

# **FUGE – Funksjonell genomforskning i Norge**

**– underlagsdokumenter**

**Copyright © Norges forskningsråd 2001**

Norges forskningsråd  
Postboks 2700 St. Hanshaugen  
0131 OSLO  
Telefon: 22 03 70 00  
Telefaks: 22 03 70 01  
Grønt nummer telefaks: 800 83 001  
Internett: bibliotek@forskningsradet.no  
X.400: S=bibliotek;PRMD=forskningsradet;ADMD=telemax;C=no;  
Hjemmeside: <http://www.forskningsradet.no/>

Grafisk design omslag: Design et cetera  
Trykk: GCS as  
Opplag: 500

Oslo, februar 2001  
ISBN 82-12-01546-7

## **Innholdsfortegnelse**

Hva er funksjonell genomforskning ?.....	4
Funksjonell genomforskning og biologisk grunnforskning.....	10
Marin sektor og funksjonell genomforskning .....	14
Funksjonell genomforskning i planter .....	18
Morgendagens helsetjenester og funksjonell genomforskning.....	21
Bioinformatikk .....	24
Verdien av biobanker og helseregistre i funksjonell genomforskning.....	28
Etiske, juridiske og samfunnsmessige aspekter.....	33

## Hva er funksjonell genomforskning ?

### **Genene – livets kokebok**

Det komplette arvestoffet med alle genene inneholder informasjon som er nødvendig for en organismes eksistens, enten det er mennesker, dyr, planter eller mikroorganismer. Hvert av genene bærer oppskriften for hvordan ett eller flere proteiner (genprodukter) kan lages i cellene. Genenes funksjon er derfor å bevare og videre-bringe informasjonen om proteinenes oppbygning og å sørge for at proteinene blir laget i riktig celle på riktig tidspunkt. Proteinene er sentrale molekylære ”aktører” i hver enkelt celle og i samarbeidet mellom cellene, slik at de kan utføre sine spesialiserte funksjoner i en kompleks organisme. For at et gen skal kunne bestemme oppbygningen av et protein, må det være aktivt eller ”skrudd på”. De enkelte genene kan ”skrues på” og ”skrues av” under ulike forhold. Ingen gener eller proteiner utøver sin funksjon isolert. I en levende organisme samspiller de derimot alltid i store, komplekse molekylære nettverk.

I mange tiår har derfor verdens forskningsmiljøer forsøkt å forstå den kompliserte strukturen og funksjonen til genene og proteinene i ulike levende organismer, slik som mennesker, dyr, planter og sykdomsfremkallende mikroorganismer. Viktige drivkrefter i denne forskningen har vært behovet for økt kunnskap innenfor helsevesenet og næringslivet, blant annet knyttet til forbedret diagnostikk og behandling av sykdommer og produksjon av sikker og næringsrik mat. Andre prosjekter har primært vært drevet av ønsket om å forstå grunnleggende biologiske mekanismer og fenomener uten umiddelbar tanke på hvordan denne kunnskapen skal kunne anvendes innenfor medisin eller industri.

På grunn av mangelfull kunnskap om det store antallet gener som inngår i arvestoffet til en organisme, har reduksjonistiske tilnærminger var nødvendige. Den molekylærbiologiske forskningen har således hovedsakelig vært fokusert på enkeltgener og enkeltproteiner, og den har gitt oss god forståelse av strukturelle og funksjonelle særtrekk for visse gener og proteiner. Men med vår begrensede kunnskap om noen få tusen gener og proteiner i vårt biologiske mangfold er vi ennå langt fra å kunne danne oss et godt og fullstendig bilde av de komplekse nettverkene av gener og proteiner som utgjør det ”molekylære maskineriet” i levende organismer.

### **Den postgenome tidsalderen: Fra enkeltgen og reduksjonisme til funksjonell genomikk og proteomikk**

Den raske utviklingen innenfor automatisert DNA-sekvensering har medført at vi i løpet av de siste fem årene har fått tilgang til den komplette arvestoffsekvensen (genomet) til et stadig økende antall modellorganismer, slik som mange ulike bakterier, sopparter, bananflue, rundorm og planten vårskrinneblom. I tillegg har man kommet langt i kartleggingen av det menneskelige genomet. Den fullstendige sekvensen til kromosom 21 og 22 er allerede bestemt, og et utkast til den totale genom-sekvensen er forventet primo 2001, med ferdigstilling av prosjektet omkring 2002 – 2003. Likeledes pågår det store genom-prosjekter knyttet til mange ulike planter og dyr.

Informasjonsrevolusjonen innenfor arvestoffets oppbygning og organisering har banet

veien for en ny tidsalder og forskningsretning innenfor biologisk og biomedisinsk forskning: **Post-genomfasen og funksjonell genomforskning**. I den post-genome tidsalderen vil forskersamfunnet få tilgang til kunnskap om komplette DNA-sekvenser, alle arveanleggene (genene) og alle proteinene (genproduktene) i de organismene man studerer. Samtidig utvikles det nye eller forbedrede metoder for analyse av funksjonen til gener og proteiner. Denne kunnskapen åpner helt nye muligheter for å forstå hvordan genene og proteinene virker og samspiller i et ”globalt” perspektiv, både innen celler, organer og organismer. Vi får muligheten til å besvare sentrale biologiske problemstillinger: Hvordan påvirkes egenskapene i en organisme av variasjon i genene? Hvilke forandringer i genene forårsaker sykdom, og hva er betydningen av arv kontra miljø for god helse?

Funksjonell genomforskning representerer et helt nytt og potent verktøy til å oppnå ny viten om grunnleggende biologi. Med tilhørende fremskritt innen medisinsk- og næringsrettet forskning vil dette med stor sannsynlighet påvirke vår utvikling i sterk grad fremover. Noen forventete utviklingstrekk vil være:

- (1) Revolusjonerende ny biologisk innsikt i ulike typer organismer og molekylærmedisinsk kunnskap om sykdommer hos mennesket, inklusive for eksempel kreft, hjerte-karsykdommer, sukkersyke, revmatisme, psykiatriske lidelser og infeksjonssykdommer, med nye muligheter for forebygging, diagnose.
- (2) Teknologidrevet utvikling av matvareproduksjonen innenfor havbruk og landbruk, bl.a. med hensyn på fôrproduksjon, vekstbetingelser, næringsinnhold, sikkerhetsaspekter, smaks kvaliteter og motstandsdyktighet mot sykdom.
- (3) Utvikling av metoder for miljøovervåking og bekjempelse av forurensning.
- (4) Etablering av nye og mer miljøvennlige energikilder.
- (5) Identifisering og utvikling av unike kjemiske stoffer som kan benyttes i for eksempel legemiddelproduksjon.

### ***Den postgenome tidsalderen: Teknologibasert brobygging mellom mange fagfelt***

Den funksjonelle genom- og proteomforskningen bygger på flere ulike fagfelt, inklusive biologi, medisin, (bio)informatikk, teknologi og etikk/vitenskapsteori. Det vil således bli behov for en høy grad av tverrfaglighet dersom man skal oppnå de ønskede resultatene. Felles for alle prosjektene blir selve prosessen, nemlig at man i stor-skala undersøker ”alle” genene og/eller proteinene i den aktuelle organismen. Formålet er å kartlegge hvordan en bestemt tilstand (for eksempel sykdom), egenskap (for eksempel rask vekst) eller påvirkning (for eksempel medikamentbruk) samsvarer med bestemte endringer i visse gener og/eller proteiner. De identifiserte genene og proteinene vil deretter kunne studeres i detalj med hensyn til funksjon og samspill.

## **Funksjonell genomikk og proteomikk: Struktur- og funksjonsanalyser i stor-skala format**

For å kunne drive funksjonell genomforskning må man vanligvis ha kjennskap til hele (eller vesentlige deler) av arvestoffet til den organismen som studeres, dvs. at man kjenner genenes struktur og hvordan de er bygd opp. Per i dag har man slik informasjon om mange bakterier, gjærsopp, enkelte mer "høyerestående" modellorganismer (bl.a. bananflue og rundorm), samt mennesket. Når det gjelder mennesket, regner vi med at det totale arvestoffet inneholder mellom 40.000 – 100.000 gener, mens enkelte mikroorganismer har genomer med noen få tusen gener. Det pågår tilsvarende genomkartlegging for flere viktige genetiske modellsystemer, blant annet visse planter, fiskearter og gnagere. Når det gjelder fremtidig forskning knyttet til havbruk og landbruk, må vi i mange tilfeller starte med å kartlegge genenes struktur i den organismen som skal studeres. Alternativt kan man innhente informasjon om utvalgte deler av genomet, eller benytte seg av antatt relevante modellsystemer der man allerede har kartlagt genomet. Det vil sannsynligvis også være mulig å studere proteinene direkte, uten å ha kjennskap til genomet.

Den funksjonelle genom- og proteomforskningen omfatter kartlegging av mange ulike variable:

### **(1) Sammenhengen mellom genetisk variasjon og bestemte egenskaper**

Stor-skala identifisering og analyse av genetisk variasjon mellom ulike individer i en bestemt organisme (bl.a. Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) analyser). Formålet er å kunne påvise sammenhenger mellom bestemte genetiske varianter og visse egenskaper (såkalt genotype-fenotype korrelasjon). Denne informasjonen kan for eksempel senere benyttes i sykdomsdiagnostikk eller utvelgelse av stamfisk i oppdrettsnæringen. Dersom man har tilgang til genetisk materiale fra velegnede biobanker, har denne metoden stort potensiale til å identifisere ny kunnskap om samspillet mellom gener og egenskaper.

### **(2) Bestemmelse av genaktiviteten**

Stor-skala analyse av genaktiviteten i en celle, et organ eller en organisme under ulike betingelser (dvs. måling av om genene er "skrudd på" eller "skrudd av"; såkalte genekspressjonsanalyser). Ved hjelp av DNA-mikromatriseteknologi ("microarrays") kan man bestemme aktivitetsmønsteret til (ti) tusenvis av gener samtidig. Ved å sammenlikne og påvise endringer i genaktiviteten hos for eksempel normale celler og kreftceller kan man få helt ny informasjon til bruk i spesifikk diagnostikk, prognosedannelse og spesialtilpasset behandling. Tilsvarende undersøkelser av laks under bestemte fôringsbetingelser eller sykdomsangrep kan gi ny kunnskap om forbedring av fiskefôret eller bekjempelse av fiskesykdommer.

### **(3) Proteomikk**

Mens DNA-sekvensering og kartlegging av genene kan foregå nokså enhetlig ved hjelp av et begrenset utvalg metoder, er den funksjonelle proteomforskningen (proteomikken) karakterisert ved et stort arsenal av metodeverktøy innrettet på analyse av ulike aspekter ved proteinenes oppbygning og virkemåte. Proteinene kan ha mange ulike funksjoner, slik som enzymer som påskynder kjemiske prosesser i cellene, hormoner som påvirker ulike funksjoner i kroppen, eller strukturelle byggesteiner som inngår i forskjellige celler og organer. Det er minst like viktig å vite

hvordan proteinene fungerer, som det er å vite hvordan genene er bygd opp og virker. For de proteinkodede genene er den funksjonelle karakteriseringen hovedsakelig knyttet til beskrivelse av proteinfunksjonen. Hvilken type protein er det, har det katalytisk funksjon – i så fall, hva er substrater og produkter? Fungerer proteinet sammen med andre proteiner, er proteinet del av større komplekser, er det et regulatorisk protein – i så fall, hva regulerer det? Blir proteinet selvregulert og i tilfelle hvordan?

For å besvare denne typen problemstillinger må man kartlegge hvordan proteinene er bygd opp, hvordan de modifiseres under ulike forhold og hvordan de ser ut i det tredimensjonale rom. De fleste proteiner er kveilet sammen i en spesiell form, og sammen med selve proteinsammensetningen er denne tredimensjonale fasongen viktig for funksjonen. Videre kan både genene og proteinene virke inn på hverandre. Noen proteiner virker bare dersom andre proteiner er til stede samtidig; i andre tilfeller kan genene og proteinene virke negativt inn på hverandre og bremse aktiviteten. Det er derfor svært viktig å finne ut hvordan genene og proteinene samspiller. Alle celler har dessuten et nettverk av proteiner som kan motta signaler utenfra og sende meldinger ”innover” til genene. Disse signalveiene er sentrale for å forstå samspillet. En annen type funksjonell karakterisering gjelder hvor og når proteinet er aktivt, dvs. i hvilke celler og til hvilken tid. Mange proteiner har egenskaper som gjør at de lokaliserer seg i en bestemt del av cellen, for eksempel kjernen. Uten en slik bestemt lokalisering vil noen proteiner ikke fungere. En tredje type funksjonell informasjon er knyttet til hvilke cellulære prosesser proteinet er involvert i.

Den funksjonelle proteomforskningen involverer således:

- Stor-skala analyse av proteinuttrykket i en celle, et organ eller en organisme, inklusive bestemmelse av proteinnivå, proteinidentifikasjon og analyse av post-translasjonelle modifikasjoner.
- Bestemmelse av proteinenes strukturbiologi, inklusive billedfremstilling av tredimensjonal struktur og proteinligand interaksjoner
- Analyse av samspillet mellom ulike proteiner, såkalte proteinprotein interaksjoner og signalveier som styrer samspillet.
- Lokalisering av aktive gener og proteiner inne i cellene ved hjelp av avanserte mikroskopiske teknikker, slik at man ut fra den subcellulære plasseringen kan få viktige ledetråder om deres funksjon.

