

Grunnforskning med næringsvett

Program
Grunnleggende næringsrettet bioteknologi – GNBIO



Om programmet

Grunnleggende næringsrettet bioteknologi – GNBIO

Forskningsprogrammet er hovedsakelig finansiert av Nærings- og handelsdepartementet og administreres av Divisjon for vitenskap i Norges forskningsråd. Programmets varighet er fra 2001–2008 og hovedmålet har vært å

støtte prosjekter av høy kvalitet der forskningen har som overordnet mål å utvikle grunnleggende vitenskapelig kunnskap som kan gi muligheter for fremtidige bioteknologiske produkter og tjenester.

Innhold

Et unikt forskningsprogram	side 3
Utvikler nytt antibiotikum mot soppinfeksjoner	side 6
Lager humane antistoffer mot kreft	side 8
Grunnforskning bak lovende middel mot psoriasis	side 10
Gjør om biologisk avfall til verdifullt råstoff	side 12
Hemmer kreftutvikling	side 14
Vil hindre nye utbrudd av «Hitrasyken»	side 14
Hva gjør en hudcelle til en hudcelle	side 15
Musemodeller for utvikling av nye legemidler	side 16
Kan hindre utvikling av antibiotikaresistens	side 16
Actin dynamikk i vårskrinneblomst	side 17
Små organismer gir svar på store spørsmål	side 17
Prosjektoversikt 2001–2008	side 18



Et unikt forskningsprogram

Forskningsprogrammet Grunnleggende næringsrettet bioteknologi (GNBIO) har pågått fra 2001 til 2008. I denne perioden har biovitenskapene gjennomgått en voldsom utvikling. I dette heftet presenteres virksomheten gjennom hele denne perioden. Vi har plukket ut noen eksempler på forskning som belyses i særlig grad da de er gode illustrasjoner på virksomheten i programmet.

Hva er egentlig bioteknologi?

Bioteknologi er vitenskap og teknologi brukt på levende organismer eller deler, produkter og modeller av disse for å forandre ikke-levende og levende materialer for produksjon av kunnskap, varer og tjenester (OECD definisjon, 2004). I norsk forskningsverden har det imidlertid vært vanlig å la bioteknologibegrepet omfatte det meste av moderne biofaglig («life science») forskning uten å ta særlig hensyn til om den er innovasjonsrettet eller ikke. Således har bioteknologibegrepet omfattet både tildels basal forskning og anvendt forskning innenfor molekylærbiologi, biokjemi, cellebiologi (inkludert det medisinske området), genetik og genomforskning. Det ligger nok mest en praktisk orientert og pragmatisk holdning bak dette, samt en erkjennelse at det innen disse fagfeltene er en meget kort vei mellom basale resultater og anvendelse. Dessuten er teknikkene, instrumenteringen og fagkunnskapen som kreves i stor grad

overlappende på disse felt. Nye fag som bioinformatikk, biostatistikk og modellering, systembiologi og kjemisk biologi er fag som naturlig er tett knyttet til bioteknologi. OECD definisjonen gjør imidlertid et klart skille mellom biologi (eller «life science») og bioteknologi. Den faglige plattformen til GNBIO har vært genomforskning. I god norsk tradisjon har vi lagt til grunn en bred definisjon av genomforskning; dvs at forskningen må være genomrelatert, men vi har ikke begrenset dette til funksjonell genomforskning. Det å knytte dette bioteknologiprogrammet opp til genomrelatert forskning var helt opplagt ved inngangen til år 2000, og har vist seg også over tid å være et riktig valg.

Genomrelatert forskning er i sin natur tverrfaglig og involverer konstellasjoner av forskere som ikke kun omfatter den tradisjonelle molekylærbiologen, men også for eksempel kjemikere, statistikere og informatikere. Dette kan i mange tilfeller være nøkkelen til suksess.

Hvor kommer så den anvendte, dvs den egentlige bioteknologiske forskningen inn?

Vår erfaring er at det er meget kort avstand mellom basal og anvendt genomrelatert forskning. God basalforskning som løser fundamentale spørsmål gir umiddelbart muligheter for anvendelse. Utfordringen er at forskningsmiljøene aktivt må jobbe for å ta resultatene i anvendt retning. Det er dessverre for liten tradisjon for dette innen våre dyktige grunnforskingsmiljø. Et hovedpoeng har derfor vært å få fagmiljøene til å tenke anvendelse, og å initiere de prosessene som leder mot kommersiell utnyttelse av resultatene. Med andre ord; et av programstyrets viktigste mandat har vært å bidra til å skape bioteknologi i ordets reneste forstand.

GNBIO representerer en historisk kontinuitet

Det foregående bioteknologiprogrammet Grunnleggende bioteknologi (GB) (1997–2001) har vært både inspirasjonskilde og «læremeister» for dette programmet. Blandingen av grunnforskning og kommersielle «spin-offs» av grunnforskningen var vellykket i det foregående programmet. Et særskilt trekk med GB var at man satset på å gi de innvilgede prosjektene brukbare rammer (for eksempel slik at flere stillinger ble finansiert i hvert prosjekt) – noe som mange program praktiserer i dag. I 1997 var dette nytenkning. Da vi startet arbeidet med forslaget til programplan i 2000 for det nye programmet GNBIO, stod det klart for oss at vi ønsket å fortsette den tradisjonen fra GB, nemlig å gi prosjektene skikkelig økonomiske rammer – og heller innvilge færre prosjekter. Det stod også klart for oss at programmet måtte favne basal forskning så vel som industrirettet forskning. Men, vi ønsket en ytterligere bevisstgjøring i forhold til potensielle industrielle og anvendte muligheter framtidig for alle prosjektene i det nye programmet. I tråd med dette la vi opp til at patentering var prioritert virksomhet, og i de siste utlysningene har det vært et krav at prosjektbeskrivelsen skal inneholde en plan for kommersialisering eller praktisk anvendelse.

