvilke forandringer som er oppstått i svulsten, eller om variasjonene allerede var tilstede i pasientens normale cellers arvestoff og er typisk for vedkommende.

Informasjon og samtykke

Kunnskap kan gi oss ny valgfrihet. Vi kan endre adferd for å kompensere en økt genetisk risiko og være mer på vakt mot endringer som kan skyldes sykdom. Men mange vil nok helst ikke vite for mye om fremtidige risikoer, selv om kunnskapen etter hvert kan bli mer presis. På det personlige plan er det vanskelig å forutse hvordan kunnskap vil påvirke oss; noen kan redde livet, andre kan få det ødelagt av å gå og vente på sykdom.

Hva så når et forskningsprosjekt bestemmer hele genomet til deltakerne, bør de få vite "resultatet"? Kreftgenomprosjektet reiser helt nye etiske spørsmål og spesielle utfordringer angående samtykke fra pasientene. I kreftgenomprosjektet har vi allerede samtykke og godkjenning fra etisk komité til analyse av genaktivitet og kopitallsprofiler på aidentifisert svulstmateriale og våre deltakere får ikke direkte kunnskap om egne gener. Vi mener likevel at fullgenomsekvensering krever spesifikt samtykke fra hver pasient. I pasientinformasjonen sier vi derfor:

"Selv om noen kjente forskere har lagt ut hele sekvensen av sitt eget arvestoff på nettet, er det klart at de fleste vil anse dette som veldig følsomme data. Rekkefølgen av basepar sier mye om din opprinnelse og om variasjon i arvestoffet som har betydning for at vi ble som vi er, både kroppslig og sjelelig, og kan også gi hint om risiko for å utvikle enkelte sykdommer. Gjennom dette prosjektet vil du imidlertid ikke selv få tilgang til sekvensen selv om du skulle være nysgjerrig, vi har ikke anledning til å formidle slik kunnskap etter norsk lov-

verk selv om du skulle ønske det (I hht Bioteknologiloven). Vi tror for øvrig ikke at tiden er moden til å utnytte denne informasjonen på et personlig plan, fordi kunnskapen om sammenhengen mellom variasjonen i arvestoffet og sykdom eller sykdomsrisiko er helt utilstrekkelig. Vi vil heller ikke koble kunnskapen om ditt arvestoff til andre forhold enn den kreftsykdommen du er til behandling eller har blitt behandlet for".

Normalgenomet til pasientene vil holdes i en lukket database med adgang bare for sertifiserte forskere tilknyttet prosjektet, mens alle mutasjonene som er oppstått i svulstene fortløpende vil gjøres offentlig tilgjengelige. Dette er i tråd med Wellcome Foundations strenge politikk som legger til grunn at resultatene skal publiseres fortløpende for å komme offentligheten til gode og slik at andre forskere raskest mulig skal kunne bruke dem videre.

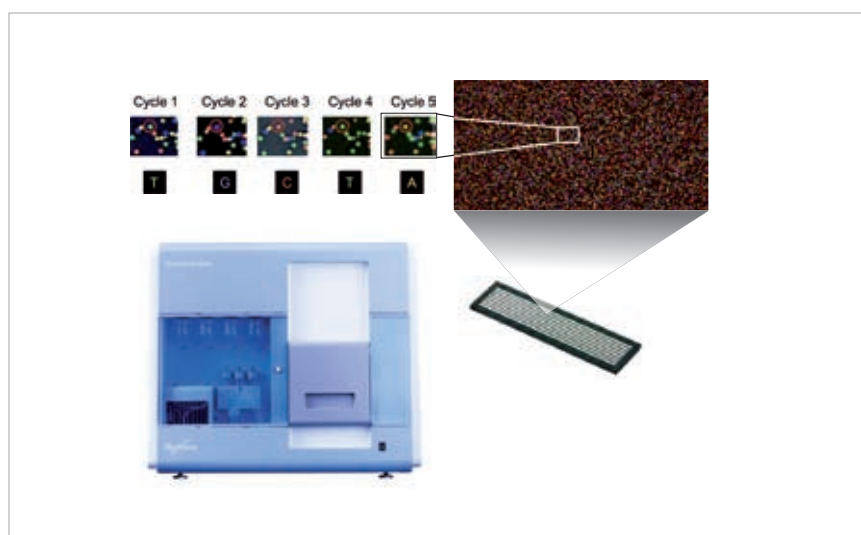
Mutasjoner i mengder

De første resultatene viser at det er langt flere mutasjoner i svulstene enn man visste, mange tusen punktmutasjoner i hver svulst. Mutasjoner er en viktig del av kreftutviklingen. En utfordring er at hvert individ ennå har store mengder "private" sekvensvariasjoner (single nucleotide polymorphisms, SNPs). Mange av disse er

variasjoner som ikke tidligere er påvist i de store internasjonale undersøkelsene, og som man i utgangspunktet ikke vet om er normalvariasjon og helt uten praktisk betydning for oss. For forskerne gir dette overveldende mengder av ny informasjon. Det kreves derfor data fra mange svulster for å skille mellom "støy", altså mutasjoner som oppstår i tilfeldige gener og ikke fører til sykdom, og hva som har betydning for at slike forandringer skal forandre en celle til en kreftcelle.

Genkopier

I tillegg er det, som tidligere nevnt, en betydelig normalvariasjon i kopitall for mange gener. Vi regner nå med at hele 20 % av genene våre har flere kopier og at antallet av dem varierer fra menneske til menneske. Dette er en viktig grunn til at vi er så forskjellige som vi er. Samtidig ser vi at kopitallsvariasjon er en vanlig mekanisme for aktivisering av kreftgener (onkogener) og inaktivisering av bremsegener (tumorsuppressorgener) fordi mange kopier av et gen ofte produserer mer av proteinet, mens færre kopier produserer mindre protein. Hvis proteinene har en viktig reguleringsfunksjon vil forskyvninger av mengden ødelegge cellens styringsmekanismer. Derfor er det viktig å sammenligne kopitallsvariasjonen mellom kreftsvulst og normalprøven.



Høykapasitets sekvenseringsmaskiner er moderat store bokser som kan stå på vanlige laboratoriebenger, slik som Illumina Genome Analyzer (nede til venstre). Sekvenseringsreaksjonene skjer på en mikromatrise på noen få cm² (nederst til høyre) der millioner av klynger med kopier av hvert enkelt DNA-molekyl som skal sekvenseres først bygges opp. I bildet oppe til høyre ser man et lite utsnitt av en slik matrise, der hver flekk er en samling kopier av et tilfeldig DNA-molekyl, og fargene viser hvilken base som sist ble påvist. For hver sekvenseringsreaksjon legges en basespesifikk reaksjon til på kjedene, og ut fra fargen kan man se hvilken base dette var. Oppe til venstre ser man hvordan et bilde for hver av fem reaksjonssyklus bestemmer rekkefølgen av fem baser i et bestemt molekyl. (Bilder er hentet fra et foredrag av Mike Stratton/Illumina.)

Fusjoner

I det begrensede antallet svulster som så langt er sekvensert, er kanskje den største overraskelsen at det oppdages så mange "fusjonsgener", altså gener som er brutt og satt sammen igjen av biter fra forskjellige steder i genomet. Slike gener er hittil vesentlig observert i svulster som har synlige kromosomforandringer, der man i mikroskopet kan se nye "translokasjonskromosomer" som er satt sammen av deler fra to eller flere kromosomer. Det nye er imidlertid at det er mange skjulte translokasjoner, det vil si omstokkingen som vi ikke kan se i mikroskop. Også her er biter av arvestoffet som normalt ligger langt fra hverandre skjøtt sammen i nye mønstre og

kan gi helt "nye" og ubeskrevne fusjonsgener. Hvor mange av disse som er viktige for kreftprosessen, gjenstår å se.

Hva kom først?

Vi antar at mange av mutasjonene og translokasjonene ikke medvirker til selve kreftutviklingen, men er et resultat av at kreftgenomet er ustabilt. Vi må derfor sekvensere mange svulster av hver type for å identifisere forandringer som går igjen og derfor kan antas å være viktige. Det er spesielt interessant med de mange nye fusjonsgenene, som vil gi opphav til fusjonsproteiner. Disse proteinene er i de fleste tilfeller farlige fordi de har endret aktivitet eller funksjon. På den annen side, nettopp

fordi de er forskjellige fra de normale proteinene i kroppen bør det være mulig å utvikle målrettet terapi som ikke rammer normale funksjoner.

Ola Myklybost er professor ved Radiumhospitalet.

Artikkelen bygger på et foredrag av Ola Myklebost i P2-akademiet om kreftstamceller i 2008 (NRK).

Videre lesing:

- <http://icgc.org>
- <http://microarray.no>
- www.kreftforskning.no/myklebost/news/8685

Blir vi mennesker stadig likere, eller bare mer forskjellige?

Påstanden om at befolkningsgrupper rundt om i verden nærmest er genetisk like, er under press. De siste årene er det gjort undersøkelser som tegner et annet bilde. På DNA-nivå gjennomgår menneskene en rekke endringer. Vi er kanskje ikke så like vikingene som vi trodde?