#### **(4) Fra gener og proteiner til egenskaper i intakte organismer**

Det endelige målet for funksjonell genom- og proteomforskning er å kartlegge sammenhengen mellom gener og proteiner på den ene siden og ulike egenskaper hos mennesker, dyr, planter og mikroorganismer på den andre siden. Den klassiske måten å bestemme slike sammenhenger på er å ødelegge eller forandre genets aktivitet (såkalte ”knock-out”- og ”knock-down”-teknikker) for så å studere de endrede egenskapene (såkalte fenotypiske forandringer) som dette resulterer i. Denne typen eksperimenter blir utført i det vi kan kalle genetiske modellsystemer. En rekke organismer har tjent som slike forsøksmodeller, bl.a. tarmbakterien *E. coli*, gjærsopp, rundorm, bananflue, sebrafisk og mus. Alle disse modellsystemene har sine særegne fordeler og ulemper, og valget av modell gjøres gjerne på grunnlag av den type spørsmål man ønsker å besvare. Gjærsopp, bananfluer og rundorm benyttes for eksempel til studier av cellebiologisk genfunksjon, mens sebrafisk og mus benyttes til studier av virvel- og pattedyrenes utvikling og funksjon. Bakterier, gjærsopp og rundorm egner

seg godt til stor-skala eksperimenter fordi store samlinger av kolonier/individer kan holdes i kultur.

Opplysninger om sammenhengen mellom gener og biologisk funksjon kan også skaffes ved å studere forekomsten av sykdom – eller ulike egenskaper – i en gruppe mennesker, dyr eller planter, sammenholdt med undersøkelse av den genetiske variasjonen. På veterinærsiden benytter man avlsdata og stamtrær; for mennesker bruker man biobanker og helseregistre. En biobank er en samling biologisk materiale – for eksempel blodprøver eller vevsbiter – fra et antall personer. Et helseregister er en systematisert samling opplysninger om forhold som kan ha betydning for den enkeltes helse. Ved å sammenholde opplysningene i disse ”databankene” med ”databanken” for genene, kan man finne ut hvilke gener som er involvert ved og har betydning for ulike sykdomstilstander eller egenskaper.

### **Bioinformatikk: Håndtering av store datamengder**

For å kunne analysere informasjonen om genene og proteinene, trengs det svært kraftige datamaskiner og gode systemer for å håndtere enorme mengder informasjon. Datamengden er ufattelig stor. Selv de kraftigste datamaskinene i verden og den beste tilgjengelige programvaren er per i dag ikke tilstrekkelig til å analysere all informasjonen i menneskets arvestoff på en fullgod måte. Fagområdet som arbeider for å utvikle mer effektive måter å håndtere biologiske data på, heter bioinformatikk, og er i dag et av de raskest voksende områdene av vitenskapen.. Fagområdet omfatter i en videre sammenheng også simulering av komplekse biologiske systemer ved hjelp av matematiske modeller. For å kunne drive funksjonell genomforskning må man ha tilgang på høy kompetanse i bioinformatikk, både til lagring, bearbeiding og analyse av informasjonen, og til innsats på modellsiden. Det vises ellers til eget vedleggsnotat om Bioinformatikk.

### **De enkelte teknikkene**

Noen eksempler på sentrale teknologier som benyttes i funksjonell genomforskning er:

- *Stor-skala DNA-sekvensering*: Dette omfatter helautomatiserte biokjemiske teknikker for å beskrive hvordan arvestoffet (DNA) og genene er bygget opp, dvs. bestemmelse av type, rekkefølge og antall av de byggesteinene (nukleotidene A, C, G og T) som de aktuelle DNA-molekylene består av. Det biokjemiske prinsippet som benyttes for DNA-sekvensering, er basert på naturens egen metode for DNA-syntese. Det finnes i dag helautomatiske maskiner som utfører DNA-sekvensering i stor-skala format.
- *Stor-skala genotyping*: Dette omfatter teknikker som benyttes for å påvise variasjon (polymorfismer eller mutasjoner) i et stort antall gener (eller andre deler av arvestoffet) i et stort antall individer. Informasjon kan deretter benyttes innenfor såkalt molekylær epidemiologi for å kartlegge sammenhengen mellom gener (og tilhørende proteiner) på den ene siden og ulike egenskaper (for eksempel sykdomsdisposisjon, reproduksjonsevne eller veksthastighet) hos mennesker, dyr, planter og mikroorganismer på den andre siden. Flere ulike metoder (eller kombinasjoner av disse) kan benyttes for stor-skala genotyping,



inklusive helautomatisert DNA-sekvensering, massespektrografimetoder og mikromatrisebaserte teknikker ("microarray").

- *DNA-mikromatriseteknologi ("microarray"-teknologi)*: Dette omfatter metoder for å påvise hvilke gener som er aktivert ("skrudd på") eller inaktivert ("skrudd av") i et biologisk materiale. Oppgaven består i å produsere mikrobrikker som inneholder (ti)tusener av små punkter med genmateriale som kan binde til seg spesifikke gener eller deler av gener slik at disse kan påvises i en avleser-enhet (fluoresens-skanner), etterfulgt av bioinformatikk-basert data-analyse. På tilsvarende måte kan man produsere og undersøke mikrobrikker med proteiner. Den DNA-baserte mikromatriseteknologien krever bl.a. at det opprettes såkalte klon-banker (en samling av genfragmenter fra et stort antall gener i den aktuelle organismen) og robotiserte trykkingsenheter for fremstilling av mikrobrikkene.
- *Proteinsekvensering*: Dette omfatter teknikker for å identifisere og beskrive hvordan ulike proteiner er bygd opp, dvs. bestemmelse av type, rekkefølge og antall av de byggesteinene (ulike aminosyrer) som de aktuelle proteinene eller proteinfragmentene består av, samt påvisning av kjemiske endringer i aminosyrene (såkalte posttranslasjonelle modifikasjoner). Oppgaven forutsetter en initial separering og isolering av proteinene fra den aktuelle prøven ved hjelp av 2D-gel-elektroforese. Analyseteknikkene er automatiserte og bygger på moderne massespektrometrimetoder (bl.a. MALDI-TOF og SELDI-TOF).
- *NMR-spektroskopi (kjernemagnetisk resonans)*: Dette omfatter teknikker for å bestemme tredimensjonal form av proteiner (og genmateriale) i vannløsning. Metoden er av sentral betydning for å beskrive komplekse protein strukturer og domener, og det er forventet at ny instrumentering og nye NMR-metoder vil føre til bedre strukturanalyser og mer nøyaktig beskrivelse av dynamiske og kjemiske egenskaper hos proteinene. Dagens instrumenter setter klare størrelsesbegrensninger med hensyn til hvor store proteiner som kan undersøkes, noe som er en ulempe ved metoden. Et viktig parameter for instrumentets yteevne er magnetenes feltstyrke, der maskiner med 800 MHz eller høyere regnes som de mest avanserte.
- *Røntgenkrystallografi*: Dette omfatter teknikker for å bestemme tredimensjonale strukturer av proteiner (og genmateriale) i fast fase, i form av krystaller. En fordel med metoden er at man kan undersøke både store og små makromolekyler. De senere års utvikling av krystallkjøleteknikker med flytende nitrogen og utbygging av særlig kraftige synkrotronstrålekilder med variabel bølgelengde har revolusjonert metoden. Membranproteiner, som vanskelig lar seg krystallisere, representerer dog stadig en utfordring.

I tillegg kommer en rekke ulike teknikker for analyse av makromolekylære strukturer og protein-protein interaksjoner, slik som avanserte mikroskopiske metoder (bl.a. høyoppløsning kryo-elektronmikroskopi) og atomære spektroskopiske teknikker (bl.a. atomic force og Raman), samt diverse metoder for fremstilling av transgene organismer og utvikling av genetiske modellsystemer.

## **Funksjonell genomforskning og biologisk grunnforskning**

En storsatsing på grunnleggende funksjonell genomforskning i Norge vil kunne gi en betydelig gevinst i form av bedre metoder for påvisning, behandling og forebygging av sykdom såvel som verdiskapning i form av ny bioteknologibasert industri og bedre og "sunnere" utnyttelse av naturressursene i primærnæringene. Den forvandling av genteknologien som vi nå ser konturene av, vil kunne sammenlignes med etterkrigstidens utvikling innen fysikk og astronomi. Vi kan kanskje vente oss enda større gevinster i form av ny og grunnleggende kunnskap innen medisin og biologi.

*Den funksjonelle genomforskningen vil få betydning for den videre utvikling innen biologisk grunnforskning. Fagområder som cellebiologi, mikrobiologi, biokjemi, genetikkk vil bli forandret i betydelig grad, men vil også gjennom et nært samspill med en rekke andre fag slik som kjemi, informatikk, fysikk og matematikk, gi et generelt løft for norsk grunnforskning. Vår kunnskap om de levende celler og vev er i dag basert på studier av kun noen få tusen gener og genprodukter. Vi kan derfor forvente at det i kjølvannet av denne forskningen vil bli oppdaget hittil ukjente egenskaper hos levende celler og mange nye molekylære mekanismer. En satsing på *funksjonell genomforskning* vil også være en forutsetning for å kunne lykkes med de tematiske satsingsområdene i Forskningsmeldingen (St meld 39 1998/99). I tillegg til at den nye teknologien blir en motor for fremdriften av biologisk grunnforskning, vil en nyervervet viten også bli en pådriver for utvikling av ny teknologi i Norge.*

### **Hva er grunnforskning, og hvorfor er den viktig?**

Grunnforskning brukes i dette dokumentet om den forskningen som er rettet mot studier av biologiske mekanismer og fenomener uten umiddelbar tanke på hvordan denne kunnskap kan anvendes innen medisin, landbruk, havbruk eller annet. Det er viktig å påpeke at grunnforskningen innenfor medisin, landbruk og det marine fagområdet har mange fellesnevner. For eksempel kan forskning innen marine grunnforskningsmiljøer få medisinsk anvendelse, eller at resultatene fra medisinske grunnforskning kan anvendes i havbruk.

Grunnforskningen er populært sagt ofte "nysgjerrighetsdrevet", og den bidrar til å generere enorme kunnskapsmengder. Det anslås at 10 – 20 % av grunnforskningen videreføres i en mer anvendt forskning. Det er tallrike eksempler på at biologisk grunnforskning har ført til store fremskritt. Et eksempel er oppdagelsen av insulin og muligheten for å behandle barn og unge med type 1 diabetes (sukkersyke), en sykdom som var dødelig for 50 – 75 år siden. I den første perioden ble diabetikerne behandlet med insulin som ble utvunnet fra bukspyttkjertler hos okse og gris. I dag bruker pasientene humant insulin, takket være bioteknologiske fremskritt. Grunnforskning danner fundamentet for den anvendte forskningen og anvendelser i medisin, landbruk, havbruk og prosessindustri.

Paradoksalt nok er det vanskelig, ja så å si umulig, å forutsi hvilke områder innen grunnforskningen som får en praktisk nytteverdi på kort og lang sikt. Dette er bakgrunnen for at innovative industribedrifter, i tillegg til enheter for anvendt forskning, også har egne grunnforskningsenheter. Grunnforskningen sees på som en

investering for fremtiden. En av årsakene bak suksessen til svensk legemiddelindustri var at de tidlig så betydningen av å kople inn de farmakologiske grunnforskningsmiljøene, blant annet i Gøteborg og Lund.

### **En ny tidsalder for biologisk grunnforskning**

Det som karakteriserer den biologiske grunnforskning i dag, er to forhold: Det ene er den enorme kunnskaps- og informasjonsmengden som allerede er forsket frem. Det andre er den langt større kunnskaps- og informasjonsmengden som ligger og venter på forskersamfunnet. Den nye teknologien innenfor funksjonell genomforskning ivaretar disse forholdene og har gitt muligheter til å nærme seg vitenskapelige problemstillinger som tidligere ble ansett som umulige. På denne måten vil teknologien bli en motor for den biologiske grunnforskning. På den annen side vil stadig nye problemstillinger som den biologiske grunnforskningen reiser bli en drivkraft for å utvikle ny teknologi, gjøre den billigere og bidra til å spre den.

Vi kan skille mellom to hovedtyper biologisk grunnforskning; først den som er rettet mot utforskning av grunnleggende biologiske mekanismer for molekyler, celler, vev, organer og individer. Dernest er det forskning på populasjonsnivå og komparative studier *mellom* organismer (bl.a. økologisk forskning) og evolusjonsbiologi. Den biologiske grunnforskning omfatter studier av normale (fysiologiske) og sykelige (patologiske) fenomener. Utforskning av gen- og proteinfunksjoner står sentralt i alle typer biologisk forskning.

### **Grunnleggende biologiske mekanismer**

Den funksjonelle genomforskningen har som umiddelbart mål å finne informasjon om funksjonen til hvert enkelt gen og genprodukt (RNA og proteiner). For de protein-kodende genene er den funksjonelle karakteriseringen hovedsakelig knyttet til beskrivelse av proteinfunksjon: Hvilken type protein er det? Har det katalytisk funksjon – i så fall, hva er substrater og produkter? Fungerer proteinet sammen med andre proteiner? Er proteinet del av større komplekser? Er det et regulatorisk protein – i såfall, hva regulerer det? Blir proteinet selv regulert og i så fall hvordan? Mange proteiner deltar i metabolske og/eller regulatoriske nettverk. En annen type funksjonell karakterisering gjelder hvor og når genet (og proteinet) er aktivt, i hvilke celler og til hvilken tid. En tredje type funksjonell informasjon er knyttet til hvilke cellulære prosesser proteinet er involvert i.