Bioteknologisk forskning og industri har et stort potensiale i Norge – men trenger å styrkes

Vi har dessverre ikke bioteknologiske eller farmasøytiske industrilokomotiver i Norge pr i dag, slik som for eksempel i våre naboland Sverige og Danmark. Det er liten tvil om at ett eller flere store og forskningsbaserte selskaper ville ha påvirket forskningsinnsatsen og innovasjonstakten i Norge. Til tross for en beskjeden dimensjon, står molekylærbiologisk og genomorientert basal forskning ganske sterkt. GNBIO prosjektene er meget tydelige bevis på dette. Toppforskningsmiljøene er representert ved alle våre store «life science» universitetsmiljøer – og holder et faglig meget imponerende nivå. Imidlertid er interesse og bevissthet rundt innovasjon og anvendelse av resultatene ikke på samme nivå som basalforskningen (hederlige unntak finnes det heldigvis flere av). For å styrke innsatsen blant forskerne til å ta resultatene i anvendt retning har dette programmet gitt støtte til initielle prosesser slik som patentering og eksperimenter som tar sikte på en tidlig utprøving mot en mulig anvendelse. Det har vært et prinsipp å støtte dette uten noe form for krav til brukervedvirkning finansielt. Vi mener en slik modell er instrumentell i forhold til å katalysere oppstart av nye selskaper i neste omgang.

Bioteknologi i vid forstand finansieres ved hjelp av basisbevilgninger til universitetene og høyskolene i tillegg til mange – og tildels svært ulike programmer i Forskningsrådet. Teller man opp de samlede summer som bevilges på fagfeltet (i vid forstand) er det en ikke ubetydelig innsats som ytes.

Hvor går veien videre?

Eksempelene på forskning vi har valgt ut her, belyser både bredden og ulike tema innenfor programmet. Programmet har som helhet resultert i en rekke patenter og nyoppstartede bedrifter i tillegg til et høyt antall publikasjoner av høy kvalitet. Noe av forklaringen på suksessen ligger nok i at svært mange av de prosjektene som ble innvilget kommer fra de beste forskningsmiljøene i Norge. Dette er forskningsmiljøer

Fakta og resultater fra GNBIO

- Antall prosjekter finansiert av programmet: 19
- Antall doktorgradstipendiater: 14
- Antall postdoktorstipender: 18
- Antall publikasjoner (per 2006): 67
- Antall nye bedrifter: 3
- Antall patenter: 3
- Antall nye kommersielle produkter: 6



Sam Eyde (t.v.) skapte sammen med professor Kristian Birkeland (t.h.) norsk nitrogenindustri og regnes som grunnleggerne av Norsk Hydro.

som kontinuerlig har en høy og kvalitetsmessig god produksjon. Programstyret er meget stolt av de resultatene som er oppnådd, og vi mener at programmet er et eksempel på god utnyttelse av relativt sett begrensede midler. Det er også med en viss bekymring vi har registrert at midlene i dette programmet ikke har strukket til for å støtte de helt unge og umeriterte forskerne med gode ideer. Likeledes at de litt vågale prosjekter, som er ekstreme og forbundet med høy risiko, ikke når opp i konkurransen. Vi trenger slike prosjekter også. Men mest av alt bekymrer det oss at forskningsstrukturen er slik at det ikke legges nok vekt på kommersialisering, og at det mangler en

tilstrekkelig robust forbindelse mellom de basale og anvendte miljøene. Det ville ikke ha blitt noe Norsk Hydro med Kristian Birkeland alene på laget (men det ville fortsatt blitt mye god forskning). Det måtte en Sam Eyde til – en som hadde den kommersielle drivkraften. I framtiden vil vi trenge både «Birkelander» og «Eyder» i bioteknologisk forskning. Kunststykket og utfordringen er å få dem til å spille på samme lag – fra første stund. Her ligger en framtidig utfordring til politikere, det akademiske miljø og til Norges Forskningsråd.

På vegne av programstyret

Kjetill S. Jakobsen
programstyreleder

Utvikler nytt antibiotikum mot soppinfeksjoner

Kreftpasienter, aidssyke og organtransplanterte har ofte svekket immunforsvar, noe som gjør dem svært utsatt for alvorlige soppinfeksjoner. Infeksjonene kan behandles, men dagens medikamenter gir alvorlige bivirkninger. Sergey Zotchev og bioteknologifirmaet Biosergen er nær ved en løsning som kan gi mer effektive og mindre giftige antibiotika.

– Soppinfeksjoner er svært vanskelige å bekjempe. Soppscellene har mange fellestrekk med humane celler, noe som fører til at midler som virker mot sopp også er giftig for humane celler, forklarer professor Sergey Zotchev ved Institutt for bioteknologi på NTNU.

Interessert i bakterier

Sergey Zotchev har brukt det meste av sitt yrkesaktive liv på å studere biokjemiske prosesser i celler, og spesielt i antibiotikaproduerende bakterier. Etter å ha avlagt sin doktorgrad i Moskva, har han deltatt i ulike forskningsprosjekter både i Sverige, Tyskland og USA, før han kom til NTNU i 1996. Her begynte han å forske på biosyntesen av antibiotika i jordbakterien *Streptomyces noursei*.

– Det er denne bakterien som produserer nystatin, et av de mest brukte antibiotika mot alvorlig soppinfeksjon. En av de første oppgavene jeg fikk var å finne ut hvorfor ulike stammer av *Streptomyces noursei* produserer ulike mengder nystatin, og hvilke gener som er involvert, forklarer Zotchev. Dette prosjektet, støttet av Norges forskningsråd, var intiert av professor Svein Valla ved NTNU og forskningssjef Trond Ellingsen ved SINTEF.

Så muligheter tidlig

Forskere ved NTNU og SINTEF samarbeidet om det møysommelige arbeidet med å kartlegge alle genene i bakterien.

– Nystatin er et effektivt, men temmelig giftig antibiotikum. Vi forstod ganske tidlig i prosjektet at et fullstendig kart av nystatin genene fra *Streptomyces noursei* kanskje kunne gjøre det mulig å modifisere bakterien slik at den produserer nystatin varianter som er mer effektivt og samtidig mindre giftig, sier Zotchev.

Klonet bakterien

I 1999 var alle gener i bakteriens arvestoff kartlagt og klonet og året etter var prinsippene for bakteriens biosyntese patentert. Zotchev og hans kollega Trygve Brautaset fikk SINTEF prisen for dette arbeidet i 2000.