Casper Linnestad



Foto: Scanstockphoto

Det moderne mennesket vandret ut fra Afrika for rundt 40 000 år siden og spredte seg til alle verdenshjørner. Det ble møtt av ulikt klima, varierende mattilgang og forskjellig sykdomspress. Tilpasningene er for en stor grad forklart med at det er foretatt kulturelle justeringer, mer enn at genetiken har spilt en rolle. Arvestoffet til mennesker, hvor det enn lever, er 99,5 % identisk. Da skulle man kanskje tro at vi ikke utvikler oss i ulike retninger. Men tenk da samtidig på at sjimpansegenomet er 98 % identisk vårt. Det skal altså ikke mye til før konsekvensene blir store.

Raske genetiske endringer

En amerikansk forskergruppe publiserte nylig resultater i tidsskriftet PNAS som antyder at de genetiske endringene hos oss

mennesker nå skjer svært hurtig. Spesielt fort har det gått siden siste istid for 10 000 år siden. Analysene inngår i det såkalte HapMap-prosjektet. I dette undersøkes lengre kromosomområder markert av SNP-er, enkeltbaseforandringer i DNA som gjør oss istand til å følge nedarvingene av disse kromosomområdene. Arvestoff fra 270 forskjellige japanere, kinesere, nigerianere og nord-europeere avdekket at det utvikles gen-forandringer som er forskjellige både mellom folkeslag og fra kontinent til kontinent. Arbeidet antyder at vi ikke utvikler oss i samme retning, men at vi blir stadig mer forskjellige.

Fra før har vi velstuderte eksempler på blant annet utviklingen av karaktertrekk som redusert hudpigment, øyefarge og

melkesukkertoleranse. Mørkhudete har problemer med å produsere nok D-vitamin i den mørke årstid langt fra ekvator, noe som fører til rakitt, skjelettsvekkelse på grunn av manglende kalkinnbygging. En lysere hud gjorde at noen av oss er tilpasset et liv under reduserte lysforhold. Europeere og asiater har fått lys hud som følge av at rundt 20 ulike mutasjoner kan gi redusert produksjon av hudpigmentet melanin. Blå øyne kan ha vært med "på lasset" i utviklingen mot mindre pigment og er trolig et karaktertrekk som ikke er eldre enn 10 000 år.

Da jakt- og samlerkulturen ble supplert med landbruk og husdyr, ble det med ett viktig å kunne nyttiggjøre seg melk gjennom hele livet. Mutasjonen som gjorde det mulig å bryte ned melkesukker (laktose) oppstod i Nord-Europa for ca. 8000 år siden og finnes nå i 80 prosent av den europeiske befolkningen, mens den bare opptrer hos 20 % blant afrikanere og asiater. Med mer stedbundne bosetninger kom også ulike typer sykdommer, som kolera, tyfus og malaria. Mennesker med motstandskraft ble favorisert. I deler av Afrika er det nå en blodtypekomponent "Duffy" som opptrer med høy hyppighet (80-90 % i visse befolkningsgrupper) og som gir beskyttelse mot malaria. Blant hvite er denne blodtypen bare til stede hos 3-5 %.

Hva med intelligens og temperament?

Men det er ikke bare i fysiske og ernæringsfysiologiske egenskaper vi gjennomgår endringer. Nyere studier antyder at det også skjer en utvikling når det gjelder kognitive egenskaper og hjernefunksjon. Selv om man vel foreløpig må ta slike undersøkelser med en klype salt, er det ikke til å komme forbi at for eksempel Ashkenazijøder er overrepresentert blant nobelprisvinnere, sjakk mestere og personer med IQ godt over gjennomsnittet. En genetisk seleksjon kan ha funnet sted de siste tusen år som følge av at denne folkegruppen av religiøse og kulturelle årsaker for en stor grad har arbeidet innenfor kunst, kultur, eiendom og finans. En bieffekt er at de dessverre også har en overhyppighet av enkelte alvorlige genetiske sykdommer.

Stopp litt nå

Selv om det er mange nye studier som peker på at menneskelig evolusjon er inne i en periode preget av raske endringer, er det



Leirbål i afrikansk ørkensand. Det moderne mennesket vandret ut fra Afrika for rundt 40 000 år siden og spredte seg til hele kloden. Selv om arvestoffet mellom oss mennesker er 99,5 % likt, viser nye analyser at genomet er i endring og at disse forskjellene varierer fra kontinent til kontinent. Foto: Istockphoto.

nok av dem som maner til edruelighet og at vi skal være forsiktige med å trekke for raske slutninger. Mange av analyseverktøyene er nye og vi forstår vel heller ikke dynamikken i genomet vårt godt nok. Genetiske endringer over tid behøver heller ikke å skyldes positiv seleksjon, men kan faktisk være styrt av rene tilfeldigheter.

Genetisk drift

DNA er utsatt for et kontinuerlig forandringspress fra stråling, kjemikalier og tabber som kopieringsenzymene våre gjør i cellene. Når hver av oss fødes er vi kanskje utstyrt med hundre helt nye mutasjoner. Dersom de hadde vært alvorlige nok, ville vi aldri vært født. De fleste mutasjonene havner i ikke-kodende deler av arvestoffet og har derfor neppe betydning. Noen av

disse forandringene vil dø ut i en populasjon, andre vil være med videre og kan tilta i hyppighet over generasjoner ved rene tilfeldigheter. Denne prosessen kalles genetisk drift og er dermed forskjellig fra naturlig seleksjon. Desto mindre en populasjon er, desto større andel av DNA-forandringene må tilskrives genetisk drift. Tenk deg en populasjon av stripe og sorte katter på en øy. Et vulkanutbrudd tar med seg alle de stripe kattene mens et par sorte overlever. Dette er ikke overlevelse av de mest skikkede, men de heldigste!

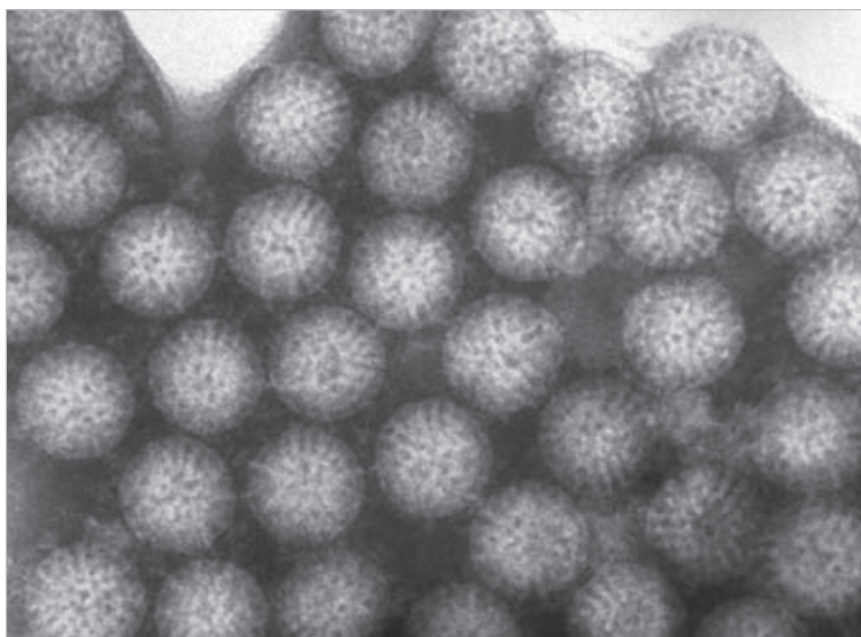
Kilder:

- Hawks et al. (2007) Recent acceleration of human adaptive evolution. *PNAS* December 26, 2007 vol. 104 no. 52 20753-20758.
- www.hapmap.org

Virus og evolusjon: HVA KOM FØRST?

Nå i selve Darwin-året er fremdeles det store spørsmålet; hva kom egentlig aller først av livsformer på jorden? Genteknologiske metoder benyttes til "arkeologi" i arvestoffet til både mikroorganismer og høyerestående organismer. Det har ført til at kanskje den viktigste aktøren under evolusjonen, virus, har kommet frem i lyset.

Sissel Rogne



Rotavirus er en type dobbelttrådet RNA-virus som er den viktigste årsaken til diaré blant små barn. Ved femårsalderen har nær alle barn blitt infisert med rotavirus. Ved ny infeksjon senere i livet demper immunforsvaret vårt symptomene. Foto: www.smittskyddsinstitutet.se

Virus er ikke liv! Virus er en proteinpakke med arvemateriale inni. Et virus kan ikke formere seg uten hjelp av andre celler. Likevel kan de skape død og fordervelse, men også nytt liv ved å bidra til artenes utvikling. De har uansett spilt en avgjørende rolle under evolusjonen. Men hvordan oppstod virus, var disse aller først siden de er så enkle?

Forskjellig opphav?

Vi snakker om to hovedtyper virus: RNA-virus og DNA-virus, avhengig av om arvematerialet er DNA eller RNA. Kan DNA- og RNA-virus ha forskjellige opphav og roller under evolusjonen? Da er det i så fall nærliggende å tro at RNA-virus stammer fra urtiden, siden man regner med at dette var en "RNA-verden".