En funksjonell beskrivelse av et gen kan ofte oppsummeres i noen få setninger (slik vi ser det i de bioinformatiske databasene), mens en fullstendig funksjonell karakterisering kan fylle en hel bok! Siden mennesket har et sted mellom 40.000 og 100.000 gener, er det et stort bibliotek som skal fylles. I dag har vi fyldig informasjon om funksjonen til kun noen få tusen proteiner. Bioinformatikerne kan i tillegg forutsi visse aspekter av proteinfunksjon til vel halvparten av proteinene vi kjenner.

Tradisjonelt har funksjonen til gener og proteiner vært studert enkeltvis. Innen funksjonell genom- og proteinforskning utvikles det i dag metoder som gjør det mulig å analysere enkle funksjonelle parametre for tusenvis av gener og proteiner samtidig. Selv om hver enkelt informasjonsbit i seg selv er begrenset, vil det store antall slike informasjoner lede til en eksplosiv utvikling (akkumulering) av molekylærbiologisk kunnskap. Vi er allerede i en situasjon hvor én enkelt forsker ikke har mulighet til å holde seg orientert om annet enn en liten og spesialisert del av informasjonen. Det er

derfor et enormt behov for effektive bioinformatiske metoder for systematisering og analyse av gen- og proteinfunksjon. Vi ser allerede konturene av en ny æra hvor funksjonell genomforskning og bioinformatikk vil komplementere de møysommelige, men langt mer detaljerte metodene, som benyttes i tradisjonell molekylærbiologisk og cellebiologisk forskning. Vi ser også at modellering av metabolske og regulatoriske nettverk er i ferd med å etablere seg som en ny disiplin innen bioinformatikken.

En betydelig del av et genom koder for proteiner som regulerer andre gener (transkripsjonsfaktorer). Vi har i dag detaljkunnskap om kanskje et par hundre transkripsjonsfaktorer, og for hver av disse kjenner vi typisk bare noen få av genene som reguleres. Den funksjonelle genom- og proteinforskningen vil gjøre det mulig å få informasjon om hvordan hele genom responderer på tilstedeværelse (og fravær) av transkripsjonsfaktorer.

Det er de siste årene identifisert en rekke såkalte stamceller som hver for seg kan gi opphav til bestemte vevstyper i kroppen. Et eksempel er den hematopoietiske stamcelle, som kan regenerere alle de ulike cellene i blodsystemet. Det ligger en betydelig interesse i utforskning av mekanismene for differensiering av stamceller og for å finne ut hvordan man kan påvirke i hvilken retning en stamcelle differensierer.

Studiene av utvikling fra en befruktet eggcelle til et voksent individ er et annet eksempel på et forskningsfelt som vil kunne dra stor nytte av funksjonell genomforskning. En type prosjekter kommer til å kartlegge hvor og når alle de ulike genene uttrykkes gjennom embryogenesen. Dette er et grunnforskningsfelt som tiltrekker mange av de beste forskerne.

Selv om vi av og til kan ledes til å tro at vi allerede kjenner de fleste grunnleggende mekanismene som operer i de levende celler og organismer, er vi smertelig klar over at vi antakelig kun har sett begynnelsen. Som nevnt kjenner vi kun til detaljert funksjon for noen få tusen gener, og vi kjenner i enda mindre grad til samspillet mellom alle genene. Vi må derfor være forberedt på at utforskningen av de fenomener som er nevnt ovenfor (og mange andre) vil medføre at helt nye og ukjente mekanismer og prinsipper vil oppdages. Siden den funksjonelle genomforskningen i mindre grad vil være "forutinntatt" enn den tradisjonelle molekylærbiologien, kan vi forvente at den funksjonelle genomforskningen hurtig kan sette oss på sporet av mange nye og spennende mekanismer.

## **Strukturbiologi**

En av aktivitetene i den funksjonelle genomforskningen omfatter en-masse-studier og bestemmelse av proteinstruktur. Kunnskap om proteinstruktur er en essensiell del av utforskningen av et proteins funksjon, og den gir ofte grunnlag for detaljerte hypoteser om hvordan proteinet virker. For proteiner (eller proteindomener) med nære slektninger med kjent struktur, er det ofte mulig å bygge gode modeller. Denne strukturelle delen av den funksjonelle genomforskningen vil derfor ha implikasjoner langt utover de proteinene som faktisk blir strukturbestemt. Etter hvert som kunnskapen om ulike typer proteinstrukturer øker, vil vi få bedre grunnlag for å forstå de underliggende mekanismer for proteinfolding og hvordan proteinarkitektur er utviklet gjennom evolusjonen.

## **Komparativ (sammenliknende) biologisk forskning – biodiversitet**

Siden det er en kontinuerlig, evolusjonær sammenheng mellom alle levende organismer, har studier av gen- og proteinfunksjon i en organisme alltid implikasjoner for funksjonen til homologe gener og proteiner i andre organismer. Dette er grunnen til at utforskning av grunnleggende molekulære og cellulære mekanismer ofte med hell kan utføres i enkle organismer som bakterier, gjærsopp og rundorm. En viktig konsekvens av dette er at funksjonell genomforskning på en egnet modellorganisme ofte vil være umiddelbart anvendbar i utforskning av en annen organisme. For eksempel ble det i et funksjonelt screen i rundormen *C. elegans* nylig identifisert flere hundre nye gener som er involvert i celledeling. Siden det er homologe gener i både gjærsopp og menneske, vil denne informasjonen umiddelbart kunne benyttes i videre studier i disse organismene.

Den molekylærbiologiske forskning har så langt vært fokusert på mennesket og et lite antall andre organismer, særlig de genetiske modellsystemene (bl.a. bakterien *Escherichia coli*, gjærsopp, bananflue, rundorm, sebrafisk, vårskrinneblom og mus). Denne kunnskapen omfatter kun en brøkdel av den totale artsrikdom som finnes på planeten. For flesteparten av de vel 30 hovedklasser av levende organismer (phyla) er en stor del av diversiteten representert i arter som kun lever i havet. Etter hvert som den funksjonelle genomforskningen skrider fram, vil det bli mulig å få en langt bredere kunnskap om biodiversitet. Genomstudiene som norske forskere har utført av halesekkedyret *Oikopleura* (en marin pre-vertebrat), viser på en dramatisk måte hvordan man på kort tid (2 – 3 år) kan få omfattende ny og grunnleggende kunnskap om nye arter.

Mange biologiske fenomener er svært grundig studert hos mennesket. Ett eksempel er immunsystemet. Dersom det iverksettes en genomorientert forskning på f.eks. laks, kan man forvente at man meget hurtig vil øke kunnskapen om immunsystemet hos denne organismen ved å sammenligne med menneske. I neste omgang vil denne kunnskapen kunne lede til utvikling av bedre medisin og helse hos denne viktige produksjonsarten.

## **Evolusjon (utviklingsbiologi)**

Den molekylærgenetiske forskningen har allerede revolusjonert evolusjonsbiologien. De fylogenetiske tre, som er konstruert på basis av biologisk sekvensinformasjon, har gitt oss et langt mer detaljert og nøyaktig bilde av evolusjonshistorien. Et av de store spørsmål innen dette faget er hvordan nye arter oppstår, og hvorfor andre forgår.

Det ikke er mulig å rekapitulere historien, og man er begrenset til å studere de eksisterende arter og kombinere dette med paleontologisk kunnskap om utdødde arter. Siden genomene er det egentlige medium for evolusjonen, og siden genfunksjon i videste forstand er underlagt seleksjon, vil den funksjonelle genomforskningen kunne gi meget viktige bidrag til evolusjonsbiologien og forståelse av de evolusjonære mekanismer. Komparative studier (som nevnt ovenfor) av både genomer og genfunksjon vil kunne danne grunnlag for nye og testbare hypoteser om evolusjonshistorien.

## **Marin sektor og funksjonell genomforskning**

Norge er en kyststat med forvaltningsrett og forvaltningsplikt til et av verdens mest produktive havområder. Fiskeri og havbruk er landets nest største eksportnæring, med en verdi på omkring 33 milliarder NOK i år 2000. Det er for tiden forventning om betydelig vekst de kommende tiår innen marin bioproduksjon i Norge, ikke minst i lys av den økte fokuseringen på trygg og helsebringende mat. Denne optimismen, som er mest eksplisitt tallfestet i rapporten "Norges muligheter for verdiskaping innen havbruk" (DKNVS/NTVA, Trondheim 1999), kom også til uttrykk i Forskningsmelding (St meld 39, 1998/99), der marin forskning ble satt opp som et hovedsatsingsområde.

I dag består havbruksnæringen i hovedsak av oppdrett av laksefisk. Denne virksomheten har en betydelig mulighet for videre ekspansjon. I tillegg finnes det et enormt potensiale når det gjelder oppdrett av andre marine arter (bl.a. kveite, torsk og steinbit, skjell og hummer). Det forventes også at marinbasert bioteknologisk industri vil være en ekspanderende sektor i årene som kommer, der blant annet bioprospektering kan bli en viktig kilde til nye oppfinnelser og oppdagelser. Dette kan dreie seg om produksjon av høykostprodukter utvunnet fra marine organismer eller fra bi- og avfallsprodukter fra industrien. Alternativt kan det være produkter basert på genetisk informasjon fra ulike marine makro- og mikroorganismer. Anvendelsesområdene for slike produkter er tallrike – og økende – men de mest sentrale vil være medisinsk diagnostikk og behandling, biokjemikalier, kosttilskudd og fôrprodukter.

En forutsetning for en betydelig økt verdiskaping i marin sektor vil være at vi som nasjon besitter tilstrekkelig forskningsbasert kunnskap og kompetanse for videre næringsutvikling. Eksempler på sentrale problemstillinger vil være forplantningsevne, veksthastighet og motstandsdyktighet mot sykdom for de etablerte og nye marine artene som skal produseres. Det kreves også tilstrekkelig kunnskap om marine sykdomsfremkallende mikroorganismer, der nye sykdomsproblemer kan forventes å følge i kjølvannet av oppdrett av nye arter. Videre må tilgangen på fôr med optimal kvalitet styrkes i betydelig grad. For å kunne løse disse oppgavene på en forsvarlig måte må man derfor satse stort på forskningsbasert kompetanseoppbygning innenfor både basal og anvendt marinbiologi. På lengre sikt bør man ha som mål at Norge utvikler en marin næringsklynge, bestående av flere store grupperinger innenfor havbruk, fôrprodusenter, bearbeidingsindustrien, bioteknologiselskaper, farmasøytiske selskaper og utstysleverandører. Funksjonell genomforskning vil danne grunnlaget for mange av disse virksomhetene. Denne forskningen skal tilføre næringene patenterbare ideer, kunnskap om produksjonsprosesser og personell med nødvendig kompetanse.

I det følgende pekes det på noen av de områdene innenfor marin sektor i Norge der funksjonell genomforskning vil få sentral betydning.

### **Marine modellorganismer**

Mye av den anvendte forskningen bygger på kunnskap om basale mekanismer og forklaringsmodeller. Ofte vil det være minst ressurskrevende å generere slik grunnleggende kunnskap ved å studere relevante marine modellorganismer som er

karakterisert med kort generasjonstid, at de er enkle å holde i laboratoriet, og at de har et enklest mulig arvestoff som lett kan studeres og manipuleres. Sebrafisk er en slik modellorganisme som i mange år har vært gjenstand for omfattende studier innenfor blant annet utviklingsbiologi, der også norske forskere har levert sentrale bidrag. I løpet av kort tid vil det komplette arvestoffet (genomet) til sebrafisk være karakterisert, med tilhørende nye muligheter for å undersøke sammenhengen og samspillet mellom alle genene og ulike egenskaper hos fisken, ved hjelp av funksjonell genomforskning. Det er derfor strategisk viktig at Norge opprettholder og videreutvikler sterke forskningsmiljøer innenfor dette fagfeltet, selv om den internasjonale konkurransen vil være stor.

Mangfoldet av marine organismer er nærmest ufattelig, og mange arter og slekter er ennå uopdaget eller mangelfullt kartlagt. Det bør derfor også stimuleres til utforskning og etablering av nye marine modellorganismer som ved hjelp av funksjonell genomforskning kan gi oss helt ny kunnskap om gener (og korresponderende proteiner) som har betydning for viktige egenskaper som utvikling og vekst. På dette området har Norge muligheter til å hevde seg internasjonalt.

### **Utvikling av havbruksnæringen**

Innenfor havbruksnæringen vil suksess eller fiasko ved oppdrett av fisk være nært knyttet til kontroll av viktige faktorer som avl, formeringsevne, veksthastighet, fôr-utnyttelse, motstandsdyktighet mot sykdommer, og kjøttets smaks- og fargeegenskaper.