– Med denne kunnskapen kunne vi begynne å skreddersy ulike stammer av *Streptomyces noursei* til å produsere ulike varianter av nystatin, sier Zotchev. Med støtte fra Grunnleggende næringsrettet bioteknologi har Zotchev og hans kolleger i løpet av de siste årene framstilt omlag 40 varianter av nystatin.

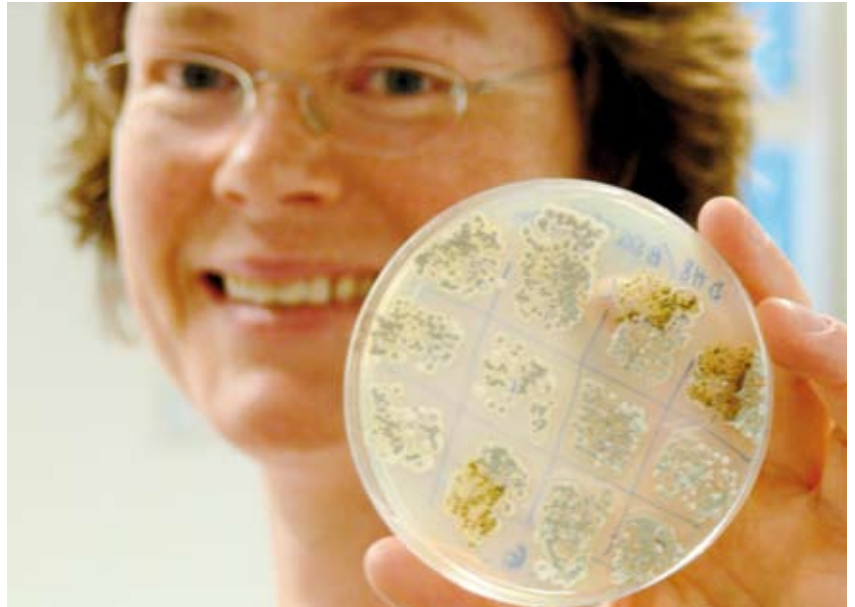
– De ulike variantene testes nå ut i laboratoriet for å undersøke hvor effektive de er mot ulike soppinfeksjoner, og for å finne ut hvilke andre farmakologiske egenskaper de har, sier Zotchev.

– Det vi er ute etter å finne er én variant som både er mer effektiv mot infeksjoner, mindre skadelig for pasienten og som har god vannløselighet. Det siste er viktig om middelet skal kunne brukes intravenøst.

Lang vei til markedet

Veien fra laboratoriet til markedet er imidlertid lang og omstendelig, noe som er bakgrunnen for etablering av firmaet Biosergen AS. Firmaet skal sammen med investorer som SINTEF Venture As og Karolinska Development II AB finansiere utprøving av det nye medikamentet i laboratorium, dyreforsøk og på mennesker.

– I løpet av det nærmeste året må vi velge ut den varianten av nystatin vi tror har de mest lovende egenskapene, og så jobbe videre med den med sikte på å komme på markedet med et nytt antibiotikum i noen få år, sier Zotchev. Utviklingskostnadene er beregnet til 50-80 millioner kroner, men oppsiden er også stor. Det globale markedet for denne typen medikamenter er i dag på omlag 36 mrd kroner, og ventes å vokse betydelig i løpet av noen år. ■



Biosergen AS utvikler antibiotika som er mer effektive mot soppinfeksjoner. F.v. Olga Volokhan, Sergey Zotchev, Olga Sekurova og Ingrid Bakke (Foto: Morten Ryen)

Prosjekter:

New antibiotics via rational genetic engineering of the nystatin biosynthetic genes (2002–2006)

Novel biologically active molecules through a combined application of bioinformatics and genetic engineering (2005–2008)

Lager humane antistoffer mot kreft

Immunforsvaret vårt uskadeliggjør effektivt virus, bakterier og andre fremmede inn-trengere. Kreftceller derimot oppfattes ikke som fremmede, og unnslipper kroppens selvforsvar. Forskere ved Radiumhospitalet utvikler nå humane antistoffer som kan finne og drepe krefceller uten å skade friskt vev.

Hver og en av oss har et «bibliotek» av antistoffer mot virus, bakterier og andre stoffer som kroppen oppfatter som fremmedelementer. Møter vi nye og ukjente «fiender» produserer de hvite blodlegemene nye kroppsegne antistoffer som legges til biblioteket. På den måten bygges vårt immunforsvar gradvis opp gjennom livet.

Ikke fremmed

– Problemet med krefceller er at de har sitt utspring i kroppens normale celler, og immunforsvaret reagerer derfor ikke med å produsere antistoff mot dem, forklarer Yvonne Andersson ved Avdeling for tumorbiologi, Institutt for kreftforskning på Radiumhospitalet.

– Krefcellene skiller seg likevel fra friske celler, blant annet ved å ha spesifikke strukturer (antigener) på overflaten. Vi vet at antigener og antistoffer går sammen parvis, som lås og nøkkel. Dersom vi kan karakterisere det spesifikke antigenet på en krefcellene, vil det være mulig å lage det antistoffet som kan knytte seg til denne bestemte typen krefceller.

Gammel tanke

Å bruke antistoffer mot kreft er i seg selv ingen ny tanke. Det ble forsøkt allerede på slutten av 1800-tallet, og brukes også i dag i behandling – spesielt i tilfeller der kreften har spredd seg og er vanskelig å bekjempe med andre metoder.

– Antistoffer mot kreft har til nå blitt produsert i mus, og i senere tid i laboratorium. Disse musebaserte antistoffene, er så blitt brukt for å bekjempe kreft hos mennesker, og da oppstår det problemer, sier Andersson.

– Ved første gangs bruk vil de muse-baserte antistoffene ha relativt god effekt, men pasientens immunforsvar reagerer med dannelse av anti-mus antistoffer. Neste gang museantistoffene brukes vil kroppens immunforsvar oppleve dem som fremmede og gå til motangrep. Det både reduserer effekten og gjør at pasienten kan få bivirkninger av behandlingen.