Hypoteser om virus-opprinnelse

Det finnes mange teorier eller hypoteser om virusenes opprinnelse. Med "virus først-teorien" tenker man seg at virus oppstod fra den organiske ursuppen. Ursuppen var en RNA-verden og alt det nødvendige for virusenes replikasjon fløt rundt. En annen teori er den såkalte "rømningshypotesen", altså at virus oppstod som følge av at deres forløpere er deler av celler som "unnsnapp" eller ble mistet. Den siste hovedhypotesen er "reduksjonshypotesen", at enkelte celler tok en evolusjonsmessig retning der de ble stadig mindre som følge av kraftig konkurranse (det er raskere og mindre energikrevende å oppformere små arvematerialer og celler). Til slutt kan disse forløperne ha blitt så små eller minimalistiske at de endte opp som parasitter eller virus.

Dersom disse parasittene faktisk representerer reduserte eller minimalistiske utgaver av de bakteriene eller cellene de lever inni, ville man forvente at det er en genetisk sammenheng for eksempel mellom virus som lever i bakterier (bakteriofager) og selve bakteriene. En generell regel ved sammenligninger er jo at desto likere gener eller proteiner er, jo kortere i tid er det siden rekombineringen skjedde. Slike sekvensstudier har imidlertid avdekket at det ikke er slike likheter eller sammenhenger. Eksempelvis er den mest studerte bakteriofagen (T4) mer lik vanlige celler enn

bakteriene den lever inni, noe som betyr at vi kan forkaste reduksjonshypotesen nevnt over.

Oppstod DNA fra RNA-virus?

Kanskje aller mest spennende er teorien om at ikke bare DNA-virus oppstod fra RNA-virus, men at selve livets molekyl, DNA, oppstod fra RNA-virus! RNA er ustabile molekyler, mens DNA er meget stabilt og følgelig utmerket egnet for å være arvemolekyl. I så måte er det evolusjonsmessig "naturlig" at det ble DNA som ga artene et fortrinn. Med økt stabilitet kunne også genomene øke i størrelse.

Ved å sammenlikne de forskjellige enzym-systemene som står for oversetting (translasjon) av RNA-molekyler til proteiner,

samt de enzymene som oppformerer og reparerer DNA hos forskjellige virus, bakterier og i andre celletyper, har man holdpunkter for å si at DNA ble oppfunnet for de RNA-baserte urcellene (LUCA, Last universal Cellular Ancestor), men etter at arkebakterier og bakterier hadde skilt lag. Alle typer replikasjonsenzymssystemer (oppformeringsmaskinerier) har sitt opphav i virusenes verden, for så å dukke opp i celler eller bakterier og arkebakterienes verden. Denne sekvensielle utviklingsmodellen for DNA-replikasjonen baserer seg dermed på at enzym-systemene fra RNA-verdenen gradvis utviklet seg til å kunne håndtere DNA i stedet.

Men dersom det virkelig var slik at DNA oppstod i virusenes verden, hvordan kunne

DNA oppformerer? Her er det igjen mange spennende teorier. En forklaring er at DNA-virus tok kontrollen over RNA-celler og dermed omgjorde cellen innenfra til en DNA-celle. Eller man kan tenke seg at et DNA-virus i en RNA-celle mistet kappeproteinene og ble til et plasmid (sirkulært DNA-molekyl). Slike DNA-molekyler eller plasmider kunne replikeres mer effektivt og stabilt enn RNA-molekyler. Dermed kunne evolusjonen med DNA-basert arvegang virkelig skyte fart.

Virus-spesialisering

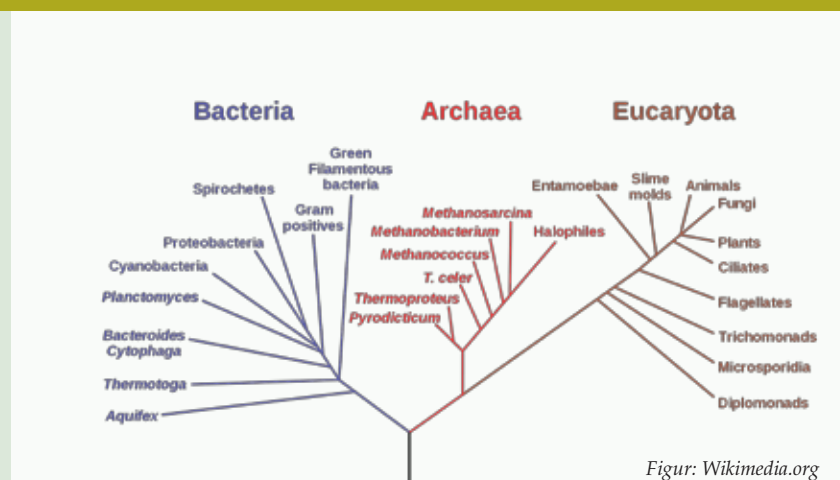
Dersom DNA og enkelte DNA-virus oppstod fra RNA-virus, og at det senere oppstod en del DNA-virus ved en reduksjon fra primitive celler, kan dette

Faktaboks:

Utviklingen av livsformer – fylogenetisk tre

Utgangspunktet er "Urcellen". Den hadde høyest sannsynlig sitt arvemateriale i form av RNA. RNA-virus var tilstede samtidig med urcellen. Vi regner med at det er to store grener på Livets Tre, med opphav i denne urcellen. Disse to representerer de viktigste utviklingslinjene, nærmere bestemt bakterier (prokaryoter) og celler (eukaryoter). Som navnene indikerer er det store skillet her om det er visse strukturer og organeller inne i cellene, slik som den membranomsluttede kjernen, som oppbevarer arvestoffet i et kjemisk mer beskyttet miljø.

Prokaryotene er delt i to fundamentalt forskjellige organismegrupper, arkebakteriene og de såkalt ekte bakteriene. Arkebakterier en egen gren fordi de har store fellestrekk med både tradisjonelle bakterier fordi de ikke har kjerne, men samtidig er mer like celler slik vi kjenner dem hos planter og dyr når det gjelder en del viktige enzym-systemer. De kalles også urbakterier fordi de er ekstremofi-



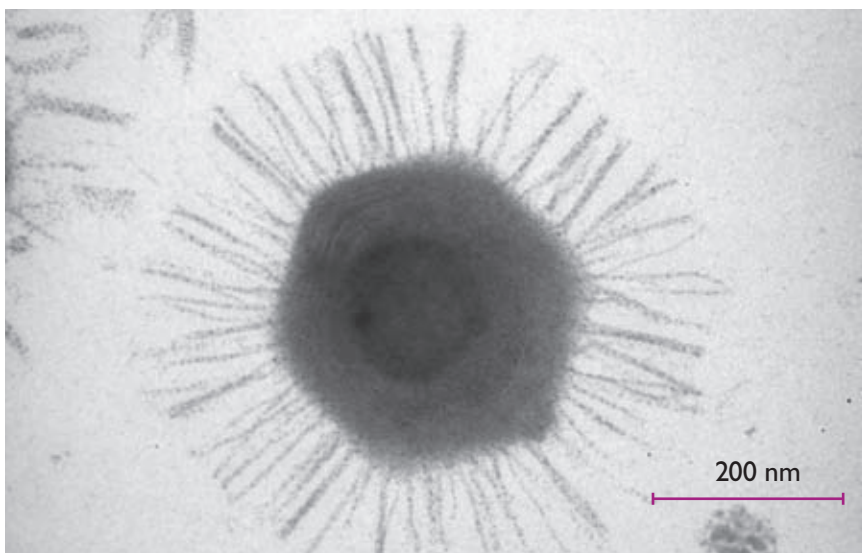
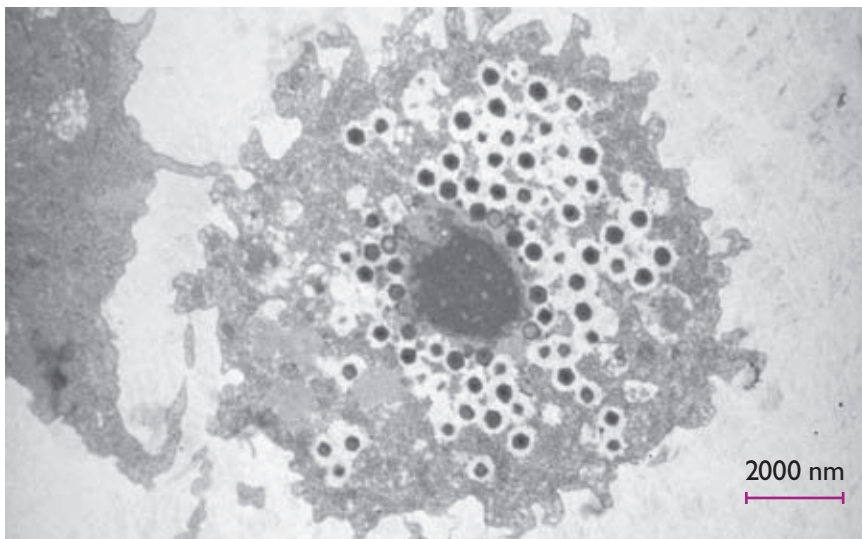
Figur: Wikimedia.org

le, det vil si at de lever i ekstreme miljøer som likner forholdene som rådet under jordens urtid. Det er ikke funnet sykdomsfremkallende eller giftige varianter av dem og de finnes bl.a. i tarmene våre, i vulkanske kilder og i oljereservoarer. Eukaryotene, som sopp, én- og flercellede planter og dyr, er i slektenskap med arkebakteriene, med en utviklingsmessig splitting fra disse for ca. 3,5 milliarder år siden.