Avlsarbeid innenfor akvakultur har hittil i stor utstrekning foregått ved at man har selektert og parret fisk som har de mest ønskete egenskapene (for eksempel hurtig vekst og lite sykdom), uten at man har en forståelse for hvordan enkeltgener styrer disse egenskapene. Norge har i dag verdens beste avlsmateriale for laks, men dette forspranget kan raskt forsvinne hvis vi ikke styrker innsatsen for å forstå og foredle viktige egenskaper ved de artene som er strategisk viktige. Ved å ta i bruk funksjonell genomforskning til stor-skala kartlegging av gener som styrer egenskaper som kjønnsmodning, vekst og sykdomsresistens, vil det i fremtiden bli mulig å utføre avlsarbeidet på en mye mer effektiv og målrettet måte. De påbegynte prosjektene innenfor kartlegging av laksens genom er viktige skritt i riktig retning, men det er et klart behov for ytterligere innsats etter nærmere vurdering av kost-nytte-forholdet. Det er dessuten et stort behov for å utvikle avlsmetoder og avlsprogram der den nye kunnskapen om enkeltgener blir utnyttet i tillegg til annen tilgjengelig informasjon (dyrenes avstamning og egenskaper), slik at man kan videreutvikle seleksjonen fram mot det overordnede avlsmålet.

For mange av de nye marine oppdrettsartene (eks. kveite) er reproduksjon i oppdrett lite effektivt. Det kan ofte være vanskelig å avgjøre når fisken er klar for gyting. Studier av genregulering omkring kjønnsmodning, spermie- og eggproduksjon kan gi oss kunnskaper som gjør oss i stand til optimalisere denne prosessen betydelig, for eksempel ved lys eller temperaturpåvirkning. Likeledes kan grunnleggende kunnskaper om vekstfaktorer som styrer utviklingen av muskulatur (fiskekjøttet) og skjelett, gi oss mulighet til å forstå hvordan vi kan oppnå optimal kvalitet på sluttproduktet. Funksjonell genomforskning kan gi oss nøkkelen til å forstå dette.

## **Fiskehelse**

Innenfor helsearbeid er det viktig både å ha grunnleggende kunnskaper om oppdrettsorganismen, og tilsvarende kunnskaper om mikroorganismen/parasitten som forårsaker sykdom. Selv om en del er gjort på noen fiskearter, mangler vi i dag svært mye grunnleggende informasjon om for eksempel immunsystemet for brorparten av de marine organismene som vi har planer om å satse på i nær fremtid. Sykdomsproblemene innen lakseoppdrettsnæringen har ikke samme akutte preg i dag som f.eks. på slutten av 1980-tallet, men det betyr ikke at de ikke utgjør en vedvarende trussel mot såvel lønnsomheten som "miljøryktet" til bransjen. Mens man i betydelig grad har fått kontroll med de bakteriesykdommene (bl.a. kaldvannsvibriose og furunkulose) som var helt dominerende i tidligere år, har det til gjengjeld dukket opp virusinfeksjoner (f.eks. infektøs lakseanemi) som man ikke kan si å ha fått en tilsvarende kontroll med. Parasittproblemer, særlig i form av lakselus, er også et vedvarende problem.

Erfaringene til nå tilsier at sykdomsproblemene knyttet til oppdrett av andre marine organismer, ikke vil bli mindre enn de har vært for laksefisk. Og de artene som for tiden framstår som mest aktuelle, som torsk, kveite og steinbit, står hverandre meget fjernt såvel slektskapsmessig som når det gjelder immunapparatet og andre faktorer som er avgjørende for sykdomsresistens. Det er derfor all grunn til å forvente at problemene vil være mangeartede og til dels nye i forhold til de vi kjenner fra laks. Et avgjørende grunnlag for å kunne drive effektiv sykdomsforebygging også for disse artene, vil være å ha detaljert kunnskap om deres forsvarssystemer på molekylært nivå.

Funksjonell genomforskning vil gi oss mulighet til å studere samspillet mellom en vertsorganisme (oppdrettsarten) og en sykdomsfremkallende (patogen) organisme, for på den måten å finne svake punkter i den patogene organismens livssyklus. Dette kan i neste omgang benyttes i sykdomsbekjempelse. Det er derfor et stort behov for ny og utvidet kunnskap omkring marine mikroorganismer for å kartlegge spekteret av ulike arter som kan fremkalle sykdom, hvilke oppdrettsorganismer som rammes, hvorfor dette skjer, og hvilke forsvarssystemer som oppdrettsorganismen benytter seg av. Dette arbeidet, som i betydelig grad må basere seg på stor-skala metoder for analyse av genomene og deres funksjon, vil blant annet ha avgjørende betydning for utvikling av vaksiner og foredling av egenskaper i avlsarbeidet.

## **Produksjon av fôr**

I løpet av få år kan mangel på fôr være den største hindringen for videre vekst innenfor havbruksnæringen. Som et eksempel er det beregnet at en dobling av lakseoppdrett i de neste 3 – 5 årene vil bringe oss til grensen for hva dagens fôrtilgang kan klare. Det er derfor et stort behov for å skreddersy nye fôrtyper (både kvantitativt og kvalitativt) som kan benyttes i havbruksnæringen.

Funksjonell genomforskning vil bli et viktig verktøy for å kunne utvikle mer utradisjonelle løsninger. Som et eksempel har norske forskere tatt i bruk en bakterie (*M. capsulatus*) som benytter metangass fra Nordsjøen som næringskilde. Den biomassen som dannes, er godkjent til produksjon av fôr for fisk og dyr. I samarbeid med internasjonale miljøer kartlegges nå bakteriens totale arvestoff, noe som danner utgangspunkt for funksjonelle genomstudier som kan videreutvikle den industrielle utnyttelsen av denne bakterien. En annen mulighet for å øke fôrproduksjonen er å



videreutvikle både tradisjonelle og nye plantevekster til dette formålet, basert på funksjonell genomforskning og omstilling i norsk landbruk og landbruksforskning.

### ***Bioprospektering og marine biomolekyler***

Det marine miljø representerer en stor andel av verdens totale biologiske mangfold. Selv om mye av denne diversiteten er knyttet til andre breddegrader enn de norske, representerer også våre nordlige farvann et stort utforsket reservoar av genetisk og biokjemisk mangfold, med mulighet til å jakte på og oppdage kommersielt interessante molekyler i naturen. For Norge er det særlig aktuelt å drive slik bioprospektering i det arktiske miljø hvor såkalte psykrofile ("kulde-elskende") akvatiske organismer i løpet av millioner av år har tilpasset seg et liv under ekstreme betingelser.

Ved hjelp av funksjonell genomforskning kan man studere generelle mønstre i arvestoffet til ulike psykrofile organismer (sammenliknet med andre arter) for å identifisere og studere gener og proteiner med betydning for tilpasningen til lave temperaturer. Ved å øke forståelsen for det molekylære grunnlaget for psykrofili, kan man også påvise og karakterisere biomolekyler med unike egenskaper og potensiell kommersiell betydning.

## **Funksjonell genomforskning i planter**

### **Plantenes betydning**

Planter sørger for nesten all energi både for mennesker og dyr. Planteprodukter står for mer enn 90 % av menneskenes føde, enten direkte eller indirekte gjennom husdyrprodukter. Kornartene – ris, mais og hvete – er de viktigste matplantene og står for omkring 70 % av verdens matforsyning. I tillegg har plantene mange andre bruksområder, bl.a. som fiberprodusenter gir de grunnlag for stor verdiskaping i skogbruksnæringen. Plantene er unike ved at deres begrensede mobilitet krever tilpasninger til alle mulige stressfaktorer i miljøet for at de skal kunne overleve og produsere. Planter vil fortsette å spille en dominerende rolle i verdens matforsyning. Samtidig er en av de største utfordringene vi står overfor globalt å produsere nok mat og trygg mat for å møte befolkningstilveksten, og at dette skjer på en mer miljøvennlig og bærekraftig måte enn i dag. Forbedring av matplantenes klimatilpasninger og deres motstanddyktighet mot sykdommer vil her være av stor betydning. Funksjonell genomforskning vil danne grunnlaget for mange av disse virksomhetene.

### **Sekvensering av modellplanter**

Det komplette arvestoffet (genomet) til den første blomsterplanten *Arabidopsis thaliana* (vårskrinneblom) ble publisert i desember 2000. *Arabidopsis* er en modellplante og ble valgt fordi den har et lite genom. *Arabidopsis*-prosjektet 2010 er en logisk fortsettelse av det 10-årige arbeidet med å sekvensere genomet. Prosjektet ønsker å være et multinasjonalt initiativ og har som et overordnet mål å forstå funksjonen til alle de 25 900 genene i arten, og dermed legge grunnlaget for å kunne lage en virtuell plante ved hjelp av modellering og simulering. Produksjon av et omfattende sett av sekvens-registrerte mutanter, globale proteinprofiler på organ, celle og sub-cellulært nivå, og totalgenom og genekspresjons-DNA-mikromatriser, er bare et knippe av mange delmål som er listet opp for å nå dette ambisiøse målet.

### **Sekvensering og funksjonell genomforskning i viktige kulturplanter**

Mye av den grunnleggende funksjonelle genomforskningen i planter vil naturlig nok dreie seg om *Arabidopsis* all den tid genomet er sekvensert, og ikke minst fordi mikrobrikker og kloner/mutanter er tilgjengelige. Men til tross for at *Arabidopsis* er en modellplante med utmerkede egenskaper for grunnleggende forskning, må det også utføres forskning i plantearter som er økonomisk viktige i jordbruk, hagebruk og skogbruk. Dette er en stor utfordring fordi genomene ofte er svært store. Brødhvete er et godt eksempel. Denne arten er hexaploid (har 6 sett med kromosomer) og har et genom som er 160 ganger større enn genomet til *Arabidopsis*. Ris (*Oryza sativa*), som "bare" er 4 ganger større, blir nå sekvensert av et internasjonalt konsortium som ledes fra Japan, og kan bli en modellplante for kornartene. Selv hveten med sitt enorme genom har gjennom det internasjonale samarbeidet "International Triticeae EST Cooperative (ITEC)" fått sitt sekvenseringsprosjekt. I tillegg til de offentlig finansierte prosjektene foregår det også en betydelig kommersiell aktivitet innen genom- og funksjonell genomforskning på de viktige kornarter i selskaper som Monsanto, Novartis og DuPont/Pioneer Hi-Bred. Dette viser den betydelige økonomiske relevansen av slike studier.

Resultatene av dette arbeidet og den påfølgende aktivitet innen funksjonell genomforskning vil ha stor innflytelse på verdens matvareproduksjon på flere måter. For det første vil det genetiske grunnlaget for de tradisjonelle produksjonsegenskapene bli klarlagt og åpne for en mer effektiv planteforedling, nye produkter og nye produksjonsmetoder. I tillegg vil det danne grunnlaget for å tilføre planter nye egenskaper slik at de kan benyttes til nye formål, for eksempel evnen til å produsere oljer som er mer tilpasset kravene til fiskeoppdrettsnæringen.

For Norge blir det viktig å finne veien inn til disse internasjonale prosjektene slik at vi kan bygge opp kompetanse og overføre teknologi, samtidig som vi utvikler vår egen genomforskning på problemstillinger av nasjonal betydning. Grunnet klima og topografiske forhold, samt et generelt høyt kostnadsnivå, står norsk landbruk overfor krevende omstillingsprosesser for å møte kravene fra en globalisert handel. Fremtiden for norsk plante- og husdyrproduksjon vil i stor grad avhenge av utviklingen av kunnskapsbaserte produksjonsmetoder som gir vesentlige kostnadsreduksjoner, men som samtidig opprettholder produksjon av mat med høy ernæringsmessig og etisk kvalitet.

### **Hva bør vi fokusere på? Et par eksempler**

#### **Plantefysiologi**

For å kunne etablere internasjonal kompetitiv forskning må det fokuseres på egenskaper som er unike for det norske miljøet. Vår geografiske plassering kombinert med Golfstrømmens påvirkning gjør at vi har en kombinasjon av lys og temperatur som er unik. Overvintringsevne, med alle sine underliggende egenskaper, bl.a. herding, frosttoleranse, isdannelse i celler, er av avgjørende betydning når det gjelder klimatilpassning og produksjon under våre forhold, og er et opplagt valg når det gjelder funksjonell genomforskning, særlig i flerårige plantearter. I kornartene er frøutvikling, lagring og kvalitet av stivelse, protein og fett viktige egenskaper, og vil være sentrale når det gjelder å utvikle plantebasert fôr med høy kvalitet til oppdrettsfisk. Fôrtilgangen vil snart bli flaskehalsen for videre ekspansjon for den norske oppdrettsnæringen. Løsningen kan bli plantebasert fôr basert på nye vekster og/eller genmodifiserte planter som oljeraps og kornarter, med endrede egenskaper.

#### **Funksjonell mat**

De fleste kjenner vel ordtaket: ”Man blir hva man spiser”. Ordtaket har fått sin renessanse i dag med markedsføringen av funksjonell mat (”functional foods”), som henviser til matvarer som har et spesifisert innhold tilpasset behovet og ønsker hos forbrukeren. Særlig gjelder dette mat med helsefremmende effekter. Denne maten kan produseres ved forbedret råvarekvalitet, endret sammensetning eller kvalitet gjennom prosessering, eller som mat med spesielle tilsetningsstoffer. I kjølvannet av kartleggingen av vårt eget arvestoff, inkludert disponering for kostholdsrelaterte sykdommer (kreft, hjerte- og karsykdommer), forventes en eksplosjonsartet etterspørsel etter denne type produkter. Fremtiden for denne type produkter gjenspeiles av de store verdensomspennede utviklingstrekk innen kosttilskudd og helseriktig mat. Slike produkter vil komme både fra plante- og dyreriket, samt marin sektor, og består av et bredt spekter av stoffer som vitaminer, mineraler, ulike typer sukker, fettsyrer, antioksydanter, sukkeralkoholer, aminosyrer, peptider, fiberprodukter, aromastoffer og naturlige fargestoffer.

