

GENialt

Tidsskrift fra Bioteknologinemnda

Nr. 2/2010 19. årgang

Gener og miljø

Hoppende gener
Sædcelleforskning
Lakseoppdrett

Eggdonasjon og surrogati
Planter som tåler tørke
Syntetisk biologi

Innhold

Leder.....	3
Nytt fra Bioteknologinemnda	
Ope møte 8. juni	
Assistert befruktning – kva skal vere lov i Noreg?	4
Åpent møte 27. og 28. mai:	
Norske gener?	8
EFSA med nytt veiledningsdokument for	
vurdering av genmodifiserte planter.....	10
Ekspertgruppe vurderer	
insektresistente GM-planter og berekraft.....	11
Ny medarbeider	11
Mais som tuler tørke?	12
Genmodifisering mot tørke.....	13
Epigenetikk – alt ligger ikke i genene	15
Stamceller og kjønnceller viser oss	
hvordan genene våre skrur av og på	18
Avlsarbeid viktig bidrag til fremgang i norsk fiskeoppdrett.....	20
Syntetisk biologi: <i>Mycoplasma mycoides</i> JCVI-syn 1.0	
– en bakterie for historiebøkene.....	23
Brukarundersøking, åpent møte, Twitter og biotekquiz.....	24



Forsidefoto: Georgineblomst (Dahlia sp.) som viser hvordan transposon (hoppende gener) har slått av genet for magentafargen i deler av kronbladene. Transposon kan regulere gener ved å sette seg inn i dem eller ved å påvirke dem epigenetisk (se s. 15). Foto: Scanpix/ Science Photo Library.

GENialt Nr. 2/2010 – 19. årgang

Redaksjonen avsluttet: 23. juni 2010

Ansvarlig redaktør: Sissel Rogne

Redaktør: Norunn K. Torheim

Redaksjonsmedarbeidere: Audrun Utskarpen og Tage Thorstensen

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: Bioteknologinemnda og 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 samfunnmessige konsekvensene 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.

Store genetiske oppdagelser

Lars Ødegård

Den 26. juni er det 10 år siden den berømte pressekonferansen med daværende president i USA og statsminister i Storbritannia, Bill Clinton og Tony Blair, der det ble offentliggjort at man hadde fått på plass en skisse av DNA-sekvensen til det humane genom. Det var James Watson ved National Institutes of Health (NIH) i USA, mannen som i 1953 var med på å finne strukturen til DNA-molekylet, som initierte Det humane genomprosjektet i 1990. Ledelsen ble etter hvert overtatt av Francis Collins som ledet arbeidet til målet: Å kartlegge alle genene våre. Da man startet, så man for seg at arbeidet ville ta ca. 15 år. Men teknologisk utvikling samt inntredningen av et privat firma, Celera Genomics, som ble ledet av den etter hvert så kjente Craig Venter, gjorde at arbeidet gikk raskere enn planlagt. Skissen ble annonsert i 2000, men ble ikke gjort tilgjengelig før i 2001, og først i 2003 hadde man nesten hele DNA-sekvensen på plass.

Med dette 10-årsjubileet er det interessant å merke at interessen for gener sjelden har vært større. Hvilken betydning har genene våre? Hva er resultat av gener og hva er miljø? Samtidig er dette også tiden for å reflektere over hva som har kommet ut av alle investeringene i dette enorme prestisjeprosjektet. Hva har vi lært om oss selv gjennom å kartlegge genene våre? Har vi fått den lovede innsikten, eller har vi fått en helt annen innsikt? Hva har vi fått ut av denne store felles innsatsen, og hvilken betydning vil dette ha for samfunnsutviklingen? En av konklusjonene er at til tross for at vi hadde langt færre gener enn antatt, er

vår genetikk langt mer komplisert enn antatt, og hvordan gener og miljø samspiller er ikke alltid like lett å finne ut av. Miljøet rundt oss påvirker hvordan vi utvikler oss, og selv eneggede tvillinger som har de samme genene, blir ulike på grunn av *epigenetikk*. Det kan du lese mer om i dette nummeret av GENialt.

En annen vitenskapelig bragd som har fått mye oppmerksomhet, og som du kan lese om her i GENialt, er den ovennevnte Craig Venters publisering nå i mai av arbeidet med å lage den første syntetiske organismen, en bakterie populært kalt Synthia. Så kan de av oss som er litt mer nøkterne enn andre, spørre seg hvor stor oppdagelsen og framskrittet egentlig er. For oss i Bioteknologinemnda er det selvsagt også naturlig å begynne å tenke på om dette gir nye utfordringer i tillegg til nye muligheter.

Det virkelig store for oss i tiden framover er at bioteknologiloven skal evalueres og deretter trolig revideres. En slik prosess vil være krevende for mange, også for Bioteknologinemnda. Vi jobber derfor kontinuerlig med tema vi tror vil komme opp i en revisjon, slik at vi har gjort noe av jobben når vi mest sannsynlig får i oppdrag å gi våre innspill til revisjonen. Vi er representert i Helsedirektoratets arbeidsgrupper som ser på ulike deler av bioteknologiloven, og vi venter med spenning på å høre hva det norske folk mener om de temaene som er regulert i loven. Er det samsvar mellom det folk mener og det loven sier? Samtidig vil vi stå på for å sikre at de grunnver-



dene som i dag ligger i loven, ivaretas i en revisjon. Vi tror at loven har gode intensjoner, men selvsagt må vi sørge for at loven er levende og står seg mot dagens teknologiske utvikling. Én ting kan jeg love dere, og det er at vi vil skape debatt om viktige prinsipper i loven og kjempe for det vi tror er riktig for den norske befolkning. Det siste halvåret har vi jobbet iherdig for å prøve å få politikerne våre til å forstå at biobanker og helseregistre bør forvaltes på en slik måte at personvernet ivaretas. Informasjon om våre gener og sykdomsdisposisjoner koblet til vårt navn og personnummer bør ikke være tilgjengelig for andre enn de som trenger å ha denne kunnskapen for å gi oss god behandling. Vi vil fortsette å diskutere tematikken og vise hvorfor det er uønskelig å gå på akkord med personvernet for å få god forskning.

Ope møte 8. juni

Assistert befruktning – kva skal vere lov i Noreg?

Kva kan vi lære av andre nordiske land sine erfaringar med assistert befruktning?

Er barnløyse ein sjukdom og er bruk av indiske surrogatmødrer utnytting av menneske i ein vanskeleg situasjon?

Norunn K. Torheim

I forbindelse med at bioteknologilova no blir evaluert og etter kvart skal reviderast, ønskjer Bioteknologinemnda å sjå nærare på eggdonasjon og bruk av surrogatmor. Då blir det òg naturleg å sjå på assistert befruktning til einslege sidan ikkje noko av dette er lovleg i Noreg. Med dette møtet ønskte vi å høyre om erfaringar med desse tema i nabolanda våre og sjå kva ein kan møte på av etiske utfordringar når ein vurderer dette.

Frå eksotisk spissmedisin til kvardagsmedisin

Medlem av Bioteknologinemnda Arne Sunde, seksjonsleiar ved Fertilitetsseksjonen ved St. Olavs Hospital og professor II ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer ved NTNU, ga ei oversikt over korleis bruken av assistert befruktning i Noreg har utvikla seg frå byrjinga av 1980-talet. I starten fekk dei stor merksemd. I dag finn vi barn som er blitt til ved assistert befruktning i alle skuleklasser. I Noreg blir det årleg fødd rundt 1800 barn etter assistert befruktning. Per juni 2010 er ca. 22 000 barn fødte ved assistert befruktning. På verdsbasis snakkar vi om opp mot 200 000 fødsler årleg. Alt tyder på at det går bra med barna både intellektuelt og sosialt. Det er noko fleire medfødde misdanningar blant desse barna enn andre barn, men dette skuldast truleg at dei oftare blir fødte som fleirlingar. Dessutan kan det vere at årsaka til infertiliteten bidreg.

Bruken av assistert befruktning aukar. I

Danmark er nesten sju prosent av fødslane basert på ei eller anna form for assistert befruktning. Kva er årsaka til denne auken? Infertilitet på grunn av livsstilsfaktorar slik som overvekt, bruk av rusmiddel og stress, kan forklare noko av auken. Kvinner blir dessutan eldre før dei får barn. Tal frå Statistisk sentralbyrå viser at fleire av kvinnene no er over 35 år når dei føder. Det er òg fleire kvinner som er over 40 år når dei føder fordi dei vel å føde seinare, men kvinner kan ikkje rekne med å vere fertile når dei er 42 år, sa Sunde. Om ein brukar donoregg, er det like lett for eldre kvinner å bli gravide som for unge. Noko av det som bidreg til auka bruk av assistert befruktning er økonomisk støtte til slik behandling. Verdas helseorganisasjon, WHO, har definert infertilitet som ein sjukdom. Vi har òg nye grunnar til at par vel assistert befruktning som kan bidra til auke i bruken, for eksempel; at kvinner vel å fryse ned egg til seinare bruk og at kinesarar vil ha tvillingar (sidan dei har lisens til 1 graviditet/fødsel). I mange land er det stor etterspørsel etter kjønnsseleksjon, og USA planlegg å tilby genetisk kartlegging av embryo. Sunde sa at par som søker om assistert befruktning i dag, er velinformerte og veit kva dei vil ha. Dei er eit godt eksempel på den moderne pasienten.

Vurdering av einslege versus vurdering av par

Lilian T. Jørgensen, sjukepleiar ved Storklinik Danmark, fortalde om deira verksemd. Storklinik opna i 1999 med

det formål å gi inseminasjon til lesbiske og einslege kvinner. Dei inseminerer både med anonym og ikkje-anonym (sidan 2006) donorsæd og utfører ca. 3000 inseminasjonar per år. Åtti prosent av kundane deira er utanlandske, først og fremst skandinaviske, men dei kjem òg frå andre delar av Nord-Europa. I 2009 utførte dei nær dobbelt så mange inseminasjonar av norske kvinner som av danske (512 versus 264). Når einslege kvinner kjem til dei med ønskje om å bli inseminert, har dei først ei journalsamtale på 45–60 minutt der dei snakkar med kvinna om hennar tankar om det å bli aleineforelder og det å få eit donorbarn. Kvinna blir vurdert fysisk, psykisk og sosialt. Det blir òg vurdert om inseminasjon er det beste alternativet for henne. Klinikken oppfordrar kvinnene til å vere opne overfor barna om korleis dei er blitt til. Dei einslege kvinnene som kjem til StorkKlinik er ressurssterke kvinner på ca. 38–41 år som lenge har ønskt seg barn. Hos lesbiske par er gjennomsnittsalderen lågare (32 år). Jørgensen viste til ein studie publisert i tidsskriftet *Human Reproduction* av Susan Golombok i januar 2010 som viser at barn av frivillig einslege mødrer har det bra.

Finske erfaringar med eggdonasjon og surrogati

Det første prøverørsbarnet i verda vart fødd i 1978 og det første eggdonasjonsbarnet i 1984. Viveca Söderström-Anttila, spesialist i reproduksjonsmedisin ved Helsinki Clinic i Finland, fortalte om Finland sine erfaringar med eggdonasjon og surrogati.

Finland hadde ikkje lovregulering av reproduksjonsmedisin før august 2007. Då lova kom, vart surrogati forbode.

Kvinner som får eggdonasjon manglar eigne egg eller har dårlege egg. Dei finske donorane må gjere det av altruisme (neste-kjærleik), fordi dei har ein personleg relasjon til paret eller fordi dei sjølve går gjennom assistert befruktning. Donoren treng ikkje å ha eigne barn. Donorar som er ukjende for paret kan ikkje vere over 35 år, og donoren får 250 euro i kompensasjon for umaken. Det er inga aldersgrense for å få behandling, og både einslege og lesbiske får behandling. Donorane er no ikkje-anonyme, og barna kan dermed få vite kven donoren er når dei fyller 18 år. 32 prosent føder barn etter overføring av ferske befrukta egg, mens ca. 50 prosent føder minst eitt barn etter at dei i tillegg har fått sett inn befrukta egg som har vore nedfrosne. Ein prøver å unngå fleirlingesvangerskap.

Ein studie av Söderström-Anttila frå 1995 viste at ingen angra på at dei hadde vore donorar, og donorane hadde ikkje hatt medisinske problem etterpå – opp mot 78 prosent ville gjort det igjen. 67 prosent ville gjerne vite utfallet av behandlinga, derfor byrja dei med slik tilbakemelding etter denne studien. Frå 2000–2002 fekk 942 kvinner sett inn donoregg ved 10 klinikkar. Av desse var 386 frå andre land, inkludert andre skandinaviske land og Nord-Europa. Gjennomsnittsalderen for dei som fekk egg var 37 år (aldersspenn på 34–48 år). Dei hadde 877 donorar, 766 var anonyme, mens 101 kjende mottakarane. 50 av donorane var utanlandske, inkludert norske. Gjennomsnittsalderen til donorane var 30 år (aldersspenn på 18–39 år). Ein oppfølgingsstudie viste at barna utvikla seg normalt, og 38 prosent av foreldra planla å informere barna om korleis dei var blitt til. Söderström-Anttila fortalde at eggdonasjon er akseptert i Finland, og at mora er den som føder barnet. Ho understreka at morskap er meir enn summen av gen. Det er det å bu saman med barnet, ta vare på det og dele gleder og sorger.