For 2,8-2,4 milliarder år siden oppstod mitokondriene. Mitokondriene står for energiproduksjonen i cellene. Gentekno-

logiske studier har vist at mitokondriene kommer fra bakterier (en alfa-proteobakterie).

Kloroplastene, som lager sukker fra sollys og CO₂ slik vi kjenner det i planteceller, kommer på sin side fra en annen type bakterie og likner i sin oppbygning på cyanobakterier eller blågrønnalger. Disse egenskapene er blitt til ved at bakterier som levde inni andre bakterier gradvis utviklet seg sammen, slik at grensen mellom dem ble utvisket og vi fikk nye typer celler.



Mimivirus er et eksempel på en gruppe av kjempevirus som har et arvemateriale som er tre ganger større enn det i de minste eukaryote cellene. Mimivirusene kan være en overgangsform mellom celler og virus. Her ser vi mimivirus som replikerer inne i en amøbe (øverst) og en viruspartikkel i et nærbilde (nederst). Foto: www.giantvirus.org

forklare den enormt store variasjonen hos DNA-virus. Det er for eksempel en gruppe kjempevirus, mimivirus (se foto), som har et arvemateriale på hele 1,2 millioner basepar, det vil si tre ganger større enn arvematerialet til de minste eukaryote cellene. På mange måter kan mimivirusene være en "missing link". De er som overgangen mellom celler og virus. Mimivirus mangler ribosomale proteiner og kan dermed ikke lage proteiner selv, men de koder for proteiner som finnes i de tre hovedgrenene i livets tre; bakterier, arkebakterier og celler (se faktaboks forrige side). Derfor er mimivirus en meget spennende virusfamilie og deres plassering i evolusjonen omdiskutert.

Evolusjon eller revolusjon?

Virologen Patrick Forterre har lansert teo-

rien "Tre virus, tre linjer", og foreslår at det var tre begivenheter der DNA-virus infiserte forskjellige RNA-urceller og at disse tre hendelsene gir opphav til henholdsvis bakterier, arkebakterier og celler. Dette kan forklare hvorfor det er tre så distinkte, forskjellige utviklingslinjer og ikke mer glidende overganger. I så fall har vi ved disse hendelsene fått så store evolusjonsmessige byks at vi kanskje kan kalle det en revolusjon.

Vel så viktig er at "Tre virus, tre linjer"-teorien kan forklare hvorfor virus er såpass spesifikke i sine infeksjonsmønstre. Dersom det var slik at tre forskjellige DNA-virus overtok RNA-urcellene og startet hver sine suksessfulle evolusjonslinjer, kan man lett tenke seg en parallell

utvikling av de DNA-viruslinjene som infiserte de respektive RNA-urcellene. De ble med på den videre evolusjonære utviklingen av de respektive grenene og var dermed istand til å overleve den massive seleksjonen som fant sted ved etableringen av de nye DNA-linjene. Med enhver ny "kvist" på livets tre fikk man en seleksjon av subpopulasjoner av virus som var tilpasset å kunne infisere de ulike nye organismene, eller cellene som hadde utviklet seg.

Er cellekjerne også opprinnelig virus?

Kjernemembranene som omslutter arvematerialet i de eukaryote cellene, og dermed gir ekstra beskyttelse, er helt spesielle i sin oppbygging og har porer for å kunne kontrollere trafikk inn og ut. I 2001 lanserte Bell og Takemura uavhengig av hverandre hypoteser om at cellekjernene hadde sitt opphav i virus, nærmere bestemt i poxlignende virus. Dette baserte de på observasjoner av flere likheter mellom hva som skjer i en kjerne når en celle deler seg og poxvirus sin reproduksjonssyklus. Det er også muligheter for at "Tre virus, tre linjer"-tankegang også kan gjelde her, altså at virus infiserte "urkaryoter". Også enkelte bakterier kan ha kjerne med fascinerende strukturelle likhetstrekk vis à vis eukaryotene. Men er da disse egentlig bakterier?

Virus og utvikling

En ny kunnskap vi har fått med genomsekvenseringen er at virus tydeligvis har vært en sentral aktør under evolusjonen, de er kanskje til og med eldre enn RNA-urcellen. Dette forklarer hvorfor virus har så mange ukjente og unike gener. Virus gir oss ikke bare alvorlig sykdom, de utgjør også en viktig del av vårt eget og andre organismers arvemateriale. Med kartleggingen av menneskets arvemasse i 2001, fikk vi nytt syn på oss selv; nærmere 20 % av vårt genom kan vi ha fått fra virus, og hele 8 % fra en helt spesiell virusgruppe, retrovirus (en RNA-virustype). Virus er således en viktig del av vår utvikling og en pådriver for at alt levende utvikler seg videre.

Hovedkilde:

Patrick Forterre (2006) The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transpositions. *Virus Research* vol 117 s. 5-16.

Hvilken vei førte til rask og blomstrende suksess?

Evolusjonsmessig er blomsterplanter en suksess. De dukket brått opp for noe over hundre millioner år siden, spredte seg raskt og dannet et vell av arter. Vi finner dem nå fra høyfjell til kyst og på alle kontinenter, bare ikke rundt polene og i de største havdyp. For utviklingsbiologer har det lenge vært vanskelig å forklare hvordan utviklingen kunne skje så hurtig. Charles Darwin kalte det et "avskyelig mysterium". Selv med nye forskningsverktøy og omfattende genomanalyser tar det tid å avdekke flere sammenhenger og få mer innsikt i hva som skjedde i perioden da blomsterplantene erobret verden.

Casper Linnestad



Amborella trichopoda er en primitiv tofrøbladet plante med små, gulgrønne blomster. Den vokser bare i skogene på Ny-Kaledonia i Stillehavet. Foreløpig er ikke Amborellas forløper funnet, verken som fossil eller levende art. Foto: Scott Zona/Wikimedia.org

De første plantene utviklet seg fra flercellede grønnalger i havet for over 400 millioner år siden. Overgangen fra vann til land førte til store endringer i plantenes utseende. Det ble med ett lettere tilgang på karbondioksid og lys, men samtidig vanskeligere for plantene å få tak i næringsstoffer. Mosene og de vaskulære plantene representerer fra da av ulike utviklingslinjer. Moser har verken skikkelig styrkevev eller rotsystem. Disse egenskapene kom med de første karsporeplantene som vi i

dag kjenner som bregner, sneller og kråkefotplanter (se figur).

Karsporeplantene har en generasjonsveksling mellom to generasjoner som ser helt forskjellige ut. Det vi oppfatter som en bregne i skogen er en diploid plante (sporofytt) som danner haploide sporer ved reduksjonsdeling. Disse sporene spirer så til den alternerende generasjonen (gametofytten) som er tokjønnet, ser ut som et bitte lite grønt flak og danner kjønnsce-

ler. Sædcellene behøver regnvann for å svømme bort og befrukte eggcellen. Den diploide cellen (zygoten) spirer så til en ny sporofytt.

De første blomsterplantene

Hos noen karsporeplanter oppstod det én-kjønnete gametofytter. Dette var evolusjonsmessig gunstig. Det sikret kryssbefruktning – en kilde til ny genetisk variasjon. Samtidig var det utfordrende fordi det innebar en lengre avstand for

sædcellene til eggcellene. Dette førte til en seleksjon mot planter der hannlige gametofytter var små, lette å spre og mange i antall. De hunnlige gametofyttene ble på sin side færre og større, til slutt sluttet de å virke som spredningsenheter men ble i stedet sittende fast, innelukket i sporofytten. Dette var forløperen til frøemnet, som sammen med utviklingen av andre blomsterstrukturer markerer overgangen fra karsporeplanter til blomsterplanter.

Blomster

En blomst er forplantningsorganet hos frøproduserende planter (se faktaboks). Blomststrukturen rommer plantens kjønnsorganer som produserer frø ved kjønnnet formering. Frøene består av et embryo (den befruktede eggcellen), opplagsnæring og et beskyttende frøskall.

Invasjonen av blomsterplantene

Frøplantene deles i dag i de nakenfrøete (gymnospermer), som bartrærne våre, og de dekkfrøete (angiospermer), som rommer blomsterartene. Inntoget til blomsterplantene fant sted for noe over hundre millioner år siden. De former nå hele landskap, avgir lukt og setter farge, gir oss mennesker spiselige frø og frukter, medisiner, stoffer til klær og materialer til husbygging. Ni av ti landbaserte planter på jorda er i dag blomsterplanter.

Den eldste fossilen av en blomsterplante, *Archaeofructus liaoningensis*, er datert til rundt 125 millioner år. Det er også funnet noe eldre fossile pollenkorn (135 millioner år), som direkte peker på at en blomsterstruktur fantes. Charles Darwin merket seg gjennom studier av fossiler at blomsterplantene dukket brått opp. Han var imidlertid frustrert over at han ikke kunne peke på mellomformer eller klare slektskapslinjer videre bakover i tid. Darwin regnet med at koevolusjon med pollinerende og plante- spisende insekter var en viktig drivkraft i utviklingen, altså at det var en innbyrdes evolusjonær innvirkning mellom blomsterplantene og insektene. I tillegg hjalp det at andre dyr spiste fruktene fra blomstene og spredte frøene til nye områder.