Ny metode

Skal antistoffer brukes effektivt i kreftpasienter, trengs humane antistoffer som kroppen aksepterer. Og sammen med den norske antistoffbedriften Affitech AS har Yvonne Andersson lyktes med å utvikle ny teknologi for å finne slike humane antistoffer. Det er ingen enkel jobb. Det finnes tusenvis av humane antistoffer med like mange tilhørende antigener. Det blir som å stå foran en uendelig rekke låste dører med et nøkkelknippe med tusenvis av nøkler uten å vite hvilken som passer til hvilken lås.

– Det vi gjør først er å konstruere et enormt bibliotek av humane antistoffer Deretter må vi identifisere antigener som finnes på overflaten av en bestemt type krefceller ved å sammenligne dem mot det bibliotek av humane antistoffer vi har, forklarer Andersson.

– Screeningene forteller oss hvilke antistoffer som har evne til å binde seg til krefcellene. Vi har til nå identifisert humane antistoffer som i forsøk har vist seg å kunne finne fram til både brystkrefceller og prostatakrefceller, og disse skal nå gjennomgå siste runden i utprøvingen før de eventuelt kan benyttes i kliniske sammenhenger.

Diagnostisering og behandling

Antistoffenes unike evne til å finne fram til krefceller og skille dem fra friske celler, er særdeles viktig for den framtidige bruken i behandling av kreft.

– Dagens kreftbehandling, enten det er med stråling eller cellegift, går hardt ut over friske celler. Ved bruk av humane antistoffer vil behandlingen kunne bli mer effektiv og ha færre bivirkninger. Dersom antistoffet knyttes sammen med cellegiftmolekyler vil du kunne få et effektivt målsøkende våpen mot kreft. Antistoffene kan også brukes til å oppdage spredning av kreft på et tidligere stadium, sier Yvonne Andersson.

Ingen vidunderkur

Selv om resultatene er lovende, er det ennå langt fram til de nye antistoffene vil bli en del av den alminnelige terapeutiske praksis. Yvonne Andersson tror det kan ta fem til ti år, og hun understreker at det heller ikke er snakk om noen vidunderkur.

– Det er en ny og lovende tilnærming til en sykdom som er biologisk komplisert og veldig ulik fra individ til individ. Humane

antistoffer har den fordel at de kan brukes igjen og igjen, og de er ikke giftige for pasientens friske celler. Selv om det heller ikke i framtiden vil la seg gjøre å kurere alle krefttilfeller, kan sykdommen holdes i sjakk mye lenger og uten de mange negative bivirkninger kreftpasienter i dag opplever, sier hun.

– Kreft blir kanskje i enda større grad enn i dag en kronisk sykdom du må leve med – men ikke nødvendigvis dør av. ■



Yvonne Andersson tror humane antistoffer kan gjøre kreftbehandlingen mer effektiv og mindre ubehagelig for pasienten (Foto: Morten Ryen)

Prosjekt:

Isolering og karakterisering av nye humane kreft-spesifikke antistoffer (2005–2008)

Grunnforskning bak lovende middel mot psoriasis

Noen av de mest plagsomme kroniske lidelsene hos mennesker skyldes at kroppens immunforsvar ved en misforståelse går til angrep på kroppens friske celler. Et eksempel er psoriasis, som rammer omlag tre prosent av befolkningen. 15 års grunnforskning ved NTNU kan ha lagt grunnlag for ny og bedre medisin til behandling av denne plagsomme hudsykdommen.

Kroppens immunforsvar er uunnværlig i den daglige kampen mot farlige virus, bakterier, sopp og miljøgifter. Enkelt forklart fungerer immunforsvaret ved at cellene i kroppen har «følere» på utsiden som reagerer på en fiendtlig inntrenger og via enzymer sender signaler til cellekjernen om å sette i gang ulike forsvarsmekanismer. Men av og til får immunforsvaret feil signaler og angriper friske celler og vev. Da oppstår såkalte autoimmune sykdommer som psoriasis, leddgikt, astma og allergi.

Molekylærbiologiske misforståelser

– Hva immunforsvaret feilreagerer på vet vi ikke, men vi vet nå mer om hva det fører til og hvordan vi kan stoppe det, sier professor Berit Johansen ved Institutt for biologi ved NTNU. I mer enn 15 år har hun studert enzymet fosfolipase A2 (PLA2) som produserer viktige signalsubstanser i alle kroppens celler. De siste årene har hun og kolleger, med støtte fra Norges forskningsråd, undersøkt dette enzymets rolle i de molekylærbiologiske prosesser som leder til inflammasjon (betennelse).

– Vi mistenkte tidlig at PLA2-produserte signalsubstanser som bidro til at immunforsvaret satte i gang betennelsesreaksjoner i huden hos psoriasispasienter. Utfordringen var å få dette bekreftet, forklare hvordan det skjedde og finne en måte å bryte kommunikasjonen i cellene slik at betennelsen blir forhindret, forklarer Johansen.

Bingo!

I laboratoriet dyrket hun og kollegene cellekulturer som lignet psoriasispatientenes hud. I cellene prøvde vi å etterligne betennelsen, for å forstå hvordan den artet seg og se hvilken effekt PLA2-produserte signalstoffer hadde.

– Vi fant at signalstoffene var veldig viktige, og vi fant også på hvilken måte de regulerer betennelsen. I samarbeid

med professor Lars Skattebøl ved Universitetet i Oslo, designet vi unike molekyler som skulle kunne stenge aktiviteten til PLA2-enzymet og derved stoppe produksjonen av signalstoffer, sier Johansen.

Skattebøl og hans studenter syntetiserte molekyler, og effekten ble testet ut i Berit Johansens cellekulturer. Forsøkene ledet til slutt fram til et molekyl, som lett binder seg til PLA2-enzymet og hindrer det i å sende signalmolekyler som kan kommunisere med cellekjernen. Bingo!

– Gode resultater i laboratoriet er imidlertid ikke tilstrekkelig til å utvikle en ny behandlingsmetode, forklarer Berit Johansen.

– Middel må testes både for effekter og mulige bivirkninger i flere runder, først i dyreforsøk, og deretter på mennesker. Først etter flere slike runder vet vi med sikkerhet at dette vil fungere i praksis – som en ny behandlingsmetode.