Surrogati vart brukt i Finland frå 1985 fram til lovforbodet i 2007. Ein brukte enten mottakaren eller surrogatmora sine egg. Dei som fekk denne behandlinga var kvinner som av ulike medisinske årsaker ikkje kunne bere fram sitt eige barn. Surrogatmødrene burde ikkje vere over 45 år,



Nordmenn brukar surrogatmødrer i India for å få barn. Foto: Scanpix/AFP.

måtte vere i fysisk og psykisk god form og kunne ikkje ha hatt fødselsdepresjon. Frå 1991 til 2001 var det 17 par som brukte til saman 18 surrogatmødrer. Eitt av para var norske. Gjennomsnittsalderen for kvinnene i para var 33 år (aldersspenn på 20–40 år). I 11 av tilfella var det mor, syster, mannen si syster eller kusine som var surrogatmor, 4 brukte venninner og 3 brukte andre. Gjennomsnittsalderen på surrogatmødrene var 36 år (aldersspenn på 29–52 år), og alle hadde eigne barn. 11 barn (1 tvillingpar) vart fødte. 7 av 10 av surrogatmødrene tok keisarsnitt. Av problem opplevde dei at det var eitt par som ville delta i all oppfølging av svangerskapet, mens surrogatmora ønskte litt meir privatliv. Det var òg eit tilfelle av usemje mellom to systre etter nedkomsten. To surrogatmødrer fekk milde til moderate fødselsdepresjonar. Söderström-Anttila meiner at surrogati i Finland fungerte bra. Ho understreka at det er ekstremt viktig å velje riktig surrogatmor. Alle moglege problem bør diskuteras med para under rettleiinga før behandling, og ein bør få nok tid til å tenkje gjennom vala. Söderström-Anttila meiner òg at det er betre å ta vare på par i sitt eige land enn å sende dei ut av landet.

Utnytting av vanskelegstilte kvinner?

Sidsel Roalkvam, førsteamanuensis ved Senter for utvikling og miljø ved Universitetet i Oslo, har arbeidserfaring med både assistert befruktning og feltarbeid i India.

Sidan India er blitt eitt av dei landa nordmenn dreg til for å bruke surrogatmor, var ho blitt bedt om å snakke om bruk av surrogatmødrer i eit nord-sør-perspektiv og etiske problemstillingar knytta til dette. Ho understreka at India har eit av dei mest uregulerte helsesystema i verda: «Kven som helst kan starte kva som helst i India». India har medisinsk turisme på fleire felt enn assistert befruktning. I India blir det kvar 48. time født eit barn for eit britisk par. Er så surrogati menneskehandel? Roalkvam viste til definisjonen av trafficking (basert på straffelova § 224): Trafficking (menneskehandel) er å utnytte andre, enten i prostitusjon eller for andre seksuelle formål, i tvangsarbeid, krigsteneste i framandt land eller gjennom fjerneing av ein person sine organ ved hjelp av vold, truslar, misbruk av ein sårbar situasjon eller annen utilbørleg åtferd.

Roalkvam viste til at 36 prosent av dei fatigaste i verda lever i India (435 millionar). Dei har ekstremt høg spedbarns- og mødredødelegheit og helsetenester er ein stor utgiftspost for indiske familiar. Indiske kvinner er i ein sårbar livssituasjon, og det er økonomiske motiv som gjer at kvinner blir surrogatmødrer. Dette gjer at faren for utnytting er stor. India har òg sett dette og ønskjer no å lovregulere feltet. Roalkvam kom med følgjande sitat frå The Hindu 9.11.2009: «Is it left to our legislators to decide whether the pricing of a womb is tole-



Arne Sunde, Lilian T. Jørgensen og Viveca Söderström-Anttila. Foto: Olve Moldestad.

nable or not?» (skal det vere opp til lovmarkarane våre å bestemme om det er akseptabelt å betale for ei livmor eller ikkje?). Det kan vere at forslag til lov blir vedteke i 2010. Då kan ein sikre finansiell støtte til surrogatmødrene (uavhengig av om det er kome eit barn til verda) og skaffe dei livsforsikring. Ein vil òg ha reglar som seier at ein av dei komande foreldra må bidra med sine kjønnsceller. Roalkvam avslutta med å spørje om kva som skjer med synet vårt på barn og kvinner når dei blir behandla som anna flyttbart gods. Ho spurde om ein unngår utnytting av kvinner i sårbare situasjonar ved å gjere dette til ei teneste, det vil seie at kvinnene sjølve vel å stille som surrogatmødrer utan betaling.

Kva skal behandlast?

Bjørn Myskja, førsteamanuensis ved Filosofisk institutt ved NTNU, tok for seg etiske betraktningar. Er vi på eit skråplan eller driv vi familiebygging, spurde han. Han viste til debattane frå byrjinga av 1980-talet då ein tok i bruk assistert befruktning. Mange av årvaringane frå den gongen er dei same som vi har i dag, som redsel for genetisk forbetring, å bruke kvinner som «rugemødrer» og øydelegging av menneskeverdet. Myskja konkluderte med at vi ikkje er på eit skråplan, men på ein spiral. Verdier er i endring, men det er komplekse årsaker til dette og neppe ei direkte følgje av teknologiske endringar.

Kva er sjukdomen vi behandlar med assis-

tert befruktning, er det infertilitet eller barnløyse? Ein standard definisjon av sjukdom er: Eit helseproblem som består av ein fysiologisk funksjonsfeil som resulterer i ein faktisk eller potensiell reduksjon i fysisk kapasitet og/eller redusert venta levealder. Alternative definisjonar er: Subjektiv oppleving av sjukdom eller det som blir behandla på sjukehus. Dersom det er infertiliteten som skal behandlast, vil det vere ein del av dei behandlingane som blir gjort i dag, som fell utanfor helsevesenet, og dersom ein ikkje får resultat med pare sine egne kjønnsceller, er det ein sjukdom som ikkje kan behandlast, for ein blir ikkje fertilt av å få kjønnsceller frå andre. Er så dette diskriminerande? Berre dersom det å få barn er ein rett, påpeikte Myskja. Ein treng ikkje nødvendigvis forby donorbasert assistert befruktning, men det er ikkje ei oppgave for helsevesenet.

Dersom ein ser på barnløyse som den sjukdomen som skal behandlast, vil ein inkludere fleire typar behandlingar i helsevesenet og fleire grupper som kan få behandling, slik som homofile og einslege. Kva perspektiv skal ein i så fall velje ved bruk av assistert befruktning: det at foreldre har rett til barn eller barnet sitt beste? Myskja meiner at ein rett til barn er etisk tvilsamt. Ein må heller sjå på det som ein rett å ikkje bli hindra i å danne familie og ein positiv rett til helsemessig likebehandling. Å snakke om barnet sitt beste er problematisk fordi barnet ikkje eksisterer når handlinga blir ut-

ført, meiner han. Når ein vurderer foreldra sine rettar, kan ein sjå på det å byggje funksjonelle familiar som det primære målet (eit perspektiv brukt av medlem av Bioteknologinemnda Berge Solberg), og forsvarleg behandling er avhengig av om ein bidreg til å skape gode foreldre. Ut frå dette perspektivet vil det ikkje vere rimeleg å avvise lesbiske og einslege.

Gir sæddonasjon identitetsproblem for barnet eller har det ein ønskjebarn-identitet? Gir det ubalanse i foreldreskapet sidan far ikkje har biologisk tilknytning til barnet? Slik sett gir eggdonasjon meir balanse fordi mor då har tilknytning til barnet gjennom det å ha bore fram barnet. Eggdonasjon er slik sett meir etisk forsvarleg enn sæddonasjon, meiner Myskja. Men eggdonasjon gir donor større belastningar enn sæddonasjon og barnet får to biologiske mødrer. Kva kompensasjon skal så ein eggdonor få? Betaling kan føre til at donasjon ikkje blir frivillig, men noko donoren gjer på grunn av økonomi. Myskja meiner løysinga er frivillig donasjon for dei som meiner det er ei god sak på same måte som organdonasjon. Men han peika på at dette truleg vil gi låg tilgang og permanent prioriteringsproblem.

Når det gjeld surrogati, meiner Myskja at dette forsterkar dobbeltmoderskapsproblemet ved eggdonasjon. Frå eitt perspektiv bryt det med grunnleggjande idear rundt familiedanning. Det blir danna avgjerande



Sissel Roalkvam, Bjørn Myskja og debattleiar Sissel Rogne. Foto: Olve Moldestad.

band gjennom svangerskapet som ved surrogati blir brotne ved fødselen. Frå eit anna perspektiv er det ein variant av adopsjon og eit like godt utgangspunkt for fungerande familiar. Igjen vil spørsmålet om føresetnaden for valet om å stille opp vere avgjerande. Surrogati mot betaling er i praksis leige av ein kvinnekropp for ein tidsperiode. Likskapen med andre former for kroppshandel blir påtrengjande. Det er ein så belastande og tidkrevjande prosess at vi må anta at dei fleste gjer det ut frå økonomisk tvang. Utleige av kroppen av økonomisk tvang kan ikkje inngå i statlege helsetilbod av etiske grunnar. Berre altruistisk surrogati utan kompensasjon unngår slik varekarakter. Men altruisme vil neppe dekkje etterspørselen etter surrogatmødrer.

Ikkje-kommersiell surrogati mogleg?

Karin Hallman er overlege og leiar av Norsk forening for assistert befruktning (NOFAB) som samlar alle faggrupper som er involverte i assistert befruktning i Noreg. I dag er det sju offentlege og fire private godkjende klinikkar i Noreg. Hallman sa at pasientar ønskjer behandling nær der dei bur på sitt eige språk i trygge omgivnader. Når det gjeld eggdonasjon, påpeika Hallman at ein oversiktsstudie frå tidsskriftet *Human Reproduction Update* frå september–oktober 2009 viste at dei fleste eggdonorane har positive erfaringar, men at det trengst forskning med langtidsoppfølging. Når det gjeld surrogati, viste Hallman til erfaringar frå Nederland der ein opna for

ikkje-kommersiell surrogati i 1994. I ein studie publisert i tidsskriftet *Human Reproduction* i februar 2010 såg ein på surrogati i Nederland frå 1997–2004. I denne perioden var det 500 par som tok kontakt med senteret som har tilbod om surrogati. 200 par, samt surrogatmødrer og eventuelle ektemakar, kom til medisinske undersøkingar og psykologisk og juridisk rettleiing. Etter dette stod det att 35 par som fekk behandling. Ti av surrogatmødrene var systrer, sju var svigerinner og 18 var veninner av den komande mora. 31 av dei hadde partnar mens fire var einslege. 24 av para fullførte behandlinga. Resultatet vart 13 svangerskap med 16 fødte barn. Nederland har gode erfaringar med ikkje-kommersiell surrogati, og i det vidare arbeidet med temaet bør ein sjå nærare på kva som er gjort i Nederland, sa Hallman.

Regelverk om farskap og morskap

Tove Friisø, avdelingsdirektør i Barne-, likestillings- og inkluderingsdepartementet (BLD), gjorde greie for reglane i barnelova når barnet er født i utlandet av surrogatmor. I dei fleste land er det slik at den kvinna som føder barnet, blir rekna som barnet si juridiske mor. Dersom ein har brukt sæd frå den komande faren, må surrogatmora oppgje han som far til barnet til norske myndigheiter, og han må vedgå farskapet. Mora og den oppgjevne faren kan gjere avtale om at far skal ha foreldreansvar aleine for barnet slik at han kan ta med seg barnet tilbake til Noreg, der hans partnar eventu-

elt kan stebarnsadoptere barnet. Dersom surrogatmora er gift, blir mannen hennar rekna som far (pater est-regelen), så då må han seie frå seg farskapet, slik at farskapet kan endrast til den mannen som har vedgått farskapet. Slik vedgåing gjeld berre når NAV finn det truleg at han er far til barnet. I slike tilfelle blir det kravd DNA-test for å endre farskapet. BLD har no hatt ute ei høyring om endring av barnelova sine reglar om farskap og om adopsjon der òg dette blir teke opp (Bioteknologinemnda sitt høyringssvar kan lastast ned frå www.bion.no).

Ønskjer utgreiing om surrogati

Hege Anita Kappelslåen og Berge-Andreas Steinsvåg representerte Surrogatforeningen på møtet. Dei har begge brukt surrogatmødrer. Dei meiner det er for lite fakta og for mykje synsing i debatten og at ein bør snakke om surrogati på ein måte som gjer at dei barna som er komne til ved surrogati, kan leve med det. Dei ber om at det blir sett i gang ei utgreiing om surrogati i Noreg før ein gjer lovendringar. Dei ønskjer òg at myndigheitene skal snakke med dei som har gått gjennom prosessen.

Bioteknologinemnda tek med seg innspela frå møtet i det vidare arbeidet med dette temaet fram mot revisjon av bioteknologilova.

Presentasjonane frå møtet og video frå møtet ligg på www.bion.no.

Åpent møte 27. og 28. mai: Norske gener?

I samarbeid med genforskere fra Oslo og Trondheim arrangerte Bioteknologinemnda 27. og 28. mai et åpent møte der spørsmålet om det finnes noe som kan kalles norske gener, ble diskutert. Møtet fokuserte spesielt på de mulighetene ny sekvenseringsteknologi gir til å belyse problemstillinger innen historie, språk, evolusjon, sykdom og behandling.

Olve Moldestad

For ti år siden ble de første utkastene til hvordan den felles menneskelige arvemassen var satt sammen, publisert. De siste ti årene har det skjedd dramatiske framskritt i DNA-sekvenseringsteknologien (se Dag Undliens artikkel i GENzalt 1/2010), og siden 2008 har kostnadene ved å sekvensere arvematerialet til et enkelt individ falt fra ca. 1,5 millioner dollar til ca. 6000 dollar. Denne teknologien er derfor nå i ferd med å gjøre sitt inntog i flere forskningsfelt og i klinikken, og dette åpner for nye muligheter og utfordringer.