### **Genomstudier av samspill mellom planter og plantepatogener**

Mye av matproduksjonen går tapt på grunn av angrep av plantepatogener. Innføring av naturlige resistensgener ved hjelp av tradisjonell planteforedling er en evigvarende kamp, ofte med varierende suksess. Dyrking av plantesorter med nye resistensgener fører til seleksjonspress i de patogene organismene, og slik resistens kan derfor blir brutt ned forholdsvis raskt. Dette er særlig problematisk for patogener som kun overlever på levende planter (obligate vert-patogen samspill). Ved å forstå den underliggende dynamikken i disse samspillene mellom vert og patogen, og samtidig ha effektive resistensgener som forvaltes på en fornuftig måte, kan det etableres strategier for plantevern som tar hensyn til miljøet og som er bærekraftige. Et eksempel i denne sammenheng er at det nå er identifisert gener for bredspektret resistens for meldugg i *Arabidopsis*. Meldugg er blant de mest alvorlige plantepatogener i Europa. Det er klart at oppbyggingen og rekkefølgen av genene i genomet hos *Arabidopsis* er svært ulik den vi finner i f. eks. hvete, og derfor må det gjøres genomstudier på korn for å kunne løse slike oppgaver. *Brassica*-artene oljeraps, kål og kålrot er nært beslektet med *Arabidopsis*, og for disse artene vil *Arabidopsis* sikkert fungere som en god modellart. En annen mulighet er å søke etter generelle motiver i alle plantegenene som koder for resistens for å finne nye eller mer effektive resistensgener.

### **Biodiversitet i Norden**

Funksjonell genomforskning og bioinformatikk kan benyttes til å studere biodiversitet. Nylig ble prosjektet "Species 2000" lansert i tidsskriftet Science, og målet for dette prosjektet er å sørge for et uniformt og gyldig kartotek over alle kjente arter. Kartoteket vil bli brukt i nye inventeringer av biodiversitet globalt. Norges perspektiv vil kunne være å studere mangfoldet av plantearter i et nordisk miljø. Økt kunnskap om det genetiske grunnlaget for klimatilpasning kan bl.a. benyttes til å forutsi effekter av langsiktige klimaendringer. Økologiske genomstudier vil ha som mål å forstå hvilke gener som er involvert i, og hvordan genene bestemmer, de ulike tilpasningene til et nordisk miljø. Dette kan for eksempel gjøres ved et søk for molekylær variasjon i alle relevante loci, og tolkninger kan gjøres på basis av dagens og fortidens vegetasjonsmønstre. På grunn av felles evolusjon vil man forvente at mange gener/genfamilier viser samme variasjon og gir opphav til sammenliknbare fenotyper. En slik tilnærming kan man se på som et alternativ til studier ved hjelp av "knock-out"-mutanter. Økologiske genomstudier vil trenge en tverrfaglig tilnærming mellom økologer, taksonomer, fysiologer og genetikere.

# Morgendagens helsetjenester og funksjonell genomforskning

## ***Nye muligheter innen medisinsk diagnostikk, terapi og forebyggende virksomhet***

Fullsekvensering av genomet til mennesket og andre arter, inklusive sykdomsfremkallende bakterier, vil revolusjonere medisinsk virksomhet innen diagnostikk, terapi og forebyggende medisin og gi grunnforskningen nye muligheter til å finne frem til årsaksforhold og mekanismer bak utviklingen av sykdom. Det er ikke mulig å gi en full oversikt over alle mulighetene som byr seg i kjølvannet av gjennombruddene – oppfinnsomheten er grenseløs og stadig nye applikasjoner dukker opp – så vi skal her kort bare peke på områder for anvendelser.

### ***Diagnostikk***

- Sykdom utvikles i samspill mellom arv og miljø, der den arvelige komponenten varierer fra dominerende (genetiske sykdommer) til predisponerende betydning. Som ledd i diagnostisk utredning av sykdom vil genotyping få stadig økende betydning, også der miljøfaktorer spiller hovedrollen.
- Kreftsykdommer er genetiske i den forstand at de skyldes forandringer av arvestoffet, men der forandringene vanligvis ikke er nedarvet, men oppstått i celler hos pasienten. I dag baseres kreftdiagnostikk i hovedsak på mikroskopiske undersøkelser av svulstvevet. Foruten at slike undersøkelser er subjektive og avhengige av patologens erfaring, er cellers utseende et grovt og overflatisk mål på forandringene som har skjedd med arvestoffet under utviklingen frem til kreftceller. Direkte undersøkelse av arvestoffet eller genproduktene vil derfor være langt å foretrekke. Med mikromatriser (microarrays) kan man nå analysere store antall gener samtidig, og dermed med langt høyere presisjon enn tidligere klassifisere svulster, med nye muligheter for forutsigelser av forløp og skreddersydde behandlingsopplegg med cellegifter.
- De fleste sykdommer vil medføre endringer i hvilke gener som skrur av og på, både i de affiserte cellene og i celler som trekkes inn i sykdomsprosessen, som for eksempel immunceller. De molekylære fenotype-endringene kan bety gunstige eller ugunstige tilpasninger, samtidig som sykdomsfølsomhet og forløp vanligvis vil variere med pasientens genotype. Kunnskap om disse fenotype-endringene vil derfor gi viktig informasjon om sykdomsårsak, individets tilpasning og spesifikke terapibehov. I denne typen diagnostikk vil mikromatriser og massespektrometri for å analysere genuttrykk på RNA- og proteinnivå være sentrale verktøy.
- Mens mikrobiologisk diagnostikk nå stort sett er basert på tidrøvende og upresise dyrkingsmetoder, vil fremtidig påvisning av mikroorganismer i økende grad baseres på molekylærbiologiske teknikker, som polymerasekjedereaksjonen (PCR) og mikromatriser.

- Ved påvisning av antibiotikaresistente gener, vil man langt raskere enn i dag kunne finne fram til egnet antibiotikum og følge resistensutvikling.
- Genproduktene (proteiner) er gjenstand for et stort antall ulike modifikasjoner etter syntesen (modifikasjoner som påvirker proteinfunksjon, men ikke er ”synlige” ved analyse av genene som koder for proteinene). Slike endringer kan være forbundet med sykdomsprosesser. Proteomiske undersøkelser (samtidig analyse av stort antall ulike proteiner) vil derfor spille en økende rolle fremtiden.

## **Terapi**

- Flere tusen ulike genetisk betingede sykdommer, inkludert kreftsykdommer, rammer mennesker. Ved genterapi kan man erstatte defekte gener.
- En lang rekke degenerative sykdommer vil også kunne behandles ved hjelp av genterapi, ved å tilføre gener der genproduktene påvirker cellevekst, celledeling eller celledød.
- Genterapi vil også bli et viktig instrument til påvirkning av cellers og vevs respons på sykdom. Som eksempler blir det aktuelt å hemme vekst av blodårer i svulster, fremme vekst av blodårer ved hjertekrampe og infarkter, øke hjertets pumpekraft ved hjertesvikt, hindre unormal hjerterytme og hjertestans ved rytmeforstyrrelser, samt omdanne arrvev til normalt organvev.
- For legemiddelindustrien vil den økte kunnskapen om gener og genprodukter i stadig økende grad muliggjøre bevisst *design* av nye typer medisiner.
- Gentesting vil også i økende grad gjøre det mulig å forutsi hvordan pasienten vil reagere på medikamenter og skreddersy terapi ut fra informasjon om hvordan pasienten forventes å omsette og nedbryte medikamentene.
- Nye molekylærbiologiske metoder som mikromatriser vil få anvendelse i klinisk medisin til å følge behandlingsrespons ved en rekke sykdommer, hvor vi i dag mangler sensitive laboriemetoder til dette formål.

## **Forebyggende virksomhet**

Kunnskap om genetisk betinget risiko vil få betydning for forebyggende medisin. Noen eksempler er

- i forbindelse med utvikling av nye og mer effektive vaksiner
- ved at sensitive individer unngår miljøfaktorer som kan utløse sykdom
- ved å fjerne allergener ved genmodifisering av mat
- ved å forhindre utvikling av autoimmunsykdom ved utvikling av toleranse mot autoantigener, for eksempel ved tilførsel gjennom genmodifisert mat (oral toleranse).

## **Medisinsk grunnforskning**

Fordi den gir innsikt i sykdomsmekanismer som er grunnlaget for nesten alle aspekter av medisinsk praksis, er medisinsk grunnforskning en forutsetning for klinisk forskning. Forståelse av hvordan sykdom oppstår og utvikler seg må imidlertid baseres på kunnskap om hvordan den normale organismen fungerer. Medisinsk grunnforskning har derfor et tosidig mål: Den må fremskaffe kunnskap både om normale (fysiologiske) og om sykelige (patologiske) prosesser i den menneskelige organisme. Hittil har vår kunnskap om begge deler vært fragmentarisk, blant annet fordi bare en liten andel av våre gener og genprodukter har vært kjent og karakterisert. Den raske utviklingen av molekylærbiologien har medført at bildet nå kan bli langt mer komplett; snart har vi fullstendig oversikt over alle våre gener, samtidig som det er utviklet verktøy og metoder til samtidig analyse av store antall gener/genprodukter og interaksjonene mellom dem. Men fortsatt er det betydelige huller i vår kunnskap, for eksempel er vi svært lang fra å forstå fundamentale biologiske prosesser som organ-dannelse og vekst, kognitive prosesser og hukommelse, aldring og degenerative lidelser.

Funksjonell genomforskning vil være et sentralt verktøy i medisinsk grunnforskning, der begrepet molekylær medisin brukes for å beskrive den utviklingen vi ser for oss. Denne forskningen må nyttegjøre seg alle metoder som funksjonell post-genom-forskning innebærer. Forskningen kan imidlertid ikke bare foregå på molekylnivå. I studier av for eksempel hjernefunksjoner, blodtryksregulering og immunover-våking må kunnskapen om molekylenes egenskaper bringes videre i modeller som forteller oss hvordan molekylene fungerer i den intakte organismen. Medisinsk grunnforskning har hatt en sterk tradisjon for å studere slike integrerte funksjoner. Vi ser i dag at funksjonell genomforskning er i ferd med å revitalisere tradisjonelle fag ved at egnede biologiske modellsystemer brukes for å forstå molekylenes funksjonelle rolle.

For å bringe kunnskapen nærmere klinisk praksis er det viktig å legge til rette for et tett samarbeid mellom grunnforskningsmiljøer og sykehusmiljøer. På den måten skapes en toveis kommunikasjon der kliniske miljøer og kliniske forskningsmiljøer fortløpende holdes informert om forskningsfronten, og der grunnforskningen stimuleres til å ta for seg klinisk relevante problemstillinger.

## Bioinformatikk

Bioinformatikk er et relativt nytt fagområde i skjæringspunktet mellom biologi og informatikk, og med bidrag fra en rekke andre fag. I mange sammenhenger brukes også begrepet beregningsbasert biologi (computational biology). Dette begrepet favner gjerne litt videre enn bioinformatikk, og inkluderer alle typer beregninger innenfor biologi. Men det er ingen klar grense mellom bioinformatikk og beregningsbasert biologi, og i noen sammenhenger brukes de to begrepene synonymt.

Utviklingen av bioinformatikk som forskningsfelt har på mange måter vært forutsetningen for den genteknologiske revolusjonen som har skjedd de siste 20 – 30 årene, innenfor både biologisk og medisinsk forskning. Fagfeltet er i konstant utvikling, og stadig nye metoder blir inkludert ettersom de viser seg å være nødvendige for å løse spesifikke problemer innenfor denne forskningen. Fordi fagfeltet i høy grad er tverrfaglig faller det ofte mellom to stoler både i universitetenes og i Forskningsrådets tradisjonelle faginndeling. Det kreves derfor bevisste tverrfaglige prioriteringer for å gi bioinformatikk den nødvendige posisjonen som forskningsfelt.

### **Eksempler på bioinformatikk**

Det er vanskelig å gi en kort og entydig definisjon av bioinformatikk, ut over at det er en reelt tverrfaglig aktivitet der primært molekylærbiologi og informatikk kombineres, men med vesentlige bidrag fra fysikk, matematikk, statistikk, cellebiologi og genetik. Vi vil prøve å illustrere dette ved å gi noen få eksempler på hvordan bioinformatikk brukes innenfor genomrelatert forskning.