Heller ikke i dag er det funnet fossiler av angiospermer som løser Darwins floke. Fossilene vi har viser en blanding av moderne karaktertrekk uten distinkte utviklingslinjer. Dette kan tyde på at det var mye utviklingsmessig "eksperimentering",

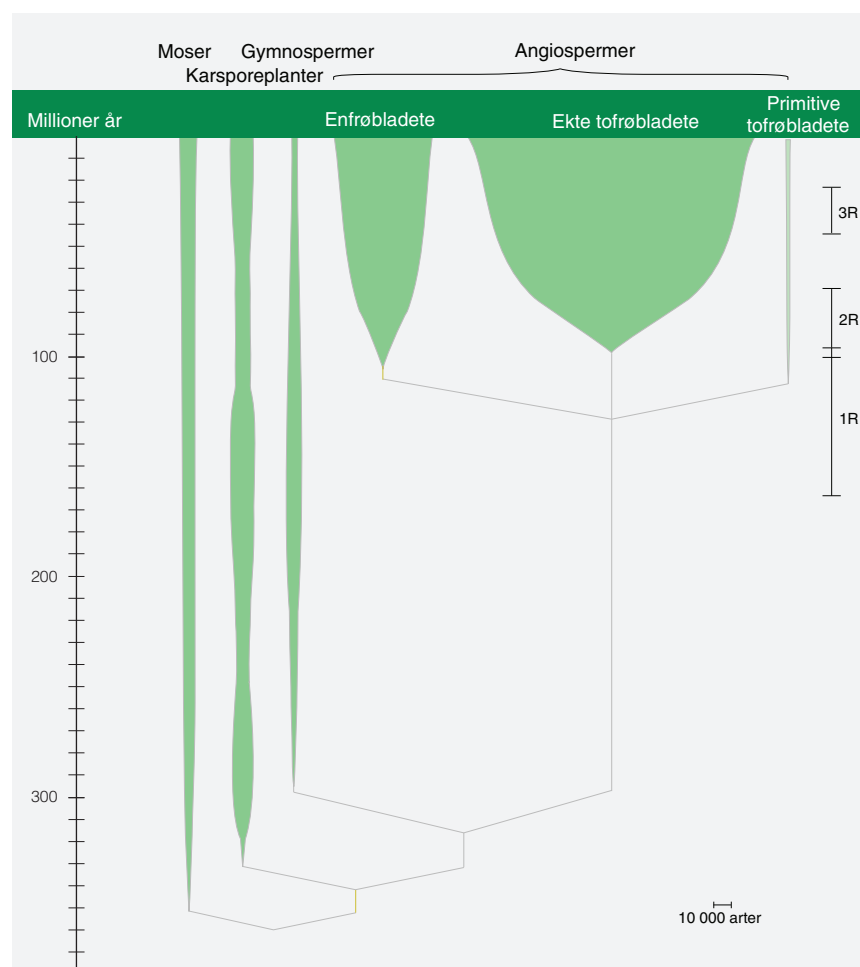
prøving og feiling da de første blomsterplantene utviklet seg. Grunnen til at fossilmaterialet er sparsomt fra denne perioden, kan også være at den øvrige floraen var dominert av konglepalmer og bregner, eller at de første blomsterplantene utviklet seg i høyereliggende områder hvor det er etterlatt lite fossilt materiale.

Molekylær systematikk

For et par tiår siden begynte molekylære metoder å gjøre seg gjeldende også innenfor botanisk systematikk. Forskere fikk et nytt vindu til fortiden og de tidligste angiospermer gjennom studier av busken *Amborella trichopoda*. Denne planten hører til gruppen av primitive tofrøbladete planter som også kalles basale angiospermer (til denne gruppen hører også eksempelvis vannliljer) (se figur). *Amborella* har små,

gulgrønne blomster (se foto) og vokser bare dypt inne i de tåkede skogene på øya Ny-Kaledonia i Stillehavet. Ved å sammenlikne kloroplastene i denne arten med kloroplastgenomene til 63 andre blomsterarter, har man nå holdepunkter for å si at *Amborella* befinner seg nederst på stammen i utviklingstreet for angiospermer. Kanskje er da *Amborella*-blomsten selve "ur-blomsten" med et varierende antall pollenbærere og fruktblad og like kron- og dekkblad, alt sammen organisert i kranser.

Men hvor har vi en forløper til *Amborella*? Her strever forskerne fortsatt. Hva er den utviklingsbiologiske (homologe) forløperstrukturen til fruktbladene hos angiospermeplanter? Molekylære data gir så langt ikke svarene som entydig støtter paleontologenes tolkninger og systematikernes hypoteser.



Oversiktsbilde over utviklingen av moser, karsporeplanter, gymnospermer (bartrær) og angiospermer (blomsterplanter). Blomsterplantene deles inn i de enfrøbladete (som kornartene) de ekte tofrøbladete og de primitive tofrøbladete (som *Amborella* og vannliljer). Tre genomdupliseringshendelser later til å ha skjedd under utviklingen av blomsterartene (indikert ved sifre til høyre). Arter som representerer klare overgangsfomer fra karsporeplanter til blomsterplanter er fortsatt ikke kjent, over hundre år etter at Charles Darwin omtalte dette som et "avskyelig mysterium". (Omarbeidet figur fra De Bodd et al.)

Gradvis mer spesialisert genregulering

Gjennom analyser av gener og genomer har forskere ennå ikke lyktes med å finne klare utviklingsbiologiske trinn og overgangsformer mot blomsterplantene. Likevel vet vi i hvert fall mer enn på Darwins tid. I mer primitive blomsterplanter er for eksempel ikke genreguleringen like tett som i mer høyerestående arter. I avocado, en plante et stykke ned på angiospermstamtreet, er enkelte gener uttrykt både i begerblad og kronblad, mens tilsvarende gener i arten *Arabidopsis* er skrudd på kun i kronblader. Liknende, små genuttrykksendringer for en lang rekke gener i blomsterstanden har ført til en enorm variasjon i blomsterstruktur og gitt utallige tilpasninger og videre artsdannelse.

En grunnleggende molekylær årsak til variasjon og artsdannelse kan ligge i de successive dupliseringene av arvematerialet som vi nå vet at har funnet sted hos angiospermer. Slike doblinger av hele eller deler av genomene ga grunnlag for igjen nye gener og endringer i genuttrykk som evolusjonen ufortrødent har virket videre på.

Flere studier peker nå på at utviklingen av nye transkripsjonsfaktorer har vært helt grunnleggende i evolusjonen av blomsterplanter. Slike regulatoriske proteiner, som for eksempel dem som kodes for av MADS-boks-gener, slår av og på hele utviklingsveier og organdannelse. Slike genfamilier kan representere nøkler til mer kunnskap om hva som skjedde da blomsterartene utviklet seg.

Darwins problem med å finne hva som er selve forløperen til blomsterplantene er fortsatt ikke løst, selv med mye interdisiplinær forskning. Vi får la molekylærbiologer, paleontologer og systematikere arbeide videre med å avdekke slektstapsforhold og utviklingslinjer.

Kilder:

- De Bodt et al. (2005) Genome duplication and the origin of angiosperms. *TRENDS in Ecology and Evolution* vol 20 no 11, November 2005 (591-597).
- Gaskett et al. (2007) Orchid Sexual Deceit Provokes Ejaculation. *The American Naturalist* vol 171 No 6.
- Pennisi (2009) On the origin of flowering plants. *Science* vol 324 (28-31).

Faktaboks:

Blomster og blomsterplanter

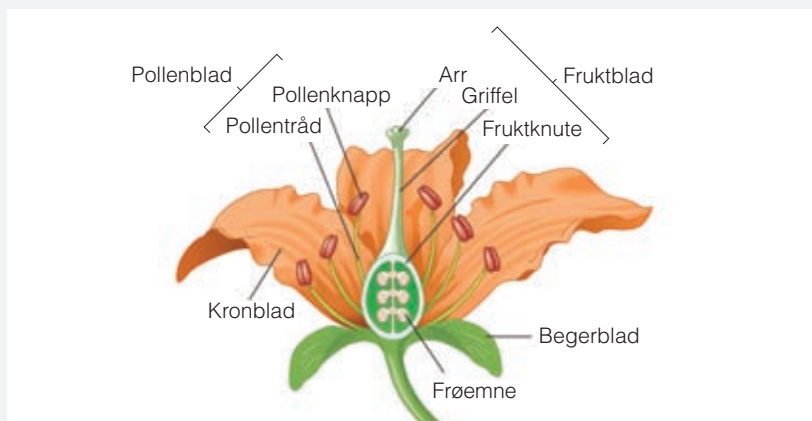
Blomststrukturen rommer plantens kjønnsorganer som produserer frø ved kjønnnet formering. Frøene som dannes består hovedsakelig av et embryo (den befruktede eggcellen), opplagsnæring og et beskyttende frøskall.