Denne bakgrunnen var sentral da statssekretær Ragnhild Mathisen (Helse- og omsorgsdepartementet) åpnet møtet. Hun la vekt på de spennende mulighetene for forskning de nye bioteknologiene byr på, men også på de etiske og personvernmessige utfordringene som medfølger. Denne dobbeltheten ble også gjenspeilet i de 24 foredragene som ble presentert på møtet, hvorav et knippe er kort presentert under.

Norgeshistorien i våre gener?

Karola Rehnström, postdoktor ved Wellcome Trust Sanger Institute, presenterte studier som viser hvordan den finske befolkningen vandret inn til Finland i flere bølger, og hvordan geografiske avstander har ført til genetisk isolerte populasjoner i visse deler av Finland. Som professor Eivind Hovig beskrev i forrige nummer av GENzalt (1/2010), finnes det også slike genetiske isolater i den norske befolkningen. Stipendiat Maiken Bratt Elvestad presenterte data basert på Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) 2 og Tromsøundersøkelsen IV som også viser hvordan genetiske variasjoner er systematisk distribuert langs både en nord-sør-akse og en øst-vest-akse innen geografiske områder i Norge.

Genetikken til den norske befolkningen satt i banker

I Norge er det gjennomført flere store befolkningsundersøkelser der det er samlet

inn biologiske prøver fra deltakerne. HUNT 1–3, Den norske mor og barnundersøkelsen (MoBa) og Tromsøundersøkelsen er noen eksempler. Til sammen finnes det biologiske prøver fra ca. 500 000 nordmenn lagret i befolkningsbiobanker.

Instituttleder Rolv Terje Lie (Universitetet i Bergen) ga gjennom eksempler fra medisinsk fødselsregister en orientering om hvordan de sentrale helseregistrene og befolkningsbiobankene kan brukes til å finne årsakene til sykdom og misdannelser.

Professor Kristian Hveem (NTNU/HUNT) presenterte hvilke ressurser som befinner seg i befolkningsbiobankene og hvordan de brukes i internasjonal forskning. Data fra disse biobankene er viktige for å finne årsakene til sjeldne sykdommer. Dette krever at forskerne samler data fra pasienter i hele Europa. Hveem presenterte også noen av de utfordringene som det internasjonale samarbeidet byr på, blant an-



Fullsatt sal i Radiumbospitalets nye forskningsbygg. Foto: Tage Thorstensen.

net samarbeid med sterke utenlandske forskningsmiljøer og deling av anonymiserte data fra norske deltakere.

Berge Solberg, professor ved NTNU og medlem av Bioteknologinemnda, presenterte ulike syn på kommersiell utnyttelse av befolkningsbiobankene. Han diskuterte spesielt eiendomsretten til de biologiske prøvene og tilbaketrekkingsretten, det vil si rettigheten deltagerne av ulike årsaker har til å trekke seg og sitt biologiske materiale fra et forskningsprosjekt. Viktige spørsmål, slik som graden av bearbeidelse som må til før givene mister tilbaketrekkingsretten, må avklares før kommersiell utnyttelse av befolkningsbiobankene kan forsvares som et etisk godt prosjekt.

Individ, forsker og samfunn

Siden slutten av andre verdenskrig har det informerte samtykket fra pasienter og forskningsdeltakere vært påkrevd for å drive forskning på mennesker og biologisk materiale fra mennesker. Jostein Halgunset, førsteamanuensis ved NTNU, argumenterte for at samtykkekravet for forskning på humant biologisk materiale lagret i biobanker ikke bare er uegnet, men kanskje også umoralsk. Hans utgangspunkt var at dagens behandling av sykdom bygger på de erfaringer medisinen har høstet fra tidligere pasienter og forskningsdeltakere, og at det hviler en moralsk plikt på oss som lever i dag, til å bidra med vår helseinformasjon og biologisk materiale slik at framtidens pasienter skal få enda bedre behandling.

Avdelingsdirektør Kim Ellertsen i Datatilsynet hevdet at personvernet er under press fra forskjellige hold, og at forskere opplever samtykkebestemmelsene som en hindring for forskning. Han gikk gjennom flere

praktiske og juridiske problemer forskningsprosjekter kan støte på i forhold til samtykke, tilbaketrekkingsretten og innsynsretten. Ellertsen mente at med god planlegging, god informasjon til deltakerne og ved å be om tillatelse til å bruke informasjon fra den enkelte, er det fullt mulig å ta hensyn til personvernet uten at det går på bekostning av forskning og helsemyndighetenes informasjonsbehov.

Genetikk sett fra legens og forskerens side

Professor Ole A. Andreassen, leder av tematisk område psykososer (TOP-prosjektet) ved Universitetet i Oslo (UiO) og Oslo universitetssykehus (OUS), fortalte hvordan genomvide assosiasjonsstudier (GWAS) med mikromatriseteknologi av psykiatriske sykdommer har bidratt til forståelsen av den genetiske sårbarheten for enkelte psykiatriske sykdommer. Gjennom eksempler, blant annet fra TOP, viste han at bipolar lidelse og schizofreni er noen av de sykdommene der forskerne og klinikerne nå har en bedre forståelse av hvilke gener som gir større sårbarhet for å utvikle sykdommene.

Professor Dag Undlien ved avdeling for medisinsk genetikk (OUS) diskuterte muligheter for raskere og bedre diagnose av pasientene ved hjelp av helgenomsekvensering. Han argumenterte for at de etiske utfordringene som følger av denne teknologien ikke skyldes at det er genetisk informasjon som sådan, men fordi det er mye informasjon om potensiell framtidig helse. Både nasjonalt og internasjonalt diskuteres det derfor hvordan man skal håndtere tilfeldige funn av andre sykdomsdisposisjoner som kan gjøres når hele arvemassen til et individ blir analysert.



Sissel Rogne, direktør i Bioteknologinemnda, og professor Eivind Hovig, initiativtaker til møtet og forsker ved Radiumhospitalet. Foto: Tage Thorstensen.

Torunn Fiskerstrand, overlege ved Haukeland sykehus og medlem av Bioteknologinemnda, fortalte at det er viktig å sikre kvaliteten på de analysene av genetiske data som blir foretatt. I dag er det stor usikkerhet knyttet til koblingen mellom gener og sykdommer. Det vil ta mange år og mye forskning før de fleste av disse koblingene mellom en mutasjon i ett bestemt gen og en sykdom er sikre nok til at de kan brukes i diagnostisering, medisinsk veiledning og behandling. Fiskerstrand pekte også på at det ikke er kapasitet til utstrakt analyse av helgenomdata, eller til å gi genetisk veiledning om alle funn i en slik analyse.

Møtet ble støttet av S. K. Thoresens legat.

Alle foredragene kan sees i sin helhet ved å følge lenken på Bioteknologinemndas hjemmeside www.bion.no.



Paneldebatt med Berge Solberg (NTNU/ Bioteknologinemnda), Rolv Terje Lie (Universitetet i Bergen), Dag Undlien (Oslo universitetssykehus), Torunn Fiskerstrand (Haukeland sykehus/Bioteknologinemnda), Dag Ole Teigen (Stortingsrepresentant Ap) Bent Hoie (Stortingsrepresentant H), Kim Ellertsen (Datatilsynet). Foto: Tage Thorstensen.

EFSA med nytt veiledningsdokument for vurdering av genmodifiserte planter

EFSA (European Food Safety Authority) GMO-panel har over en toårsperiode arbeidet med å revidere veiledningsdokumentet som brukes for miljørisikovurdering av genmodifiserte (GM) planter. Forslaget til revidert dokument er sendt ut på høring, og Bioteknologinemnda har kommet med innspill på flere punkter.

Tage Thorstensen

EFSA ble etablert i 2002 og har som oppgave å foreta vitenskapelige risikovurderinger på ulike trinn i matvarekjeden, gi råd til besluttsende myndigheter og kommunisere til allmennheten risikoaspekter knyttet til mat og fôr. EFSA's risikovurderinger utføres av flere ulike paneler (vitenskapskomiteer), hvorav ett arbeider med genmodifiserte organismer (EFSA's GMO-panel).

Revidert veiledningsdokument for vurdering av GMO

Veiledningsdokumentet, «Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants», som GMO-panellet i EFSA har utarbeidet, er sentralt for søknadsbehandlingen av nye GMO-er på markedet. Dette dokumentet gir søkerne hjelp til å se hva som vektlegges i denne prosessen. Det gir også risikovurdererne, som for eksempel Direktoratet for naturforvaltning (DN) og Bioteknologinemnda, veiledning til å vurdere hvilke mulige miljøeffekter tilsiktet utsetting av GM-planter kan ha på miljøet, og hva slags dokumentasjonskrav som må til for å gjøre en slik vurdering. EFSA sendte dokumentet ut på offentlig høring, hvor de ba om kommentarer til de reviderte retningslinjene innen 30. april 2010.

Sosioøkonomiske og etiske vurderinger

Med bakgrunn i den norske genteknologiloven er Bioteknologinemnda kritisk til at EFSA's veiledningsdokument ikke stiller krav til vurdering av sosioøkonomiske eller

etiske problemer forbundet med utsetting av GM-planter. Dette er nødvendig for å evaluere landbrukspraksis og for å gjøre en miljørisikovurdering. Den norske genteknologiloven slår også fast at ved vurderingen av utsetting av genmodifiserte organismer, skal det legges betydelig vekt på om det vil være til nytte for samfunnet, er etisk forsvarlig og fremmer bærekraftig utvikling. Ved nasjonal vurdering av GMO spørres det ofte om hva slags forandringer bruken av GMO får for landbruket sammenlignet med dens konvensjonelle motstykke. Selv om det ikke er krav ennå, så er det i EU likevel nå en økende interesse for å gjøre sosioøkonomiske vurderinger av GM-planter i fremtiden.

Åpenhet og uavhengig forskning

Det er betenkkelig at store deler av dokumentasjonen som følger GMO-søknadene rutinemessig ikke er tilgjengelig for offentligheten. Veiledningsdokumentet burde etter Bioteknologinemndas mening ha avsnitt om åpenhet, referansemateriale og uavhengig forskning. Åpenhet er viktig for å oppnå offentlig tillit til at søknaden om GM-utsettinger er godkjent på riktige vilkår. Spesielt legger nemnda vekt på at all dokumentasjon som følger med søknaden, er offentlig tilgjengelig, og at det i dokumentasjonen refereres til artikler som er kvalitetssikret, dvs. vurdert, av uavhengige eksperter. Videre må det legges til rette for at uavhengige forskere kan gjøre eksperimenter som etterprøver dokumentasjonen i søknaden.



Genmodifisert soya. Bioteknologinemnda legger vekt på vurdering av bærekraft og etikk også i dyrkingslandene. Foto: Scanpix/Science Photo Library.

Større krav til dokumentasjon

For at det skal være mulig å vurdere om en GM-plante har tilsiktede eller utilsiktede egenskaper, er det viktig å sammenligne den med kontrollplanter. Den vanlige kontrollen ved vurdering av en GM-plante er den naturlige ikke-modifiserte planten, men det nye veiledningsdokumentet stiller ingen krav til ytterligere kontroller. Bioteknologinemnda mener at det *må* stilles krav til ytterligere kontroller for å vurdere hvor gode agronomiske egenskaper en GM-plante har, og at de bør inkludere den beste lokale varianten av planten som den vil konkurrere med. Kontrollene vil dermed variere avhengig av hvor planten skal dyr-

kes geografisk sett, noe som påpekes i den norske genteknologiloven. I tillegg må GM-planter og kontrollplanter dyrkes under lokale miljøbetingelser og dyrkingsforhold for at man skal kunne vurdere hvordan GM-planten yter på dyrkingsstedet. Der konvensjonelt landbruk er den vanlige formen, bør ubehandlede, økologisk dyrkede planter brukes som en tilleggskontroll, siden de i noen områder gir større avlinger enn behandlede planter.

Risikovurdering

Flere egenskaper kan slås sammen i én og samme GM-plante gjennom å krysse ulike GM-planter med hverandre. Bioteknologinemnda mener at slike adderte GM-planter må vurderes fullt ut for deres potensielle miljørisiko ved dyrking. Dette må gjøres selv om de opprinnelige enkelt-GM-plantene er risikovurdert hver for seg. Enkelt-GM-linjene eller adderte GM-planter fra foreldregenerasjonen som er fullt risikovurdert, må kreves som ekstra kontroller. Nemnda mener at disse plantene må gjennomgå feltforsøk over minst to sesonger på tre forskjellige dyrkingssteder, på lik linje med enkelt-GM-planter som ikke tidligere er risikovurdert.

Bærekraft

Innenfor EU har veiledningsdokumentet tatt hensyn til organismer GM-planten ikke er ment å ramme (ikke-målorganismer som for eksempel insekter). For land utenfor EU tas det derimot verken hensyn til dette eller innvirkninger en GM-plante har på dyrkingsmetoder eller innhøstingsteknikker på dyrkingssteder, slik den norske GMO-lovgivningen krever. Bioteknologinemnda mener slike vurderinger må med i dokumentet.

Ekspertgruppe vurderer insektresistente GM-planter og bærekraft

Audrun Utskarpen

Bioteknologinemnda har i samarbeid med Direktoratet for naturforvaltning (DN) oppretta ei ekspertgruppe som skal finne ut korleis ein kan avgjere om ein insektresistent genmodifisert (GM) plante medverkar til ei berekraftig utvikling.

Den norske genteknologiloven stiller krav om at genmodifiserte plantar skal bidra til ei berekraftig utvikling. Men kva må til for at til dømes insektresistente genmodifiserte plantar skal oppfylle dette kravet? Korleis skal ein kunne måle om dyrking eller bruk av ein genmodifisert plante er berekraftig, og korleis skal ein vege ulike omsyn mot kvarandre?