Sekvensering av genomer gir i utgangspunktet bare en svært lang ”setning” som er bygget opp av fire ulike tegn (A,C,G,T), men omfatter store mengder informasjon. Det menneskelige arvematerialet alene inneholder 3.286.000.000 tegn i sin ”setning”, og hvis vi trykte dette i samme format som en telefonkatalog, ville vi trenge 200 bind på 500 sider hver. Men denne informasjonen er i seg selv nærmest verdiløs, den sier oss lite før den er bearbeidet videre. Utfordringen ligger således i å identifisere og forstå de ulike delene av arvematerialet, spesielt genene, som representerer den grunnleggende ”oppskriften” på en organisme. Det å finne disse genene i sekvensen av genomet kan være vanskelig. Men ofte viser det seg at å identifisere funksjonen av de enkelte genene er en enda større utfordring. Dette kalles annotering, og mange mener at pålitelig annotering er den mest akutte utfordringen man står ovenfor i dagens genomforskning. Annotering gjøres blant annet ved å dra nytte av de store mengder eksperimentelle data som finnes fra molekylærbiologisk forskning, og data innsamlet gjennom andre genomprosjekter. Her er bioinformatikk helt avgjørende for å håndtere de komplekse datasettene som finnes, for å søke, visualisere og knytte forbindelser. Uten bioinformatikk er det ikke mulig å gjennomføre en slik prosess, og dette arbeidet krever store IT-ressurser.

De fleste gener gir oppskrift på proteiner, som er de viktigste byggeklossene i en organisme. Det viser seg at det er enklere å forstå funksjonen av et gen dersom man kjenner den tredimensjonale strukturen av det proteinet som genet gir opphav til. Slik strukturinformasjon kan også være avgjørende dersom man ønsker å utvikle et legemiddel som er aktivt mot dette proteinet, på en mest mulig rasjonell måte. Protein-



strukturer kan man bestemme eksperimentelt ved hjelp av røntgenkrystallografi og NMR, og i dette arbeidet står bioinformatikk sentralt. Den eksperimentelle bestemmelsen kan være arbeidskrevende og dyr, noe som har medført at man ofte først prøver å forutsi strukturen teoretisk ved å bruke strukturen av et annet beslektet protein som modell. Dette kalles homologibasert modellering, og forutsetter metoder fra bioinformatikk. Slik modellering er kostnadsbesparende og effektiviserende, og blir derfor stadig viktigere, for eksempel i prosjekter der man leter etter nye strategier for behandling av spesifikke sykdommer. Dette betyr ikke at behovet for eksperimentell strukturbestemmelse (røntgenkrystallografi og NMR) avtar. Det totale behovet for strukturdata øker, og både eksperimentelle og teoretiske metoder blir stadig viktigere. I noen tilfeller er det vanskelig å bestemme strukturen eksperimentelt, spesielt for såkalte membranproteiner. Slike proteiner er sentrale "mål" blant annet for den farmasøytiske industrien, og her har bioinformatikk blitt et svært viktig redskap for å kunne si noe om strukturen av proteinene. Viktigheten av teoretisk strukturforutsigelse kan illustreres med IBMs "Blue Gene" prosjekt, der IBM satser USD 100 millioner på konstruksjon og bygging av en datamaskin øremerket strukturforutsigelse, denne maskinene skal bli minst 500 ganger kraftigere enn den raskeste superdatamaskinen som finnes i dag.

Selv om vi kjenner de enkelte genene i et genom og hvilken funksjon de har, så kjenner vi bare en liten del av historien. En levende organisme er et dynamisk samspill mellom ulike prosesser, og for eksempel ulike sykdommer kan ofte knyttes til forstyrrelser i dette samspillet. Det er derfor viktig å forstå hvordan de ulike genene reguleres i forhold til hverandre. Et viktig redskap for dette er mikromatrise (microarray), som er en eksperimentell metode for å studere hvordan gener blir skrudd av og på, for eksempel som et resultat av at cellene reagerer på ytre påvirkning. Forsøkene gir informasjon om hvilke gener som er viktige i ulike prosesser, hvordan genene reguleres og hvordan de kommuniserer med hverandre. Slike forsøk lager store mengder data, og man er helt avhengig av metoder fra bioinformatikk for å forstå de budskapene som ligger i eksperimentene. Dette er veldig lovende teknikker, som for eksempel kan brukes til å studere kreftceller, forstå hvordan kreftceller avviker fra friske celler, og hvordan de reagerer på ulike typer behandling. Et viktig mål er å analysere hvordan ulike prosesser i cellene er knyttet sammen, slik at vi kan modellere samspillet mellom prosessene i cellen og i organismen. Med slik kunnskap vil dagens prøving og feiling innen for eksempel kreftbehandling kunne avløses av metoder som bygger på en dypere innsikt i hvordan kreftceller oppstår og utvikler seg, og hvordan de vil reagere på ulike typer behandling.

Dette er bare noen få utvalgte eksempler, men de illustrerer at bioinformatikk står sentralt innenfor alle deler av funksjonell genomforskning. Det er bioinformatikken som har muliggjort mange av de moderne teknikkene innen biologisk og medisinsk forskning. Dette er også bakgrunnen for den brede internasjonale satsingen på bioinformatikk. Norge har visse konkurransefordeler for eksempel i form av unike og vel utbygde databaser for alle husdyrarter, inkludert laksefisk, med nye og historiske data om avstamning, produksjon og sykdomsbehandling for mange tiår tilbake. Også innenfor human medisin har Norge gode databaser og biobanker. Slike ressurser er attraktive for forskere fra hele verden. Men etterspørselen etter bioinformatikere vokser eksponensielt internasjonalt, og det er ikke realistisk å tro at Norge kan dekke sitt behov for denne type kompetanse gjennom rekruttering fra utlandet, hverken på kort eller lang sikt. Dette problemet vil være felles for universiteter, høyskoler og industri.

## **Internasjonal satsing på bioinformatikk**

Den raskt voksende etterspørselen etter bioinformatikere henger direkte sammen med den raske utviklingen innenfor genomforskning. Spesielt den farmasøytiske industrien ser et stort potensiale i en mer rasjonell utvikling av legemidler. Dette gjelder ikke bare de etablerte konsernene, men i minst like stor grad mindre nyetableringer knyttet til unik spesialkompetanse, som ofte først er blitt dyrket frem innenfor ledende forskningsmiljøer. Det forretningsmessige utgangspunktet er ofte nært knyttet til arbeid som kan gjøres *in silico*, det vil si i datamaskinen, til forskjell fra eksperimentelt arbeid i laboratoriet. Med andre ord bruken av bioinformatikk. Dette kan aldri erstatte det eksperimentelle arbeidet, men bioinformatikk gjør arbeidet mer effektivt, mer målrettet, man kan arbeide i større skala og med flere parallelle strategier. Derved kommer man raskere til målet, som for eksempel kan være et bedre legemiddel for behandling av en sykdom, eller en mer effektiv diagnosemetode.

De medisinske og forretningsmessige potensialer gjør at de fleste industrialiserte land nå satses på forskningsprogrammer der bioinformatikk inngår som et sentralt element.

## **Nasjonal satsing på bioinformatikk**

I Norge har vi aktiviteter innenfor bioinformatikk ved alle de fire universiteter og ved Norges landbrukshøgskole. Deler av disse aktivitetene er på internasjonalt nivå, og mange internasjonale kontakter er blitt knyttet. Men disse aktivitetene er for begrenset til å dekke dagens behov, og de dekker i hvert fall ikke fremtidige behov innenfor funksjonell genomforskning eller biologisk/medisinsk forskning generelt. Som allerede nevnt er det ikke mulig å dekke behovet for forskere gjennom internasjonal rekruttering. Det er også helt avgjørende at vi klarer å bygge opp gode nasjonale forskningsmiljøer der bioinformatikk har en sentral funksjon. Det er derfor nødvendig med en bevisst prioritering av bioinformatikk.

I en slik prioritering er det flere momenter man må ta hensyn til:

- *Tverrfaglighet.* Bioinformatikk er en tverrfaglig aktivitet, som trenger impulser både fra molekylærbiologi, informatikk, fysikk, matematikk, statistikk, cellebiologi og genetik. Slike tverrfaglige aktiviteter trenger ofte særskilte tiltak for å lykkes, og dette må man ta høyde for. På den annen side kan man få uventede gevinster når man kombinerer etablerte fag på nye måter. Dette ser man ofte eksempler på innenfor bioinformatikk.
- *Spennvidde.* Bioinformatikk vil få betydning for et vidt spekter av aktiviteter innenfor medisin og helse, ernæring, landbruk, havbruk, miljø, farmasi og farmasøytisk industri, næringsmiddelindustri og fôrproduksjon.
- *Integrering.* Bioinformatikk er i stor grad et redskap som brukes til å forstå data fra ulike forskningsaktiviteter. Det er derfor vesentlig at den daglige virksomheten innenfor bioinformatikk er nært knyttet til disse aktivitetene, som for eksempel genetik, proteinstrukturer, studier av stoffskifte osv.
- *Forskning.* Bioinformatikk er også et selvstendig fagfelt der det er behov for grunnleggende forskning på metoder og teknikker. Det er derfor viktig med selvstendige forskningsgrupper som har bioinformatikk som sitt forskningsfelt.

Disse vil samarbeide tett med andre miljøer, men de vil også ha selvstendige forskningsprosjekter som er viktige for å bringe fagfeltet fremover.

- *Internasjonalisering.* På grunn av den store satsingen på bioinformatikk internasjonalt, er det avgjørende at norske forskningsmiljøer har gode internasjonale kontakter. Dette gir rask tilgang til nye metoder og resultater. Dette kan man blant annet oppnå ved å knytte internasjonalt anerkjente forskere til norske forskningsmiljøer gjennom bistillinger, utveksling av forskere og studenter osv.
- *Undervisning.* Det er behov for et styrket undervisningstilbud innenfor bioinformatikk, spesielt ved universitetene. Metoder fra bioinformatikk er viktig innenfor de fleste former for molekylærbiologisk forskning i dag, og man kan neppe ha et fullverdig studium innenfor bioteknologi uten at grunnleggende bioinformatikk er inkludert. Samtidig er det også behov for mer spesialiserte fag rettet mot dem som ønsker å ha bioinformatikk som sitt spesialfelt. Det vil bli stor etterspørsel etter denne type kompetanse i fremtiden.
- *Kursvirksomhet.* Det er også behov for videreutdanning av mange som arbeider som forskere i dag. Bioinformatikk er et forholdsvis nytt fagfelt i rask utvikling, og mange som i dag arbeider for eksempel i industrien, vil ha et stort behov for utdanning og kompetanseoppbygging innenfor bioinformatikk.
- *Industristøtte.* En viktig motivasjon i satsingen på funksjonell genomforskning er selvsagt utsiktene til fremtidig industriskaping. Derfor er det viktig at den aktuelle industrien deltar i kompetanseoppbyggingen. Det må etableres gode kontakter, for eksempel gjennom bistillinger, industrifinansierte stillinger og stipender, samarbeidsprosjekter mellom industri og forskningsgrupper osv.
- *Næringsutvikling.* Den pågående revolusjonen innen biologisk og medisinsk forskning knyttet til bioinformatikk gir spennende muligheter for kommersialisering og oppstart av nye bedrifter. Over alt i den industrialiserte verden ser man nå en industriell knoppskyting innenfor dette området som ligner sterkt på det som skjedde innenfor IT-sektoren på 80- og 90-tallet. Her finnes det store muligheter for norske aktører dersom vi er i stand til å bygge opp en tilstrekkelig sterk forskningsaktivitet som basis.

Ved alle universitetene og ved noen høyskoler er det allerede konkrete planer om en utvidet satsing innenfor bioinformatikk, både i forskning og undervisning. Sammen med de eksisterende aktivitetene er disse planene et godt utgangspunkt for en vellykket oppbygging av kompetanse og faglige aktiviteter, gitt at de nødvendige ressursene blir stilt til rådighet.

## **Verdien av biobanker og helseregistre i funksjonell genomforskning**

### ***Biobanker med humant materiale***

En biobank er en systematisk samling av spesifiserte prøver av celler, vev eller blod som er lagret på en systematisk måte slik at man kan ta ut prøver til analyse. Oftest dreier det seg om blod som er samlet inn i forbindelse med store befolkningsundersøkelser. Statens helseundersøkelser har bidratt med blod som er lagret etter helseundersøkelser i Nord-Trøndelag, Tromsø og Hordaland. Disse undersøkelsene har egne blodbanker. I tillegg har Statens Helseundersøkelser bidratt med blod til den såkalte JANUS-banken. Denne blodbanken ble opprettet så tidlig som i 1972, og benyttes i dag i hovedsak til kreftforskning og støttes administrativt av Den norske kreftforening.

De blodbankene som allerede er opprettet, må ses i sammenheng med de befolkningsundersøkelsene de er en del av. Disse undersøkelsene inneholder derfor opplysninger av ulik type. Det dreier seg for eksempel om spørsmål som deltakerne har besvart på spørreskjema, som gjelder egen og nære slektningers sykdom, egne levevaner og livsstil, om ev. røykevaner, hvordan man føler seg, og opplysninger om det sosiale nettverk man tilhører. Disse undersøkelsene inneholder også målinger, for eksempel av blodtrykk, høyde og vekt, og det tas blodprøve. Denne blodprøven har som oftest vært brukt til å måle fettstoffer som for eksempel kolesterol i blodet, noe som skyldes at et hovedformål i mange av befolkningsundersøkelsene har vært å studere hjerte- og karsykdommer.

Men andre kroniske sykdommer kan også undersøkes på denne måten. De vanligste kreftsykdommene, som kreft i tykktarm, lunger og bryst hos kvinner, er velegnet til befolkningsundersøkelser. Men andre viktige folkesykdommer, som for eksempel obstruktive lungesykdommer (for eks. astma og emfysem) og beinskjørhet (osteoporose) er også velegnet til denne type forskning.