Startet bedrift

Forskningsrådets program for Grunnleggende næringsrettet bioteknologi har finansiert testing av medikamentet i musforsøk. Den videre utvikling, testing og markedsføring vil skje i samarbeid med kommersielle aktører. For å få til dette etablerte Berit Johansen, i samarbeid med professor emeritus Lars Skattebøl, innovasjonsselskapet Ventac Partners og Leiv Eiriksson Nyskaping AS knoppsskyttingsbedriften Avexxin AS. Investorer som Sarsia Seed og Karolinska Development fattet interesse for resultatene og er i ferd med å tilføre selskapet fire millioner EURO – cirka 32 millioner kroner – for å gjennomføre de siste og avgjørende utprøvingene.

– Vi har nå gjennomført vellykkede forsøk på mus, gjort prekliniske studier og skal snart prøve medikamentet på en gruppe psoriasispasienter. Blir dette vellykket vil vi kunne utvikle en medisin til terapeutisk bruk, sier Berit Johansen.

Avexxin kommer ikke selv til å produsere medikamentet, men lisensiere det ut til legemiddelselskaper. Håpet er at et nytt middel mot psoriasis skal være på markedet i 2011 eller 2012.

Revolusjonerende behandling

Den nye psoriasismedisinen innebærer en helt ny tilnærming. Tradisjonelle medikamenter mot psoriasis behandler symptomene, for eksempel i form av kortisonsalve som smøres på huden. I mer alvorlige tilfeller brukes medikamenter som hemmer immunforsvaret. Begge metoder kan ha alvorlige bivirkninger. Å hemme immunforsvaret kan i verste fall øke risikoen for kreft og alvorlige infeksjoner.

– Vår metode er en målrettet og lokal behandling som stopper de signaler som setter i gang betennelsesreaksjonen i hudens celler. Det er ingen kur mot psoriasis, men forhåpentligvis en mer effektiv og mindre skadelig behandling enn den som brukes i dag, sier Berit Johansen.

Professor Berit Johansens forskning har lagt grunnlag for utvikling av nye medisiner mot psoriasis og andre autoimmune sykdommer (foto: Geir Mogen/NTNU info)

Flere medikamenter underveis

Medikamentet mot psoriasis vil være det første, men sannsynligvis ikke det eneste betenneshemmende medikamentet som kommer ut av forskningen ved NTNU. Avexxin driver forskning på betennelsesmekanismer i revmatisk leddgikt og nyrebetennelse også, for å finne ut om PLA2-enzymet styrer betennelsen også i disse sykdommene. Berit Johansen tror anvendelsesområdet kan utvides ytterligere.

– En rekke kroniske sykdommer som multipel sklerose, kronisk lungebetennelse og hjerte-kar-sykdom er betennessykdommer. Den grunnleggende kunnskapen vi nå har om de biokjemiske mekanismene som leder til kroniske betennelsestilstander kan forhåpentligvis lede til nye behandlinger for flere av disse sykdommene også.

Prosjekter:

Oppklaring av molekylær mekanisme for proinflammatorisk fosfolipase A2 (2002–2007)

Commercialism of novel antipsoriatic compounds (2005–2006)



Gjør om biologisk avfall til verdifullt råstoff

Ved Universitetet for miljø- og biovitenskap (UMB) på Ås forsøker forskere å hente ut nye verdifulle råstoffer fra biologisk avfall. Ved hjelp av enzymer brytes avfallet ned til fragmenter som kan bli byggeklosser for nye medisiner og plantevernmidler. Det er nesten som å lage gull av gråstein.

Havbruket produserer hvert år enorme mengder med biologisk avfall. Mye av dette avfallet er rikt på kitin, et hardt, hornaktig stoff som finnes i skallet på reker og krabber. For en del år siden fant forskere ut at dette kitinet, gjennom en relativt enkel kjemisk prosess kunne gjøres om til kitosan, et ikke-giftig geléaktig stoff med mange bruksområder. I dag brukes kitosan fra fiskeavfall i slankemidler, som tilsetningsstoff i iskrem og kosmetikk, til produksjon av kontaktlinser og flytende plaster, til rensing av vann, impregnering av trevirke og klaring av øl – for å nevne noe.

Men historien slutter ikke der. Ved Universitetet for miljø- og biovitenskap (UMB) på Ås har en gruppe forskere under ledelse av professor Vincent Eijsink utforsket nye og mer spennende muligheter for kitin og kitosan. De mener kitin kan bli en råvare for produksjon av medisiner, gjødsel og plantevernmidler som er bedre – og samtidig uskadelige for mennesker.

– Kitin er et såkalt polysakkarid – et polymer satt sammen av en lang kjede av forskjellige suktermolekyler. Kan vi skille disse suktermolekylene fra hverandre og kombinere dem på ny måter, vil vi få stoffer med helt nye egenskaper. Utfordringen er å bryte kitinet ned til mindre sukkerfragmenter, og ha kontroll på prosessen underveis, forklarer Eijsink.

«Enzymgruppen» tar utfordringen

At det er Eijsink og hans forskergruppe som har gått løs på denne utfordringen er ikke tilfeldig. Gruppen går under navnet «Enzymgruppen», og har i mange år jobbet med å finne og utvikle enzymer som kan brukes i bearbeiding og utnyttelse av biologiske råstoffer.

– Enzymer er proteiner med evnen til å sette i gang eller opprettholde prosesser i naturen, og det finnes tusenvis av dem. Det vi har lett etter er de spesielle enzymene som kan bryte kitinets lange sukkerkjeder opp i mindre sukkerfragmenter eller monosakkarider. Og vi må finne de enzymene

som bryter ned kitinet på en slik måte at vi får de produktene vi er ute etter, forklarer Eijsink. Dette er ingen enkel jobb, og den er langt fra avsluttet.

Forskerne leter etter enzymer i naturen, beskriver dem og prøver å forbedre dem ved hjelp av «enzyme engineering».

– Det langsiktige målet med vår forskning er i første rekke å få fram ny og grunnleggende kunnskap om enzymenes rolle og virkning i naturen. Og når det gjelder enzymer som virker på kitin satser Ås forskerne i dag betydelige midler på å utnytte denne kunnskapen kommersielt. Vi lover ikke gull og grønne skoger, men vi prøver hardt og målrettet. Vi nærmer oss tekniske løsninger på produksjonen av ulike kitinfragmenter, men skal de bli kommersielle produkter må vi få til produksjon i stor skala for en billig penge, sier Eijsink.