Ekspertgruppa som no er oppretta, arbeider for å finne svar på desse spørsmåla. Bioteknologinemnda utarbeidde i 1999 krav til etikk, bærekraft og samfunnsnytte for genmodifiserte organismar. Desse krava vart seinare tekne inn i forskrifta om konsekvensutgreiing etter genteknologiloven. No er målet å gjere krava meir konkrete ved å finne fram til dei viktigaste målbare parametrane for at ein insektresistent GMO skal vere berekraftig. Det gjeld både økologisk, økonomisk og sosial bærekraft. Deltakarane skal finne ut kva litteratur som er publisert, kva vi manglar kunnskap om og til

slutt oppsummere korleis insektresistente genmodifiserte plantar påverkar desse parametrane.

Frå Bioteknologinemnda deltek Terje Traavik (GenØk – Senter for biosikkerhet), Bell Batta Torheim (Utviklingsfondet), Ingvild Riisberg (Patentstyret), Nina Tangnæs Grønvold (LO), Knut Hjelt (Norges Fiskarlag og Fiskeri- og havbruksnærings landsforening) og Even Sjøteland (tidlegare SalmoBreed). Bioteknologinemnda har òg fått med seg ei rekkje andre ressurspersonar frå ulike forskingsmiljø i Noreg. Dei som er med, er Sandra Øberg (Norsk institutt for naturforskning), Stein W. Bie (NorAgric), Eirik Romstad (Institutt for økonomi og ressursforvaltning, Universitet for miljø- og biovitenskap – UMB), Regine Andersen (Fridtjof Nansens Institutt), Rune Skarstein (Institutt for samfunnsøkonomi, NTNU), Eline Hågvar (Institutt for naturforvaltning, UMB), Anne Ingeborg Myhr (GenØk) og Kristin Rosendal (Fridtjof Nansens Institutt).

Ein rapport frå gruppa skal vere klar i løpet av 2010. Rapporten skal gi eit betre grunnlag for å avgjere GMO-søknader og vere eit utgangspunkt for vidare arbeid med bærekraft og samfunnsnytte for andre typar GM-planter.

Ny medarbeider

Tage Thorstensen er ny seniorrådgiver i sekretariatet til Bioteknologinemnda. Han tok doktorgraden i molekylærbiologi på Institutt for molekylær biovitenskap ved Universitetet i Oslo i 2005. Som forsker har Thorstensen arbeidet med epigenetikk og hva som styrer pakkingen av DNA til kromatin. Epigenetikk er studien av arvbare forandringer i genuttrykk som ikke skyldes forandringer i DNA-sekvensen (se

artikkel s. 15). Thorstensen har solid erfaring med genmodifisering av planter og studier av hvordan gener reguleres som følge av forskjeller i epigenetiske faktorer. Han har erfaring i forskningsformidling og har drevet et nettsted for informasjon om genteknologi. Thorstensen har også i en periode vært tilknyttet generapiprojektet ved Avdeling for tumorbiologi ved Radiumhospitalet.



Mais som toler tørke?

Monsanto har kunngjort at den første jordbruksplanten som er genmodifisert til å tole tørke, no er klar for marknaden. Men Bioteknologinemnda meiner at denne planten, maisen MON 87460, ikkje held det han lovar. Nemnda tilrår uansett å ikkje tillate import av denne maisen av di han inneheld eit gen for antibiotikaresistens.

Audrun Utskarpen

Bioteknologinemnda har nyleg uttalt seg om ein søknad frå Monsanto om løyve til import av den genmodifiserte maisen MON 87460 for bruk i foredling, mat og fôr i EU og EØS-landa. Søknaden er no til første gongs høyring i EU/EØS, og nemnda har gitt sine innspel til Direktoratet for naturforvaltning, som sender dei vidare til EFSA (organet for mattryggleik i EU).

Dei store frøselskapa har lenge lova nye, meir nyttige genmodifiserte plantar, og det har vore forska på genmodifisering for å gjere plantar motstandsdyktige mot skadelege miljøpåverknader i årevis. Vi kan rekne med at MON 87460 berre er den første i rekkja av søknader for plantar som er genmodifiserte for å tole tørke eller andre miljøpåkjenningar, som varme, kulde eller for mykje salt i jorda.

Bioteknologinemnda etterlyser opplysningar i søknaden som gjer det mogleg å dømme om maisen fyller krava til berekraft, etikk og samfunnsnytte i genteknologiloven. Sjølv om Monsanto førebels ikkje har søkt om løyve til dyrking i EU, er det viktig å vite noko om tilhøva i dyrkingslanda for å vurdere berekraft og etikk.

Studiar frå Monsanto

Maisen MON 87460 har fått eit nytt gen frå ein jordbakterie som kodar for kuldesjokkprotein B, CspB (sjå tekstboks). Monsanto rapporterer at genmodifiseringa aukar fotosyntesen og oppbindinga av CO₂ i planten (karbonfikseringa), og at planten leier vatn betre. Dette skal i følgje firmaet føre til at maisen gir større avlingar



Maisplantar som har vore utsette for tørke. Foto: Scanpix/Reuters.

enn same mais utan genmodifisering (kontrollmais) dersom det er vassmangel. Dersom det ikkje er mangel på vatn, er utbyttet det same som for kontrollmais, og ved alvorleg tørke gir heller ikkje MON 87460 noka avling.

Etter Bioteknologinemnda si meining manglar Monsanto dekning for påstanden om at MON 87460 er tørketolerant. Dersom ein studerer dokumentasjonen frå feltforsøka, viser det seg at det i tre av fem feltstudiar i USA og Chile ikkje var nokon skilnad i avlingsutbytte mellom MON 87460 og kontrollmais. Monsanto pre-

senterer like fullt resultatane som ein auke. I dei to feltstudiane der ein fann ein ikkje-tilfeldig skilnad, var dei statistiske data mangelfulle, og det blir derfor umogleg å vurdere om maisen kan ha noka nytte for bøndene.

Det utbyttet som Monsanto rapporterer for MON 87460, skil seg lite frå variasjonen i utbytte ein finn i dei 16–18 andre maissortane Monsanto har brukt som referansar i USA og Chile, og det er såleis grunn til å spørje seg om ein ikkje like godt kan avle fram ein vanleg maissort som toler tørke.

Etterlyser betre feltstudiar

Monsanto marknadførar MON 87460 som tørketolerant, men før Bioteknologinemnda kan ta stilling til om maisen er berekraftig og etisk forsvarleg å tilby, må selskapet dokumentere denne agronomiske eigenskapen med vitenskapleg haldbare data. Det må kunne svare på om maisen gir redusert avlingstap i ulike dyrkingsområde og under andre klima- og vatningstilhøve enn dei som til no er undersøkte. Feltstudiar må òg gjerast fleire stader og på same staden over fleire år.

Nemnda stiller òg spørsmål ved om ein mogleg auke i utbytte er nok til å vege opp auka kostnader ved å byrje å dyrke denne maisen. Kan bøndene rekne med like god avsetnad og pris for ein slik genmodifisert mais? Kan ein dessutan rekne med at denne genmodifiserte maissorten ikkje skaper problem for nabobønder som ønskjer å drive tradisjonelt eller økologisk?

Uønskt genspreiing?

I dei delane av verda der mais ikkje har ville slektningar som han kan krysse seg med, kunne tørketoleranse vore ein god eigenskap. Men Bioteknologinemnda vil gjerne ha svar på kva for konsekvensar det kan ha dersom genet for stresstoleranse spreier seg til ville slektningar i land som Mexico. Trass i at jordbakterien produserer CspB ved mange typar stress, vernar CspB i maisen i følgje Monsanto berre mot tørke og ikkje mot salt, varme eller kulde. Men dersom genet spreier seg, kan

det da tenkjast at toleranse for andre typar stress enn tørke oppstår? Eit anna spørsmål er om dei stresstolerante eigenskapane kan overførast til bakteriar i tarmen hos menneske og dyr, og kva for konsekvensar det i så fall kan ha.

Den genmodifiserte maisen er laga slik at det er mogleg å ta ut genet for antibiotikaresistens (*nptII*) frå DNA-et under utviklinga på laboratoriet, men dette er ikkje gjort. Kan ein da vere sikker på at genet ikkje blir teke ut av naturen sjølv, slik at risikoen for at genet spreier seg aukar?

Immunreaksjonar?

Det er kjent at nokre protein som blir danna ved stress, til dømes varmesjokkprotein, kan gi reaksjonar i immunsystemet. Av den grunn spør nemnda om det er undersøkt om CspB kan gi slike reaksjonar hos menneske og dyr.

Liten miljørisiko i Europa

Bioteknologinemnda meiner det er liten miljørisiko ved å importere MON 87460 til Europa sidan Monsanto ikkje har søkt om løyve til dyrking. Mais har ingen ville slektningar i Europa, frøa overlever dårleg i jorda, og planten toler heller ikkje frost. Derfor er det etter nemnda si meining liten fare for at stresstolerante eigenskapar skal spreie seg dersom frø kjem på avveggar her.

Nemnda har valt å vurdere fleire sider ved denne planten av di ein kan rekne med at

FAKTABOKS**Kuldesjokkprotein mot stress**

Maisen MON 87460 frå Monsanto har fått eit nytt gen frå jordbakterien *Bacillus subtilis* som kodar for kuldesjokkprotein B, CspB. Dersom bakterien blir utsett for tørke, varme, kulde eller andre miljøpåverknader, produserer han meir av nokre protein og mindre av andre for å tilpasse seg dei nye vekstforholda. For å lage protein bruker cella ein RNA-tråd, som er ein kopi av DNA-koden. CspB bind seg til RNA og hindrar RNA-tråden i å folde seg saman. Med CspB til stades går det derfor lettare å lage protein frå RNA-et, og bakterien får såleis laga dei proteina som trengst trass i stresset frå omgivnaden. Protein som liknar på CspB frå denne bakterien, finst òg naturleg i nokre plantar.

det kjem fleire søknader for liknande plantar. Uansett meiner nemnda at Noreg bør avslå denne søknaden av di maisen inneheld genet *nptII*, som kodar for resistens mot antibiotika, og slike GMO-ar er forbode i Noreg (sjå GENiAlt 1/2010).

Les bøyrringsvaret frå Bioteknologinemnda på www.bion.no.

Genmodifisering mot tørke

Tørke blir rekna som eit av dei mest alvorlege trugsmåla mot avlingane i jordbruket i verda. Dei internasjonale frøelskapa har sidan 1990-talet lova genmodifiserte plantar som skal tole tørke, men det store gjennombrøtet lét framleis vente på seg.

Audrun Utskarpen

Plantar treng vatn for å løyse opp og frakte næringsstoff, til avkjøling ved fordamping, til fotosyntesen og til å halde seg oppreiste. Når ein plante blir utsett for stress, som tørke, salt eller ekstreme temperaturar, blir ei rekkje gen skrudde på. Fleire former for stress kan skru på dei same gena. Desse gena set i gang produk-

sjonen av ulike protein og metabolittar (mellomprodukt i stoffskiftet), og nokre av dei vernar plantane mot det skadelege stresset. Planten freistar med dette å halde oppe balansen i pH, temperatur og kjemisk samansetning, kvitte seg med giftstoff og etter kvart halde fram med å vekse.

Lang veg frå laboratoriet til åkeren

Tørketoleranse er ein samansett eigenskap der mange gen spelar ulike roller. Dei fleste plantane som er blitt genmodifiserte til å tole tørke, er ikkje jordbruksplantar, men modellplantar som blir brukte i forskning, til dømes *Arabidopsis* (vårskrinneblom). Dessutan har dei færraste vore tes-



Kan genmodifiserte plantar som toler tørke, vere løysinga i delar av verda der tørke er eit stort problem? Foto: iStockphoto.

ta under naturlege veksttilhøve. Sjølv om ein plante toler tørke under kontrollerte tilhøve på laboratorium eller i veksthus, er det langt frå sikkert at han oppfører seg likeins ute på åkeren, der mangt i miljøet utanom tørke påverkar plantane. Ein plante som toler tørke på eit tidleg trinn i utviklinga, treng heller ikkje å vere tørketolerant på eit seinare trinn eller som vaksen.

I dei fleste plantane som er genmodifiserte til å tole tørke, har ein brukt gen frå plantar som er naturleg tørketolerante, men ein kan òg bruke gen frå andre organismar, slik som firmaet Monsanto har gjort ved å nytte genet for eit kuldesjokkprotein frå ein jordbakterie (sjå tekstboks s. 13).

Eitt gen gir eitt protein

I dei første forsøka med tørketolerante plantar, sette ein inn gen som skulle auke mengda av eitt enkelt protein som var viktig for å tole stress. Det kunne til dømes vere enzym som produserer organiske osmolyttar. Dette er små løyselege molekyl som motverkar osmotisk sjokk; dei trekkjer vatn inn i cellene og hindrar at dei skrumpar inn når det er tørke. Døme på slike osmolyttar er aminosyra prolin, aminoforbindingen betain og sukkeret trehalose.

Tørke og anna stress fører til at reaktive oksygenforbindelsar hopar seg opp i plan-

ten, og mange plantar reagerer med å lage antioksidantar. Å setje inn gen som produserer nye eller ekstra antioksidantar, er derfor ein måte å lage plantar som toler tørke. Gen som lagar protein til vasskanalane i cellemembranen, kan auke transporten av vatn inn i cellene. Andre protein som motverkar tørkestress, er varmesjokkprotein, protein som regulerer plantevekst og nokre typar protein som er aktive i frøutviklinga og som òg bind vatn eller overskot av ion.