De biobankene som allerede er etablert, kan brukes til å måle stoffer som fins i blodet, men som man ennå ikke har undersøkt. Eksempler på slike stoffer kan være miljøgifter som kan hope seg opp i blodsirkulasjonen, eller det kan være måling av kroppens egne hormoner som kan være viktig for å forstå bestemte sykdommers naturlige utvikling som for eksempel prostatakreft hos menn og brystkreft hos kvinner.

Men den muligheten som nå åpner seg på en ekstraordinær måte, er å bruke disse biobankene til å undersøke genenes betydning i forhold til sykdommer som det er gitt eksempler på ovenfor. Genetisk epidemiologi kan forstås som leting etter gener som ledd i årsaksmønstre bak sykdom, og ikke minst kan man ved hjelp av de omfattende opplysningene som fins i befolkningsundersøkelsene, også undersøke samspillet mellom arv og miljø, og arv og livsstil.

Vitenskapelig får disse biobankene spesiell verdi når følger befolkningen over tid og registrerer tilfeller av ny sykdom. Den enkleste måten å gjøre det på er at man kobler

de innsamlede opplysninger i befolkningsundersøkelsene med data som blir registrert i allerede etablerte sykdomsregister, slik som Kreftregisteret eller Dødsårsaksregisteret. I befolkningsundersøkelser som omfatter avgrensede områder (for eksempel Tromsø eller Nord-Trøndelag) kan man tenke seg at det også etableres lokale sykdomsregistre ved de aktuelle sykehus, slik at man der kan studere forholdet mellom gener/miljø/livsstil og de nærmere definerte sykdommer som man er interessert i å undersøke.

Opprettelse og utnyttelse av eksisterende og fremtidige biobanker reiser en rekke problemstillinger av etisk, medisinsk og rettslig art. Dette er diskutert i brev fra Statens Helsetilsyn til Sosial- og Helsedepartementet av 19. juli 1999 ("Vedrørende evaluering av lov av 5. august 1994 nr. 56 om medisinsk bruk av bioteknologi – Regulering av biobanker"). Her defineres biobanker som " fellesbetegnelse på de mange systematiserte samlinger av ulike typer humant biologisk materiale som finnes". Materiale som er lagret omfatter blod, benvev, brusk, hud, vevsbiter, patologiske snitt, cytologiske utstryk, sæd, befruktede egg, fostervev, samt også organer som for eksempel nyrer, hjerter, m.m. Behovet for lagring skyldes økende muligheter for å utnytte celler, vev og organer i behandlingsøyemed, for diagnostiske formål og i medisinsk forskning, utvikling og produksjon.

Norge har godt utbygde og vedlikeholdte registre, og en stabil befolkning som har muliggjort epidemiologiske undersøkelser av høy vitenskapelig kvalitet. Gode helseregistre og biobanker kan gi norsk forskning meget betydelige komparative fordeler innen funksjonell genomforskning. Biobanker kan inneholde flere titusen talls prøver fra ulike helseregioner. Slike biobanker blir av spesielt høy verdi dersom man også har annen informasjon knyttet til prøven, f.eks. klinisk informasjon. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) er eksempel på tiltak der man har en biobank og i tillegg klinisk informasjon.

Funksjonell genomforskning der man tar i bruk moderne stor-skala metoder som tillater analyse av stort antall prøver på kort tid, har økt betydningen av biobanker. Kartleggingen av det humane genom medfører at man må regne med en sterkt økende interesse for utnyttelse av biobanker både innen medisinsk grunnforskning og næringsrettet medisinsk bioteknologi. En kobling av informasjon fra biobanker og ulike registre som inneholder klinisk informasjon, vil muliggjøre identifisering av sykdomsgener og proteiner som kan være mål for nye legemidler eller nye diagnostiske metoder. Slikt arbeid er allerede godt i gang internasjonalt i den bioteknologiske industrien. Norge har komparative fordeler innen dette området og biobanker kan derfor bli viktige i etablering av norsk bioteknologisk næring.

Å satse på genetisk epidemiologi vil kreve betydelige laboratorieinvesteringer for å gjennomføre den nødvendige genotyping, men disse investeringene vil også gi grunnlag for basal molekylærgenetisk og cellebiologisk forskning for å forstå de påviste genes funksjon.

En begrensning (både i Norge og i andre land) ligger i mangelen på kompetanse, spesielt innen genetisk epidemiologi. Hvis vi vil, kan vi skape en norsk slektskaps-database, og vi kan utnytte eksisterende biobanker og helseopplysninger. Vi kan følge befolkningen med hensyn til eksponeringsforhold og helseutfall på en mer fullstendig måte enn de fleste andre land.

Epidemiologi har to funksjoner, en *helseadministrativ* funksjon der man overvåker sykdomsforekomst i befolkningen, og en *forskningsfunksjon* der man er på jakt etter årsaker til sykdom i befolkningen. Det har vært en betydelig metodeutvikling i genetisk epidemiologi de siste årene, og det foreslås stadig nye tilnærminger. De metodene som dukker opp, kan ofte også benyttes i klinisk forskning, for eksempel for å forstå samspillet mellom medikamenter og gener i sykdomsutviklingen hos pasienter med en gitt sykdom.

Noen sykdommer skyldes trolig mange gener, forstått enten som at mange ulike sykdomsdisponerende gener må være til stede samtidig for at en person skal bli syk eller at det finnes mange "private" mutasjoner der kanskje det særlig er samspillet med miljøfaktorer som gir sykdom. I begge tilfeller kan man være pessimistisk med tanke på å finne genene, fordi det av statistiske grunner kreves en viss kraft (relativ risiko) i sykdomsassosiasjonen og en viss minsteforekomst av genene for at de skal kunne oppdages i slike undersøkelser. På den annen side trenger man ikke forstå hele årsaksmønsteret for en sykdom for å ha store gevinster av genetisk epidemiologi. Det er mange eksempler fra andre sykdommer (særlig infeksjonssykdommer) som viser at det viktigste er å finne et sentralt ledd i årsakskjeden. Poenget er å komme på sporet av et viktig biologisk prinsipp, som gjennom forståelse av funksjon kan føre til medikamentutvikling eller forebygging.

For å gjennomføre undersøkelsene må man ha høy kvalitet på målingene av sykdom og miljøeksponering i tillegg til målingen av genene. Man må ha tilstrekkelig store utvalg, og man bør kunne ordne utvalgene i familier. Slike undersøkelser er kostbare å gjennomføre. Et eksempel i Norge er "Den norske mor og barn undersøkelsen" som skal innhente biologisk materiale fra 100.000 mødre, fedre og barn. Denne undersøkelsen er primært laget for å prøve ut hypoteser om miljøfaktorer som årsak til sykdom, men på grunn av tilgangen på blodprøver og familiedesignet kan man bruke nye forskningsdesign til å finne assosiasjoner mellom gener og mange sykdommer. Prislappen er på 60 millioner kroner bare for den grunnleggende datainnsamlingen gjennom en tre års periode.

Biobanker alene har liten verdi hvis det ikke kan knyttes mot helseopplysninger av høy kvalitet. Med biobanker og helseopplysninger kan man gjøre enkle assosiasjonsundersøkelser ved at man undersøker om personer med gitte sykdommer hyppigere har enkelte gener enn personer uten sykdom. Hvis man i tillegg har en slektsdatabase å koble utvalget til, eller på annen måte har kunnskap om familiestrukturen, kan man også gjøre koblingsstudier og andre undersøkelser som krever familiedesign.

Når man nærmer seg en uselektert befolkningsgruppe vil noen være fri for sykdom, men det vil (avhengig av kjønns- og aldersfordeling) også være mange med ulike sykdommer. I befolkningsundersøkelsene vil man normalt samle inn så mange og så presise miljøeksponeringer (med dette menes yrkeseksponeringer, levevaner, kosthold, mellommenneskelige forhold, bostedsforhold osv) som mulig. Befolkningsundersøkelsene vil være rettet mot samspillet mellom miljøfaktor, gener og sykdom, og mellom sykdom, medikament og gener. Norge har mange godt skolerte epidemiologer, men få som har bakgrunn fra genetik. Den mest kritiske faktoren er evnen til å analysere dataene på en kreativ måte uten å gjøre systematiske feil.

Genetisk epidemiologi med basis i det sekvenserte humane genom må organiseres rundt en stor laboratorieenhet. Virksomheten krever sammenstilling av mye data fra ulike kilder, og bør ledes av tverrfaglige arbeidsgrupper som spesialiserer seg på hver sin sykdom. Figuren viser et forslag til en organisatorisk struktur. Arbeidsgruppene må ha stor frihet til å forfølge lovende ideer. Organisasjonen kan være en privat bedrift, en offentlig/privat bedrift eller en virksomhet innen universitets-/høyskole-systemet. Uansett må det være klare offentlige rammer rundt virksomheten.

*Konklusjon:* Norge har fortrinn i genetisk epidemiologi som bør utnyttes. Hvis man investerer tilstrekkelig, kan man finne:

- gener som er assosiert til forekomst av sykdom
- gener som er assosiert til progresjon av sykdom
- gener som er assosiert til effekt av medikamenter
- miljøfaktorer som øker risikoen for sykdom sett i forhold til tilstedeværelse av spesifikke gener.

### **Helseregistreringer på dyr i Norge**

Norge er et foregangsland når det gjelder systemer for helseregistreringer hos dyr, og slike systemer foreligger hos en rekke dyrearter gjennom et nært samarbeid mellom landbruksorganisasjoner, veterinærmyndigheter og andre interesseorganisasjoner. Best utviklet er den nasjonale helsekortordningen på storfe som nå utgjør en database med helseregistreringer fra mesteparten av den norske storfepopulasjonen. Norge var det første land i verden som etablerte et slikt system så tidlig som i 1975. Databasen omfatter nå helseregistreringer på i underkant av 2 millioner dyr med nøyaktige registreringer på 64 egenskaper eller sykdommer. Videre foreligger det nøyaktig slektskapsinformasjon på dyrene som er inkludert i databasen. I tillegg har det siden begynnelsen av åttitallet vært en systematisk lagring av frossen oksesæd og blodprøver fra de viktigste avlsdyrene, noe som gir tilgang til DNA for molekylærgenetiske studier. Ressursen kan derfor trygt sies å være unik i verdenssammenheng. Et lignende system er etablert på svin og er under oppbygging i andre husdyrarter. Innenfor familiedyrsektoren finnes også gode helseregistre, og spesielt kan nevnes det nasjonale kreftregisteret hos hund som inneholder helseregistreringer som er unike i internasjonal sammenheng. I tillegg kjenner man hos hund nærmere 200 veldefinerte arvelige sykdommer med en rasespesifikk opptreden, med stor komparativ interesse for humanmedisin.

Utnyttelse av disse helseregistreringssystemene i basalforskning og veterinærmedisinsk forskning gir unike muligheter til å generere ny kunnskap om genes funksjon. Utnytting av helseregistreringene i funksjonell genomforskning har et betydelig verdiskapningspotensial i form av salg av ”gentester” for bedre dyrehelse i et internasjonalt marked. Samtidig vil dataene kunne utnyttes i forebyggende helsearbeid for å bedre dyrevelferden og redusere behovet for bruk av antibakterielle midler nasjonalt.

### **Komparativ genomanalyse**

Selv om man om kort tid kjenner sekvensen til det humane genomet, eksisterer det praktiske og etiske begrensninger for maksimal utnyttelse av denne informasjonen innen humanmedisinsk forskning. Siden kunnskapen om andre dyrs genomer er i rask utvikling, har en nå muligheten til å utnytte helseregistreringer for andre arter til å

kartlegge og studere geners funksjon. Denne kunnskapen har stor overføringsverdi mellom dyrearter, inkludert mennesket. Videre har man for dyr mulighet til å designe spesielle krysningsforsøk med mange avkom, krysning av innavlede raser/linjer samt utføre kontrollerte smitte- og fôringsforsøk med vevsprøvetaking for ekspresjonsanalyser. Prionsykdommene BSE og "scrapie" er et eksempel på ett område der systematiske studier på dyresykdommer kan gi verdifull komparativ informasjon om tilsvarende sykdom på menneske (Creutzfeldt-Jakobs sykdom). Dette bringer også fokus på området matvarekvalitet og matvaresikkerhet. I kjølvannet av kartleggingen av vårt eget arvestoff, inkludert disponering for kostholdsrelaterte sykdommer (kreft, hjerte-karsykdommer), forventes en økt etterspørsel etter mat med dokumentert helsefremmende effekter. Økt grunnleggende molekylærbiologisk kunnskap og kunnskap om genenes funksjon vil være viktig for å utvikle slike produkter, og for å kunne spore deres opphav slik at en kan sikre at kvalitetssikrede produkter når forbrukerne. Fortsatt forskning på landdyr og utnyttelse av de unike norske ressursene vil sikre de beste muligheter for generering av informasjon om genenes funksjon med stor komparativ verdi for humanmedisinsk og marin forskning. Det vil også sammenfalle med og styrke allerede eksisterende internasjonale samarbeidsnettverk mellom norske forskergrupper og grupper i Norden, EU (flere EU prosjekter), USA og verden for øvrig.