Blomstene er omdannede skuddspisser som har begrenset lengdevekst og som utvikler en blomsterbunn med fire bladkranser. Disse fire kransene i blomsten består av fruktblad (hunnlig), pollenblad (hannlig), kronblad og begerblad. Blomstene kan også være enkjønnete. Da mangler de enten pollen- eller fruktblad. Beggerbladene er som oftest tykke og grønne. Kronbladene er tynnere og glatte og gjerne sterkt

farget. Pollenbladene er som regel utformet som pollenbærere med pollenknappen i toppen. Fruktbladene sitter innerst i blomsten og omslutter frøemnene. Hos nakenfrøete planter er frøemnene åpent plassert på fruktbladene, mens de hos de dekkfrøete (angiospermer) er omdannet til en lukket beholder. Fruktetnet består av en fruktknute med frøemner nederst, en stilkformet griffel og arret på toppen.

Selv om det er de dekkfrøete plantene (angiospermer) som kalles blomsterplanter, har også nakenfrøete planter (gymnospermer) som bartrær "blomster".

I Norge finnes det rundt 1500 naturlig forekommende blomsterplantearter. I verdensmålestokk er antallet arter rundt 250 000.



Faktaboks:

Evolusjon av merkelig adferd

Hos en australsk vepseart (*Lissopimla excelsa*) må hunnvepsen konkurrere med

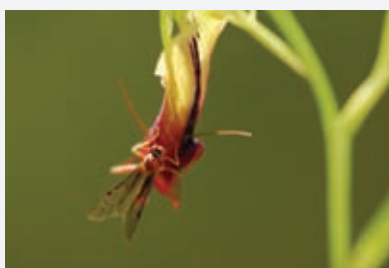


Foto: Anne Gaskett, Macquarie University, Australia.

en spesiell tungeorkide (*Cryptostylis*). Hannveps blir så trollebundet og opphisset av orkideen at de ejakulerer i orkideen. Hele tre fjerdedeler av hannvepsene driver med dette under pollineringen. De orkideene som har flest sædspor er også dem med høyest pollineringsrate. Dette kan derfor være utviklingsmessig gunstig for planten, men nødvendigvis ikke for vepsen. Mens hannvepsen flyr fra orkide til orkide, kjeder kanskje hunnvepsen seg. Hvis hun ikke gidder å vente, finnes andre løsninger, hun reproducerer seg rett og slett asekstelt.

Fruktbar og frisk, det er Norsk Rødt Fe!

FNs landbruksorganisasjon (FAO) slo i 2007 fast at avl på melkekuraser generelt sett har gått i feil retning. Samtidig ble avlsarbeidet med den norske storferasen Norsk Rødt Fe (NRF) trukket fram som det mest bærekraftige avlssystemet i verden. Hva er egentlig hemmeligheten ved det norske avlssystemet og hva er spesielt med den norske storferasen NRF?

Karin E. Waterhouse og Trygve R. Solberg

Norsk Rødt Fe er i dag kalt en rase. Organisert avlsarbeid med NRF-rasen ble startet i 1935 av Avslaget for Hedmarksfe. Helt frem til 1960 var det likevel seks store raselag i Norge i tillegg til NRF. Med en økende andel NRF-melkekyr her til lands ble raselagene slått sammen til en organisasjon som fikk navnet NRF på begynnelsen av 1960-tallet. NRF-rasen er dermed et resultat av systematisk avl som startet med de opprinnelige norske storferasene rundt 1960. NRF har vært omtrent enerådende rase for melk- og kjøttproduksjon i Norge siden den gang og utgjør i dag ca. 95 % av melkekyrne. NRF er den eneste melkerasen i Norge med et nasjonalt avlsprogram og den kjennetegnes ved høy fruktbarhet, lette kalvinger og gode helseegenskaper.

Avlsarbeid

Bærebjelkene i avlsarbeidet med NRF er slektskap, kunstig sædoverføring og et omfattende registreringssystem for dyras egenskaper. Dyra med de beste egenskapene selekteres som foreldre til neste generasjon ved bruk av såkalt avkomsgransking.

Hvert år vurderes opp mot 4000 oksekalver som potensielle avlsokser, og omtrent 330 av disse plukkes ut basert på slektskap til dyr med spesielt gode egenskaper. Etter å ha gjennomgått en fenotypetest (tilvekst, eksteriør og sædkvalitet), blir

omtrent 125 ungokser selektert for avkomsgransking. Det innebærer at ungokser som ikke har blitt brukt i avl tidligere rangeres ut fra dötrenes prestasjoner for de egenskapene som inngår i avlsmålet. Omtrent 40 % av alle inseminasjoner i NRF-populasjonen gjøres med sæd fra ungokser. Når ungoksene har oppnådd store nok dattergrupper blir de avkomsgransket og de 10-12 beste oksene får betegnelsen eliteokser. Sæd fra eliteoksene blir deretter brukt til å inseminere tusenvis av kyr, dette utgjør ca. 60 % av alle inseminasjonene i NRF-populasjonen. Med dagens avlssystem tar det omtrent 5-6 år før en oksekalv potensielt kan bli en eliteokse.

Viktige egenskaper hos melkekyr

På verdensbasis har det generelt sett vært lagt vekt på å forbedre egenskaper relatert til produksjonseffektivitet, som for eksempel hvor mye melk kua produserer. Norge, og til dels også de andre nordiske landene, har i tillegg vektlagt funksjonelle egenskaper med lav arvbarhet, som helse og fruktbarhet. Disse egenskapene ble inkludert i avlsmålet i NRF på begynnelsen av 1970-tallet, noe som var et utfordrende valg å ta. For å oppnå genetisk fremgang i egenskaper med lav arvbarhet er det helt avgjørende med pålitelige målinger av egenskapene, slik at de beste dyrene til enhver tid kan selekteres. For å

lykkes med dette kreves et velfungerende system for både avkomsgransking av store dattergrupper og innrapportering av data fra alle besetningene. (For mer om avl og egenskaper med lav arvbarhet, se artikkel i GENialt 1/2009.)

Samvirkeorganisasjoner i avlsarbeidet

Gjennom de bondeide samvirkeorganisasjonene Geno og TINE BA har Norge lyktes med å oppnå fremgang i egenskaper med lav arvbarhet i NRF. Genos hovedoppgave er å organisere avlsarbeidet og videreutvikle NRF-rasen. Dette innebærer også utstrakt forskningsvirksomhet innen avl, reproduksjon og helse. Den nasjonale storfedatabasen, kjent som Kukkollen, drives av TINE BA og her registreres alle faktorer som er av betydning i avlsarbeidet. Foruten innrapportering av data fra alle besetningene, registreres også alle data fra hvert enkelt dyr gjennom ordningen med Helsekortkontrollen, data fra slaktehus, laboratorier og alle faktorer fra fenotypetesten på ungokser. Databasen er en av de beste databaser for fenotype-egenskaper i verden og gir Geno en unik mulighet for videre avlsarbeid.

NRF i det internasjonale marked

Høye prestasjoner på fruktbarhet og helse hos NRF står i sterk kontrast til for eksempel Holstein-Frieser, den dominerende

de melkekurasen i Europa og USA. Denne rasen har generelt sett store utfordringer når det gjelder disse lavarvbarhets-egenskapene. Dette skyldes blant annet et ensidig fokus på produksjonsegenskaper i avlsarbeidet. FNs landbruks- og matvareorganisasjon FAO slo derfor i 2007 fast at avl på melkekuraser generelt sett har gått i feil retning. Samtidig ble NRF-avlen trukket fram som det mest bærekraftige avlsarbeidet i verden. Eksport av NRF-sæd har økt betraktelig siden 1990-tallet og utgjør i dag ca 1/3 av det totale salgsvolumet. Internasjonalt brukes NRF-sæd hovedsakelig til kryssingsavl med andre raser, og da særlig med Holstein-Frieser. Kryssingsavl med NRF sees på som et verktøy for å oppnå raske forbedringer i spesielt fruktbarhet og helseegenskaper.

Nye seleksjonsmetoder

Sammenlignet med andre land har vi i NRF en melkekurase som er meget bra på produksjonseffektivitet og funksjonelle egenskaper. Det betyr at bøndene har god avkastning på melk- og kjøttproduksjon og ikke lider økonomiske tap på grunn av dårlig fruktbarhet og mye sykdom i besetningene. Ved dagens fenotype- og slektskapsbaserte avlsarbeid gir imidlertid seleksjonen ikke direkte informasjon om hvilke gener som får redusert eller økt frekvens i populasjonen. Dette er annerledes ved genomisk seleksjon, hvor dyra velges ut basert på genetiske markører. Disse markørene fungerer da som merkelapper på kromosomområder som inneholder de ønskede eller uønskede genene. Teknologien som har gjort genomisk seleksjon mulig er kjent som SNP-genotyping og er basert på identifikasjon av variasjoner i enkeltbaser i genomet, såkalte Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

En stor ulempe med dagens avlssystem er at det tar 5-6 år fra en oksekalv blir født til den eventuelt blir selektert til å være eliteokse. I praksis betyr det at den genetiske fremgangen som ungoksene representerer holdes på vent. Med bruk av genomisk seleksjon som tilleggsværktøy kan trolig ungokser tas i bruk som eliteokser på et tidligere tidspunkt, noe som vil bety at den genetiske fremgangen skjer raskere. I teorien vil omfanget av avkomsgranskingen kunne reduseres på lang sikt, men dette krever erfaring og tillit til se-



Foto: Jan Djenner/Samfoto

leksjonsmetoden. Implementering av genomisk seleksjon i avlsarbeidet på NRF er nå rett rundt hjørnet og vil bidra til å videreutvikle den norske melkekurasen til beste for norske storfebønder. Først gjennom praktisk bruk av genombasert seleksjon får vi kunnskap om hvor viktig dette tilleggsværktøyet til syvende og sist blir i det videre avlsarbeidet. Erfaringene vil også ha relevans for veivalgene innenfor andre avlsprogrammer.