Eitt gen påverkar produksjon av fleire protein

Det er vanskeleg å lage tørketolerante plantar ved å setje inn berre eitt gen, og ein har derfor gått over til å setje inn gen som gjer at det blir produsert mange protein samstundes. Dette er gjerne gen for transkripsjonsfaktorar som blir skrudde på ved stress. Transkripsjonsfaktorar er spesielle protein som bind seg til DNA og styrer uttrykket av ei rekkje andre protein. Kuldesjokkprotein CspB som Monsanto har brukt til å lage genmodifisert mais som toler tørke, er meint å verke på ein liknande måte; når CspB bind seg til RNA-trådar, som er kopiar av DNA-koden som blir brukt for å lage protein, aukar produksjonen av mange protein.

Tid og stad for proteinuttrykk

Når ein genmodifiserer ein plante, må ein i tillegg til genet for den nye eigenskapen

setje inn ein ekstra gensekvens (promotor) som startar opp lesinga av genet og dermed produksjonen av det nye proteinet. Dei promotorane som har vore mest brukte i genmodifiserte plantar til no, set i gang produksjonen av det nye proteinet i alle vev til ei kvar tid. Det kan skade plantane dersom dei produserer stressprotein utan å vere utsette for stress, og ein bør derfor bruke ein promotor som berre startar opp produksjonen av stressprotein når det er tørke. Monsanto har derimot brukt ein promotor frå ris som er på heile tida, i sin genmodifiserte mais.

Det viser seg å vere mykje vanskelegare å lage genmodifiserte plantar med samansette eigenskapar, som tørketoleranse, enn å setje inn eit gen som lagar ei insektgift. Derfor er ingen tørketolerante jordbruksvekstar komne på marknaden hittil, og sjølv om det har vore forska på slike vekstar eit par tiår, ser det ut til at vi må vente på dette ei stund til.

Kjelder:

- Ashraf, M. (2010) *Inducing drought tolerance in plants: Recent advances. Biotechnol Adv* 28, 169–183.

- Bhatnagar-Mathur, P. et al. (2008) *Transgenic approaches for abiotic stress tolerance in plants: retrospect and prospects. Plant Cell Rep* 27, 411–424.

Epigenetikk – alt ligger ikke i genene

Ordtaket om at alt ligger i genene, er en sannhet med bokstavelig talt store modifikasjoner. Alle levende organismer er produkter av arv og miljø, og ved nettopp å modifisere genene, påvirker miljøet i stor grad hvor mye et gen bestemmer en organismes egenskaper. I de senere årene har det blitt klart at disse miljøeffektene ikke bare kan overføres fra celle til celle gjennom celledelingen, men også til neste generasjon gjennom kjønnscellene. Dette kalles epigenetisk arv. Mye av kunnskapen om disse epigenetiske fenomenene kan vi takke planteforskning for.

Tage Thorstensen

Da den amerikanske forskeren Barbara McClintock tidlig på 1950-tallet publiserte banebrytende arbeid fra studier i mais, hvor hun beskrev fenomenet «hoppende gener», eller bevegelige DNA-elementer (transposoner), var det få av samtidens forskere som trodde på henne. McClintock forsket på hvordan transposoner kunne flytte seg fra én posisjon på kromosomet til en annen og på den måten forårsake forandringer i gener som regulerte fargen på maisfrø. Hennes resultater var forut for sin tid, noe som illustreres ved at hun først fikk nobelprisen for dette arbeidet i 1983, mer enn 30 år etter at hun gjorde oppdagelsen. Siden har transposoner vist seg å utgjøre en oppsiktsvekkende stor andel av arvestoffet til de fleste planter og dyr, inkludert 50 prosent av det humane genomet og 90 prosent av maisgenomet. Transposoner har dermed stor betydning for organiseringen og utviklingen av genomene.

Like gener, men likevel ulike – hvordan er det mulig?

At et DNA-element som settes inn i et gen kan forandre dets funksjon eller føre til kromosomforandringer, er lett å forestille seg. Men McClintock var også den første som kom med teorier om hvordan gener skrues av eller på (uttrykkes) og at også denne genreguleringen er arvelig. Dette er senere blitt referert til som *epigenetikk*. Alle cellene i en flercellet organisme inneholder det samme arvestoffet eller genmaterialet, likevel er det store forskjeller i hvordan de ulike cellene ser ut og hva slags funksjon de har. En hudcelle inneholder akkurat den samme geninformasjonen som en muskelcelle – likevel er de totalt forskjellige og har



Petunia er en plante der kronbladene har ulike farger på grunn av ulikt genuttrykk. Foto: Scanpix/Corbis.

helt ulike funksjoner. Eneggede tvillinger har identisk arvestoff, men selv om de er veldig like, er de ikke helt identiske. Dette fenomenet så også McClintock i sine studier av frøfarge i mais. Hun viste hvordan genetisk identiske celler kunne ha varierende genuttrykk, og dermed ulikt utseende, som ble overført fra cellegenerasjon til cellegenerasjon gjennom celledelingen. Hun foreslo at disse forskjellene skyldtes variasjoner i hvordan de ulike cellene kunne lese informasjonen i genene, og at inaktive gener skyldtes at de var «dekket av ikke-genetisk kromatinmateriale». Nå, mer enn 50 år etter, er det lett å la seg imponere over hvor treffende denne hypotesen var, til tross for at den ble fremsatt før strukturen på DNA-heliksen var publisert.

At to celletyper i et individ ser forskjellig ut (ulik fenotype), skyldes at ulike gener er av eller på i de to celletypene, eller at det er varierende mengdeforhold mellom det som lages fra genene, slik som proteiner. Disse forskjellene skyldes i stor grad at det er forskjeller i kromatinstruktur, det vil si hvor tett DNA-et er sammenpakket med proteiner. Kromatinstrukturen styres av ulike epigenetiske modifikasjoner (se figur s. 17), som gjør at genene blir mer eller mindre lesbare for cellen. Dette kan sammenlignes med en avis: Er den åpen, er det mulig å lese innholdet, men hvis vi krøller den sammen, er det ikke lenger mulig å lese informasjonen. Når disse forandringene i genuttrykk og kromatinstruktur arves fra celle til celle

Epigenetiske modifikasjoner

På samme måte som at DNA-et vårt består av en genetisk kode som sier noe om hva slags proteiner som skal lages, er det i løpet av det siste tiåret blitt allment akseptert at også epigenetikken styres av en kode, nemlig «histonkoden».

Det er en stor utfordring å få plass til et langt DNA-molekyl i en veldig liten cellekerne samtidig som det foregår en streng kontroll av hvilke gener som skal være av eller på til enhver tid. For eksempel er lengden av menneskets genom ca. 2 meter langt, mens kjernen det skal få plass i, bare er 10 µm i diameter. For å organisere DNA-et slik at det får plass i kjernen samtidig som de riktige genene kan leses, pakkes det rundt proteiner som kalles histoner. DNA og histoner danner til sammen nukleosomer, som er den minste enheten av kromatin (se figur).

Histonene har proteinhaler som kan modifiseres ved at spesielle enzymer legger på forskjellige kjemiske grupper.

Dette påvirker hvor tett kromatinstrukturen skal være og dermed også om et gen kan slås av eller på. Grovt sagt vil gener som er i tettpakkede DNA-områder være av, mens gener i løse pakke DNA-områder vil være på. Kombinasjonen av disse modifikasjonene og deres effekt på kromatinstrukturen og genuttrykket kalles histonkoden.

Bestemte kombinasjoner gir en løsere kromatinstruktur, mens andre gir en tettere struktur. Kombinasjonene som fører til en tettere kromatinstruktur har vist seg å være tett knyttet til to andre epigenetiske mekanismer for å skru av gener: små RNA-molekyler, som er enkeltrådede kopier av DNA-tråden, og metylering av DNA (se figur). Metylering vil si at en kjemisk gruppe – en metylgruppe (CH₃) – blir koblet på DNA-et.

Forskning på både planter og pattedyr viser at små RNA-molekyler er involvert i å styre DNA-metylering og histonmodifisering til deler av genomet som inneholder transpo-

soner, og at dette kan slå av nabogener. Et gen (*agouti*-genet) i mus styres av mengden DNA-metylering av et transposon som er satt inn i et område (promotoren) som styrer genuttrykket. Lite DNA-metylering av transposonet gir avkom med gul pelsfarge, fedme og større risiko for kreft, mens mye DNA-metylering skrur av transposonet og gir normale avkom med mørk pelsfarge.

All DNA-metylering foregår imidlertid ikke på transposoner, og hva som styrer DNA-metylering til riktig sted på DNA-tråden, forskes det mye på. Forskning på ugressplanten *Arabidopsis thaliana* (vårskrinneblom) og humane stamceller tyder på at noe av forklaringen ligger i hvordan nukleosomene (DNA og histoner) er posisjonert langs genomet. I denne studien, som er publisert i tidsskriftet *Nature* i slutten av mai 2010, viser forskerne at DNA som er bundet til nukleosomer metyleres i mye større grad enn DNA som ikke er bundet til nukleosomer.

gjennom celledelingen, eller fra individ til avkom gjennom kjønncellene, uten at selve gensekvensen forandrer seg, snakker vi om epigenetisk arv. Denne typen arv er forskjellig fra klassisk, mendelsk arv, hvor gener arves som relativt uforanderlige enheter og fordeles tilfeldig i kjønncellene.

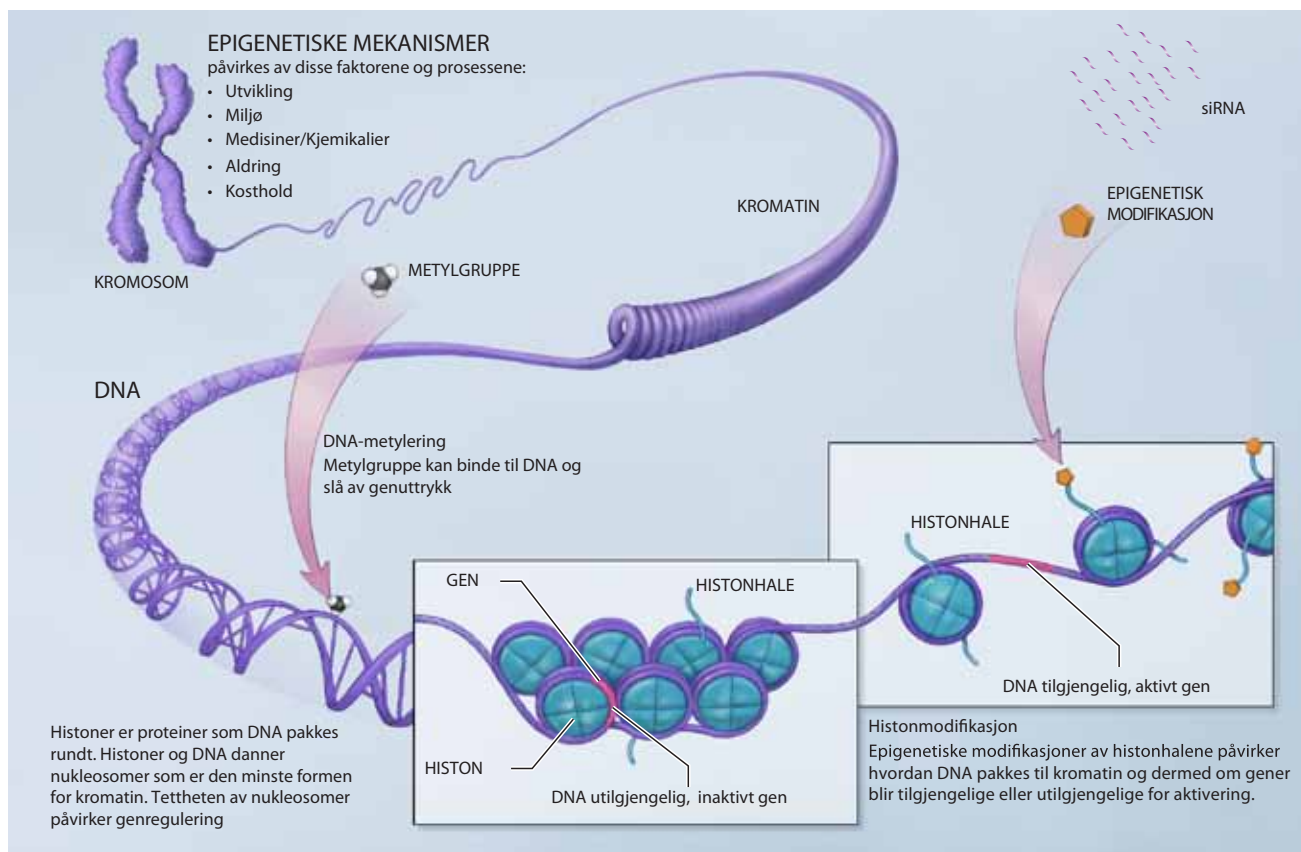
Ved å kombinere ny DNA-sekvenseringsteknologi med detaljert analyse av de ulike epigenetiske modifikasjonene, har det blitt mulig å lage epigenetiske kart som sier noe om hvilke gener som er skrudd på og hvilke som er skrudd av i forskjellige celletyper. Det viser seg at måten de epigenetiske modifikasjonene fordeler seg langs genomet på, det såkalte *epigenomet*, varierer fra celletype til celletype og fra cellestadium til cellestadium. Selv om vi bare har ett genom som er relativt likt i alle cellene våre, har vi hundrevis av forskjellige epigenomer. Disse epigenomene forandrer seg gjennom utviklingen fra embryo til voksent menneske, ved miljøpåvirkning og fra celletype til celletype.