## **Etiske, juridiske og samfunnsmessige aspekter**

### ***Et historisk tilbakeblikk***

Mennesket har i årtusener gjort seg nytte av bioteknologi. Det har bakt brød, brygget øl, satt vin og ystet ost, alt ved hjelp av bakterier og sopp. Få stiller spørsmål ved bruk av denne form for bioteknologi. Med moderne bioteknologi er dette endret. Vi er inne i en kunnskapsrevolusjon ulik noen annen i menneskets historie. Innsikt i, og kunnskap om, det genetiske grunnlag for mikroorganismer, planter og dyr gir oss muligheter til endring av organismers egenskaper på en langt mer målrettet måte enn tradisjonell avl og mutagenese. For første gang har mennesket mulighet til å påvirke sin egen evolusjon og utviklingen av andre organismer.

Moderne bioteknologi stiller oss overfor valgmuligheter vi aldri før har hatt. Den gir muligheter for utvikling av nye produkter og nye produksjonsmetoder som kan gi store økonomiske gevinster. Bedrifters økonomiske interesser kan derfor komme i konflikt med samfunnsmessige interesser og prioriteringer eller enkeltmenneskers etiske verdigrunnlag.

Bruk av moderne bioteknologi er heller ikke uten risiko, risiko for menneskers og dyrs helse, risiko for irreversible endringer av naturen, av miljøet og av biologisk mangfold.

Valg av bruk av ny teknologi skal verken tas av forskere eller politikere alene, eller styres av rene kommersielle interesser. Konsekvensene av valgene vil angå hele samfunnet. Valgene må tas på bakgrunn av innsikt og forståelse; muligheter og risiko må veies mot hverandre. Valgene må treffes i åpenhet og i dialog og må være basert på bredt aksepterte verdier og spilleregler. Vedtak om å bruke ny teknologi må tas i en åpen prosess hvor det vises respekt for alle synspunkter.

Bruk av genteknologi er i dag lovregulert i alle industriland. Moderne bioteknologi står i så måte i en særstilling blant andre teknologier. En forklaring til dette er at forskerne tidlig på 70-tallet ble enige om et selvpålagt moratorium inntil et regelverk for rekombinant DNA-forskning var laget. Forskernes vedtak var uten presedens i forskningens historie og førte til en bred offentlig debatt blant forskere, politikere og publikum. Regelverket som senere er innført gir spesifikasjoner for hvordan forskningen skal utføres, hvordan laboratorier skal utstyres og sikres etter fareklassen til de mikroorganismer man arbeider med. Framstilling og bruk av genmodifiserte organismer skal skje på en etisk og samfunnsmessig forsvarlig måte, i samsvar med prinsippet om bærekraftig utvikling og uten helse- og miljømessige skadevirkninger. Medisinsk bruk av bioteknologi skal utnyttes til beste for mennesker i et samfunn med plass til alle, i samsvar med prinsipper om respekt for menneskeverd, menneskerettigheter og personlig integritet, uten diskriminering på grunnlag av arveanlegg, og være basert på etiske normer.

Lovverket skal altså sikre en trygg, etisk og samfunnsmessig forsvarlig bruk av bioteknologi. Samtidig må det ikke være til hinder for bruk av moderne teknologi på nye

områder der dette er fordelaktig. En analyse av om vårt lovverk er smidig nok til å klare begge disse oppgaver, er et tema som må vurderes jevnlig.

### **Tverrfaglige utfordringer**

Forskningsprosjekter som innebærer stor usikkerhet, eller berører kontroversielle verdivalg, krever en inkorporering av etiske diskusjoner i opparbeidelsen av ny kunnskap. Forskningens legitimitet er betinget av en sosial kontrakt mellom vitenskapen og samfunnet, der forskerne får frie tøyler til å frambringe muligheter og samfunnet vurderer anvendelsen. Dermed kan vitenskapen frambringe kunnskap som i det lange løp kan komme alle til gode. Spørreundersøkelser indikerer imidlertid tydelig at befolkningens tillit til og tro på forskning som et gode i seg selv, og gagnlig for den enkelte, er svekket. Dette kan skyldes at forskning og industri er tett sammenfiltret, at kommunikasjonen mellom forskersamfunnet og allmennheten er for dårlig ivaretatt, og at teknologi generelt ikke utelukkende har hatt positive følger for miljø og livskvalitet.

Funksjonell genomforskning har potensiale til å frambringe store forandringer innen medisin og helse, miljø, industri, landbruk og havbruk. Den økte biologiske kunnskapen vil trolig medføre endringer i menneskets syn på seg selv og på naturen. Den vil kunne komme til å sprengne rammene for de situasjoner vi er vant til å tenke innenfor og vurdere de moralske aspekter ved. Vi må sikre oss at vi kan komme på høyde med de nye situasjoner denne forskningen vil stille oss overfor. Dette vil kreve nærhet og samarbeid mellom naturvitere, medisinere og teknologer på den ene side, og samfunnsvitere og humanister på den andre, slik at forskningens utvikling og resultater blir satt inn i et bredere perspektiv, og at den ikke-naturvitenskaplige debatt skjer på et velinformert grunnlag.

Hensynene ovenfor kan ivaretas ved at humanister og samfunnsvitere trekkes inn i konkrete forskningsprosjekter, og at det arrangeres konferanser og seminarer der de to kulturer møtes. Dette kan sette oss i stand til å møte nye situasjoner vi vil stå overfor med ukjente etiske og samfunnsmessige utfordringer. Dersom slike utfordringer ikke diskuteres i relasjon til konkrete forskningsprosjekter, minsker sjansen for at aktuelle problemer avdekkes og analyseres før nye teknologiske mulighetene allerede er tatt i bruk og forebygging av problemer er blitt vanskeligere.

Generelt blir en stadig viktigere del av ny kunnskap ervervet i grenselandet mellom ulike fagdisipliner. For å utvikle fagmiljøer på internasjonalt nivå er det derfor viktig å satse på denne type flerfaglige arbeidsmiljø, fortrinnsvis flerfaglige arbeidsmiljøer der det etableres et minimum av gjensidig overlappende faglig kompetanse. For funksjonell genomforskning taler dette for at naturvitere rekrutteres til å skolere seg i bioetikk, gjennom kurs og prosjekter, og tilsvarende at humanister og samfunnsvitere skolerer i biologiske emner. Her kan man trekke på erfaringene fra det nylig avsluttede etikk-programmet i Forskningsrådet.

### **Noen aktuelle problemstillinger**

Nedenfor følger en kortfattet oversikt over noen utvalgte aktuelle etiske, juridiske og samfunnsmessige problemstillinger som er relevante i genomforskningssammenheng både generelt, så vel som for medisin, landbruk/havbruk og industri spesielt. Den økte kunnskapen om genomets rolle i organismers funksjoner og derfor vår økende mulighet til aktivt å gripe styrende inn, fører samtidig til en omforming av vår

forståelse av natur og mennesker. Hvilke følger får det for vår håndtering av sykdom, sosiale forhold, og den ikke-menneskelige natur? Hvordan skal vi sikre at forståelig informasjon om genomforskningen og dens resultater og muligheter, både positivt og negativt, skal nå ut til folk flest? Hvordan skal vi sørge for politikere og samfunnsborgeres legitime rett til å styre sin framtid gjennom å kunne innvirke på forskningens innhold og anvendelse uten at dette samtidig går på bekostningen av forskningens nødvendige frihet?

Hva må vi vite for å kunne organisere en forskning som tar sikte på å bli sosialt robust? Kan et fokus på forskningsprosesser, snarere enn produkter, bidra til at vi kan få øye på og dermed kunne diskutere legitimiteten av de krefter, verdier og ønsker som er operative? Hvem blir eksempelvis holdt utenfor som med fordel kunne blitt konsultert?

## **Medisin**

Genombaserte helsetjenester vil bli stadig viktigere i fremtiden i form av forbedret diagnostikk, utvikling av nye terapeutisk virksomme stoffer og økt vekt på den forebyggende helsetjenesten basert på genetisk kunnskap om det enkelte individs risikoprofil. En rekke etiske, juridiske og samfunnsmessige spørsmål knyttet til medisin i den post-genome æra er allerede reist uten at disse dermed er besvart. Hvordan kan en teknologi som egner seg til screeningsformål av en til nå ukjent størrelse anvendes på en etisk forsvarlig måte i omgang med det ufødte liv? Hvordan skal samfunnet med tilgang til slik teknologi i praksis unngå å legge rette for, og dermed legitimere uønsket eugenisk praksis? Genteknologien forventes å ville revolusjonere vår evne til å diagnostisere, behandle og forebygge i dag uhelbredelige sykdommer. Men hvordan skal det faktum at gentesting kan gi informasjon om arvelig sykdom, som ikke er etterspurt eller ønsket og derigjennom bidra til å sykeliggjøre friske mennesker, håndteres? Skillet mellom sykdomsdisposisjon og det å være syk er vanskelig å formidle. Hvordan skal samfunnet stille seg til bruk av genetiske opplysninger om enkeltpersoner i forbindelse med forsikring og politiarbeid? Og hva med genetisk planlegging i forbindelse med reproduksjon, mulig genetisk ”forbedring” av mennesker, samt prioriteringer i helsevesenet?

## **Landbruk/havbruk**

Når det gjelder genmodifiserte mikroorganismer, planter og dyr, er det særlig vurderingene av sikkerhet for miljøet som står i fokus, risikoen for at uønskede egenskaper skal kunne spre seg i naturen, og risikoen for endringer og forringelse av økosystemet. All biologisk forskning må ta hensyn til eksisterende risiko for infeksjon og spredning av patogene mikroorganismer når man arbeider med organismene selv eller med forsøksdyr og planter i alle varianter. Det må tas høyde for mulig etablering av nye smitteveier mellom arter og for sannsynligheten for uheldige utslag av ellers ufarlige mikroorganismer i forbindelse med endrede reguleringsforhold for DNA. Etiske, juridiske og samfunnsmessige spørsmål forbundet med post-genom forskning og landbruk/havbruk forøvrig er eksempelvis knyttet til verdens sultproblemer, miljøødeleggelser i moderne landbruk, endring i sosiale strukturer som følge av et effektivisert, industrialisert landbruk, bærekraftig utvikling, biodiversitet og rettigheter til gener. Forbrukerne har engasjert seg sterkt i spørsmål om mattrygghet og helseisiko ved bruk av genmodifiserte næringsmidler. Med de muligheter som åpner seg for endringer ved genmodifisering av matens innhold av næringsstoffer, vil vi kunne endre det indre miljø hos mennesker og dyr. Våre kunnskaper om sammen-

hengen mellom stoffene vi tilfører kroppen, det indre miljø, vekst og helse hos mennesker og dyr er foreløpig svært begrenset. Vi kan derfor vanskelig se alle konsekvenser av raske endringer.

### **Industriell bruk av bioteknologi**

Kjennskap til menneskets genom og genomene til en rekke andre organismer vil få stor betydning for vår økonomi gjennom økt satsning på genombasert industriutvikling i farmasøytisk og kjemisk industri. Identifiserte etiske, juridiske og samfunnsmessige spørsmål dreier seg i denne forbindelse om rettigheter til biologiske ressurser og gener, særlig knyttet til patenteringsproblematikken, positive følger så vel som risiko for miljø og helse, samt økonomiske faktorer. En lang rekke polymerer, medisiner og terapeutisk viktige proteiner og enzymer produseres allerede i dag i industriell skala effektivt og miljømessig fordelaktig fra genmodifiserte mikroorganismer, planter og dyr. Men industriell produksjon som hittil har vært utvunnet av planter og dyr, som for eksempel produksjon av silkeproteiner i transgen bakterier kan få store konsekvenser for de lokalsamfunn som er berørt. Et annet etisk vanskelig dilemma er det såkalte gratispassasjerprinsippet: Er det etisk forsvarlig å importere for eksempel medisiner som er produsert ved metoder som vi forbyr i vårt land?

### **Relasjonen til FUGE**

Forskning på etiske, juridiske og samfunnsmessige spørsmål har vært en del av det internasjonale Humane Genomprosjekt. Som del av planarbeidet for funksjonell genomforskning, blant annet i Sverige, er det blitt gitt et tydelig signal om at den naturvitenskapelige delen av post-genom forskning bør suppleres med etikk og samfunnsrelatert forskning på tilsvarende temaområde.

I Norge arbeides det med å få etablert et nasjonalt senter for etikk som kan videreføre modellen for organisert forskerutdanning i etikk. I tillegg til dette senteret vil man ved universitetene finne en rekke miljøer og enkeltforskere som besitter kompetanse som er høyst relevant for forskning i etiske, juridiske og samfunnsvitenskapelige problemstillinger i tilknytning til funksjonell genomforskning. Forskningsrådet arbeider også med å etablere et program for etikk, samfunn og bioteknologi. Planutvalget her anbefaler at Forskningsrådet for hvert av forskningsprogrammene innen moderne bioteknologi og genteknologi avsettes 5 % av forskningsmidlene som en slags følgeforskning som adresserer denne type spørsmål. Det anbefaler videre at det i forhold til tradisjonelle forskningsprogrammer bør legges mindre vekt på egne, omfattende forskningsprosjekter, og større vekt på kompetansebyggende aktiviteter, formidling, utredninger og analyser av aktuelle problemstillinger.

I FUGE-prosjektet vil det legges vekt på at forskning på etiske, juridiske og samfunnsmessige problemstillinger blir en integrert del, knyttet direkte opp til aktuelle problemstillinger for prosjektet for øvrig.