– Om det er mulig kan jeg ikke si nå.

I forskningsfronten

Eijsink og forskergruppen ved UMB er sannsynligvis helt i forskningsfronten når det gjelder enzymatisk bearbeidelse av kitin og kitosan, men de har ikke kommet dit alene. De er helt avhengig av et tett samarbeid med Norsk Biopolymer Laboratorium ved NTNU i Trondheim. Her jobber en gruppe under professor Kjell M. Vårum med framstilling av det som er «råvaren» for de forsøkene Eijsink & co gjør på Ås.

– Vi er eksperter på enzymer, men for å kunne utnytte dette trengs ekspertkunnskap på flere områder. Kjell Vårums gruppe er verdensledende i kitosan feltet. De er eksperter på å analysere og beskrive resultatene av den enzymatiske nedbrytingen av kitin og kitosan og på å fortelle oss hvilke produkter som blir dannet, sier Vincent Eijsink.

Bioetanol neste?

Selv om Eijsink har fått støtte fra Grunnleggende næringsrettet bioteknologi for å forske på enzymer som bryter ned kitin, har prosjektet gitt kunnskap som også kan få anvendelse på andre områder.

Les mer: pep.umb.no



Professor Vincent Eijsink håper det skal være mulig å produsere medisiner, gjødsel og plantevernmidler av biologisk avfall fra havbruksnæringen (Foto: Morten Ryen)

– Prosjektet har også bidratt til å gi oss ny innsikt i hvordan enzymer kan bryte ned andre robuste biopolymerer, som for eksempel cellulose. Dette er kunnskap som kanskje kan brukes til å utvikle nye metoder for å produsere bioetanol, sier Eijsink.

– I dag produseres bioetanol i første rekke av sukkerroer og mais. Selv om brenselet er «renere» enn fossile brensler, hugges store områder med regnskog ned for å gi plass til sukeroeplantasjer, noe som verken er særlig bærekraftig eller miljøvennlig. Bruker vi mais, så bruker vi mat. Om vi kunne

produsere bioetanol av cellulose fra alminnelige trær, andre planter eller halm vil det være et stort framskritt. Om det blir en realitet er for tidlig å si, men muligheten finnes der – om Vincent Eijsink får holde på noen år til.

– Det er det som gjør denne typen grunnforskning så spennende, sier han. – Du starter ett sted, med én problemstilling, men underveis må du forfølge nye spor og kan ende opp med å gjøre vitenskapelig funn du ikke en gang hadde tenkt på i begynnelsen. ■

Prosjekt:

Characterization and exploration of microbial enzymes for processing of chitin, chitosan and peptidoglycan (2005–2009)

Hemmer kreftutvikling

En forskergruppe ved Bioteknologisenteret i Oslo har lett etter nye måter å hemme kreftutvikling på. Gruppen har undersøkt om korte RNA molekyler kan brukes til å stanse eller hemme utvikling av kreft. Slike RNA molekyler, også kalt siRNA (short interfering RNA), finnes naturlig i cellen, og de siste årene er det oppdaget at disse har en viktig oppgave i å regulere gener.

Proteinet de studerer heter Tissue Factor (TF), et protein som kan sette i gang prosesser som leder til kreft. Forskerne håpet at siRNA molekylene skulle hemme produksjonen av dette proteinet, og dermed bidra til færre svulster. Gruppen injiserte kreftceller inn i halevenen på mus. Disse cellene vil normalt transporteres til lungene og utvikle svulster der.

Resultatene av forsøket viste at hypotesen var riktig. Cellene som var behandlet med siRNA ga færre svulster. Gruppen konkluderte med at det var mulig å hemme utviklingen av svulster ved å behandle med siRNA rettet mot TF. Effekten var imidlertid avhengig av mengden siRNA, og tidspunkt for siRNA behandling. De registrerte blant annet at for sen behandling ikke gav den samme positive effekten. Resultatene er publisert i et høyt ansett internasjonalt tidsskrift.

Prosjekttittel: RNA interference targeting Tissue Factor, a novel principle for cancer therapy

Prosjektleder: Hans Prydz

Prosjektdeltakere: Merethe Thune Wiiger

Prosjektperiode: 2005–2007



Foto: Scampix

Kreftforskning kan gi nye og bedre behandlingsformer

Vil hindre nye utbrudd av «Hitrasyken»

På 1980-tallet herjet bakterien *Vibrio salmonicida* oppdrettsanleggene på Vestlandet og gav opptil 100 prosent dødelighet på oppdrettslaksen. Resultatet var en lang rekke nedleggelse og konkurser i næringen. Sykdommen, som fikk tilnavnet «Hitrasyken», kom til slutt under kontroll ved bruk av store mengder antibiotika, men man visste fortsatt svært lite om denne bakterien og dens evne til å fremkalle dødelig sykdom hos fisk.

Senere studier har vist at bakterien har spesielle egenskaper. Den er blant annet spesielt tilpasningsdyktig til salt- og kulde.

For å få mer kunnskap om bakterien som gir Hitra-syke, har GNBIO finansiert et prosjekt som skal studere de molekylære mekanismene som gjør at bakterien kan fremkalle alvorlig sykdom hos fisk som laks, torsk og regnbueørret.

Prosjektet skal også se nærmere på bakteriens tilpasning til salt og lav temperatur. Resultatene fra prosjektet kan få betydelig kommersiell interesse og samtidig øke vår forståelse for grunnleggende mekanismer hos fiskepatogener.

Prosjekttittel: *Vibrio salmonicida*: A modell organism for the study of virulence, host specificity and adaption in fish

Prosjektleder: Arne Oskar Smalås, Nasjonalt senter for strukturbologi og Institutt for kjemi, Universitetet i Tromsø

Prosjektdeltakere: Inger Lin U. Ræder og Hege L. Pedersen

Prosjektperiode 2002–2007

Hva gjør en hudcelle til en hudcelle

All arveinformasjon ligger «tettpakket» i DNA-molekyler i hver eneste celle i kroppen vår. Hvordan kan en hudcelle vite at den er en hudcelle og ikke en muskelcelle, med de ulike egenskapene det medfører?