Miljøet påvirker egenskapene

Hvilke faktorer er det som påvirker epigenomet? I løpet av de siste årene har det kommet mange publikasjoner som viser at miljøpåvirkning tidlig i livet regulerer kromatinorganiseringen og dermed genuttrykket som overføres fra celle til celle gjennom celledelingen, og til neste generasjon gjennom kjønncellene. På denne måten kan en organisme «huske» miljøet tidlig i utviklingen, noe som blant annet regulering av blomstringstid i planter er et eksempel på. Mange planter er avhengige av å blomstre på bestemte tider av året for at blomstene skal rekke å utvikle seg, etterfulgt av forhold som gjør at frøene får modnet tilstrekkelig etter befruktning. For å klare dette har de gjennom evolusjonen utviklet systemer for å føle miljøet og endre veksten og utviklingen sin deretter. I tempererte strøk må for eksempel mange planter gjennomgå en kuldeperiode før de kan blomstre til riktig tid om våren. Plantene har evne til å huske denne kuldeperioden over lang tid og gjennom mange celledelinger fordi de først mange måneder etter kul-

deperioden faktisk begynner å blomstre. Selv planter som er avhengige av en kuldeperiode på frøstadiet, husker denne gjennom utviklingen, til de til slutt blomstrer på det voksne stadiet. Forskning på modellplanten *Arabidopsis thaliana* viser at denne evnen til å huske skyldes epigenetiske mekanismer, hovedsakelig metylering av histoner (se tekstboks), som slår av genet som hindrer blomstring.

På samme måte er kosthold en miljøfaktor som kan påvirke de epigenetiske modifikasjonene av bestemte gener. Nylig ble det publisert en artikkel som viser at mus som fødes av mødre med et høyt alkoholkonsum under graviditeten, har høyere risiko for å få avkom med føtalt alkoholsyndrom (FAS). Studien tyder på at de mentale og fysiske defektene som disse individene kjennetegnes ved, delvis kan skyldes epigenetiske mekanismer. For noen år siden viste en studie fra Sverige at det var en sammenheng mellom frekvensen av diabetes hos barn og hvordan deres bestefedre og bestemødre sultet da de var i henholdsvis



DNA består av en lang dobbeltrådet spiral og er sammensatt av fire baser: A, C, G og T. I tillegg til denne genetiske koden som er uforanderlig (unntatt når det oppstår mutasjoner), kan DNA-et modifiseres med metylgrupper. DNA-et foldes rundt proteiner som kalles histoner, som har haler som stikker ut. Histonhalene kan modifiseres ved at det festes ulike kjemiske grupper på dem. Et histonkompleks med DNA foldet rundt, kalles et nukleosom. Når flere nukleosomer pakkes sammen, får vi kromatin. DNA-metyleringen og histonhalemodifikasjonene påvirker hvor tett DNA-et pakkes, og avgjør dermed om et gen kan slås av eller på. Disse epigenetiske modifikasjonene settes på av spesielle proteiner som styres til riktig gen ved hjelp av små RNA-molekyler som kalles siRNA. Når kromatin er tett sammenpakket, slås genene av, mens når det er løst pakket, kan de slås på. Figur: Basert på figur av National Institutes of Health, NIH, commonfund.nih.gov/epigenomics/pdf/epigeneticmechanisms.pdf.

puberteten og i mors liv på 1930-tallet. Hvordan kan miljøbetingelser på tidspunktet for dannelse av kjønnsceller overføres fra generasjon til generasjon for så å påvirke barnebarna? Dette eksempelet har senere blitt bekreftet av en mengde studier som viser at miljøpåvirkning som for eksempel stress, kosthold og temperatur, kan påvirke fremtidige generasjoner. Det interessante er at disse arvbare forandringene i fenotypen ikke gjenspeiler seg i forandringer eller mutasjoner i selve DNA-sekvensen til genene.

I 2005 ble det publisert en studie i *Science* som viste at hannrotter som ble utsatt for en soppgift på fosterstadiet, hadde økt risiko for å utvikle kreft og nyresvikt. Disse effektene ble overført i tre påfølgende generasjoner, og det viste seg at dette kunne skyldes forandret metylering av DNA-et i sædcellene. Dette viser at epigenetiske mekanismer ikke bare overføres fra celle til celle gjennom vanlig celledeling (mitose), men også ved den typen celledeling som gir kjønnsceller (meiose). Dermed kan epige-

netiske modifikasjoner, med de effekter det har på genuttrykk, overføres til senere generasjoner.

Vil helgenomsekvensering gi svaret på alt?

Med de nye DNA-sekvenseringsteknikkene vil det være mulig å sekvensere personlige genomer som kan gi oss muligheten til å få informasjon om alle sykdommer vi er disponert for gjennom genene (se GENiAlt 1/2010). Det er imidlertid ikke gitt at man utvikler en sykdom selv om man har en genmutasjon som skulle tilsi det, fordi miljømessige eller epigenetiske faktorer påvirker hvordan dette genet uttrykkes. Vi arver to kopier av hvert gen; én kopi fra far og én kopi fra mor. Preging av gener (parental imprinting) er en prosess hvor metylering av DNA-et fører til inaktivering, slik at den ene av kopiene ikke kan leses i avkommet. Det kan gjelde uttrykket av ett gen eller hele genområder og kromosomer. For eksempel vil en jente som har arvet en spesiell genfeil, få Angelmans syndrom hvis hun har fått den fra sin mor, men ikke

hvis hun har fått den fra sin far, fordi kopien fra far er inaktiv. Det er heller ikke gitt at to genetisk identiske individer, som eneggede tvillinger (les mer om dette i GENiAlt 3/2006), blir identiske fordi de utsettes for forskjellig miljø gjennom oppveksten. Dermed vil de også kunne ha forskjellige epigenom. Dette viser at sammenhengen mellom genmutasjoner og sykdom, og hva som er arv og hva som er miljø, er svært kompleks. Mye av denne kompleksiteten skyldes den epigenetiske informasjonen som ligger oppå genene.

Kilder:

- Slotkin R., and Martienssen R. (2007) *Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome*, *Nature Reviews Genetics* 8, 272–285.
- Lisch P. (2009) *Epigenetic regulation of transposable elements in plants*, *Annual Review of Plant Biology*, 60, 43–66.
- Scitable by Nature education, www.nature.com/scitable.

Stamceller og kjønnsceller viser oss hvordan genene våre skrur av og på

Dersom stamceller skal kunne brukes til behandling av sykdommer som Huntingtons sykdom og diabetes, må vi forstå hvordan genene skrur av og på i cellene våre. Ved å studere stamceller og kjønnsceller kan vi forstå hvordan genene reguleres av såkalte epigenetiske mekanismer når de skal gi opphav til nye celletyper.

John Arne Dahl, Arne Klungland og Elisabeth Larsen

Det epigenetiske kodesystemet består blant annet av DNA-metylering, histonmodifikasjoner, histonvarianter og små RNA-molekyler (se tekstboks s. 16 og figur s. 17). De ulike delene av kodesystemet virker sammen. I tillegg til å skru gener av eller på i bestemte celletyper, finnes det i stamceller en helt spesiell måte å merke gener på som er viktig for utviklingen av embryoet til ulike celletyper. Disse genene har både aktiverende og hemmende merkelapper slik at de midlertidig er skrudd av, men de er klargjort for umiddelbar respons når et utviklingssignal når cellen. Dersom stamcellen får et signal om å utvikle seg til nervecelle, vil de aktiverende merkelappene dominere på gener nødvendige for nerveceller, samtidig som gener nødvendig for utvikling i andre retninger skrur permanent av. Dette epigenetiske grunnlaget for et stamcellepotensial ble nylig oppdaget i embryonale stamceller og har nå også blitt påvist i mer spesialiserte stamcelletyper som for eksempel stamceller fra beinmarg.

Kjønnsstamceller

Ved Seksjon for molekylærmedisin ved Oslo universitetssykehus arbeider vi blant annet med kjønnsstamceller og utviklingen fra stamcelle til modne sæd- og eggceller i mus. Denne utviklingen består av flere ulike cellestadier, hvert stadium med

sine spesifikke gen skrudd på eller av. Dette gjør utvikling av kjønnsceller, hvor vi kan rense celler fra hvert stadium, til et attraktivt modellsystem for studie av celletypen slik den skjer i kroppen. Vi, og andre, utvikler sensitive deteksjonsmetoder slik at vi kan utføre epigenetiske studier av naturlig eksisterende celletyper hvor antall celler er en begrensende faktor (John Arne Dahl og Philippe Collas, *Nature Protocols*, 2008, 3, s. 1032–1045).

Forhåndsprogrammerte sædceller?

Utvikling av sædceller er et interessant modellsystem som representerer en grunnleggende prosess for å opprettholde liv gjennom nye generasjoner. Til tross for dette har vi i dag svært begrenset kunnskap om hvordan det epigenetiske kodesystemet opererer spesifikt ved utvikling av sædceller og celledeling for å få dannet kjønnsceller (meiose). Det er kjent at DNA-metylering har en viktig rolle i å skru av gen og pakke DNA-et klart for den modne sædcellen, mens for histonmodifikasjoner og histonvarianter er det svært lite som er kjent. Vi vil derfor undersøke hvorvidt disse epigenetiske merkelappene (modifikasjonene) er arvelige over meiosen og til neste generasjon. Ved å bruke en spesiell renseteknikk kan vi hente ut homogene populasjoner av sædceller som er på ulike stadier i utviklingen mel-

FAKTABOKS

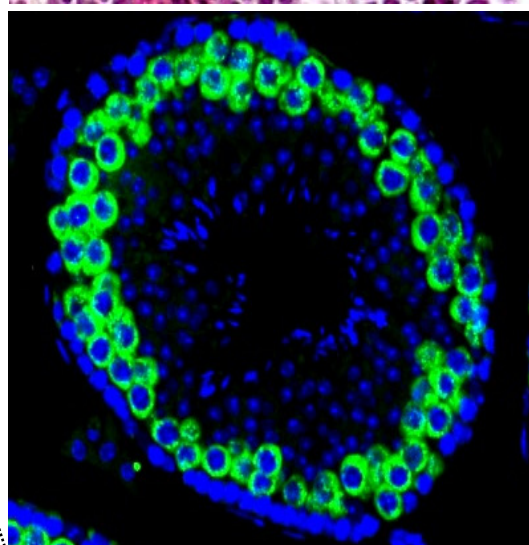
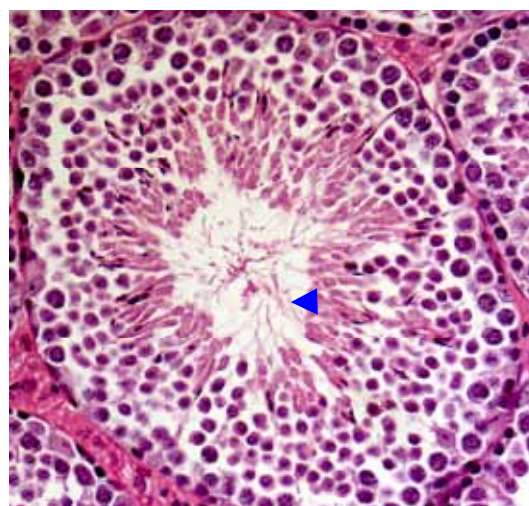
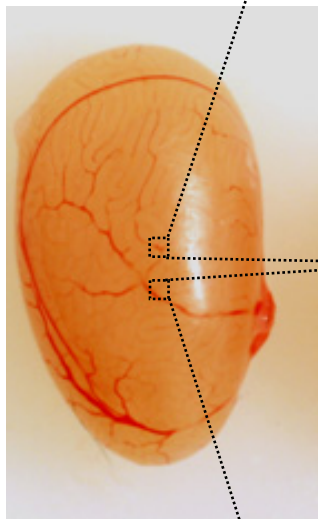
Epigenetikk og stamceller

I menneskekroppen finnes det flere ulike typer stamceller som er spesialisert for ulike formål. Det er begrenset hvilke celler de kan utvikle seg til, og de kan være vanskelige å dyrke i laboratoriet. Embryonale stamceller (ES-celler) derimot, er superceller fra tidlig embryo som vi normalt isolerer fra museembryo ca. tre dager etter befruktning. De har ikke begynt å spesialisere seg, og de kan utvikle seg til å bli hvilken som helst av kroppens over 200 celletyper. Det er store forhåpninger til forskning på stamceller, siden de kan erstatte ødelagte celler og en gang i fremtiden kanskje hjelpe pasienter med blant annet diabetes og Huntingtons sykdom. Flere studier har vist at epigenetiske mekanismer, hovedsakelig DNA-metylering, histonmodifikasjoner og små RNA-molekyler (se tekstboks s. 16 og figur s. 17), styrer hvordan genene slås av og på.

lom kjønnsstamcelle og moden sædcelle. Kan det være slik at sædceller er epigenetisk forhåndsprogrammert for å tillate tidlig embryoutvikling etter befruktningen? Det har nylig blitt påvist at noen bestemte gener som er nødvendige for de tidligste embryostadiene, er merket slik at de er skrudd av, men ligger klare for aktivering, allerede i sædceller. Dette er blant annet gener som trengs for å opprette stamcellepotensial i de første cellene i embryoet slik at de får muligheten til å utvikle seg til hvilken som helst av alle kroppens celletyper.

Hudceller blir stamceller

Studier av epigenetikk i embryonale stamceller (ES-celler) er noe av det mest spennende som skjer i medisinsk forskning for øyeblikket, på grunn av muligheten til å endre epigenetiske modifikasjoner i voksne celler slik at de blir stamceller igjen. For to år siden ble en hel forskningsverden overrasket over hvor enkelt det var. Et forskerteam i Japan lot hudceller fra ansiktet til en 36 år gammel kvinne gro i en skål. Ved å introdusere fire proteiner (såkalte transkripsjonsfaktorer som regulerer uttrykk av gener) klarte forskerne, i løpet av tre uker, å stille klokken tilbake i hudcellene slik at de igjen ble uspesialiserte stamceller, tilsvarende ES-cellene fra fosterstadiet for nesten 37 år siden. De fire proteinene gjorde at de epigenetiske modifikasjonene som medfører tett pakking av kromatinet i hudcellene ble endret slik at kromatinet fikk en åpen struktur slik det er i ES-celler (denne studien er omtalt i GENialt 4/2007).