Karin E. Waterhouse er forsker ved Norges Veterinærhøgskole, Institutt for Produksjonsdyrmedisin, Trygve R. Solberg er avlsforsker i Geno.

Kilder:

- Rogers GW et al. Four ways genomic selection will change dairy cattle genetic improvement in the near future. *Progressive Dairyman* 2008.
- Solberg TR og Mewissen T. Genomisk seleksjon – Avlsverdier basert på genetiske markører. *Buskap* nr. 1 2009.
- Steine T., Sebested E., Svendsen M., Ranberg I.M.A., Larsgard, A.G., Heringstad, B., Karlens A. og Rise O., 2004. Storfeavl. *Gan Forlag AS, Oslo*.

Les mer om avlsarbeidet på NRF på www.geno.no

Er høgt blodtrykk arveleg?

I to store internasjonale samarbeidsprosjekt (Global BPgen- og CHARGE-konsortia) har ein funne ei rekkje DNA-område som er kopla til høgt blodtrykk. Funna vil føre til at ein får ei betre forståing av kva som forårsakar høgt blodtrykk, blir det hevda. Og med det kjem forhåpningar om nye behandlingsmetodar og førebyggjande metodar. Men no blir det òg reist spørsmål ved kva klinisk relevans slike genomanalysar har.

Norunn K. Torheim og Sissel Rogne



Foto: Istockphoto.

Faktaboks:

Blodtrykk

Blodtrykk blir målt i millimeter kvikk-sølv (mmHg).

Systolisk blodtrykk (SBT) – blodtrykket når hjartet trekkjer seg saman – det høgaste blodtrykket.

Diastolisk blodtrykk (DBT) – blodtrykket i hjartet sin kvilefase – det lågaste blodtrykket.

Begge aukar med alderen. DBT flater

etter kvart ut og hos nokre fell det etter 60–65 års alderen.

I studiane er høgt blodtrykk definert som:

SBT ≥ 140 mmHg eller DBT ≥ 90 mmHg eller at personen fekk medikamentell behandling for høgt blodtrykk (for desse vart blodtrykksmålingane justert opp med 15 mmHg for SBT og 10 mmHg for DBT sidan medisinar gir lågare målingar).

For livstilssjukdommar med veldig lav arvbarheit, er det langt lettare å påvise mange variasjonar i arvematerialet ved hjelp av nye genteknologiske teknikkar, enn det er å vise at variasjonane har nokon som helst klinisk relevans. Dette har husdyrgenetikarane visst lenge, og no kjem heldigvis diskusjonen òg opp i dei leiande vitskaplege tidsskrifta slik at vi får eit meir nyantert bilete.

Høgt blodtrykk rammar mange

Blodtrykket aukar med alderen og høgt blodtrykk rammar rundt ein tredjedel av alle vaksne. Auke i systolisk og diastolisk blodtrykk (sjå faktaboks) sjølv innanfor normalområdet gjer at risikoen for hjartekarsjukdom aukar jamt. Hjarte- og karsjukdommar er av dei vanlegaste dødsårsakene for menneske verda over. Både arvelege faktorar og livsstilsfaktorar, slik som salt i kosten, høgt inntak av alkohol, overvekt og mangel på mosjon, fører til auke i blodtrykket. Medisinsk behandling som senkar blodtrykket reduserer risikoen for sjukdom vesentleg hos personar med høgt blodtrykk.

Liten kjennskap til genetiske faktorar

Dei fleste av eigenskapane våre, gode som dårlege, har ein arveleg komponent. Men for dei viktigaste av dei, som kroppsbygning, motstandsdyktigheit mot sjukdom, god helse og intelligens, er arvbarheiten liten og miljøkomponenten stor – heldig-

vis! Miljøet kan vi gjere noko med, ikkje gena våre. Det er derfor viktig å kjenne til både kva miljøfaktorar og genetiske faktorar som påverkar blodtrykket.

Til no har ein hatt liten kjennskap til kva genetiske variantar det er som påverkar blodtrykket hos folk flest. Familiar med sjeldne sjukdomar er oftare enklare å studere fordi det då ofte er snakk om genetisk endring som gir dramatiske konsekvensar. Men for dei såkalla livstilssjukdommane, der beskrivinga nettopp indikerer miljøkomponenten si store betyding, er genetikken langt meir komplisert. Studiar av familiar der høgt eller lavt blodtrykk går i arv har vist at sjeldne mutasjonar i gen som påverkar nyrene si handtering av salt kan ha stor effekt på blodtrykket. To vanlege variantar av slike gen er vist å vere kopla til høgt blodtrykk i befolkninga generelt, så det synest klart at òg vanlege variantar av desse gena kan spele ei rolle. Men dei fleste gena som er kopla til høgt blodtrykk er enno ikkje funne, og her er vi ved kjernen i denne saka. "Høgt-blodtrykk-genet" finst nok ikkje. Det er ikkje nok å ha ein bestemt genvariant av eitt gen for at ein skal få høgt blodtrykk. Det er så veldig mange gen som er involvert i å regulere blodtrykket. Og det er bra for oss fordi då kan ein òg kompensere dersom nokre delar ikkje funksjonerer optimalt. Men det at det er eit samspel mellom mange gen som kvar gir eit lite bidrag gjer at det òg er vanskeleg å identifisere gena i vanlege studiar.

Enormt store studiar nødvendig

Etter at mennesket sitt genom vart kartlagt i 2001 har det blitt populært å bruke den nye mikromatriseteknikken til såkalte GWAS-studiar – genome-wide association studies – der ein ser på enormt mange vanlege genvariantar i heile genomet. Dette har gitt indikasjonar på at det er spesielle gen eller genvariantar som har betyding for utviklinga av komplekse sjukdomar. Men for høgt blodtrykk har ikkje slike studiar gitt resultat, noko som viser at ein treng å undersøkje enormt store populasjonar i såkalla metastudiar. Studiane som no er publiserte om blodtrykk, er metastudiar der ein har slått saman data frå ei heil rekkje studiar, slik at ein har DNA-prøver og blodtrykksmålingar frå svært store folkegrupper (sjå faktaboks). I desse nye studiane har dei testa 2,5 millionar SNP-ar (single nucleotide polymorphism – enkeltnukleotidendrin-



I desse metastudiene er blodtrykksmålingar av enormt mange personar og folkegrupper kombinert med genetiske analysar for å finne genvariantar som gir auka blodtrykk. Foto: Istockphoto.

Faktaboks:

Metastudiar – høgt blodtrykk, relevante genområde

Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology (CHARGE) blood pressure consortium

- Metaanalyse av 6 folkegrupper.
- 29 136 personar av europeisk avstamming.
- Fann 13 DNA-område for SBT, 20 for DBT og 10 for høgt blodtrykk.
- Kopla dei ti høgaste av kvar med data frå Global BPgen. Fann då 4 DNA-område for SBT, 6 for DBT og 1 for høgt blodtrykk.

Global Blood Pressure Genetics (Global BPgen) consortium

- 17 studiar (13 populasjonsstudiar og 4 case-control-studiar).
- 34 433 personar av europeisk avstamming.
- Fann 11 DNA-område for SBT og 15 for DBT.
- Følgde opp med å sjekke genvarianten for dei 12 viktigaste SNP-ane hos 71 225 personar av europeisk avstamming frå 13 populasjonsstudiar og 12 889 personar av indisk-asiatisk avstamming frå ei gruppe.
- Utveksla data med CHARGE og sat då att med 8 DNA-område som var kopla til høgt blodtrykk.

gar) hos fleire tusen personar som ein òg har blodtrykksmålingar for.

Kvar av genvariantane som vart identifisert i studiane var kopla til 1 mmHg auke i SBT og 0,5 mmHg auke i DBT. Der var ein jamn auke med talet på risikoallel (genvariantar som aukar risikoen) og auken er nok til å gi utslag på helsa. Eksempelvis gir 2 mmHg lågare SBT 6 prosent lågare risiko for slag og 5 prosent lågare risiko for hjartesyjukdom. Andre data har vist at auke i DBT på 5 mmHg over lang

tid, er kopla til 34 prosent auke i risiko for slag og 21 prosent auke i risiko for hjartekarhendingar.

Oppfølgingsstudiane i Global BPgen viste at alle funna var kopla til jamn auke i blodtrykket hos personar av europeisk avstamming, mens berre nokre få var kopla til det i den asiatiske befolkninga, noko som viser at ulike populasjonar har ulike genetiske variantar som er kopla til høgt blodtrykk. Dette viser at det er viktig å ta omsyn til opphav i medisinsk samanheng,



Både arvelege faktorar og livsstilsfaktorar, slik som salt i kosten, høgt inntak av alkohol, overvekt og mangel på mosjon, fører til auke i blodtrykket. Foto: Scandinavian Stock Photo.

sjølv om dette er politisk ukorrekt. Samstundes blir det oppsummert at ein enno heller ikkje veit om det er SBT eller DBT som eignar seg best for å studere høgt blodtrykk genetisk.