Selv om celler i kroppen har mange fellestrekk, er de også ulike på noen viktige områder. Det viser seg at i en hudcelle er genene som er viktig for at cellen skal få sin spesielle karakter litt mindre tettpakket enn gener som for eksempel ville gitt karakter til en muskelcelle. Det vil si de genene som er viktig i hudcellen er pakket litt «løsere» enn gener som ikke skal brukes. På den måten gjøres de nødvendige genene lettere tilgjengelig for cellens maskineri, som skal produsere de riktige byggsteinene for akkurat den bestemte celletypen. I moderne genforskning sier man at gener for ulike egenskaper er slått «av» og «på» i ulike typer celler.

En forskergruppe ved Universitetet i Oslo har sett nærmere på mekanismene rundt «pakkingen» av gener, og hva som gjør at gener slås av og på. Gruppen har brukt bananfluen (*Drosophila melanogaster*) og planterikets «bananflue», vårskrinneblomsten (*Arabidopsis thaliana*) som modellsystem.

Disse forskerne har funnet en rekke proteiner som antas å spille en sentral rolle i den overordnede kontrollen av utviklingen hos både planter og dyr. Disse proteinene, SET-domene proteiner, har i tillegg blitt analysert på tvers av arter for å kunne ytre noe mer generelt om genkontroll og DNA pakking i planter og dyr. En database for håndtering av informasjon om slike proteiner er blitt utviklet i samarbeid med Computational Biology Unit ved Universitetet i Bergen – en database med fremtidig potensiell kommersiell verdi. Resultatene fra prosjektet er publisert i internasjonale tidsskrifter.



Foto: Tor Midtbø

Professor Reidunn B. Aalen i drivhuset på Blindern

Prosjekttittel: Functional and bioinformatical analysis of the evolutionary conserved chromatin modulation of SET-domain proteins

Prosjektleder: Reidunn B. Aalen, Institutt for molekylær biovitenskap, Universitetet i Oslo.

Prosjektdeltakere: Tage Thorstensen, Marianne Stabell, Katharina R. Tufteland og Vibeke Alm

Prosjektperiode 2002–2006



Foto: Eksportutvalget for fisk.

Oppdrettsanlegg

Musemodeller for utvikling av nye legemidler



Foto: Ådne Kvammen

Mus er svært nyttige forsøksdyr i laboratoriet

Mus er viktige forsøksdyr i medisinsk forskning. De er pattedyr som oss, reproduserer temmelig raskt og er lette å ha i laboratoriet. I dag kan man lære mye om sykdommer hos

mennesket ved å se på sykdomsforløpet i mus. Man kan også studere hvordan ulike medisinske preparater fungerer i å behandle disse sykdommene.

Forskere ved Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo arbeider med å utvikle musemodeller for å studere ulike sykdommer og sykdomsforløp. De har utviklet flere varianter av såkalte transgene rapporteringsmus. Dette er mus som har fått satt inn et signalgen som kan gi nyttig informasjon om aktivitet i musens egne gener.

I dette prosjektet har gruppen satt inn et gen fra ildfluen. Genet avgir lys når det er aktivt. Lyseffekten gjør det enklere å studere dette genet, dets påvirkning av andre gener og dets påvirkning av legemidler under en gitt sykdomstilstand. For legemiddelindustrien er slike musemodeller et svært viktig verktøy i den prekliniske utviklingsfasen av nye legemidler.

Prosjekttittel: Development of reporter mice models for preclinical screening of drug

Prosjektleder: Rune Blomhoff, Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo

Prosjektdeltakere: Harald Hauglin

Prosjektperiode: 2002–2008

Kan hindre utvikling av antibiotikaresistens

Horisontal genoverføring er en form for naturlig transformasjon som foregår mellom bakterier. Det betyr at et gen kan overføres direkte fra en bakterie til en annen, med den konsekvensen at mottakeren får nye egenskaper.

Slik kan antibiotikaresistens lett spres i en bakteriekoloni. Å forstå mekanismene for denne genoverføringen er svært viktig med tanke på utvikling av både nye vaksiner og fremtidig bruk av antibiotika.

Ved Rikshospitalet har en gruppe forskere tatt tak i denne utfordringen. Prosjektet har produsert svært viktige resultater som kan være med på å hindre fremtidig ukontrollert spredning av sykdom og antibiotika resistens.

Prosjekttittel: Molecular mechanisms of natural transformation; impact of virulence on genome variability in the pneumococcus and the pathogenic *Neisseria*

Prosjektleder: Tone Tønjum, Mikrobiologisk institutt ved Universitetet i Oslo.

Prosjektdeltakere: Seetha Balasingham og Eivind Gjerde Knutsen

Prosjektperiode: 2002–2006



Realistisk fremstilling av bakterier

Actin dynamikk i vårskrinneblomst

Gener som er med på å styre mekanismer som foregår i celler er avgjørende for en plante eller et dyrs utvikling, men de kan også være essensielle i kommersiell sammenheng.

For eksempel hos planter vil slike regulerende gener kunne påvirke viktige egenskaper som pollinering, plantens morfologi og utseende. Avhengig av hva planten brukes til, enten den skal bære epler eller om den er en rose som skal snittes og selges, vil dette kunne påvirke avling og få økonomiske følger.

Actin, et protein som er svært viktig for cellens morfologi, er av stor betydning i denne sammenhengen. Ved NTNU arbeider en gruppe forskere med å forstå slike mekanismer bedre. De bruker vårskrinneblomst (*Arabidopsis*) som modellsystem og utvikler kunnskap om actin og genene som styrer actins dynamikk i celler.

Prosjekttittel: Molecular and functional studies of WAVE-like regulatory protein complex in *Arabidopsis thaliana*

Prosjektleder: Atle Bones, Institutt for biologi, NTNU.

Prosjektdeltakere: Martin Seem og Ola Ween

Prosjektperiode: 2005–2009



Vårskrinneblomst

Foto: Jan Wesenberg

Små organismer gir svar på store spørsmål

Ved SARS-senteret i Bergen har en forskergruppe gjort funn som radikalt endrer oppfatningen av menneskets stamtre. Hvem skulle trodd at en av våre nærmeste slektninger er et dyreplankton?