Organiseringen av utviklingen fra stamcelle til sædcelle. En testikkel inneholder en mengde rørformede strukturer der utviklingen fra stamcelle til sædcelle finner sted. Her ser vi bildet av hel testikkel (fra mus), samt snitt og ulik farging av denne. Ytterst mot veggen av dette «røret» finnes kjønnsstamcellene. Etter hvert som utviklingen går framover forflytter cellene seg mot sentrum av «røret». På det nederste bildet ser vi celler hvor det foregår celledeling for å få dannet kjønnsceller (meiose), farget med fluorescerende grønn farge. DNA-et er farget med blå fluorescerende farge. Helt innerst mot det åpne rommet i midten på det øverste bildet, ser vi sædceller med hale (blå pil peker på noen av halene). Foto: Kari Furu, Hege Wiksen og John Arne Dahl.

Stamceller laget fra pasienter med ulike sykdommer

De to siste årene har forskningen tatt et skritt videre ved at det er etablert stamceller fra hudceller til pasienter med en rekke ulike sykdommer, deriblant Huntingtons sykdom, diabetes og Down syndrom. Det er mulig å forandre epigenetiske modifikasjoner i hudceller fra pasienter uavhengig av alder. Blant annet har dette blitt demonstrert med en hudbit fra en tre måneder gammel baby og en hudbit fra en mann på 78 år. I vårt laboratorium har vi hudceller fra pasienter med Huntingtons sykdom som vi omprogrammerer til å bli stamceller. Huntingtons sykdom (Setesdalsrykkja) er en arvelig, nevrologisk sykdom som fører til ufrivillige kroppsbevegelser, personlighetsforandringer og

demens (les mer om Huntingtons sykdom i GENialt 2/2006). De siste årene har det foregått intensiv forskning for å finne årsaken til Huntingtons sykdom på cellenivå. Et problem er at det er vanskelig å få gode modellsystemer fra mennesker, siden de affiserte hjernecellene ikke kan isoleres slik vi enkelt kan gjøre med celler fra blod. Takket være epigenetisk omprogrammering, hvor de epigenetiske modifikasjonene fjernes, representerer stamcellene et nytt, lovende modellsystem som på sikt kan bidra til forbedret behandling for disse pasientgruppene.

Mye forskning gjenstår

Det har i mange år vært høye forventninger til nye forskningsresultater innen

stamcelleforskning, men før cellene kan brukes på mennesker, må det vises at de er trygge. Ingen vet nøyaktig hva som skjer med hudcellene når de endres til å bli stamceller. I forsøk med dyr har det vist seg at slike omprogrammerte celler kan gi opphav til kreft. Det gjenstår derfor mye forskning før man trygt kan bruke omprogrammerte celler i behandling av pasienter. Her kan studier av kjønnsceller gi viktig informasjon ved at de forteller oss hvordan gener skrur av og på naturlig.

Post doc. John Arne Dahl, professor Arne Klungland og forsker Elisabeth Larsen jobber alle ved Seksjon for molekylærmedisin ved Oslo universitetssykehus (Rikshospitalet).

Avlsarbeid – viktig bidrag til fremgang i norsk fiskeoppdrett

Husdyrrasene på land er utviklet gjennom flere tusen år ved at menneskene har valgt de beste produksjonsdyrene til avlsdyr (foreldre til neste generasjon). Dermed har kulturrasene mangedoblet produksjonsevnen og tilpasset seg livet med oss og våre ønsker. Fiskeoppdrett i Norge er en ganske ny husdyrproduksjon, og avlsarbeidet har derfor bare pågått i noen få fiskegenerasjoner.

Håvard Bakke og Geir Olav Melingen

Et vitenskapelig basert avlsarbeid med laks og ørret startet på 1970-tallet. Professor Harald Skjervold ved Norges landbruks-høgskole (i dag Universitetet for miljø- og biovitenskap – UMB) var en foregangs-mann i dette arbeidet (se tekstboks). Han brukte sin erfaring med avlsarbeidet på storferasen norsk rødt fe til å utvikle et tilsvarende avlsprogram for laks. Utgangspunktet var innsamlet stamfisk fra 40 elver langs norskekysten. Akvaforsk ble opprettet og drev avlsarbeid for norsk oppdrett i 15 år. Seinere er avlsarbeidet overtatt av kommersielle aktører, hvor SalmoBreed AS i dag er et av de største avlsselskapene innen laks internasjonalt.

Familieavlspogram

SalmoBreed driver et familieavlspogram for laks, hvor en kombinerer informasjon fra stamfiskkandidater, foreldre, avkom og søsken for å skaffe mest mulig genetisk informasjon om de fiskene som velges for å bli stamfisk. Med denne samlede informasjonen kan en gjøre et sikkert utvalg blant alle stamfiskkandidatene og velge de beste fiskene som foreldre til neste generasjon. Stamfisk krysses etter grundige beregninger for å unngå innavl og samtidig sikre avkom med de riktige egenskapene. På denne måten kan en avle på flere viktige egenskaper samtidig, selv for egenskapene med lav arvegrad.

I avlsprogrammet produseres årlig ca. 300 nye familier (helsøkengrupper) hvor et antall individ fra hver familie merkes med databrikke (en såkalt pit-tag). Fisk fra alle

familiene sendes til flere geografisk spredte settefiskanlegg og videre derfra til flere geografisk spredte stamfisklokaliteter i sjø. Gjennom produksjonen testes disse pit-tag-merkede individene for en rekke ulike egenskaper. Representanter fra alle familiene testes i kontrollerte smittetester for å finne de familiene som har størst motstandsevne mot de aktuelle sykdommene. Til slutt leies et slakteri hvor en håndslakter fisk fra alle familiene og registrerer en rekke egenskaper knyttet til vekst og fiskekvaliteten (fettinnhold, farge osv.). Alle innsamlede data legges inn i en database som brukes til å beregne arvegraden og genetiske korrelasjoner mellom de ulike egenskapene. Dette er grunnlaget for beregning av avlsverdier og seleksjon av stamfisk – dette er tradisjonell populasjonsgenetikk. Vi regner avlsverdi som avvik fra gjennomsnitt av populasjonen, enten for enkeltegenskaper, eller som en hovedkarakter (indeks) for flere egenskaper, slik at avlsverdi 120 betyr at individet er 20 prosent over gjennomsnittet. De siste årene har en også forsket på markør-assistert seleksjon (MAS). Med molekylærgenetiske metoder ser en etter markører på DNA-et som er sterkt knyttet til viktige egenskaper, særlig sykdomsresistens. SalmoBreed arbeider med markører for motstandsdyktighet mot flere virus- og parasittsykdommer.

Avlskjernen

For avlskjernen registreres en rekke egenskaper som inkluderes i utvalget for å sikre at en ikke mister eller forringer viktige

FAKTABOKS

Harald Skjervold (1917–1995)

- Var professor og leder ved Institutt for husdyravl ved Norges landbruks-høgskole (i dag Universitetet for miljø- og biovitenskap – UMB).

- En av de få norske landbruksforskere som har blitt internasjonalt kjent. Forsket på hvordan arv og miljø påvirket melkeproduksjonen hos kyr. Utførte avlsforsøk med storfe, svin og sau. Hans bidrag til utvikling av storferasen norsk rødt fe som ei kombinasjonsku for melk- og kjøttproduksjon er spesielt viktig.

- En av pionerene innen akvakulturfaget. Startet med forskning på laks og regnbueørret og tok initiativ til forskningsstasjoner for oppdrettfisk på Sunndalsøra og Averøya, noe som førte til etableringen av Institutt for akvakulturforskning (Akvaforsk, i dag en del av Nofima).

- Var opptatt av at resultatene av forskningen skulle komme til nytte i praksis. Samarbeidet tett med husdyravlorganisasjonene og fikk se at avlsplaner som var utviklet på teoretisk grunnlag, virket i praksis.

Kilde: Store norske leksikon, artikkel av Ola Syrstad på snl.no.

egenskaper til fremtidige stamfisk. Genetisk bredde, eller genetisk mangfold, er viktig å ha i avlskjernen, og det arbeides systematisk med å ta vare på denne bredden fordi vi benytter den genetiske bredden i disse egenskapene til å produsere oppdrettsfisk som er robust og har de produksjonsegenskapene som næringen til enhver tid etterspør. Utvalget baserer seg hele tiden på fiskens naturlige gener og variasjonene vi finner her. Ved å registrere en rekke egenskaper øker en forutsigbarheten på avkommet og sikrer samtidig den genetiske diversiteten i materialet, slik at vi får fleksibilitet i hva som kan velges ut av egenskaper. Genteknologi eller genmodifisering brukes ikke i avlsarbeidet på laks.

Helseutfordringer

SalmoBreed har i lang tid hatt sterkt fokus på de utfordringer som gir størst tap for oppdrettsnæringen og målbevisst forsøkt å styrke det genetiske materialet innen disse områdene. I ferskvann har økt motstand mot virussykdommen infeksiøs pankreasnekrose (IPN) stått sentralt, mens i sjø har oppmerksomheten i stor grad vært rettet mot motstandsdyktighet mot bakteriesykdommen furunkulose, virussykdommene infeksiøs lakseanemi (ILA) og pankreas sykdom/bukspyttkjertelsykdom (PD) samt parasitten lakselus. I tillegg har en hele tiden hatt fokus på tilvekst, slakteutbytte, fett og farge i filet, samt å redusere innslag av tidlig kjønnsmodning. Ved kjønnsmodning forringes fiskekvaliteten betydelig.

Økt sykdomsmotstand

SalmoBreed har som nevnt resistens mot flere sykdommer inkludert i avlsprogrammet. ILA har vært en fryktet sykdom i norsk oppdrettsnæring i over 20 år og er en av de virussykdommene det gjøres et aktivt utvalg mot. For å kunne gjøre et sikkert utvalg, er det behov for en sikker og forutsigbar smittemodell for den aktuelle sykdommen. For ILA gjøres en såkalt kohabitantsmitte, dvs. at en tar noen fisk som er smittet med sykdommen i samme kar som testfisk fra alle familiene. De individene som er smittet, vil da påføre testfisken naturlig smitte, og etter et gitt antall dager kan en måle dødelighet i familiegruppene. Figur 1 på side 22 viser fordelingene i overlevelse mellom de ca. 300 familiene som er testet mot sykdommen ILA. På et tidspunkt hvor en har ca. 50 prosent total dødelighet, ser en at noen fa-

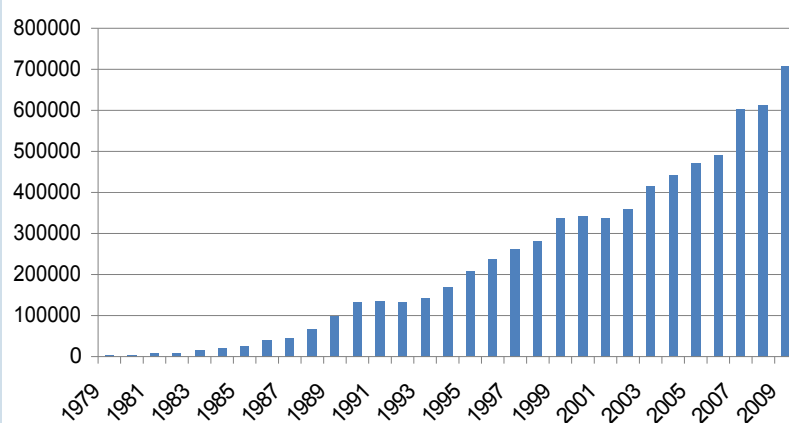


Plommeseekyngel som nylig er kommet ut av egget og mange øyerogn som straks klekker. Foto: Werner Juvik for SalmoBreed.

FAKTABOKS

Norsk fiskeoppdrett

De første forsøkene med oppdrett av atlantisk laks i merder i sjø ble startet omkring 1970. I 2009 produserte norske oppdrettere 833 000 tonn laks og 61 000 tonn regnbueørret. Dette tilsvarer om lag 3 milliarder middagsporsjoner. Dersom hele produksjonen skulle spises i Norge, måtte hver nordmann spise over ½ kg laks per dag året rundt. Eksportverdien av laks og ørret i 2009 var NOK 26 milliarder. I den mest hektiske perioden før jul eksporteres det ca 20 000 tonn laks per uke. Det tilsvarer 1000 fulle trailere med laks ut av landet på én uke. Eksport av fisk og fiskevarer utgjorde i 2009 6 % av all norsk eksport, og verdien er for eksempel større enn eksporten av metaller fra Norge.



Eksport av laks i tonn, 1979–2009. Kilde: Statistisk sentralbyrå.

milier har over 90 prosent overlevelse, mens enkelte familier på samme tid har under 10 prosent overlevelse. For å kunne bruke dette i avlsarbeidet må vi vite hvor stor del av variasjonen som er genetisk betinget. Vi finner en arvegrad på 0,20–0,30 for ILA-resistens, dvs. at 20–30 prosent av variasjonen er genetisk betinget. Ved bevisst å bruke familiene med høy overlevelse, og som samtidig presterer godt når det gjelder andre egenskaper, kan en sikre en god fremgang på de aktuelle egenskapene for neste generasjons avkom.