Nokre av genfunna

Dei to konsortia fann nokre av dei same DNA-områda, men òg DNA-område som var spesifikke for kvar av studiane. Forskarane seier det ikkje er rart sidan kvart gen bidreg så lite. Ein annan grunn er det verkeleg store problemet med slike studiar; at dei er sett saman av mange studiar. Det betyr forskjellar i måtar å måle blodtrykk på, at det må korrelerast for forskjellige al-

der, behandling og kroppsmasseindeks (KMI, eller BMI som det blir kalla på engelsk). Kosthald og alkohol har ein ikkje justert for, men vi veit det har betydning, og meir for dei med ei bestemt genetisk samansetning enn andre.

Men kva er så betydinga av disse funna? Kunnskap om genetiske årsaker kan gi eit utgangspunkt for meir systematisk leiting, spesielt om det er snakk om spesielle metabolske reaksjonsvegar. Grunnen er sjølv sagt at med kunnskap kan ein gjere noko, ein argumentasjon som gjeld det aller meste av medisinsk forskning. Men no er det reist ein veldig interessant debatt i tidskrif-

tet New England Journal of Medicine om denne type megaforskningsprosjekt som er utruleg dyre og prestisjefylte, men der ein verkeleg kan setje spørsmålsteikn ved kor sannsynleg det er at dei sjølv teoretisk vil lykkast med det dei lovar: å kartlegge dei genetiske komponentane til livsstilssjukdommar slik at ein kan utvikle betre diagnose og behandling.

Populasjonsgenetikk og livsstilssjukdommar

Sjølv om desse studiane av høgt blodtrykk er omfattande, er ein enno berre i startgropa når det gjeld å forstå korleis genetisk variasjon påverkar risikoen. Forskarane meiner at det kan vere hundrevis av gen som påverkar blodtrykket. For å identifisere fleire av desse treng ein enormt store folkegrupper i studiane på same måte som har ein gjort her. Desse studiane kan gi verdifull indikasjon på at enkelte metabolske vegar kan forklare viktige delar av eit sjukdomsbilete.

Men når det gjeld den enkelte sitt risikobilete er saka ei anna. Dette gjer diskusjonen om klinisk nytte av slik forskning høgst relevant fordi det no er ei massiv marknadsføring av slike gentestar.

Sjølv om ein har funne kandidatgen som kan forklare kvifor området har gitt utslag, kan det like gjerne vere andre gen som er årsaka. Ein må no studere dei DNA-områda ein har funne nærare for å finne lokaliseringa til dei aktuelle gena meir nøyaktig og prøve å forstå korleis endringar i desse DNA-områda påverkar blodtrykket ved å gjere studiar på dyr og menneskemodellar. Kritikarane peiker på at med så høgt tal på kandidatgen som over hundre, samstundes som dei og kan ha fleire variantar, blir det nærast meningslaust å seie noko om ein person sin risiko for sjukdom.

Kritiske røyster

Ein kan rekne med at det er dei genområda som har størst verknad for ein eigenskap eller sjukdom som blir funne først (størst genetisk bidrag). Dei meir kritiske røystene, som David Goldstein frå Duke universitet og Peter Kraft og David Hunter frå Harvard universitet, meiner at det må finnast mange fleire! Dei viktigaste genområda er funne for livstilssjukdom, men alle dei andre med små bidrag manglar. Dei har laga estimat for samanheng mellom tal på ukjende risikoallel (genområde) og kor

sannsynleg det vil vere at ein utviklar ein sjukdom. Desse tala viser klart kor vanskeleg det vil vere å finne noko som er klinisk relevant for livstilssjukdomar, det er for mange genetiske bidrag og for komplekse resultat for den enkelte å tolke. Andre eksempel er at det i dei seinare åra er funne 30 nye område på arvestoffet som er kopla til Crohns sjukdom og 16 nye til diabetes.

Alle er einige om at ein framleis vil finne verdifull kunnskap om ein leitar systematisk i genoma til nøyte utvalde pasientar og borna av sjuke foreldre. Kari Stefánsson (grunnleggjaren av deCODE Genetics på Island) meiner at det ikkje gir meining å snakke om ein genetisk risiko dersom det ikkje er meir enn tre gongar høgare risiko for ein sjukdom enn hos folk flest, og han peikar på at den same genetiske varianten kan ha ein heilt annan risiko for sjukdom avhengig av om varianten kjem frå mor eller far! Ein må òg studere andre folkegrupper enn europeiske sidan ein ikkje nødvendigvis kan overføre funn i ei folkegruppe til ei anna.

Kanskje kan ein i framtida bruke analyse av desse gena til å identifisere høgriksopersonar og for å utvikle nye behandlingar for å førebyggje eller behandle høgt blodtrykk. Men sannsynlegvis er det andre og meir effektive og økonomiske måtar å drive førebygging på enn å bruke gentestar for å finne personar med genetisk risiko for livstilssjukdom.

Referansar:

- *Newton-Cheh C et al.*, Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature Genetics* 2009, 41 (6), 677–687.
- *Levy D et al.*, Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics* 2009, 41 (6), 666–676.
- *New England Journal of Medicine*: 23.april 2009, *Perspectives*: 3 artiklar publisert etter kvarandre på sidene 1699 t.o.m. 1703 av hhv. David Goldstein, Joel Hirschhorn, Peter Kraft og David Hunter.
- *New York Times* 16. april 2009: “Genes show limited value in predicting diseases” (Nicholas Wade).

Vidare lesing:

Helsedirektoratet kom i mai med nye retningslinjer for primærførebygging av hjarte-karsjukdom. Sjå www.helsedirektoratet.no.



Kan genetiske analysar bidra til å finne dei av oss som har auka risiko for hjarte-karsjukdom på grunn av høgt blodtrykk? Kva klinisk relevans har slike analysar? Foto: Istockphoto.

Faktaboks:

Gir desse gena høgt blodtrykk?

Når ein finn samanheng mellom spesielle område på kromosoma våre og sjukdom, er det naturleg å leite etter kjende gen i nærleiken av, eller i, DNA-områda som kan forklare kvifor området har gitt utslag. Her er nokre av dei kandidatgena konsortia fann:

- Genet *ATP2B1*, som blir uttrykt i cel-lelaget på innsida av blodårene, er involvert i å pumpe kalsium ut av cellene. Studiar har vist at hjartemuskelceller frå rotter med høgt blodtrykk har større mengder mRNA og truleg derfor òg større mengder protein som bli laga frå dette genet.
- Genet *SH2B3* er nyleg og kopla til blant anna dei autoimmune sjukdomane type 1-diabetes og cøliaki, noko som tyder på at immunrespons kan påverke blodtrykket på måtar ein enno ikkje kjenner til. Studiar på mus har støtta dette.
- Genet *ALDH2*, som ligg i nærleiken av *SH2B3*, kodar for eit enzym som trengs for omsetjing av alkohol (acetaldehyd dehydrogenase 2). Ein har sett at menn som har to eksemplar av ein bestemt variant av dette genet har auka risiko for høgt blodtrykk, så dette genet spelar tydelegvis ei rolle sjølv om ein ikkje testa denne

bestemte genvarianten i denne studien fordi ein ikkje finn den hos europearar.

- Genet *CYP17A1*, som ein kjenner frå før fordi det er kopla til ein sjeldan sjukdom, var kopla til SBT i begge studiane. *CYP17A1* kodar for eit enzym som blant anna trengs for om-danning av steroid (17-alfahydroksylase, eit cytokrom P450-enzym). Mutasjonar som gjer enzymet uverksam er sjeldne og dei som har det får medfødde misdanningar i kjønnsorgan, overskot av eit steroid, saltretensjon, hypokalemi (lavt nivå av kalium i blodet) og høgt blodtrykk.

Det som òg er interessant, er det at då forskarane leita etter genvariantar i gen som kodar for protein som er terapeutiske mål ved medikamentell behandling med blodtrykkmedisin (tiaziddiuretika, ACE-hemmarar og kalsiumkanalblokkerar), så fann dei ingen samanheng. Det som gir ein terapeutisk effekt i eit system treng altså ikkje ha noko som helst å gjere med årsaka til problemet. Eit velkjend eksempel her er behandling med statin (hemmar aktiviteten til HMGCR-enzymet), som reduserer LDL-kolesterolet (det dårlege kolesterolet) og reduserer risikoen for hjarte-karsjukdom betrakteleg.

Nye temaark frå Bioteknologinemnda



Bioteknologinemnda har gitt ut tre nye temaark. Disse handlar om bioteknologi og helse i Sør, genmodifiserte dyr og mikroorganismer, genmodifiserte planter og mat. No er det heile tolv temaark i denne serien. Kvar av dei er på fire sider. Dei er laga spesielt for bruk i skulen, men skal kunne lesast av alle. Du kan laste temaarka ned frå www.bion.no eller vi kan sende dei gratis. Temaarka frå Bioteknologinemnda er:

1. Arv og genetikk
2. Assistert befruktning
3. DNA-analyser for identifikasjon
4. Fosterdiagnostikk
5. Genteknologi på naturfagrommet
6. Gentesting
7. Gentesting av befruktede egg (PGD)
8. Industriell bioteknologi
9. Etisk argumentasjon om bioteknologi
10. Bioteknologi og helse i Sør
11. Genmodifiserte dyr og mikroorganismer
12. Genmodifiserte planter og mat