Forskergruppen i Bergen har i flere år studert utvikling og evolusjon hos chordater, den gruppen dyr som omfatter virveldyr som fugl, fisk, krypdyr og pattedyr. For å forstå utviklingen av virveldyr og virveldyrs fundamentale karakterer har de benyttet en enkel chordat, zooplanktonet *Oikopleura*, som modellsystem. *Oikopleura* er en ørliten organisme som lever i enorme mengder i havet. Den er lett å håndtere i laboratoriet



Foto: David Worble

Zooplanktonet *Oikopleura* er blitt en ny og viktig modellorganisme

og er den organismen med det minste genomet (mengden arvestoff) vi kjenner til. Dette gjør dyret til et ideelt modell-dyr for studier av virveldyr.

Blant chordatene har virveldyrene skilt seg ut ved å bli mer og mer komplekse organismer, slik som mennesket, som regnes som en av de «nylig oppståtte» artene. Andre grupper av chordater har utviklet seg i motsatt retning. De har blitt enklere og enklere, og mange av artene mangler i dag viktige gener for utvikling og generell organisering av DNA.

Forskerne har likevel funnet at arter som zooplanktonet *Oikopleura* er de nærmeste levende slektninger til oss vertebrater, noe som gir en radikal endring i den gjeldende oppfatning av stamtreet for dyreriket.

For mer informasjon: www.sars.no

Prosjekttittel: Developmental genomics of *Oikopleura*, a marine architect at invertebrate/vertebrate transition

Prosjektleder: Eric Thompson, Sars International Centre for Marine Molecular Biology

Prosjektdeltakere: Anne Mette Søviknes, Marianne Ganot Bjørndal, Rolf Edvardsen Thomas Clarke, Jeffrey Keen og Fabio Spada

Prosjektperiode: 2002–2006

Prosjektoversikt 2001–2008

Professor Sergey Zotchev, Institutt for Bioteknologi, NTNU.

- New antibiotics via rational genetic engineering of the nystatin biosynthetic genes (1.1.2002–31.7.2006)
- Novel biologically active molecules through a combined application of bioinformatics and genetic engineering (1.1.2005–30.6.2008)

Professor Arne O. Smalås, Det matematisk-naturvitenskapelig fakultet, Universitetet i Tromsø.

- *Vibrio salmonicida*: A modell organism for the study of virulence, host specificity and adaption in fish (1.2.2002–11.8.2006)

Professor Reidunn B. Aalen, Institutt for molekylær biovitenskap, Universitetet i Oslo.

- Functional and bioinformatical analysis of the evolutionary conserved chromatin modulation of SET-domain proteins (1.2.2002–31.12.2006)

Professor Il Eric Thompson, SARS International Centre for Marine Molecular Biology, Universitetet i Bergen.

- Developmental genomics of *Oikopleura*, a marine architect at invertebrate/vertebrate transition (1.6.2002–30.4.2006)

Professor Tone Tønjum, Mikrobiologisk institutt, Universitetet i Oslo.

- Molecular mechanisms of natural transformation; impact of virulence on genome variability in the pneumococcus and the pathogenic *Neisseria* (1.2.2002–29.1.2006)

Professor Berit Johansen, Institutt for biologi, NTNU.

- Oppklaring av molekylær mekanisme for proinflammatorisk fosfolipase A2 (1.2.2002–31.12.2007)
- Commercialism of novel antipsoriatic compounds (1.4.2005–31.3.2006)

Professor Rune Blomhoff, Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo.

- Development of reporter mice models for preclinical screening of drug (1.1.2005–31.3.2008)

Professor Vincent Eijsink, Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap, Universitetet for miljø- og biovitenskap.

- Characterization and exploration of microbial enzymes for processing of chitin, chitosan and peptidoglycan (1.1.2005–21.5.2009)

Professor Hans Prydz, Bioteknologisenteret, Universitetet i Oslo.

- RNA interference targeting Tissue Factor, a novel principle for cancer therapy (1.1.2005–31.12.2007)

Professor Svein Valla, Materialer og Kjemi, SINTEF.

- Enzyme evolution and advanced strain engineering in bioprocess development (1.1.2005–31.12.2008)

Professor Atle M. Bones, Institutt for biologi, NTNU.

- Molecular and functional studies of WAVE-like regulatory protein complex in *Arabidopsis thaliana* (1.1.2005–31.8.2009)

Professor Øystein Fodstad, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF RH.

- Selection and characterization of novel cancer-specific antibodies – utilization in diagnostic and therapeutic approaches (1.1.2005–31.12.2008)
- Tumor targeting antibodies in colorectal cancer (1.7.2007–30.6.2010)

Johanna Olweus, Rikshospitalet, Universitetet i Oslo.

- Exploring the T-cell receptor genome – the next generation cancer immunotherapeutics (1.10.2007–30.9.2010)

Professor Kjetil Taskén, Bioteknologisenteret, Universitetet i Oslo.


- Targeting of a PKA-AKAP 18d-phospholamban signalling complex in the heart as therapy for chronic heart failure (1.10.2007–30.9.2010)

Professor Simon Geir Møller, Det teknisk-naturvitenskapelig fakultet, Universitetet i Stavanger.

- Genetic engineering of the plastid genome for the efficient production of proteins of biotechnological importance (1.7.2007–31.12.2008)

Seniorforsker Aleksei Krasnov, Akvaforsk, Universitetet for miljø- og biovitenskap.

- Development of assays for diagnostics of viral diseases in farmed salmon: New tools for disease control based on host-pathogen interaction (1.1.2008–31.12.2009)



Publikasjonen kan bestilles på
www.forskningsradet.no/publikasjoner

Norges forskningsråd

Stensberggata 26
Postboks 2700 St. Hanshaugen
N0-0131 Oslo

Telefon: +47 22 03 70 00
Telefaks: +47 22 03 70 01
post@forskningsradet.no
www.forskningsradet.no

Utgiver:

© Norges forskningsråd
Grunnleggende næringsrettet
bioteknologi – GNBIO
www.forskningsradet.no/gnbio

September 2007
ISBN 978-82-12-02472-4 (trykk)
ISBN 978-82-12-02473-1 (pdf)

Opplag: 300
Trykk: Gan Grafisk AS
Design: Fete typer AS
Foto/ill. omslag: Pia Kupka Hansen,
Shutterstock, Scanpix