Etterprøving av data

Det er viktig at testene som utføres, og dernest utvalget som gjøres, er korrekte, og at egenskapene overføres til avkommet. Figur 2 viser hvordan avkom fra sterke familier og avkom fra svake familier presterer. Avkom fra de ILA-sterke familiene viser en betydelig større motstandsevne mot sykdommen enn avkom fra de svake familiene. Gjennom en slik seleksjon har en også klart å øke motstandsevnen for alle de 300 familiene i snitt med 12 prosentpoeng. I avlsarbeidet legges det betydelig vekt på beregning av genetisk fremgang som kontroll for effektiviteten i utvalget.

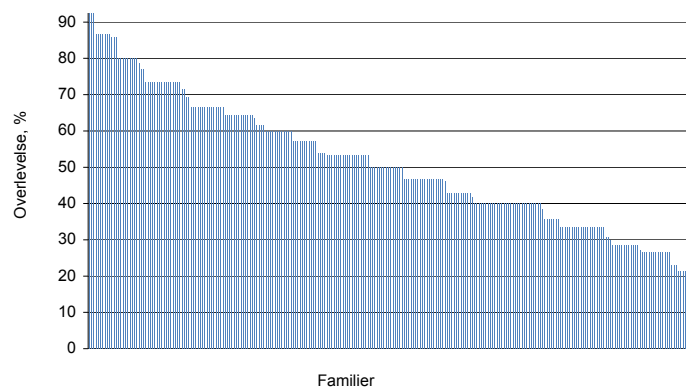
Om en velger å fokusere på et fåtall egenskaper, kan en hente betydelig større fremgang på én generasjon enn dersom en vektlegger mange egenskaper. I avlskjernen inkluderes mange egenskaper for å sikre at en ikke mister fremtidige egenskaper, samtidig som en sikrer en balansert fremgang på egenskapene, mens når en produserer rogn som skal bli slaktefisk i oppdrettsnæringen, kan en spisse produktet ytterligere på et snevrere utvalg av egenskaper.

Dr. scient. Håvard Bakke er genetikkansvarlig i SalmoBreed, mens dr. scient. Geir Olav Melingen er salgs- og markedsansvarlig i selskapet. SalmoBreed AS er et avlselskap som gjennom effektivt, familiebasert avlsarbeid utvikler et genetisk materiale tilpasset fremtidens produksjon av atlantisk laks og regnbueørret. Utviklingen av SalmoBreed-materialet er fokusert på god tilvekst, god motstandskraft mot sykdom, god produktkvalitet og lite tidlig kjønnsmodning. SalmoBreed AS er i dag eid av AS Bolaks, Akvaforsk Genetics Center AS, Erfjord Stamfisk AS, Osland Havbruk AS og Sjøtroll Havbruk AS. SalmoBreeds hovedkontor er lokalisert i Bergen, mens produksjon av stamfisk, rogn og avlskjerne er av sikkerhetsmessige grunner geografisk spredt i Rogaland, Hordaland, Sogn og Fjordane, Møre og Romsdal og Nordland.

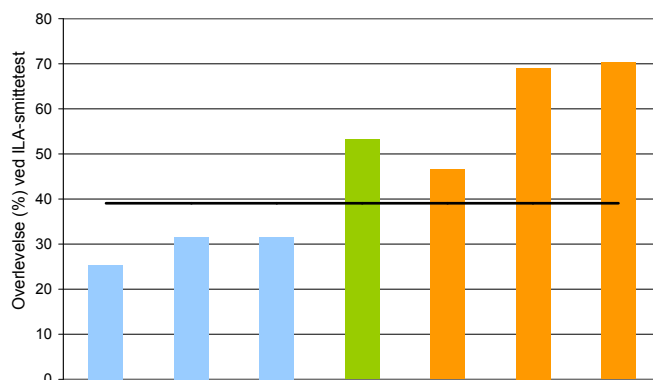
FAKTABOKS

Helseutfordringer i norsk oppdrett

Laks og ørret er de friskeste husdyrene i landet, med langt mindre medisinbruk per kilo produsert enn andre husdyr. Likevel er det noen helseutfordringer i fiskeoppdrett. Bakteriesykdommer var plagsomme i starten av oppdrettseventyret, men slike sykdommer er stort sett under kontroll ved hjelp av vaksiner. For virus sykdommer er det vanskeligere å lage gode vaksiner. Virussykdommene IPN (infeksiøs pankreasnekrose), PD (pankreassykdom) og ILA (infeksiøs lakseanemi) medfører årlig betydelige tap i produksjonen. Endringer i driftsopplegg og forbedringer i hygiene system bidrar til å redusere smittefare og spredning av slike sykdommer. Gjennom avl kan en utvikle fisk som er sterkere mot disse sykdommene. I avlsprogrammet til SalmoBreed inngår smittetester for de tre nevnte virussykdommene, og SalmoBreed kan derfor tilby rogn fra fisk som er selektert for økt motstandsevne mot disse sykdommene. Lakselus er en ektoparasitt (lever på kroppsoverflaten til verten) som plager både villaks og oppdrettslaks. Det fins kjemiske midler for behandling av lakselus, men i tillegg har en nå dokumentert genetiske forskjeller i motstandsevne mot lakselus. SalmoBreed har startet utvalg av stamfisk som er motstandsdyktig mot lus, og vil bruke dette som et hjelpemiddel i kampen mot lakselus.



Figur 1: Her ser en overlevelsen til 300 familier som er smittet med virus sykdommen ILA. Gjennomsnittet for alle gruppene er på dette tidspunktet 50 % dødelighet. De sterkeste familiene har over 90 % overlevelse på samme tid som de svakeste familiene har under 10 % overlevelse.



Figur 2: De blå søylene viser gjennomsnittlig overlevelse ved ILA for avkom som kommer fra ILA-svake familier, mens de oransje søylene viser gjennomsnittlig overlevelse ved ILA for avkom fra ILA-sterke familier. Den horisontale sorte linjen viser motstandsevnen mot ILA for foreldregenerasjonen i avlskjernen, som ble hevet med 12 prosentpoeng på én generasjon, vist med den grønne søylen (gjennomsnittlig overlevelse mot ILA for avkommet).

Syntetisk biologi

Mycoplasma mycoides JCVI-syn I.0 – en bakterie for historiebøkene

J. Craig Venter Institute (JCVI) annonserte 20. mai 2010 at en gruppe forskere ledet av Clyde Hutchinson III, Hamilton Smith og J. Craig Venter hadde lyktes med å erstatte genomet til én type bakterie med en syntetisk versjon av genomet til en annen type bakterie. Dette viser at den genetiske koden for liv kan oppbevares som en digital datafil og anvendes av en levende bakterie.

Olve Moldestad

Det forskningsgruppen nå har oppnådd, er en vellykket sammenstilling av to tidligere presenterte metoder, snarere enn et forskningsmessig kvantesprang. De har produsert et syntetiske genomet og overført genomet til en bakteriell celle.

Store DNA-fragmenter settes sammen

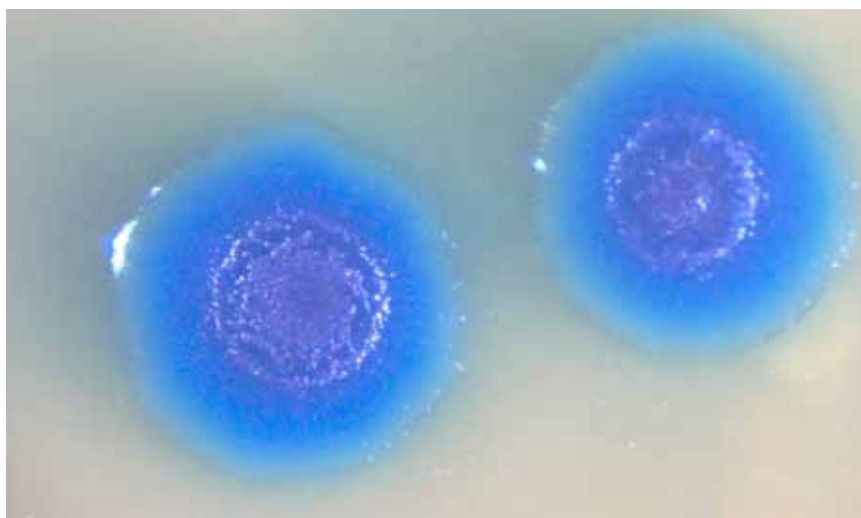
Forskningsgruppen har utviklet nye og banebrytende metoder for å sette sammen store biter av syntetisk DNA og overføre hele genomer mellom bakterier. Med sine 1,08 millioner basepar (Mbp) er det syntetiske genomet til *Mycoplasma mycoides* det største syntetiske DNA-fragmentet som noen gang er satt sammen.

Syntesen trinn for trinn i gjærceller

JCVI-gruppen startet med den digitaliserte DNA-sekvensen til bakterien *Mycoplasma mycoides*, som har et relativt lite genomet. Deretter ble syntetisk DNA bestilt fra en ekstern leverandør. Til sammen ble 1078 DNA-biter bestilt, hver av dem på 1080 basepar. DNA-bitene var designet slik at de overlappet hverandre med 80 basepar i hver ende. Ti og ti DNA-biter ble så montert sammen, og satt inn i gjærceller slik at de dannet 10 000 basepar-lange DNA-segmenter av bakteriegenomet. De 110 DNA-segmentene man fikk da, ble i neste fase satt sammen til 11 lange DNA-segmenter på 100 000 basepar. Disse ble igjen brukt til å sette sammen det fullstendige syntetiske bakteriegenomet til *Mycoplasma mycoides*. Bakteriegenomet dannet dermed et kunstig kromosom inne i gjærcellene.

Overføring til mottakerbakterie

Det neste kritiske skrittet var å sette det syntetiske genomet inn i bakterieceller av arten *Mycoplasma capricolum*. Disse mot-



Bakteriekolonier med nytt syntetisk genomet fra *Mycoplasma mycoides*. Foto: Scanpix Sweden.

takerbakteriene hadde fått sine gener for restriksjonsenzymmer (proteiner som kutter opp fremmed DNA) fjernet, slik at de ikke skulle begynne å kutte opp det nye DNA-et. Det virkelig imponerende her var at inne i mottakercellene tok det nye, kunstige genomet over cellen. Genene på det kunstige genomet ble aktivert slik at det ble laget nye proteiner fra dem. Blant annet ble det dannet restriksjonsenzymmer som klipet opp cellens opprinnelige *Mycoplasma capricolum*-genomet. Den nye syntetiske bakterien var nå i stand til å formere seg.

På vei mot minimumsgenomet

Denne utviklingen markerer en milepel i et, til nå, 15 år langt forskningsprogram for å finne et minimumsgenomet for bakterielle celler, det vil si det minimumssettet med gener som kan opprettholde cellulært liv. Det er viktig å understreke at genene i seg selv ikke var designet (bortsett fra små endringer og ikke-funksjonelle genetiske «vannmerker» som kan brukes til å identifisere de nye bakteriene). Det dreide seg

bare om en syntetisk kopi av bakterien *Mycoplasma mycoides*' egne gener, men forskerne beviste at de greier å lage og håndtere så lange og intakte DNA-molekyler, samt at den genetiske koden til liv kan oppbevares som en digital datafil.

Nå når metodene er utviklet, kan forskningsprogrammet fortsette mot det opprinnelige målet, å finne de genene som utgjør minimumssettet av gener som kreves for bakterielt liv. Planen er å fjerne ett og ett gen i genomet inntil man kun sitter igjen med et minimumsgenomet.

Kilder:

- Pressemelding fra J. Craig Venter Institute 20.05.2010 www.jcvi.org/cms/press/press-releases/full-text/article/first-self-replicating-synthetic-bacterial-cell-constructed-by-j-craig-venter-institute-researcher/
- Gibson et al. (2010) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. www.sciencexpress.org/ / 20 May 2010 / Page 4 / 10.1126/science.1190719

Brukarundersøking Hjelp oss å bli betre!

Vi ønskjer å finne ut meir om kven de som les GEN^{alt} er og kva de synest om bladet. Vi set stor pris på om du går inn på www.bion.no og svarer på 10 enkle spørsmål innan 20. august.

Du kan òg når som helst sende oss tilbakemeldingar på e-post bion@bion.no.

Åpent møte 20. september GM-planter og bærekraft

I forbindelse med at Bioteknologinemndas ekspertgruppe for vurdering av insektresistente planter og bærekraft (se artikkel side 11) møtes i september, arrangerer vi et åpent møte om temaet.

Følg med på www.bion.no for mer informasjon og påmelding.

Følg oss på Twitter

www.twitter.com/bion_no



Biotekquiz

Spørsmål

1. Kven kan få assistert befruktning i Noreg i dag?
2. Når vart skissa til DNA-sekvensen til det humane genom offentleggjort?
3. Er oppdrettsfisk i Noreg i dag genmodifisert?
4. Kva er epigenetikk?
5. Kva er mitose?
6. Kva er meiose?
7. Er det lov å dyrke plantar i Noreg dersom dei er genmodifiserte slik at dei inneheld gen for antibiotikaresistens?

- Svar
1. Heterofile og lesbiske par
 2. 26. juni 2000
 3. Nei, den er avla fram på same måte som ein har avla fram andre husdyr utan bruk av geneteknologi!
 4. Påverknad av genregulering gjennom andre faktorar enn baserekkefølga i arvestoffet. Slik kan òg miljøet påverke genuuttrykket. Dette er årsaka til at ulike cellerpar er forskjellige sjølv om dei har dei same gena og at einngg tvillingar er forskjellige sjølv om dei har dei same gena.
 5. Vanleg celledeling
 6. Celledeling for å få danna kjønnseller
 7. Nei (men det er heller ikkje godkjent genmodifiserte plantar utan gen for antibiotikaresistens for dyrking i Noreg i dag – per 23. juni 2010)

